

Препараты на основе моноклональных антител: настоящее и будущее в лечении рассеянного склероза (по материалам 32-го Конгресса Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза – ECTRIMS)

М.В. Вотинцева, А.М. Петров, И.Д. Столяров

ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия

Создание новых высокоэффективных препаратов с приемлемым профилем безопасности, направленных на терапию рассеянного склероза (РС), – одна из наиболее важных проблем современной неврологии. Активно продолжающиеся исследования патогенеза РС и клинические испытания новых методов лечения позволили в последние годы регуляторным органам многих стран одобрить применение препаратов, созданных на основе моноклональных антител. Препаратам натализумаб, алемтузумаб, даклизумаб, окрелизумаб, ритуксимаб, опицинумаб, офатумумаб было уделено значительное внимание на 32-м Конгрессе Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза. В настоящей публикации представлен обзор основных результатов работы конгресса. Отмечается, что наиболее важной целью применения современных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), является замедление развития инвалидизации при РС с перспективой полной остановки прогрессирующего процесса. Тщательного анализа требуют долговременные эффекты ПИТРС и алгоритмы переключения как с первой линии терапии РС на вторую, так и последующего переключения на другие схемы.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, моноклональные антитела, клинические исследования.*

Для цитирования: Вотинцева М.В., Петров А.М., Столяров И.Д. Препараты на основе моноклональных антител: настоящее и будущее в лечении рассеянного склероза (по материалам 32-го Конгресса Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза – ECTRIMS). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 88–93.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.12

Monoclonal antibodies: present and future in the treatment of multiple sclerosis

(Based on the Proceedings of the 32nd Congress of the European Committee for
Treatment and Research in Multiple Sclerosis – ECTRIMS)

Marina V. Votintseva, Andrey M. Petrov, Igor' D. Stolyarov

N.P. Bekhtereva Human Brain Institute of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

The development of new highly effective medications with acceptable safety profile targeted at the treatment of multiple sclerosis (MS) is one of the most important problems of modern neurology. In recent years, MS pathogenesis studies and clinical trials of new treatments enabled regulatory authorities of many countries to approve the use of monoclonal antibody pharmaceuticals. At the 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), special consideration was given to natalizumab, alemtuzumab, daclizumab, ocrelizumab, rituximab, opicinumab, and ofatumumab. This publication provides an overview of the main results of the Congress. It was noted that decrease of disability rate in MS patients with a view to completely stopping disease progression is the most important objective of the use of the modern medications modifying MS course (MMMSC). Careful analysis is required to assess the long-term effects of the MMMSC and switching algorithms from the first line of MS therapy to the second one, as well as subsequent switching to the other regimens.

Keywords: *multiple sclerosis, monoclonal antibodies, clinical studies.*

For citation: Votintseva M.V., Petrov A.M., Stolyarov I.D. [Monoclonal Antibodies: Present and Future in the Treatment of Multiple Sclerosis (Based on the Proceedings of the 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis –ECTRIMS)]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(2): 88–93. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.12

С 14 по 17 сентября 2016 г. в Лондоне (Великобритания) прошел 32-й конгресс Европейского комитета по лечению и исследованию рассеянного склероза (ECTRIMS). Представленные на конгрессе сообщения охватили широкий спектр проблем эпидемиологии, патоморфологии, генетики, иммунологии, нейровизуализации, новых методов диагностики и лечения рассеянного склероза (РС).

Активно продолжающиеся исследования патогенеза РС и клинические испытания новых методов лечения (особенно препаратов, изменяющих течение РС, – ПИТРС) позволили в последние годы регуляторным органам многих стран, в т.ч. РФ, одобрить применение лекарственных средств на основе моноклональных антител. Этим препаратам было уделено значительное внимание в выступлениях участников конгресса [1, 2].

