

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МИТОКСАНТРОНА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ. КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ВТОРИЧНОЙ ЛЕЙКЕМИИ

А.Г. Ильвес<sup>1</sup>, Л.Н. Прахова<sup>1</sup>, И.Г. Заволоков<sup>1</sup>, И.Д. Столяров<sup>1</sup>, Н.А. Тотолян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

*В статье представлено клиническое наблюдение пациента старшей возрастной группы с поздно диагностированным рассеянным склерозом (РС), приведшим к выраженной инвалидизации. Стабилизация активности РС и частичный регресс неврологического дефицита достигнуты после эскалационной терапии митоксантроном в суммарной дозе 32 мг/м<sup>2</sup> в комбинации с глатирамера ацетатом в стандартной дозе. Через 2 года после окончания лечения митоксантроном у пациента развился острый промиелоцитарный лейкоз. Приведен краткий анализ литературы с обсуждением показаний, эффективности, максимальных доз и возможных осложнений терапии митоксантроном.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, митоксантрон, острый промиелоцитарный лейкоз

*We present a case report of a patient with late onset and late diagnosis of multiple sclerosis (MS) resulted in severe disability. Effective escalation therapy with low cumulative dose of mitoxantrone (cumulative dose 32 mg per m<sup>2</sup>) in combination with glatiramer acetate resulted in disease stabilization and incomplete regress of neurological deficit. Acute promyelocytic leukaemia developed in the patient in two years after mitoxantrone therapy. The article presents literature review with discussion of indications, efficacy, safety, highest doses and probable complications of mithoxantron therapy.*

**Key words:** multiple sclerosis, mitoxantrone, acute promyelocytic leukaemia

Недостаточный эффект при лечении больных рассеянным склерозом (РС) относительно безопасными препаратами «первой линии» приводит к необходимости решения вопроса о назначении лекарственных средств с более выраженной эффективностью, но в то же время и потенциально опасных в плане развития тяжелых побочных эффектов, обусловленных выраженной иммуносупрессией [3]. В рамках рутинной практики, вне клинических исследований в России возможно применение следующих препаратов, включенных в утвержденные Министерством здравоохранения стандарты лечения больных РС и условно относящихся к второй-третьей линии терапии: натализумаб, финголимод и митоксантрон.

Митоксантрон (в дальнейшем — МТ) относится к фармакологической группе цитостатических препаратов. Основным механизмом действия является ингибирование фермента топоизомеразы II и воздей-

ствие на ДНК. Препарат встраивается между парами оснований ДНК, блокирует процессы репликации и транскрипции, ингибирует митоз (преимущественно в S-фазе). Иммуносупрессивные свойства МТ опосредованы подавлением пролиферации Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, нарушением процессов антиген-представления, продукции интерферона гамма, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 2 [8, 17, 23].

Эффективность МТ для лечения РС в виде монотерапии и в комбинации с кортикостероидами (КС) была показана в четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [14, 18, 22, 25]. В базисном европейском исследовании эффективности и безопасности МТ при РС (MIMS) сравнивались дозы препарата 5 и 12 мг/м<sup>2</sup> площади тела, вводимые внутривенно каждые 3 мес. Показана высокая эффективность дозы 12 мг/м<sup>2</sup> по сравнению с низкой дозой и плацебо [14]. Проводимый в рамках исследования анализ изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявил отчетливую тенденцию уменьшения объема очагов, накапливающих контрастное вещество, у пациентов, получавших высокую дозу МТ, по сравнению с группой плацебо [18]. На основании исследования MIMS Комиссия по лекарствам и пищевым продуктам США (FDA) в 2000 г. зарегистрировала МТ для лечения ремиттирующего, вторично-прогрессирующего (ВП) и ремиттирующе-прогрессирующего РС в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно капельно каждые 3 мес, при суммарной дозе не более 140 мг/м<sup>2</sup>.

Первоначально эффективность МТ при РС связывали с иммуносупрессией, обусловленной депле-

<sup>1</sup>Россия, Санкт-Петербург, 192376, ул. Акад. Павлова, 9  
Russia, 192376, Saint-Petersburg, ak. Pavlova str., 9

Сведения об авторах:

Ильвес Александр Геннадьевич — научный сотрудник лаборатории нейробиологии ИМЧ РАН, канд. мед. наук;

Прахова Лидия Николаевна — врач-невролог отделения функциональной неврологии клиники ИМЧ РАН, канд. мед. наук; e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com

Заволоков Игорь Григорьевич — зав. отделением функциональной неврологии клиники ИМЧ РАН, канд. мед. наук; Столяров Игорь Дмитриевич — зав. лабораторией нейробиологии ИМЧ РАН, д-р мед. наук, проф.;

Тотолян Наталья Агафоновна — проф. каф. неврологии и нейрохирургии СПбГМУ им.акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук.

