

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В НЕВРОЛОГИИ

© ШМИДТ Т.Е., 2014

УДК 615.373:578.245].03:616.832-004.2

НАТАЛИЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ РЕМИТТИРУЮЩЕГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА*Шмидт Т.Е.*

Кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

В статье представлены результаты исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности применения препарата из группы моноклональных антител — натализумаба (тизабри) при ремиттирующем рассеянном склерозе. Препарат значительно снижает частоту обострений, замедляет прогрессирование болезни, что подтверждается данными МРТ. Обсуждена возможность назначения натализумаба в качестве препарата первого ряда. Представлены показания и противопоказания к его назначению. Обращено внимание на возможность развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и дана стратификация рисков ее развития.

Ключевые слова: рассеянный склероз, натализумаб, интерфероны бета, глатирамера ацетат, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, вирус JC.

NATALIZUMAB IN TREATMENT OF RELAPSING MULTIPLE SCLEROSIS

Shmidt T.E.

The neurological department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article presents the result of a study of efficacy and safety of the medicine from the group of monoclonal antibodies – natalizumab (tysabri) in relapsing-relapsing multiple sclerosis. The medicine significantly decreases the relapse rate and disease progression. This data confirmed by MRI. The opportunity of prescribing natalizumab as a first line drug is discussed. The indications and contraindications to its use are presented. We pay attention to the risk of multifocal leukoencephalopathy development with stratification of risks.

Key words: multiple sclerosis, natalizumab, interferon b, glatiramera acetate, progressive multifocal leukoencephalopathy, JC virus

В настоящее время в качестве препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), в основном его ремиттирующей формы (РРС), широко применяются интерфероны бета (ИФ) и глатирамера ацетат (ГА). Их эффективность и безопасность доказаны при длительном, многолетнем использовании, поэтому они являются препаратами первого ряда.

Однако как ИФ, так и ГА снижают частоту обострений ремиттирующего рассеянного склероза (РРС) лишь на 30%, и у части пациентов их введение оказывается неэффективным. Причинами этого могут быть генетические особенности конкретного больного, особый паттерн демиелинизации, образование нейтрализующих антител (для ИФ). Критериями неэффективности терапии РРС считаются возникновение как минимум 1 обострения в течение года лечения или появление как минимум 9 гиперинтенсивных очагов в T2-режиме или как минимум 1 очага в T1-режиме, накапливающего контраст при МРТ головного мозга. В таких случаях прибегают к *эскалационной терапии*, переходя

на более эффективные препараты второго, а при необходимости, и третьего ряда [1, 2]. Кроме того, у части больных РС с самого начала имеет «агрессивное» течение или оно становится таким со временем. «Агрессивным» РС считается тогда, когда у пациента имеются, как минимум, 2 обострения в год с неполными ремиссиями или нарастание по шкале EDSS на 2 балла за один год и наличие 1 контрастируемого очага на МРТ за последние 3 мес. «Агрессивное» начало РС является основанием для проведения *индукционной терапии*. В этих случаях терапию РС начинают сразу с препаратов второго ряда для подавления активности патологического процесса, а затем переводят пациента на какой-либо препарат первого ряда. Одним из наиболее эффективных препаратов второго ряда является натализумаб (тизабри), зарегистрированный и разрешенный к применению при РРС, в том числе и в России.

Натализумаб (Н) — препарат, относящийся к группе рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к молекулам адгезии. Проникновение аутоагрессивных Th1-лимфоцитов в ЦНС начинается с прикрепления их к эндотелиальным клеткам сосудов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Это происходит вследствие взаимодействия между молекулами адгезии (интегринами) на поверхности лимфоцитов с молекулами ад-

Сведения об авторе:

Шмидт Татьяна Евгеньевна — канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: schmidttnb@gmail.com

гезии (VCAM-1) на поверхности эндотелиальных клеток. Н блокирует это взаимодействие, замедляя таким образом проникновение Th1-лимфоцитов через ГЭБ. Кроме того, возможными механизмами действия Н являются подавление активности Th1-лимфоцитов в очагах демиелинизации, что снижает возможность повторного воспаления в них [3]. Как известно, при РС уже на ранних его стадиях в патологический процесс вовлекается не только подкорковое белое вещество, но и миелин коры головного мозга. Как полагают, корковые очаги во многом определяют инвалидизацию пациентов, они ответственны за атрофию коры при первично-прогрессирующем РС и развитие когнитивных нарушений при РРС. В одном из исследований показано, что эффективность Н, в числе прочего, обусловлена предупреждением появления новых корковых очагов, что приводит к замедлению атрофии головного мозга [4].