Натализумаб – препарат из группы моноклональных антител, доказавший эффективность при РС в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ремиттирующим РС (РРС) при сравнении с препаратами первой линии. Препарат активно используется в широкой клинической практике в США, Европейском Союзе (ЕС), России.

Натализумаб является гуманизированным моноклональным антителом к молекуле α 4-интегрина. Препарат резко снижает активность адгезии клеток, блокируя соответствующую молекулу адгезии на иммуноците и снижая способность клеток проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что приводит к подавлению трансмиграции иммунных клеток через ГЭБ в ткань мозга, снижению активности воспаления в мозге, модуляции активности иммунных клеток. [3]

Исследования III фазы продемонстрировали высокую эффективность лечения натализумабом пациентов с РРС (исследование SENTINEL). Частота обострений после одного года лечения снижалась на 68% по сравнению с плацебо, а риск прогрессирования заболевания снижался на 42% в течение двух лет. Количество новых очагов, визуализируемых на T2-взвешенных изображениях МРТ, снижалось на 83%, а новых очагов, накапливающих гадолиний, – на 92% за 2 года лечения [4, 5].

Одним из серьезных побочных эффектов лечения натализумабом является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). К основным факторам риска развития ПМЛ относятся: применение иммуносупрессивной терапии в анамнезе, наличие JCV-антител, длительность терапии натализумабом более двух лет (> 24 инфузий препарата). Для оптимизации программы управления рисками значительное внимание на конгрессе уделялось изучению этого осложнения терапии.

L. Prosperini с соавт. (Италия) в своем исследовании решили оценить потенциальные предикторы раннего начала ПМЛ (так называемая *ПМЛ, диагностированная раньше 24 инфузий натализумаба*). Исследователи объединили ли-

тературные данные о пациентах, у которых развилась ПМЛ, вызванная введением натализумаба, с данными центра РС Монтикьяри – опорной площадки в Италии для изучения ПМЛ, связанной с натализумабом. Различия в демографических и клинических особенностях затем были исследованы в соответствии со сроками постановки диагноза ПМЛ (до или после 24-й инфузии).

Авторы исследования обнаружили обратную корреляцию между возрастом в момент начала лечения натализумабом и количеством инфузий на момент постановки диагноза ПМЛ и предположили, что «иммунологическое старение» может влиять на риск развития ПМЛ не только при приеме пероральных препаратов, но и у больных, получающих натализумаб. Поэтому, по мнению исследователей, современные рекомендации для минимизации риска развития ПМЛ у JCV-положительных пациентов должны быть пересмотрены для включения в них более частого МРТ-контроля уже после 12-й инфузии для старших возрастов при лечении натализумабом.

В докладе L. Ramió-Torrentà с соавт. (Испания) были описаны два клинических случая ПМЛ, диагностированных и пролеченных в их клинике. Лечение пациентов цидофовиром и маравироком дало хороший результат, но авторы подчеркнули, что данных для разработки наилучшего лечебного комплекса для пациентов с ПМЛ пока недостаточно.

W. Lusher с соавт. (Великобритания) в своем исследовании определяли, когда появляется сероконверсия к вирусу JCV (до или после начала терапии натализумабом) и влияет ли наличие в сыворотке крови высоких титров анти-JCV антител у больных РС на решение начать или продолжить терапию натализумабом. Был проведен анализ результатов тестов на JCV-антитела и последующей терапии пациентов с РС, проходивших лечение в Манчестерском центре нейронаук (Великобритания). Исследование показало, что большинство пациентов продолжили терапию натализумабом, несмотря на сероконверсию или высокий титр антител к JCV; был сделан вывод, что польза от лечения натализумабом перевешивает потенциальный риск развития ПМЛ – это соответствует подходам к данной проблеме в ряде стран ЕС.

