

Современные возможности терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза\*

Image

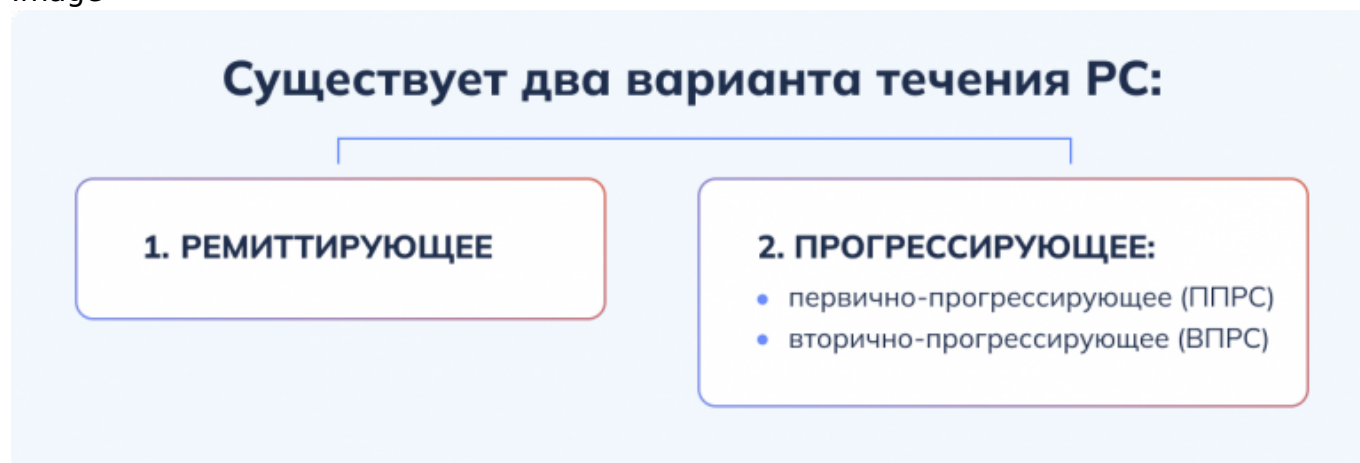


## Современные возможности терапии вторично-прогрессирующего рассеянного склероза

Рассеянный склероз — хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы. Прогрессирование рассеянного склероза сопровождается нарастанием неврологической симптоматики, которое оценивается по шкале инвалидизации EDSS.

[Скачать PDF \(31,2 Мб\)](#)

Image



При этом ВПРС характеризуется нарастанием симптоматики (не менее полугода) без чётких периодов улучшения или стабилизации процесса. Прогрессирование сопровождается обострениями, но может быть и без них<sup>1</sup>.

## Патофизиология рассеянного склероза

Существует несколько механизмов, которые приводят к прогрессированию РС:

- продолжительная активация клеток микроглии,
- нарушение структуры митохондрий аксонов,
- хронические повреждения, обусловленные окислительными процессами,

- демиелинизация с последующей утратой функционального равновесия,
- гипоксия в демиелинизированных аксонах вследствие дефицита энергии<sup>2-4</sup>.

В большинстве случаев активные воспалительные очаги обнаруживаются при ремиттирующем рассеянном склерозе (РС) и раннем ВПРС. На поздних стадиях последнего на фоне продолжающегося повреждения аксонов преобладают неактивные очаги<sup>5</sup>.

В отличие от РС и ППРС, при ВПРС чаще встречаются корковые и менингеальные очаги воспаления<sup>6,7</sup>, которые развиваются вне зависимости от активности воспаления в нервной ткани. Причём при прогрессирующем типе течения РС, в отличие от РС, наблюдается преимущественно диффузное поражение тканей головного мозга.