Препарат применяется в виде ежемесячных внутривенных инфузий по 300 мг. Уже в первых проведенных международных исследованиях препарат показал свою весьма высокую эффективность. В исследовании AFIRM с участием 942 пациентов, имеющих активное течение РС, на протяжении 2 лет оценивали эффективность и безопасность применения Н в качестве монотерапии при РРС. Было продемонстрировано, что Н снижает среднегодовую частоту обострений на 68% по сравнению с плацебо и риск прогрессирования заболевания в течение 6 мес — на 54% [5]. Еще более впечатляющим оказалось снижение частоты обострений в подгруппе пациентов с наиболее «агрессивным» РС, где оно достигло 81%. При этом число активных контрастируемых очагов сократилось на 92%, появление новых или увеличивающихся в размерах очагов в T2-режиме — на 83% и новых очагов в T1-режиме — на 76%. Кроме того, было показано значительное улучшение двигательных и когнитивных функций, определяемое по шкале MSFC, и улучшение физической трудоспособности на 147% по сравнению с плацебо. В исследовании SENTINEL с участием 1171 пациента сравнивалась эффективность сочетания Н с авонексом с применением только одного авонекса. Среднегодовая частота обострений при комбинированной терапии снизилась на 54% по сравнению с монотерапией авонексом [6–8]. Исходя из таких обнадеживающих результатов, в 2004 г. FDA утвердила Н для лечения РРС не только в качестве препарата не только второго, но и первого ряда. Однако в 2005 г. его использование было приостановлено в связи с 3 случаями развития потенциально фатального заболевания — прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) (см. ниже). Двое из этих пациентов получили Н в сочетании с авонексом (28 и 37 инфузий Н соответственно), а третий применял препарат по поводу болезни Крона. Выявление такого серьезного нежелательного явления дало основание для тщательного обследования всех 3116 пациентов, когда-либо получавших Н на тот период времени,

включая исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на ДНК вируса JC. Других случаев ПМЛ не было выявлено, и в то время был сделан вывод, что вероятность развития ПМЛ при применении Н не столь велика и равна 1:1000 [9]. С 2006 г. Н вновь разрешен к применению при РРС, но только в качестве монотерапии второго ряда. По данным компании-производителя препарата, к 6 марта 2014 г. Н получили уже 123 000 пациентов. Из них 93 400 больных применяли Н более 1 года, 67 600 пациентов — более 2 лет и 33 400 — более 4 лет (эти данные не включают пациентов, участвовавших в клинических исследованиях).

На сегодняшний день Н, безусловно, является одним из наиболее эффективных препаратов, применяемых для лечения РРС. Идеальной целью терапии РС является достижение полного отсутствия клинических и нейровизуализационных признаков активности заболевания. В одном из исследований было показано, что применение Н в течение 2 лет у больных с активным РС привело к тому, что 64% из них не имели клинической активности заболевания, у 58% не отмечалось активности РС по данным МРТ. У 37% пациентов не было проявлений ни клинической, ни радиологической активности [10].

F. Lublin и соавт. показали, что тяжесть обострений, возникающих на фоне применения Н как в целом в группе, так и у пациентов с исходным значением EDSS менее 3,0 баллов, была значимо ниже, чем при применении плацебо, а резидуальная инвалидизация достоверно меньше. Кроме того, вероятность полной клинической ремиссии после обострения у пациентов с нарастанием EDSS на 0,5 балла и более при терапии Н оказалась на 55% больше по сравнению с плацебо. Полученные данные позволяют предположить лучшие результаты применения Н именно в этой подгруппе пациентов [11]. В исследовании TYNERGY показано, что лечение Н в течение 1 года привело к значимому снижению сопутствующих расстройств — утомляемости, депрессии и дневной сонливости. Кроме того, существенно улучшилось качество жизни и когнитивные функции [12].