Правильный план ведения пациентов, находящихся на терапии натализумабом, позволяет минимизировать риски, связанные с развитием нежелательных явлений, и включает не только неврологический осмотр перед каждой инфузией, но и проведение клинического и биохимического исследований крови не реже 1 раза в 3 месяца, ежегодный анализ на антитела к ВИЧ, маркеры гепатита, исследование на антитела к натализумабу (через полгода после начала терапии при ее неэффективности или при увеличении развития реакций гиперчувствительности), выполнение МРТ головного мозга (в т.ч. ежеквартальное обследование пациентов после 2 лет терапии), исследование сыворотки крови на антитела к JCV (у серонегативных пациентов каждые полгода), проведение иммунологического обследования ликвора при подозрении на ПМЛ [6].

Алемтузумаб – представляет собой генно-инженерные гуманизированные моноклональные антитела класса IgG1 каппа, специфически связывающиеся с гликопротеином CD52, экспрессирующимся на поверхности зрелых лимфоцитов и моноцитов. Препарат зарегистрирован в США, ЕС, России. Основным механизмом действия является деплеция лимфоцитов в периферической крови. В дальнейшем происходит образование новой популяции лимфоцитов из клеток-предшественников в костном мозге. Реконституция иммунной системы приводит к снижению аутоагрессии при РС.

Алемтузумаб вызывает лизис лимфоцитов за счет взаимодействия с антигеном CD52, который не подвержен модуляции и экспрессируется на поверхности всех В- и Т-лимфоцитов, а также моноцитов, тимоцитов, макрофагов. Лизис лимфоцитов, опосредованный антителами, обусловлен фиксацией комплемента и антитело-зависимым клеточным цитотоксическим эффектом. Данный антиген обнаружен на поверхности незначительной части (менее 5%) гранулоцитов и отсутствует на эритроцитах и тромбоцитах [3].

В двух основных рандомизированных клинических исследованиях III фазы – CARE-MS I и CARE-MS II – алемтузумаб сравнивался с высокодозным интерфероном (ИФН) бета-1а 44 мкг для подкожного введения. В исследовании CARE-MS I принимали участие больные, которые ранее не получали лечения; в исследовании CARE-MS II участвовали пациенты, у которых заболевание рецидивировало после предыдущей терапии.

Алемтузумаб показал более выраженный эффект по сравнению с высокодозным интерфероном бета-1а 44 мкг – снижение среднегодовой частоты обострений на 54,9% и 49,4% в двух исследованиях. Замедление подтвержденного прогрессирования инвалидизации отмечено у пациентов с неоптимальным ответом на ПИТРС первой линии (снижение на 42% по сравнению с интерфероном бета-1а 44 мкг), но не достигло достоверного отличия от пациентов с менее активным РС, не получавших ПИТРС ранее. В обоих исследованиях достоверно снижалось количество активных и новых очагов на МРТ. Клинический эффект после двух курсов алемтузумаба наблюдался очень долго: обследование пациентов через 5 лет показало, что вероятность развития обострений у пациентов, получавших алемтузумаб, ниже на 69%, чем у получавших интерферон бета-1а.

Среди нежелательных побочных эффектов в первую очередь отмечается повышение риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (18–25% от всех пролеченных пациентов), несколько случаев идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (1–3%), а также инфузионные реакции, инфекционные осложнения и нефропатии [3].

Специалисты из Испании (B. Rodríguez-Acevedo и соавт.) представили анализ ретроспективной обработки данных исследования SCALA по включению пациентов, в т.ч. с прогрессирующими типами течения РС, в клинические исследования с применением алемтузумаба. Подчеркнуто, что для оптимизации терапии требуется тщательный предварительный отбор пациентов, которым показано назначение данного препарата.

В 2016 г. Европейским советом экспертов по РС (с участием специалистов из России) были разработаны практические рекомендации для использования препарата в условиях

реальной клинической практики с учетом рисков, связанных с применением алемтузумаба [7]. Основным эффектом **даклизумаба** (гуманизированное моноклональное антитело к антигенам CD25) при РС связан с повышением продукции естественных киллеров (CD56 клетки), которые обладают мощным иммунорегуляторным действием и подавляют пролиферацию аутоагрессивных CD4+ лимфоцитов. Блокада подавляет в первую очередь аутоиммунные реакции, сохраняя ответ на инфекционные агенты [3]. Препарат зарегистрирован в США и ЕС.