Клиническая картина РС и прогрессирующего РС различается, но патогенез имеет общие черты. Так, на ранних стадиях РС отмечается потеря аксонов, нарастающая с течением времени, что постепенно приводит к клиническим проявлениям ВПРС. Компенсаторные механизмы ЦНС истощаются, что постепенно приводит к развитию клиники ВПРС<sup>8</sup>.

По результатам недавно проведённого исследования установлено, что в 11-34% случаев прогрессирования наблюдался регресс инвалидизации после обострения в течение 5 лет РС<sup>9</sup>.

В течении рассеянного склероза (РС) всегда существует высокий риск перехода во вторично-прогрессирующий РС. Актуальной остаётся проблема поиска эффективной терапии, замедляющей прогрессирование ВПРС и тормозящей инвалидизацию. До последнего времени не было эффективных лекарственных препаратов, которые смогли бы оказать влияние на течение ВПРС.

Последние 20 лет в практической [неврологии появились препараты](#), которые снижают возможность появления активных воспалительных очагов в ЦНС, меняющих течение РС (ПИТРС) и обострений РС. Однако до недавнего времени не существовало лечения, замедляющего прогрессирование болезни и стимулирующего эндогенную регенерацию при прогрессировании РС<sup>10</sup>.

## **Виды и актуальные проблемы терапии РС**

Несмотря на применение различных подходов, терапия РС сопровождается серьёзными побочными явлениями и осложнениями. Но при назначении лекарственных препаратов требуется взвешенный подход, соотношение риска и пользы. Например, митоксантрон<sup>\*,34</sup> обладает кардиотоксическим действием и вызывает другие нежелательные явления.

Назначение пероральных и инъекционных ПИТРС ходячим пациентам без признаков обострений и признаков активности, подтверждённых МРТ, не тормозит прогрессирование инвалидизации<sup>13</sup>. В одном из последних исследований установлено, что даже при своевременном назначении ПИТРС (интерферон бета) у 1/3 больных развивается ВПРС<sup>14</sup>.

Поэтому уже много лет исследователи продолжают поиск маркеров —

иммунологических, радиологических, биохимических, позволивших бы вовремя диагностировать начало фазы вторичного прогрессирования РС<sup>15</sup>.

В какой-то момент таким образом было обнаружено, что при утяжелении заболевания и переходе РРС к прогрессирующему течению в сером веществе головного мозга фиксируется снижение скорости метаболизма глюкозы в суппленментарной и премоторной коре доминирующего полушария.

При прогрессировании РС компенсаторно развивается реорганизация коры и серого вещества мозга подкоркового серого вещества. Нарушение реорганизации коры и подкоркового серого вещества головного мозга, по мнению исследователей, может быть связано с появлением атрофии таламусов и других подкорковых структур<sup>16</sup>. Но надёжных маркеров, подтверждающих вторичное прогрессирование РС, до сих пор не было найдено.

## Поиск современных методов лечения

В качестве перспективы в лечении прогрессирующего РС можно рассматривать сипонимод – современный препарат с нейропротективным и противовоспалительным действием.

**Сипонимод\*** — селективный модулятор специфических подтипов сфингозин-1-фосфатных рецепторов (S1P), доказавший эффективность в сравнении с плацебо. Чтобы понять и доказать его эффективность, было проведено исследование в популяции пациентов с ВПРС<sup>23</sup>.

Механизм действия препарата отличается от финголимода, действующий как агонист четырёх из пяти S1P-рецепторов<sup>17</sup>. Так, сипонимод — мощный избирательный агонист 1-го и 5-го типов рецепторов. При этом для перехода в активную форму не нуждается в фосфорилировании *in vivo*.

Молекулы сипонимода связываются с S1P-рецепторами первого типа в лимфоузлах *in vivo*, что нарушает перемещение лимфоцитов из лимфоузлов в кровеносное русло<sup>18</sup>. В результате сипонимод уменьшает аутоиммунную воспалительную реакцию в тканях мозга путём снижения количества активных лимфоцитов и предотвращения их проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Одновременно с этим сипонимод проходит через ГЭБ, связывается с S1P-рецепторами 1-го типа на астроцитах, S1P-рецепторами 5-го типа на олигодендроцитах<sup>19</sup> и стимулирует активность микроглии. Доказано, что такая стимуляция оказывает нейропротективное действие на животных моделях РС<sup>20</sup>.