Значительное и сходное снижение частоты обострений и отсутствие нарастания инвалидизации на фоне применения Н отмечено в данных регистров наблюдений за пациентами в разных странах, в том числе и в России [13, 14]. В России проводится исследование «Совет», в котором наблюдаются все пациенты, когда-либо получавшие Н и применяющие его в настоящее время.

При неэффективности какого-либо препарата первого ряда обычно переходят на другой препарат того же ряда, например, с одного из ИФ на ГА или наоборот. Оказалось, что эскалация терапии — переход на Н — более эффективна в отношении отсутствия обострений, прогрессирования, отрицательной динамики на МРТ и «свободы» от активности заболевания в целом [15].

Результаты международной наблюдательной программы TOP, включившей 4821 пациентов, лечив-

шихся Н в среднем в течение 22 мес, продемонстрировали, что ежегодная частота обострений на фоне терапии снизилась с 1,99 до 0,31 ($p < 0,0001$). Наиболее выраженное снижение частоты обострений отмечено у больных, не получавших ранее никакой терапии и с EDSS ниже 3.0 баллов [13]. В другой работе также показано, что эффективность Н оказывалась тем выше, чем была меньше длительность РС до его назначения и ниже уровень инвалидизации [16]. Кроме того, известно, что без лечения после достижения 3.0 баллов по шкале EDSS темп нарастания инвалидизации увеличивается [17]. Все это дает основание для предложения применять Н в качестве препарата первого ряда [18].

К сожалению, эффективность современных ПИТРС обратно пропорциональна их безопасности. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими при лечении Н, являются головная боль, утомляемость, артралгии, мочевые инфекции. Однако на фоне применения Н отмечен целый ряд значимых нежелательных явлений, таких как герпетическая инфекция, нарушение функции печени, первичная лимфома ЦНС, меланома. У небольшой части пациентов имеется гиперчувствительность к Н. В случаях развития реакций гиперчувствительности следует прервать инфузию и начать проводить лечебные мероприятия. Пациенты, у которых развивались реакции гиперчувствительности, должны прекратить терапию Н [19]. Описан случай развития на фоне применения Н выраженной анемии со снижением уровня гемоглобина до 5,4 г/л [20]. Восстановление его уровня до нормальных значений при отмене препарата позволило связать анемию с действием препарата. Также имеется описание развития на фоне приема Н острой идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [21]. Н категорически противопоказан при беременности и лактации. Все время применения Н и несколько месяцев после его окончания необходимо применять надежные методы контрацепции. Кроме того, лечение Н нельзя проводить во время применения интерферонов бета и глатирамера ацетата, он противопоказан при злокачественных новообразованиях, не разрешен к применению у детей, подростков и лиц старше 65 лет [19].

Одним из самых грозных осложнений применения Н является потенциальная возможность развития ПМЛ, вызываемой реактивацией вируса JC (вJC), присутствующего в латентном состоянии у значительной части популяции, что подтверждается выявлением в крови антител к нему [22—24]. Установлено, что наличие вJC увеличивается с возрастом: до 30-летнего возраста он присутствует примерно у 40% людей, в период 40—49 лет — у 50%, а после 60 лет — у 70% [25]. У здоровых людей этот вирус не вызывает никакого заболевания. Однако в условиях иммуносупрессивности вJC может приводить к развитию ПМЛ. вJC вызывает лизис олигодендроцитов, что приводит к массивной демиелинизации в ЦНС [22—24]. Установлено, что имеются 3 фактора риска ее развития:

наличие антител к вирусу JC, предыдущее применение иммуносупрессоров (ИС) и длительность применения препарата более 2 лет [26]. Риск развития ПМЛ при наличии антител к вJC и длительности лечения 24—48 мес, но без предыдущего применения ИС составляет 5,3:1000, а при наличии всех трех факторов он возрастает до 11,2:1000. Таким образом, наличие 2 или 3 факторов риска значительно увеличивает вероятность развития ПМЛ. Пациентам, получающим Н, необходимо проводить определение антител к вJC (индекса антител) каждые 6 мес, так как возможна сероконверсия — появление этих антител у тех пациентов, у кого они ранее отсутствовали. При этом, если ранее частота сероконверсии описывалась в 3% случаев [27], то в одном из исследований показано, что из 239 больных через 6 мес терапии у 23% из них стали выявляться эти антитела [28]. Предрасполагающими факторами к сероконверсии являются пожилой возраст и большое число введений Н. Помимо определения антител к вJC, все пациенты, получающие Н, должны регулярно осматриваться неврологом (ежемесячно). Кроме того, им необходимо регулярно проводить МРТ головного мозга. Необходимость регулярного проведения МРТ диктуется тем, что ПМЛ какое-то время может протекать бессимптомно. По данным компании-производителя препарата, на 01.01.2013 г. было зарегистрировано 319 случаев ПМЛ, связанной с применением Н, из которых 21 (6,6%) протекали асимптомно [18]. Выживаемость при ПМЛ, возникшей при применении Н, достигает 77%, что значительно больше, чем при ПМЛ, развившейся на фоне, например, СПИДа. Лучший прогноз имеют больные молодого возраста, с меньшим функциональным дефицитом, и меньшим объемом поражения головного мозга, выявляемым на МРТ при постановке диагноза ПМЛ [29]. У части пациентов диагноз ПМЛ ставится на основании только данных МРТ, так как клинические проявления в начале развития ПМЛ могут отсутствовать. В ряде случаев клиническая картина развивается через 2—3 мес после нейровизуализационного диагноза [18, 30]. ПМЛ на фоне применения Н характеризуется ранним появлением симптомов поражения коры головного мозга, эпилептическими припадками и медленным течением. Нередко ПМЛ представлена только поведенческими и когнитивными нарушениями. При этом на МРТ определяются обширные очаги демиелинизации в лобных долях головного мозга [22—24]. В большинстве случаев для лечения ПМЛ применяют плазмаферез и иммуноадсорбцию. В ряде случаев вслед за таким лечением наблюдается так называемый «воспалительный синдром восстановления иммунитета» — ВСВИ, требующий назначения кортикостероидов [31].

Последние данные позволяют более четко стратифицировать риск развития ПМЛ в зависимости от наличия антител к вJC. Некоторыми авторами (Nicolas и соавт.) предлагается определенный алгоритм для решения вопроса о назначении Н как препарата первого ряда [18]. Основным является

наличие или отсутствие антител к вЈС в сыворотке крови. Однако сам факт обнаружения антител к вЈС не является абсолютным противопоказанием к применению Н. У серонегативных пациентов возможно обсуждение назначения Н в качестве препарата первого ряда, и риск развития ПМЛ при этом не превышает 0,1:1000. Однако при этом авторы предлагают исследовать кровь на наличие антител к вЈС 1 раз в 3–6 мес. Решение вопроса о назначении Н у серопозитивных больных зависит от факта применения ИС в прошлом. Пациентам, применявшим ранее ИС, Н в качестве препарата первого ряда назначать не рекомендуется. При назначении его в алгоритме эскалации терапии и длительности применения от 1 до 24 мес риск развития ПМЛ составляет 1,8 : 1000, а от 25 до 48 мес — 11,2 : 1000. У серопозитивных пациентов, не получавших ИС, вероятность развития ПМЛ меньше: при длительности терапии 12–24 мес Н составляет 0,7 : 1000, а при более длительном применении — до 6,1:1000. Авторы предлагают обращать при этом внимание на значение индекса антител к вЈС. При его значении, не превышающем 1,5, можно рассмотреть вопрос о назначении Н в качестве препарата первого ряда, проводить МРТ каждые 3–4 мес (учитывая возможность асимптомной ПМЛ) и 1 раз в 3–6 мес исследовать кровь на антитела к вЈС. При индексе антител выше 1,5 рассмотреть применение других препаратов, а назначение Н возможно только у пациентов с «агрессивным» РС и на срок не более 2 лет [18].

Таким образом, риск развития ПМЛ, помимо других факторов, связан с длительностью применения Н, в связи с чем она может быть ограничена. Однако прекращение лечения Н приводит к реактивации РС, по данным различных авторов, в 19–70% случаев. Независимым фактором риска реактивации РС является активность заболевания до начала применения Н. Имеются данные о том, что, хотя частота обострений РС после прекращения введения Н нарастает по сравнению с таковой во время применения Н, но если проводить сравнение с частотой обострений до назначения Н, то это увеличение оказывается весьма незначительным. Проведено рандомизированное частично плацебо-контролируемое исследование RESTORE по изучению влияния прерывания терапии Н после 12 мес его применения (длительность перерыва 28 нед) на реактивацию РС. Пациенты были рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:2 продолжающие получать Н, плацебо и другую иммуномодулирующую терапию — ИФ бета-1а, вводимый внутримышечно, ГА или метипред. Альтернативная терапия выбиралась самими участниками исследования или их лечащими врачами. В день исследования 0 все участники получили последнюю инфузию Н. В этот же день была начата терапия ИФ или ГА. Метипред начинали применять с 12-й недели. Инфузию Н или плацебо проводили через 4 нед, как обычно применяют Н). Через 28 нед все пациенты были вновь переведены на Н и

