

ПРЕПАРАТЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

Анна Наумовна Белова¹, Геннадий Евгеньевич Шейко¹, Евгения Михайловна Белова²

¹Приволжский исследовательский медицинский университет,
603155, г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18, e-mail: sheikogennadii@yandex.ru;
²Городская клиническая больница №3 (Нижегородский гериатрический центр),
603155, г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 21

Реферат

Рассеянный склероз — хроническое инвалидирующее заболевание центральной нервной системы, поражающее преимущественно людей молодого возраста. Усилия исследователей во всём мире направлены на создание высокоэффективных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза и при этом обладающих благоприятным профилем безопасности и переносимости. В обзоре кратко перечислены препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, зарегистрированные в настоящее время в Российской Федерации. Представлены сведения о международных клинических исследованиях препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, II и III фаз с указанием международных непатентованных наименований и/или молекул действующего вещества, предполагаемых механизмов действия, а также показателей их эффективности и безопасности. Дано краткое описание тех препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, которые получили одобрение FDA и, возможно, вскоре будут доступны отечественным неврологам для терапии рассеянного склероза. Освещены возможности препаратов, используемых в России по показаниям, не включающим рассеянный склероз.

Ключевые слова: рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, ПИТРС, клинические исследования.

MULTIPLE SCLEROSIS-MODIFYING THERAPIES:
VIEW IN THE FUTURE

Anna N. Belova¹, Gennadij E. Sheiko¹, Evgeniya M. Belova²

¹Privolzhsky Research Medical University,
603155, Nizhny Novgorod, Verhne-Volzhskaya embankment,
18, e-mail: sheikogennadii@yandex.ru;

²City clinical hospital No. 3 (Nizhny Novgorod geriatric center),
603155, Nizhny Novgorod, Verhne-Volzhskaya embankment, 21

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic disabling disease of the central nervous system, afflicting mainly young people. The efforts of investigators around the world are aimed at creating highly effective disease-modifying therapies that have a favorable safety and tolerance profile. The review briefly lists the disease-modifying therapies currently registered in the Russian Federation. Information is provided on the international clinical trial phases II and III of disease-modifying therapies, international nonproprietary products and/or active substance molecules, intended mechanisms of action and indicators of their effectiveness and safety. The article describes disease-modifying therapies that have been approved by the FDA and that may be available for Russian neurologists in the near future for the treatment of multiple sclerosis. The treatment possibilities of

drugs used in Russia for other indications than multiple sclerosis are discussed.

Keywords: multiple sclerosis, disease-modifying therapies, DMTs, clinical trials.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее преимущественно людей молодого и среднего возраста [1–3]. От РС страдают около 2,3 млн человек по всему миру. В России частота РС колеблется в зависимости от географической широты от 35 до 70 случаев на 100 тыс. населения [4]. Высокая распространённость и инвалидирующий характер заболевания определяют актуальность разработки лекарственных препаратов для терапии РС [1, 3, 5].

Во второй половине прошлого столетия лечение РС ограничивалось назначением симптоматических средств и глюкокортикоидов с целью купирования обострений [4]. «Терапевтической революцией» в лечении этого заболевания, произошедшей в 90-х годах XX века, стало внедрение в клиническую практику препаратов иммуномодулирующего ряда, которые в англоязычной литературе обозначают термином DMT (от англ. Disease-Modifying Therapies — модифицирующие болезнь терапевтические средства) [3, 6–8], а в русскоязычных публикациях — термином «препараты, изменяющие течение РС» (ПИТРС) [9]. ПИТРС не вылечивают РС, однако сокращают количество обострений и снижают темп инвалидизации пациентов с РС.

К ПИТРС, получившим к настоящему времени одобрение FDA (от англ. Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), относятся как инъекционные формы (интерфероны бета, глатирамера ацетат, моноклональные антитела — натализумаб, окрелизумаб и алемтузумаб), так и препараты для перорального приёма (финголимод, терифлуномид, диметилфумарат, кладрибин, сипонимод, диросимелфумарат) (табл. 1). Эти же препараты, за исключением диросимелфумарата, получили одобрение и ЕМА (от англ. European Medicines Agency — Европейское агент-