Результаты клинических исследований у пациентов с РРС (DECIDE) показали достоверное снижение среднегодовой частоты обострений на 45% по сравнению с низкодозным бета-интерфероном-1а, повышение на 41% количества пациентов без обострений, замедление прогрессирования инвалидизации на 27%. Также достоверно в меньшей степени нарастала атрофия мозга, что свидетельствует о замедлении нейродегенеративного процесса.

L. Karros с соавт. (Швейцария) в своем сообщении представили исследование EXTEND – продолжающееся открытое расширенное исследование DECIDE для оценки долгосрочной безопасности и эффективности лечения РРС высокодозным даклизумабом (DAC HYP).

В анализ безопасности включались пациенты, получавшие DAC HYP 150 мг подкожно каждые 4 нед в срок до 5 лет, которые завершили исследование DECIDE и были включены в исследование EXTEND. Суммарно включены 1203 пациента, в т.ч.: 597 больных получали внутримышечно интерферон (ИФН) бета-1а в исследовании DECIDE и переключились на препарат DAC HYP в исследовании EXTEND (IFN/DAC); 606 больных получили DAC HYP в исследовании DECIDE и продолжили то же лечение в EXTEND (DAC/DAC).

В годовом исчислении частота рецидивов уменьшилась с 0,317 до 0,152 после переключения с ИФН бета-1а на даклизумаб, а группа пациентов, получавших DAC HYP, продемонстрировала снижение на 21% относительного риска прогрессирования нетрудоспособности.

Профиль безопасности DAC HYP в исследовании EXTEND согласуется с результатами исследования DECIDE. Длительное лечение с использованием DAC HYP снижает частоту рецидивов и прогрессирование нетрудоспособности по сравнению с ранним началом лечения интерфероном бета-1а.

Неоптимальный ответ на лечение препаратами первой линии встречается более чем у четверти пациентов с РРС, несмотря на увеличение арсенала ПИТРС. Рост активности заболевания на ранних этапах лечения ПИТРС сопровождается быстрым прогрессированием инвалидизации и увеличением частоты обострений, что наряду с побочными эффектами лечения является причиной для переключения терапии.

Окрелизумаб – препарат гуманизированных моноклональных антител, селективно воздействующих на CD20-позитивные В-клетки, которые предположительно играют ключевую роль в поражении миелиновой оболочки и аксонов нервных клеток. Согласно данным доклинических исследований, окрелизумаб связывается с поверхностными белками CD20, экспрессируемыми на определенных В-клетках, за исключением стволовых и плазматических

клеток, что позволяет сохранять важные функции иммунной системы [3].

В клинических исследованиях II фазы было показано существенное снижение активности патологического процесса по данным МРТ (на 89–96%) и снижение среднегодовой частоты обострений на 70–80% (в зависимости от дозировки).

ОкРЕЛИЗУМАБ продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с интерфероном бета-1а в двух идентичных рандомизированных двойных слепых исследованиях III фазы (OPERA I, OPERA II) у больных с РС.

О структуре и ходе исследований CHORDS (США и Канада; NCT02637856) и MA30005 (Европа) – двух проспективных многоцентровых открытых исследованиях эффективности и безопасности окРЕЛИЗУМАБА у пациентов с РС, которые имели неоптимальный ответ на адекватный курс ПИТРС, – рассказал в своем докладе R. Vermel с соавт. (США). Эти исследования, начатые в 2016 г., предоставят информацию об эффективности и безопасности применения окРЕЛИЗУМАБА у пациентов с неоптимальным ответом на ПИТРС.