Что касается фармакокинетики препарата, период полувыведения сипонимода составляет 30 ч., в отличие от финголимода, у которого период полувыведения 200 ч., поэтому его эффекты, в том числе побочные, после отмены заканчиваются раньше.

Сипонимод оказывает терапевтическое действие, не вызывая побочных эффектов, связанных с влиянием S1P-рецепторов 3-го типа (артериальная гипертензия вследствие повышения сосудистого тонуса). Признаки хронотропного действия

(брадикардия, нарушение сердечной проводимости) нивелируются благодаря тщательному подбору дозы препарата, о чём свидетельствуют результаты исследования с подбором доз<sup>21</sup>. Идентичные данные получены после пропуска приёма сипонимода или перерыва в терапии<sup>22</sup>. Сипонимод рекомендован для монотерапии при приёме per os 1 раз в день.

В группе больных РС, получавших сипонимод, в сравнении с группой плацебо, отмечено:

- уменьшение риска 3 мес. ППИ на 21%,
- отсутствие существенного влияния на ухудшение показателей ходьбы в 20% по 25-WFT,
- Меньший объём активных очагов на T2-ВИ на 12-й и 24-й мес. Исследования по сравнению с группой плацебо (на 613 и 778 мл соответственно,  $p=0,0001$ ),
- уменьшение риска ППИ за 6 месяцев на 26%,
- снижение СЧО на 55%,
- замедление темпа атрофии головного мозга (на 12-м и 24-м мес. – 0,15%,  $p=0,0002$ ),
- снижение количества контрастного вещества T1-очагов в головном мозге на МРТ (у 89% и 67% пациентов соответственно). Оценка результатов была представлена L.Karpos и соавт<sup>24</sup>.

Установлено, что сипонимод не оказывает существенного влияния на итоговые данные 25-FWT, что может объясняться относительной нестабильностью показателей теста, невысоким ресурсом для стабилизации или улучшения функции нижних конечностей при прогрессировании РС. Требуется более длительное время для наблюдения за медикаментозным улучшением, чем предусматривает исследование<sup>25</sup>.

- Частотность НЯ при приёме плацебо — 82%, сипонимода — 89%, чаще в виде артериальной гипертензии и побочных эффектов, связанных с нарушением функции печени (повышение уровня печёночных ферментов, билирубина).
- Количество пациентов с инфекционными заболеваниями в двух группах было соизмеримо. При приёме сипонимода чаще отмечались инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Количество герпетических инфекций и инфекций, вызванных вирусом варицелла-зостер, было несущественным в обеих группах.
- Отсутствие повышенного риска развития злокачественных новообразований.

Основанием для подтверждения диагноза ВПРС была прогрессирующая инвалидизация на протяжении не менее 6 месяцев при отсутствии обострений или независимо от них. С целью снижения риска побочных эффектов (брадикардия) подбор дозы сипонимода проводился на протяжении 6 дней. В дальнейшем пациенты получали на протяжении всего исследования:

**В дальнейшем пациенты получали на протяжении всего исследования:**

сипонимод в дозе 2 мг/сут

плацебо

2/3 пациентов

1/3 пациентов

Базовая часть исследования EXPAND составляла 3 года, а с периодом продолжения лечения – 7 лет. МРТ головного мозга проводилось в начале исследования, затем – ежегодно. Анализ данных МРТ проводился централизованно независимыми нейрорадиологами, которые не имели доступа к клиническим данным<sup>24</sup>.