цией лимфоцитов (в первую очередь В-лимфоцитов, осуществляющих функции антиген-представления и обеспечивающих гуморальный иммунитет). Однако наряду с этим показана стимуляция МТ выработки Т-хелперами 2-го типа основных противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов: интерлейкина-4 и 5, что, по мнению авторов, обуславливает терапевтический эффект препарата при РС [26]. Кроме того, на животных моделях продемонстрирована способность МТ подавлять продукцию цитокинов активированными астроцитами, играющими важную роль в миграции мононуклеаров в очаги воспаления и демиелинизации в ЦНС и, соответственно, в развитии воспаления при РС [7].

В исследовании больных с ВПРС показано, что лечение МТ приводит к нарастанию в крови уровня иммунорегуляторных клеток, в частности CD8+ лимфоцитов и естественных киллеров (ЕК). Особый интерес представляет тот факт, что именно с созреванием ЕК связано наличие ответа на терапию. Индукция созревания иммунорегуляторных ЕК может быть одним из важных механизмов подавления патологического процесса МТ, и, кроме того, являться биомаркером, определяющим индивидуальную целесообразность назначения препарата пациентам [9]. Таким образом, МТ может оказывать терапевтическое действие при РС не только вследствие иммуносупрессии, но также иммуномодуляции, являясь препаратом, действующим как на уровне системного иммунного ответа, так и в пределах ЦНС.

К транзитным побочным эффектам МТ, обычно не требующим отмены терапии, относятся лейкопения, повышение уровня трансаминаз в крови, тошнота, алоpecia, инфекции мочевыводящих путей, аменорея. Основным нежелательным эффектом, существенно лимитирующим применение МТ, является кардиотоксичность. Снижение фракции выброса левого желудочка (частота до 12%) и хроническая сердечная недостаточность (0,4%) могут развиваться в течение года после отмены препарата и связаны с общей суммарной дозой, а также с наличием в анамнезе сердечной патологии. В 2009 г. опубликованы результаты исследования, показавшего, что ответ на лечение МТ и риск развития кардиотоксичности могут быть связаны с генетически запрограммированным уровнем белковой специфической молекулы-транспортера, так называемого ABC-транспортера [10]. На основании определения полиморфизма экспрессии генов ABC-транспортера может быть разработан биомаркер, который в клинической практике поможет выделять пациентов как с хорошим ответом на терапию митоксантроном, так и с опасностью развития тяжелой кардиотоксичности.

Еще одним фактором, ограничивающим применение МТ, являются так называемые «связанные с терапией острые лейкозы — therapy-related acute leukemia (TRAL)». Впервые случай развития TRAL у больного РС зарегистрирован в 1998 г., а в 2005 г. FDA на основании результатов постмаркетинговых

исследований внесла в инструкцию МТ предупреждение о возможной кардиотоксичности и развитии TRAL при кумулятивной дозе 100 мг/м<sup>2</sup>. Частота развития лейкозов после терапии МТ, по данным разных авторов, варьируется — от 0,07% [13] до 0,3% [12], а в исследовании V. Martinelli — до 0,74% [21]. В 2010 г. опубликованы результаты мета-анализа данных литературы, показавшего, что частота развития TRAL у больных РС на фоне терапии МТ составляет 0,81% и зависит от кумулятивной дозы [20]. Суммарная доза МТ у пациентов с лейкозом варьировала между 45 и 90 мг/м<sup>2</sup> (средняя 64 мг/м<sup>2</sup>). Период между первым введением МТ и развитием TRAL составляет от 4 до 72 мес (в среднем 32 мес) [5]. Различная частота развития TRAL может быть связана с различными схемами введения МТ и сопутствующей терапией, включающей кортикостероиды и цитостатики [24]. Отмечено, что ассоциированные с МТ лейкозы лучше поддаются терапии, чем первичные острые миелолейкозы. Это может быть обусловлено генетическими отличиями [15]. Изучаются механизмы инициации лимфопрлиферативного процесса после терапии МТ, связанные с определенными хромосомными транслокациями, последующим образованием химерических онкопротеинов с активацией соответствующих генов (PML, RARA), что определяет молекулярный фенотип TRAL. После терапии ингибиторами топоизомеразы II развивается острый промиелоцитарный лейкоз (острый миелобластный лейкоз М3). Изучение молекулярных механизмов этого типа лейкемии, основанное на понимании механизмов триггерного воздействия МТ, впервые привело к созданию эффективной молекулярной таргетной терапии (терапии с молекулярной направленностью). К ней относятся препараты ATRA (трансретиноевая кислота) и АТО (триоксид мышьяка), успешно применяемые в клинической практике. Благодаря этим агентам, индуцирующим деградацию PML-RAR $\alpha$  онкопротеина, стало возможным достижение стойкой клинической ремиссии и значительное улучшение прогноза заболевания в целом [16].