В настоящее время также исследуется эффективность применения окРЕЛИЗУМАБА при первично-прогрессирующем типе течения РС.

Ритуксимаб – моноклональное антитело к рецепторам CD20+. Трансмембранный антиген CD20 регулирует все стадии созревания В-лимфоцитов, начиная с ранних стадий, а также функционирует как регулятор транспорта ионов кальция через клеточную мембрану. Ритуксимаб вызывает деплецию пре-В-клеток и зрелых В-лимфоцитов, не разрушая плазматические клетки и клетки-предшественники в костном мозге. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплементзависимую цитотоксичность и антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность. Препарат первоначально был разработан для лечения В-клеточной лимфомы и ревматоидного артрита [3].

Данные о применении ритуксимаба в Швеции прозвучали в сообщении I. Boström с соавт. В этой стране он применяется для лечения РС в случае неэффективности лечения обычными иммуномодуляторами (ПИТРС). Со временем использование расширилось до включения пациентов, не принимавших какие-либо препараты. На 1 июля 2016 г. более 2500 пациентов были пролечены ритуксимабом, что составляет 27% всех пациентов на лечении ПИТРС в Швеции и делает его наиболее часто используемым препаратом. Есть лишь несколько контролируемых исследований по использованию ритуксимаба при РС; при этом многие врачи считают препарат безопасным. В больнице Университета Упсала весной 2016 г. зафиксировано два случая серьезных осложнения (печеночная недостаточность и перитонит), что привело к систематическому поиску побочных эффектов. Все пациенты с РС были тщательно проанализированы на предмет побочных эффектов, использованы истории болезней и шведский национальный регистр пациентов РС (более 17 500 пациентов с РС).

Сорок пациентов (21 женщина, 19 мужчин) из графства Упсалы получали ритуксимаб (всего 14% из пролеченных больных в соответствии с регистром). Результаты анализа

всех данных показали, что причинно-следственная связь между неблагоприятными событиями и использованием ритуксимаба не может быть доказана.

Опицинумаб (Opicinumab, ВПВ033), человеческое моноклональное антитело, было создано методами генной инженерии, чтобы добиться эффекторной функции и блокировать LINGO-1, ЦНС-специфический негативный регулятор миелинизации и регенерации аксонов. Опицинумаб показал эффективность и хорошую переносимость в доклинических моделях I фазы исследований и в фазе IIa RENEW-исследования, продемонстрирована возможность существенной ремиелинизации у пациентов с первым эпизодом острого неврита зрительного нерва [3].

D. Cadavid с соавт. и S. Freeman с соавт. от имени участников исследования представили в своих докладах материалы о триале SYNERGY (NCT01864148) – недавно завершеном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, целью которого было оценить эффективность опицинумаба по сравнению с плацебо у пациентов с рецидивирующим РС, активным по сравнению с предыдущим годом, с одновременным использованием внутримышечного ИФНбета-1а. Пациенты с активными по сравнению с предыдущим годом РС или вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) были рандомизированы на внутривенное введение 3, 10, 30 или 100 мг/кг опицинумаба или плацебо каждые 4 нед (всего 19 доз) с одновременным введением внутримышечно ИФН бета-1а 30 мкг один раз в неделю в течение 72–84 нед для лечения воспалительного компонента заболевания.

Результаты SYNERGY определяют потенциальную эффективность опицинумаба для снижения тяжести уже существующей инвалидизации и/или предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания у пациентов с рецидивирующим РС за счет усиления восстановительных процессов в ЦНС, а при использовании одновременно с ИФН бета-1а в/м – также за счет контроля воспалительного компонента. Будет получена информация о безопасности/переносимости препарата, имеющая важное значение для продолжающегося набора клинического опыта применения опицинумаба, а также данные о наиболее подходящей дозе препарата для использования в дальнейших клинических исследованиях.