Изучение безопасности, регистрация НЯ должны проводиться не только в период исследования, но и на всём протяжении применения любого ПИТРС на практике<sup>26</sup>. Это позволит разработать эффективный алгоритм действий, предупреждающий возможные риски при терапии ПИТРС в долгосрочной перспективе.

Так, сипонимод снижает количество циркулирующих лимфоцитов, а также обладает высокой степенью комплиментарности к S1P-рецепторам 1-го и 5-го типов. Эти рецепторы принимают активное участие в нейровоспалении в ЦНС, индуцируют нейродегенерацию при РС и расположены на микроглии, астроцитах, олигодендроцитах. Вероятно, что снижение прогрессирования инвалидизации и нейропротективный эффект сипонимода связаны с его центральным эффектом при стимуляции S1P-рецепторов 5-го типа, находящихся на клетках глии<sup>27</sup>.

У большей части больных РС имеются выраженные когнитивные нарушения<sup>[28]</sup>, которые, как указывалось ранее<sup>[29]</sup>, очевидно связаны с очаговыми поражениями, расположенными в белом веществе головного мозга.

При дополнительном изучении итогов исследования EXPAND выявлено положительное влияние сипонимода на когнитивные функции. Особенно значимые изменения отмечены у пациентов, принимавших препарат на ранней стадии заболевания. Эти положительные изменения замечены в период основного курса, а также в продолженном наблюдении<sup>30</sup>.

## Заключение

На основании изложенной информации можно сделать вывод, что терапия на раннем этапе ВПРС с обострениями<sup>31</sup> улучшает прогноз заболевания и уменьшает вероятность прогрессирования инвалидизации. Это соответствует выводам EXPAND, в которых зафиксирована меньшая результативность сипонимода при увеличении возраста больных, продолжительности болезни, инвалидизации при начале терапии и снижении активности процесса<sup>24</sup>. При этом оценка состояния по EDSS для подтверждения прогрессирования инвалидизации должна проводиться регулярно.

**Диагноз ВПРС следует устанавливать на ранних стадиях заболевания для раннего назначения препаратов с доказанной эффективностью. При прогрессировании РС особое внимание необходимо уделять активированию нейропротекторных механизмов, способствующих ремиелинизации, контролю за интратекальным воспалением, улучшению метаболизма клеток мозга<sup>32</sup>.**

При развитии ВПРС у больных РС отмечается стабильное увеличение балла EDSS вне обострений, что является сигналом для смены терапии ПИТРС в срок от полугода с начала прогрессирования<sup>33</sup>.

## Список литературы

\*ОХЛП и ЛВ препарата Сипонимод ЛП-004355 из Единого реестра медицинских изделий Евразийского экономического союза на портале ЕАЭС доступны по ссылке: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/Pages/MedicalProductDetails.aspx> , дата доступа 12.08.2025 и на сайте «Новартис в России»: <https://www.novartis.com/about/products>. Дата доступа 12.08.2025

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. Москва: Здоровье человека; 2015. 448 с. [Gusev E.I., Boiko A.N., Stolyarov I.D. Rasseyannyi skleroz [Multiple sclerosis]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2015. 448 p.]