В последние годы обосновывается возможность проведения индукционной терапии коротким курсом МТ у пациентов с агрессивным течением РС, плохим прогнозом в отношении необратимой инвалидизации и недостаточным ответом на терапию препаратами первой линии (интерферонами бета и глатирамера ацетатом) [1, 4]. В нескольких работах показано, что проведение короткого курса МТ с последующей «де-эскалацией», т. е. возвращением к терапии интерфероном бета [19] или глатирамера ацетатом (ГА) [6, 27], может быть безопасным и эффективным методом лечения труднокурабельных случаев РС [11]. Исследования демонстрируют возможность индукционной терапии МТ у пациентов с плохими прогностическими факторами: большим количеством и объемом МРТ-очагов, неполным восстановлением функций после обострений, частыми обострениями, а также косвенно подтверждают возможный иммуноре-

гуляторный эффект МТ, синергичный препаратам первой линии терапии.

Таким образом, анализ данных литературы подтверждает необходимость обоснованного подхода к назначению МТ при РС. Обязательным является регулярное наблюдение и обследование пациентов не только в период лечения, но и на протяжении не менее 5 лет после его окончания.

Ниже приводится клиническое наблюдение развития вторичного острого промиелоцитарного лейкоза у больного РС после терапии МТ.

Пациент С., 1945 г.р., обратился в клинику ИМЧ РАН 16.01.2009 г. с жалобами на слабость в ногах, онемение нижней половины тела, недержание мочи, запоры, неспособность самостоятельно передвигаться и обслуживать себя. Считает себя больным с 1998 г., когда после перенесенного острого респираторного вирусного заболевания (ОРВИ) снизилась острота зрения на левый глаз, отмечал онемение кистей рук, бедра. Получал лечение по поводу «остеохондроза» с положительной динамикой. В 2006 г. появились и стали нарастать неуверенность походки, неловкость в ногах, утомляемость. На фоне лечения «дорсопатии» наблюдался частичный регресс симптомов. В мае 2008 г. был эпизод выраженной слабости в ногах, неуверенности походки, которые самопроизвольно частично регрессировали. Подобный эпизод повторился в октябре 2008 г., полного восстановления также не произошло. Описанные эпизоды были расценены как проявления недостаточности мозгового кровообращения. С ноября 2008 г. слабость в ногах стала постепенно нарастать. 12.11.08 перестал самостоятельно передвигаться, развилось онемение нижней половины тела, наблюдалось учащенное мочеиспускание и периодическое недержание мочи. С 25.11.08 по 26.12.08 находился на стационарном неврологическом обследовании и лечении в одном из лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга. При проведении МРТ головного мозга было выявлено многоочаговое поражение, наиболее характерное для демиелинизирующего заболевания ЦНС. На МРТ грудного отдела позвоночника обнаружен очаг демиелинизации на уровне Th2. В ЦСЖ определялось больше 10 олигоклональных полос, в сыворотке крови олигоклональные иммуноглобулины не выявлены. Был поставлен диагноз: острый диссеминированный энцефаломиелит. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с внутривенным капельным введением и последующим переходом на пероральный прием преднизолона длительным курсом. Отмечалось лишь минимальное улучшение. В связи с этим обратился в клинику Института мозга человека РАН, где поставлен диагноз: «РС, определенный критериям Мак-Дональда, 2001, 2005 (минимум два эпизода заболевания, разнесенных во времени, минимум 2 очага поражения ЦНС, МРТ-картина диссеминации в пространстве), ремиттирующее течение, фаза стихающего обострения. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II ст, АГ-1, риск ССО-2;