M. Mellion с соавт. в своем сообщении подчеркнули ремиелинизирующую роль опицинумаба и важное значение МРТ-маркеров целостности миелина и/или восстановления аксонов для оценки эффективности лечения данным препаратом. Одной из целей исследования и являлось определение взаимосвязи МРТ-маркеров и клинической реакции на лечение. Кроме стандартной МРТ, измерялся коэффициент намагниченности (метод, позволяющий прижизненно оценивать степень сохранности/разрушения различных макромолекул, например, миелина) и проводилась диффузионно-тензорная визуализация (ДТВ). Исследования проводились до начала лечения, каждые 4 нед в течение 24 нед, а затем на 48-й, 72-й и 84-й нед. Все изображения анализировались в едином центре. Изучались общая и регионарная атрофия головного мозга, а также доля очагов, накапливающих контраст, по отношению к хроническим «черным дырам». Коэффициент намагниченности измерялся во всем мозге: в неизменном белом веществе, очагах, накапливающих и не накапливающих контрастное вещество. ДТВ проводилась для этих же областей.

На сегодняшний день исследование SYNERGY продолжается, представляя собой первое глобальное исследование с применением расширенного списка нейровизуализационных параметров. Его результаты могут показать, какие МРТ-признаки будут наиболее полезны для определения ответа на лечение опитумумаб.

Офатумумаб является анти-CD20 гуманизированным моноклональным антителом, которое истощает пул В-клеток, играющих роль в иммуно-опосредованной гистопатологии при РС. Связавшись с CD20 на поверхности клеток, офатумумаб индуцирует лизис В-клеток путем комплементзависимой цитотоксичности и антителозависимой Т-клеточно-опосредованной цитотоксичности [3].

Препарат продемонстрировал дозозависимый эффект у больных РС во время II фазы клинического исследования. В настоящее время инициируется III фаза клинических испытаний у пациентов с РРС. Предполагается, что эффективность анти-CD20 терапии при РС напрямую связана с уровнем снижения количества циркулирующих В-клеток. Понимание взаимосвязи между дозой препарата и динамикой В-клеток является ключевым фактором для выбора режима лечения, обеспечивающим оптимальную эффективность при максимальной безопасности.

Целью исследования, о котором сообщила в своем докладе М. Savelieva с соавт. (Швейцария), была разработка модели «доза–ответная реакция пациента» для подсчета В-клеток при лечении офатумумабом в зависимости от времени и характеристик конкретного пациента и оценка прогностических свойств этой модели. 231 пациент с РРС из II фазы исследования MIRROR получали подкожно плацебо или различные дозировки препарата. Продолжительность лечения составила 24 нед, с последующим наблюдением до

48-й нед. Уровень В-клеток оценивался при скрининге и через каждые 4 нед до конца исследования. Из-за мишень-опосредованного распределения препарата фармакокинетические образцы в основном были ниже предела количественного определения, за исключением самой высокой дозы. Было показано, что модель «доза–ответ» хорошо описывает динамику В-клеток и может быть использована для определения схем дозирования офатумумаба.

По данным на январь 2017 г., в РФ регуляторными органами для лечения РС зарегистрированы два препарата на основе моноклональных антител – натализумаб и алемтузумаб; другие препараты могут использоваться в рамках клинических исследований.