2. Lassmann H., van Horssen J., Mahad D.H. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2012 Nov 5;8(11):647-56. doi: 10.1038/nrneurol.2012.168. Epub 2012 Sep 25.
3. Mahad D.H., Trapp B.D., Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2): 183-93. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X.
4. Trapp B.D., Stys P.K. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2009 Mar; 8(3):280-91. doi: 10.1016/S1474-4422(09) 70043-2.
5. Frischer J.M., Weigand S.D., Guo Y., et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol.* 2015 Nov;78(5):710-21. doi: 10.1002/ana.24497. Epub 2015 Aug 24.
6. Magliozzi R., Howell O., Vora A., et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain.* 2007 Apr;130(Pt 4):1089-104.
7. Reynolds R., Roncaroli F., Nicholas R., et al. The neuropathological basis of clinical progression in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2011 Aug;122(2):155-70. doi: 10.1007/s00401-011-0840-0. Epub 2011 May 28.
8. Hauser S.L., Oksenberg J.R. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron.* 2006 Oct 5;52(1): 61-76.
9. Kalincik T., Cutter G., Spelman T., et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Nov;138(Pt 11):3287-98. doi: 10.1093/brain/awv258. Epub 2015 Sep 10.
10. Thompson A.J. Challenge of progressive multiple sclerosis therapy. *Curr Opin Neurol.* 2017 Jun;30(3):237-240. doi: 10.1097/WCO. 0000000000000453.
11. Marrie R.A., Montalban X. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Two guidelines (almost) passing in the night. *Mult Scler.* 2018 Apr;24(5):558-562. doi: 10.1177/1352458518767323.
12. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117(2):92-106. [Boiko A.N., Gusev E.I. Modern algorithms for diagnosis and treatment of multiple sclerosis based on individual assessment of the patient's condition. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(2): 92-106. (InRuss.)].
13. Kappos L., Weinshenker B., Pozzilli C., et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology.* 2004 Nov 23;63(10):1779-87.
14. Rio J., Rovira A., Tintore M., et al. Disability progression markers over 6–12 years in interferon- $\beta$ -treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2018 Mar;24(3):322-330. doi: 10.1177/1352458517698052. Epub 2017 Mar 13.
15. Захарова М.Н., редактор. Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения: практическое руководство для врачей. Москва: Медиа Менте; 2018. 240 с. [Zakharova M.N., editor. *Rasseyannyi skleroz: voprosy diagnostiki i lecheniya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Multiple sclerosis: diagnosis and treatment: a practical guide for doctors]. Moscow: Media Mente; 2018. 240 p.]
16. Ильвес А.Г., Прахова Л.Н., Катаева Г.В., Петров А.М. Клинико-радиологические (ПЭТ и МРТ) корреляции у больных рассеянным склерозом разной тяжести. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2006;106(3):81-6. [Il'ves A.G., Prakhova L.N., Kataeva G.V., Petrov A.M. Clinical and radiological (PET and MRI) correlations in patients with multiple sclerosis of different severity. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova.* 2006;106(3):81-6. (InRuss.)].