дислипидемия». Рекомендован курс плазмафереза, вазоактивная и нейрометаболическая терапия, массаж, ЛФК. Стал получать глатирамера ацетат по 20 мг ежедневно. На фоне лечения отмечалось улучшение: незначительно возросла сила в ногах, восстановилась поверхностная чувствительность нижней половины тела, уменьшилось недержание мочи, стал передвигаться с двусторонней поддержкой. В июле 2009 г. на контрольной МРТ спинного мозга определялось накопление контрастного вещества в очагах демиелинизации. В связи с недостаточным регрессом инвалидизирующей очаговой симптоматики и сохраняющейся МРТ-активностью процесса на фоне терапии глатирамера ацетатом, в ноябре 2009 г. было решено провести индукционный курс МТ, перед терапией которым выполнены: клинический и биохимический анализы крови, мочи, ЭКГ, рентген легких, ЭХО-кардиография. Противопоказаний для терапии МТ не выявлено. Неврологический статус 16.11.2009 — черепные нервы интактны, нижний центральный паразез: сгибатели левого бедра 3 балла, сгибатели правого бедра 4 балла, разгибатели голени 4 балла, в дистальных отделах парезов нет. Спастический гипертонус в обеих ногах. Легкая гиперпатия в стопах. Вибрационная чувствительность в ногах практически отсутствует, позиционная чувствительность нарушена в пальцах обеих ног. Координаторные пробы руками выполняет с легким интенционным тремором, в ногах дисметрия, больше выраженная справа. Проведено лечение: метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно №3, МТ 8 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела (всего 15,2 мг) внутривенно капельно №1, омепразол и панангин перорально. При госпитализации для следующей инфузии МТ 08.02.2010 (через 3 мес) в неврологическом статусе отмечена положительная динамика: сила в сгибателях левого бедра 4, правого бедра — 5 баллов, в дистальной группе мышц парезов нет. Чувствительные нарушения в прежнем объеме, дисметрия в ногах значительно меньше. Перемещается самостоятельно с двусторонней поддержкой. При госпитализации 21.04.10 отмечает значительное улучшение самочувствия: значительно возросла сила в ногах, может передвигаться с односторонней поддержкой, обслуживает себя в пределах квартиры. Отмечена положительная динамика в виде полного регресса координаторных нарушений в руках, восстановление позиционной чувствительности в ногах, отсутствие дисметрии при пяточно-коленной пробе. На фоне проведенной терапии отмечалось и общее улучшение самочувствия. Больной возобновил занятия живописью. С посторонней помощью стал выходить на улицу. С односторонней поддержкой может пройти до 50 м. 28.12.2010 после необходимого обследования и при отсутствии противопоказаний была проведена последняя инфузия МТ, после чего в связи со стойкой клинической и МРТ-ремиссией терапия МТ была прекращена. Общая суммарная доза МТ составила 32 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Возобновлена терапия глатирамера ацетатом.

## Динамика анализов крови

Показатель	21.01.2011	29.05.2012	20.11.2012	02.12.2012	Референс-значения
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	8,1	8,1	↓2,08	↓2,04	4,00—10,00
Эритроциты ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	4,7	4,8	4,36	↓4,01	4,20—5,30
Гемоглобин (г/л)	147	147	136	127	120—156
Гематокрит (%)	43,9	45,8	40,3	↓37,6	39,0—50,0
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	185	196	↓121	↓66	180—320
Нейтрофилы ( $\times 10^9/\text{л}$ )	3,61	4,52	↓0,61	↓0,49	1,80—7,70
Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	2,89	2,28	1,32	1,12	1,00—4,80
Моноциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,05	0,91	0,11	0,27	0,05—0,82
Эозинофилы ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,457	0,28	0,03	0,5	0,02—0,50
Бласты (%)	0	0	0	0	0,0
Комментарий лаборатории					анизоцитоз 1+, пойкилоцитоз 1+, нормоциты 1/100

В период до ноября 2012 г. — в течение 2 лет — состояние стабильное, нарастания очаговой неврологической симптоматики нет. Эпизодическое появление мышечной утомляемости при отсутствии появления новых и накапливающих контраст очагов на МРТ купировалось курсом плазмафереза, неспецифической терапией и курсовым приемом мидантана (амантадин) 300 мг/сут перорально. Больному регулярно проводились контрольные клинические и биохимические анализы крови, контроль ЭКГ; наблюдался терапевтом. 20.11.12 при контрольном анализе крови выявлены признаки лейкопении, тромбоцитопении. При повторном анализе отмечена отрицательная динамика (динамика анализов крови выборочно представлена в табл. 1), в связи с чем больной был направлен к гематологу и госпитализирован в специализированное гематологическое отделение, где диагностирован острый промиелоцитарный лейкоз М3.