продолжали его получать до 52-й недели. За эти 28 нед перерыва в применении Н доля пациентов с МРТ-признаками активности заболевания была следующей: в группе, продолжающей получать Н, — 0%, в группе плацебо — 46%, в группе ИФ — 7%, ГА — 53%, метипреда — 40%. Обострения развивались в группе Н у 4%, плацебо — у 17%, ИФ — у 29%, ГА — у 27%, метипреда — у 15% [32]. Таким образом, возможность усиления активности РС диктует необходимость поиска стратегий для снижения риска ухудшения после отмены Н. Такой стратегией может быть перевод на другой препарат второго ряда: модулятор сфингозиновых рецепторов — финголимод. Однако остается неясным, каким должен быть период «каникул» до начала применения финголимода. Оптимального алгоритма перехода с Н на финголимод на сегодняшний день не существует. С одной стороны — чем больше перерыв в лечении, тем больше вероятность возобновления активности РС, с другой — слишком короткие «каникулы» могут привести к потенциально опасному взаимодействию обоих препаратов. В одной из работ представлена возможная тактика перевода пациентов с Н на финголимод, который пациенты начали принимать спустя 6 мес после прекращения лечения Н. За это время каждый месяц пациенту внутривенно вводили метилпреднизолон: на 3-м и 6-м месяце по 1000 мг в течение 5 дней, в остальные месяцы — 1000 мг однократно. За время 6-месячных «каникул» ни у одного больного не было обострений РС [33, 34].

В Германии проводилась проспективная мультицентровая наблюдательная клиническая программа для пациентов, получающих Н не менее 2 лет и желающих продолжить его применение, — TYSABRI 24-PLUS. Длительность этапа продолжения терапии Н составила 1 год. В анализ были включены 939 больных из 158 центров. Более 90% пациентов до начала применения Н получали как минимум 1 из препаратов первого ряда, около 20% ранее получали ИС. За время наблюдения ежегодная частота обострений оставалась крайне низкой и составляла 0,18. В 15% случаев было отмечено снижение балла инвалидизации по шкале EDSS. Серьезные нежелательные явления развивались в 2,4% случаев, при этом препарат отменялся только у 3 (0,3%) пациентов [35].

Таким образом, Н, несомненно, является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения РС, что подтверждено данными многих исследований. Однако он обладает определенным спектром нежелательных явлений, среди которых возможны и фатальные осложнения. На сегодняшний день отсутствуют систематизированные данные длительного (10 лет и более) наблюдения за пациентами, получавшими этот препарат. Вместе с тем, в ряде случаев назначение Н является необходимым для подавления активности РС. Проводить лечение Н можно только в специализированных центрах, при этом пациент должен подписать информированное согласие, в котором прописаны все возможные ри-

ски. При решении вопроса о назначении Н в каждом конкретном случае необходимо тщательно определить соотношение «польза-риск».