Перспективным направлением создания новых ПИТРС является таргетирование с использованием моноклональных антител. Наиболее важным ожидаемым клиническим эффектом является выраженное воздействие на замедление развития инвалидизации при РС с перспективой полной остановки прогрессирования процесса. Первостепенное значение в нынешних условиях приобретает проведение клинических исследований по всем правилам качественной клинической практики с соблюдением этических норм [8] и ограничение серьезных нежелательных явлений – минимизация риска возникновения злокачественных новообразований, инфекционных (ПМЛ) и аутоиммунных осложнений. В методическом плане тщательного анализа требуют долговременные эффекты ПИТРС и алгоритмы переключения как с первой линии терапии РС на вторую, так и последующего переключения на другие схемы.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. Multiple Sclerosis Journal. http://journals.sagepub.com/toc/msja/22/3_suppl
2. Proceedings of theECTRIMS Congress 2016. <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims>
3. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. Справочник терминов. Изд. 2-е, доп. и изм. М.: Здоровье человека, 2015; 448 с.
4. Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P. et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J. Neurol. 2009; 256: 405–415. PMID: 19308305 DOI: 10.1007/s00415-009-0093-1.
5. Thompson J., Noyes K., Dorsey E. et al. Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. Neurology. 2008; 71: 357–364. PMID: 18663181 DOI: 10.1212/01.wnl.0000319648.65173.7a.
6. Рекомендации по использованию новых препаратов для патогенетического лечения рассеянного склероза. Всероссийское общество неврологов. Секция по демиелинизирующим заболеваниям. М.: Здоровье человека, 2011; 147 с.
7. Berger T., Elovaara I., Fredrikson S. et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. CNS Drugs. 2017; 31: 33–50. PMID: 27882532 DOI: 10.1007/s40263-016-0394-8
8. Вотинцева М.В., Ивашкова Е.В., Петров А.М., Столяров И.Д. Плацебо-контролируемые клинические исследования лекарственных средств у пациентов с рассеянным склерозом: этические аспекты. Вестник Росздрава. 2014; 4: 48–52.

References

1. Multiple Sclerosis Journal. http://journals.sagepub.com/toc/msja/22/3_suppl
2. Proceedings of theECTRIMS Congress 2016. <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims>
3. Gusev E.I., Boiko A.N., Stolyarov I.D. Rasseyannyi skleroz. Spravochnik terminov. Izd. 2-e, dop. iizm. Moscow: Zdorov'e cheloveka, 2015; 448 p. (in Russ.)
4. Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P. et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J. Neurol. 2009; 256: 405–415. PMID: 19308305 DOI: 10.1007/s00415-009-0093-1.
5. Thompson J., Noyes K., Dorsey E. et al. Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. Neurology. 2008; 71: 357–364. PMID: 18663181 DOI: 10.1212/01.wnl.0000319648.65173.7a.
6. [Recommendations on the use of new drugs for the pathogenetic treatment of multiple sclerosis. Russian society of neurologists. Demyelinating diseases section]. Moscow: ROOI «Zdorov'e cheloveka», 2011. 147 p. (in Russ.)
7. Berger T., Elovaara I., Fredrikson S. et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. CNS Drugs. 2017; 31: 33–50. PMID: 27882532 DOI: 10.1007/s40263-016-0394-8
8. Votintseva M.V., Ivashkova E.V., Petrov A.M., Stolyarov I.D. [Placebo-controlled clinical trials in patients with multiple sclerosis: ethical aspects]. Vestnik Roszdravnadzora. 2014; 4: 48–52. (in Russ.)

Информация об авторах: Столяров Игорь Дмитриевич – д.м.н., проф., зав. лаб. нейроиммунологии ФГБНУ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (ИМЧ РАН), Санкт-Петербург, Россия. E-mail: sid@ihb.spb.ru;
Вотинцева М.В. – м.н.с. лаб. нейроиммунологии ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия;
Петров А.М. – к.м.н., ст.н.с. лаб. нейроиммунологии ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия.

Information about the authors: Igor' D. Stolyarov, D. Sci (Med.), Prof., Head of the laboratory of neuroimmunology, IHB RAS, St. Petersburg, Russia; E-mail: sid@ihb.spb.ru;
Marina V. Votintseva, Junior Researcher, laboratory of neuroimmunology, IHB RAS, St. Petersburg, Russia;
Andrey M. Petrov, Ph.D., Senior Researcher, laboratory of neuroimmunology, IHB RAS, St. Petersburg, Russia.