17. Столяров И.Д., Петров А.М., Ивашкова Е.В. и др. Инновационный механизм действия препарата финголимод при рассеянном склерозе. Русский медицинский журнал. 2011;(29):1812-5. [Stolyarov I.D., Petrov A.M., Ivashkova E.V., et al. Innovative mechanism of action of fingolimod in multiple sclerosis. Russkii meditsinskii zhurnal. 2011;(29):1812-5. (InRuss.)].
18. Pan S., Gray N.S., Gao W., et al. Discovery of BAF312 (S1Ponimod), a potent and selective S1P receptor modulator. ACS Med Chem Lett. 2013 Mar 14;4(3):333-337.
19. Gergely P., Nuesslein-Hildesheim B., Guerini D., et al. The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. Br J Pharmacol. 2012 Nov;167(5):1035-1047.
20. Gentile A., Musella A., Bullitta S., et al. S1Ponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. J Neuroinflammation. 2016 Aug 26;13(1):207. doi: 10.1186/s12974-016-0686-4.
21. Legangneux E., Gardin A., Johns D. Dose titration of BAF312 attenuates the initial heart rate reducing effect in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013 Mar;75(3):831-41. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04400.x
22. Legangneux E., Shakeri-Nejad K., Aslanis V., et al. Cardiac Effects of S1Ponimod (BAF312) Re-initiation After Variable Periods of Drug Discontinuation in Healthy Subjects. Clin Ther. 2016 Mar;38(3):631-45.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.021
23. Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В., Никифорова И.Г. Небиологические лекарственные средства сложного химического строения и их аналоги в патогенетической терапии рассеянного склероза: вопросы эффективности и безопасности при клиническом использовании. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):75-9. [Stolyarov I.D., Petrov A.M., Votintseva M.V., Nikiforova I.G. Non-biological complex drugs and their analogues in the pathogenetic therapy of multiple sclerosis: Issues of efficacy and safety in clinical use. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;7(1):75-9. (InRuss.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-75-79
24. Kappos L., Bar-Or A., Bruce A. et al. S1Ponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
25. Giovannoni G., Cutter G., Sormani M., et al. Is multiple sclerosis a length-dependent central axonopathy? The case for therapeutic lag and the asynchronous progressive MS hypotheses. Mult Scler Relat Disord. 2017 Feb;12:70-78. doi: 10.1016/j.msard.2017.01.007.
26. Столяров И.Д., Петров А.М., Вотинцева М.В., Ивашкова Е.В. Безопасность иммуносупрессорных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Нервные болезни. 2018;(3):16-21. [Stolyarov I.D., Petrov A.M., Votintseva M.V., Ivashkova E.V. Safety of immunosuppressive drugs that alter the course of multiple sclerosis. Nervnye bolezni. 2018;(3): 16-21. (In Russ.)].
27. Behrangi N., Fischbach F., Kipp M. Mechanism of S1Ponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. Cells. 2019 Jan 7;8(1). pii: E24. doi: 10.3390/cells8010024.
28. Planche V., Gibelin M., Cregut D., et al. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2016 Feb;23(2):282-9. doi: 10.1111/ene.12715
29. Вотинцева М.В., Минеев К.К., Петров А.М. и др. Связь когнитивных нарушений с локализацией очагов поражения белого вещества головного мозга у больных рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014;114(2):57-60. [Votintseva M.V., Mineev K.K., Petrov A.M., et al. Connection of

cognitive disorders with localization of lesions of the white matter of the brain in patients with multiple sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2014; 114(2):57-60. (InRuss.)].

30. Benedict R., Fox R., Tomic D., et al. Effect of S1Ponimod on Cognition in Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis (SPMS): Phase 3 EXPAND Study Subgroup Analysis. Poster presentation. 2019 American Academy of Neurology Annual Meeting.
31. Ontaneda D., Thompson A.J., Fox R.J., Cohen J.A. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. Lancet. 2017 Apr 1; 389(10076):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31320-4. Epub 2016 Nov 24.
32. Lassmann H. Targets of therapy in progressive MS. Mult Scler. 2017 Oct;23(12):1593-1599. doi: 10.1177/1352458517729455
33. Проект клинических рекомендаций «Рассеянный склероз». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024 год.  
<https://mapcms.ru/upload/iblock/dea/vot77sug7szhpsogjb55w6l5hqn8oghw.pdf> Дата доступа: 5 августа 2024 года.

Сайт предназначен для сотрудников здравоохранения.  
Информация предназначена для граждан Российской Федерации. Не является медицинским заключением или постановкой диагноза. Обратитесь к лечащему врачу. Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ. Материал подготовлен ООО «Новартис Фарма»

11509738/SIP/DIG/09.2025/0

## **Вам также может быть интересно:**



---

Статья

5 минут

**Новейшие клинические рекомендации по рассеянному склерозу**

Статья  
- 07 июл 2025

5 минут

**Новейшие клинические рекомендации по рассеянному склерозу**

[See more details](#)

Hide details



---

Статья

15 минут

**Сравнение медико-социальных характеристики качества жизни пациентов с прогрессирующим РС и диагностированным ВПРС\***

Статья  
- 23 июн 2025

15 минут

**Сравнение медико-социальных характеристики качества жизни пациентов с прогрессирующим РС и диагностированным ВПРС\***

[See more details](#)

Hide details

---

## Теги

- Неврология

---

## Source URL:

<https://pro.novartis.ru/therapeutical-areas/neurology/multiple-sclerosis/articles/treatment>