ЛИТЕРАТУРА

- Kappos L., Kuhle J., Gass A. et al. Alternatives to current disease-modifying therapy in MS: what do we need and what can we expect in the future? *J. Neurol.* 2004; 251 (Suppl. 5): V/57—V/64.
- Multiple Sclerosis Consensus Group Escalating immunotherapy of MS. New aspects and practical application. *J. Neurol.* 2004; 251: 1329—39.
- Stuve O., Gold R., Chan A. et al. Alfa4-integrin antagonism with natalizumab. *J. Neurol.* 2008; 255 (Suppl. 6): 58—65.
- Rinaldi F., Calabrese M., Seppi D. et al. Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Scleros. J.* 2012; 18: 1760—17.
- Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al. Randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 899—910.
- Dalton C., Miszkil K., Barker G. et al. Effects of natalizumab on gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2004; 251: 407—13.
- 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—15.
- Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A. et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 911—23.
- Kappos L., Bates D., Edan G. et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 745—58.
- Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009; 8(3): 254—60.
- Lublin F., Cutter G., Giovannoni G. et al. Natalizumab reduces the disabling amplitude of MS and improves post-relapse residual disability. In: ECTRIMS. Copenhagen; 2013: P52.
- Svenningsson A., Falk E., Celius E.G., Fuchs S., Schreiber K. et al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial. A study in the real life setting. *PLoS One.* 2013; 8(3): e58643. doi:10.1371/journal.pone.0058643
- Butzkueven H., Kappos L., Pellegrini F. et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014 Feb 14. doi: 10.1136/jnnp-2013-306936.
- Попова Е.В., Брылев Л.В., Давыдовская М.В. и др. Предварительные результаты наблюдательной программы «СОБЕТ» по применению препарата натализумаб для лечения больных с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013; 2: 79—82.
- Prosperini L., Gianni C., Leonardi L. et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Scleros. J.* 2012; 18(1): 64—71.
- Sargento-Freitas J., Batista S., Macario C. et al. Clinical predictors of anoptimal response to natalizumab in multiple sclerosis. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20: 659—62
- Leray E., Yaouanq J., Le Page E. et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 2010; 133: 1900—13.
- Nicholas J., Racke M., Imitola J., Boster A. First-line natalizumab in multiple sclerosis: rationale, patient selection, benefits and risks. *Ther. Adv. Chron. Dis.* DOI: 10.1177/2040622313514790
- Инструкция по медицинскому применению препарата Тизабри.
- Midaglia L., Rodriguez Ruiz M., Muñoz-García D. Severe haematological complications during treatment with natalizumab. *Multiple Scleros. J.* 2012; 18(11): 1644—6.
- Stosic M., De Jesus P., McCarthy J. et al. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab. *Neurology.* 2011; 77: 505—7.
- Langer-Gould A., Atlas S., Green A. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 375—81.
- Weber T. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol. Clin.* 2008; 26: 833—54.
- Steiner I., Berger Update on progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2012; 12: 680—6.
- Subramanyam M., Plavina T., Siman K. et al. Factors associated with anti-JC antibody prevalence in a large cohort of natalizumab-treated MS patients. *Multiple Scleros. J.* 2010; 6(Suppl. 10): 138.
- Sorensen P.S., Bertolotto A., Edan G. et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Multiple Scleros. J.* 2012; 18(2): 143—52.
- Lee P., Plavina T., Castro A. et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCvTM DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J. Clin. Virol.* 2013; 57: 141—6.
- Gorelic L. Anti-JC virus antibodies implication for PML: risk stratification. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 295—303.
- Dong-Si T., Gheuens S., Gangadharan A. Predictors of survival in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. In: ECTRIMS. Copenhagen; 2013: P13.
- Dong-Si T., Richman S., Bloomgren G. et al. Survival and functional outcome in asymptomatic natalizumab-associated PML in MS patients. In: ECTRIMS. Copenhagen; 2013: P879.
- Shelbrune S., Hamil R. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AJDS Rev.* 2003; 5: 67—9.
- Fox R.J., Cree B.A.C., De Seze J. et al. MS disease activity in RESTORE A randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology.* 2014; 82: 1—8.
- Havla J., Tackenberg B., Hellwig K. et al. Fingolimod reduces the risk of recurrence of disease activity during the first 12 month of natalizumab discontinuation. *Multiple Scleros. J.* 2012; 18(Suppl. 4): 230.
- Chezzi A., Barkocini D., Anovazzi P. et al. From natalizumab to fingolimod: an observational study of 32 patients. *Multiple Scleros. J.* 2012; 18(Suppl. 4): 429.
- Maurer M., Wiendl H., Heesen C., Long-term therapy with natalizumab in clinical routine: final results of the observational program TYSABRI® 24 PLUS. In: 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 18th Annual Conference of Rehabilitation in MS. 2013: P1046.
- Rudick R.A., Kappos L., Polman C.H. et al. Long-term outcomes in natalizumab-treated patients who were free of disease activity over the 2-Year AFFIRM study. In: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 2011: P513.