В приведенном клиническом наблюдении обращает на себя внимание ряд особенностей. РС с ремиттирующим течением дебютировал поздно (в возрасте 53 лет), первая клиническая ремиссия была длительной — 8 лет. В дальнейшем проявилась высокая активность болезни с частыми рецидивами, формированием тяжелой инвалидизации и резистентностью к терапии препаратом первой линии. В этой ситуации обоснованным было назначение МТ — единственного доступного на тот момент препарата второй линии, стандартный режим дозирования которого в качестве монотерапии при РС составляет 12 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 мес до суммарной дозы 140 мг/м<sup>2</sup> [2]. Учитывая синергичное иммуномодулирующее действие МТ и препаратов первой линии, представлялось возможным использование МТ в существенно меньших суммарных дозах (40—60 мг/м<sup>2</sup>), что может значительно уменьшить риск развития кардиотоксичности и/или ТРАЛ. В лечении использован индивидуальный подход с учетом возраста, сопутствующей

патологии и ответа на терапию: низкие разовые дозы, отсроченная третья доза, прекращение терапии на фоне стойкой ремиссии и хорошего регресса симптомов. Для поддержания достигнутого эффекта возобновлена непрерывная терапия препаратом первой линии. Вторичный лейкоз развился в «ожидаемые» сроки — спустя 36 мес после первой инфузии МТ, несмотря на низкую суммарную дозу препарата. Молекулярно-генетическое исследование подтвердило специфичные для ТРАЛ хромосомные транслокации и фенотип: острый промиелоцитарный лейкоз. Проведение регулярных исследований крови позволило выявить ранние субклинические отклонения, а также установить диагноз и начать терапию в пределах одного месяца от регистрации лейкопении. В схеме полихимиотерапии использованы препараты молекулярного таргетного действия (АТРА) с быстрым достижением гематологической ремиссии.

Представленный клинический случай демонстрирует тот факт, что МТ является высокоэффективным средством лечения тяжелых форм РС. В то же время, учитывая риск развития тяжелых кардиологических и гематологических побочных эффектов даже при небольшой кумулятивной дозе препарата, применение МТ возможно только у пациентов с неэффективностью стандартной терапии интерферонами бета или глатирамера ацетатом, при строгом контроле функций кроветворения и сердечной деятельности. В процессе лечения МТ крайне желательно регулярное клиническое и МРТ-обследование, которое может объективизировать стабилизацию состояния и указать на необходимость окончания терапии МТ и проведение де-эскалационной терапии.

Авторы статьи выражают благодарность за помощь сотрудникам отделения химиотерапии для онкологических и гематологических больных СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» А.В. Климович и Э.Н. Дулаевой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., ред. Рассеянный склероз: Клиническое руководство. М.: Реал Тайм; 2011.
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис; 2003.
3. Шмидт Т.Е. На пути к индивидуализированному подходу к лечению пациентов с рассеянным склерозом. Неврологический журнал. 2011; 16(2): 4—10.
4. Шмидт Т.Е. Новые подходы к терапии рассеянного склероза. Медицинский Совет. 2010; спец. вып. 1: 14—9.
5. Ammatuna E., Montesinos P., Hasan S.K., Ramadan S.M., Esteve J., Hubmann M. et al. Presenting features and treatment outcome of acute promyelocytic leukemia arising after multiple sclerosis. Haematologica. 2011; 96(4): 621—5.
6. Arnold D.L., Campagnolo D., Panitch H., Bar-Or A., Dunn J., Freedman M.S., Gazda S.K., Vollmer T. Glatiramer acetate after mitoxantrone induction improves MRI markers of lesion volume and permanent tissue injury in MS. J. Neurol. 2008; 255(10): 1473—8. doi: 10.1007/s00415-008-0911-x. Epub 2008 Oct 7.
7. Burns S.A., Lee Archer R., Chavis J.A., Tull C.A., Hensley L.L., Drew P.D. Mitoxantrone repression of astrocyte activation: relevance to multiple sclerosis Brain Res. 2012; 1473: 236—41.
8. Chan A., Weilbach F.X., Toyka K.V., Gold R. Mitoxantrone induces cell death in peripheral blood leucocytes of multiple sclerosis patients. Clin. Exp. Immunol. 2005; 139: 152—8.
9. Chanvillard C., Millward J.M., Lozano M., Hamann I., Paul F., Zipp F., Dörr J., Infante-Duarte C. Mitoxantrone induces natural killer cell maturation in patients with secondary progressive multiple sclerosis. PLoS One. 2012; 7(6): e39625. doi: 10.1371/journal.pone.0039625. Epub 2012 Jun 29.
10. Cotte S., von Ahsen N., Kruse N. et al. ABC-transporter gene-polymorphisms are potential pharmacogenetic markers for mitoxantrone response in multiple sclerosis. Brain. 2009; 132(9): 2517—30.
11. Edan G., Comi G., Le Page E., Leray E., Rocca M.A., Filippi M. French—Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2011; 82(12): 1344—50.
12. Ellis R., Boggild M. Therapy-related acute leukaemia with Mitoxantrone: what is the risk and can we minimise it? Multiple Sclerosis. 2009; 15(4): 505-8. doi: 10.1177/1352458508100967. Epub 2009 Feb 27.
13. Ghalie R.G., Mauch E., Edan G., Hartung H. P., Gonsette R.E. et al. A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. Multiple Sclerosis. 2002; 8: 441—5.
14. Hartung H.P., Gonsette R., König N., Kwiecinski H., Guseo A., Morrissey S.P., Krapf H., Zwingers T. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet. 2002; 360(9350): 2018—25.
15. Hasan S.K., Mays A.N., Ottone T., Ledda A., La Nasa G., Cattaneo C. et al. Molecular analysis of t(15;17) genomic breakpoints in secondary acute promyelocytic leukemia arising after treatment of multiple sclerosis. Blood. 2008; 112(8): 3383—90.
16. Joannides M., Mays A.N., Mistry A.R. et al. Molecular pathogenesis of secondary acute promyelocytic leukemia. Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. 2011; 3(1):e2011045.
17. Kopadze T., Dehmel T., Hartung H.P., Stuve O., Kieseier B.C. Inhibition by mitoxantrone of in vitro migration of immunocompetent cells: a possible mechanism for therapeutic efficacy in the treatment of multiple sclerosis. Arch. Neurol. 2006; 63: 1572—8.
18. Krapf H., Morrissey S.P., Zenker O., Zwingers T., Gonsette R., Hartung H.P. MIMS Study Group. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. Neurology. 2005; 65(5): 690—5.
19. Le Page E., Edan G. Long-term experience with induction treatment regimens in multiple sclerosis. J. Neurol. Sci. 2009; 277 (Suppl. 1): S46—9.
20. Marriott J.J., Miyasaki J.M., Gronseth G., O'Connor P.W. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010; 74: 1463—70.
21. Martinelli V., Radaelli M., Straffi L., Rodegher M., Comi G. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. Neurol Sci. 2009; 30 (Suppl. 2): S167-70. doi: 10.1007/s10072-009-0142-7. Review.
22. Millefiorini E., Gasperini C., Pozzilli C., D'Andrea F., Bastianello S., Trojano M. et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. J. Neurol. 1997; 244(3): 153—9.
23. Neuhaus O., Kieseier B.C., Hartung H.P. Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis. Pharmacol. Ther. 2006; 109: 198—209.
24. Stroet A., Hemmelmann C., Starck M., Zettl U., Dörr J., Paul F. et al. Incidence of therapy-related acute leukaemia in mitoxantrone-treated multiple sclerosis patients in Germany. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2012; 5(2): 75—9.
25. Van de Wyngaert F.A., Beguin C., D'Hooghe M.B., Doms G., Lissioir F., Carton H., Sindic C.J. A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. Acta Neurol. Belg. 2001; 101(4): 210—6.
26. Vogelgesang A., Rosenberg S., Skrzypek S., Bröker B.M., Dreschel A. Mitoxantrone treatment in multiple sclerosis induces TH2-type cytokines. Acta Neurol. Scand. 2010; 122(4): 237—43.
27. Vollmer T., Panitch H., Bar-Or A., Dunn J., Freedman M.S., Gazda S.K. et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis. 2008; 14(5): 663—70. doi: 10.1177/1352458507085759. Epub 2008 Apr 18.