Таблица 1

ПИТРС, получившие одобрение FDA и/или ЕМА

Международное непатентованное название	Год получения одобрения FDA	Год получения одобрения ЕМА	Дозы и способ применения
Интерферон бета-1b	1993	1995	0,25 мг подкожно через день
Интерферон бета-1a	1996	1997	30 мкг внутримышечно еженедельно
Глатирамера ацетат, 20 мг/мл	1996	2001	20 мг подкожно 1 раз в день
Интерферон бета-1a	2002	1998	22 или 44 мкг подкожно 3 раза в неделю
Натализумаб	2004	2006	300 мг внутривенно 1 раз в 4 нед
Финголимод	2010	2011	0,5 мг внутрь 1 раз в день
Терифлуномид	2012	2013	7 или 14 мг внутрь 1 раз в день
Диметилфумарат	2013	2014	120 мг внутрь 2 раза в день — 1-я неделя, затем 240 мг внутрь 2 раза в день
Глатирамера ацетат, 40 мг/мл	2014	2015	40 мг подкожно 3 раза в неделю
Алемтузумаб	2014	2013	12 мг внутривенно 1 раз в день × 5 дней, затем 12 мг внутривенно 1 раз в день × 3 дня через 1 год
Пэгинтерферон бета-1a	2014	2014	125 мкг подкожно 1 раз в 14 дней
Окрелизумаб	2017	2018	600 мг внутривенно каждые 6 мес
Кладрибин	2019	2017	3,5 мг/кг массы тела внутрь
Сипонимод	2019	2020	После титрации 2 мг внутрь 1 раз в день
Дироксимелфумарат	2019	—	231 мг внутрь 2 раза в день, через 7 дней 462 мг 2 раза в день

Примечание: ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; FDA (от англ. Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; ЕМА (от англ. European Medicines Agency) — Европейское агентство лекарственных средств.

ство лекарственных средств). В России на июнь 2020 г. зарегистрированы все представленные в табл. 1 препараты, за исключением сипонимода и дироксимелфумарата. Большая часть ПИТРС предназначена для терапии взрослых пациентов (18 лет и старше). Финголимод (Лифеспан/Валента, Финголимод Медисобр/Медисорб)¹ допустимо использовать у детей старше 10 лет. С 12 лет, согласно инструкции, разрешено применение препаратов интерферона бета-1a (Тебериф/Биокад, СинноВекс/СИА АФС, Генфаксон/Лаборатория Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А. и Ребиф/Мерк Сероно).

Большая часть ПИТРС зарегистрирована для лечения ремиттирующего РС (РРС). При лечении первично-прогрессирующего РС (ППРС), согласно инструкции, допустимо назначение окрелизумаба (Окревус/Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.); для вторично-прогрессирующего РС (ВПРС) — препаратов интерферона бета-1b (Бетаферон/Байер, Инфибета/Генериум, Интерферон бета-1b/Биокад).

Эффективность ПИТРС оценивают с позиций критерия NEDA (от англ. No Evidence of Disease Activity — нет данных за активность заболевания), включающего три компонента [10–12]:

- отсутствие обострений;
- отсутствие прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS (от англ. Expanded Disability Status

Scale — Расширенная шкала оценки степени инвалидизации);

– отсутствие активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

При этом срок наблюдения должен соответствовать среднему сроку наступления эффекта данного препарата, а терапия должна быть безопасна и хорошо переноситься пациентом [11–13].

Представленные в табл. 1 препараты продемонстрировали способность снижать активность РС как в клинических исследованиях, так и в клинической практике, однако эффективность существующих ПИТРС ограничена, более эффективные препараты нередко оказываются менее безопасными [3]. По этой причине продолжается поиск новых лекарственных средств, способных значимо изменять течение и прогноз РС и при этом не вызывающих серьезных осложнений. По мере накопления знаний об иммунологических механизмах развития заболевания основной акцент делают на препараты, модулирующие определённые звенья патогенеза заболевания [14].

¹Указано торговое наименование/наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата (по данным государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>).

Таблица 2

ПИТРС, находящиеся в III фазе клинических исследований

Лекарственное средство	Название исследования	Дизайн исследования	Число участников/тип РС	Первичная конечная точка	Срок исследования	NCT №	Год начала
1	2	3	4	5	6	7	8
Офатумумаб (OMB157; NuMax-CD20)	Открытое исследование, оценивающее эффективность и преимущества лечения офатумумабом у пациентов с рецидивирующим РС, переходящих от диметилфумарата или финголимода к офатумумабу (ARTIOS)	Открытое исследование	550/PPC	Годовая частота обострений	96 нед	NCT04353492	2020
	Исследование долгосрочной безопасности, переносимости и эффективности офатумумаба у больных рецидивирующим РС	РКТ	2010/PPC	Долгосрочная безопасность	5 лет	NCT03650114	2018
Ублитуксимаб (TG-1101; UTX)	Рандомизированное многоцентровое двойное слепое активно контролируемое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности/переносимости ублитуксимаба (TG-1101; UTX) по сравнению с терифлуноmidом у пациентов с рецидивирующим РС (ULTIMATE 1)/ (ULTIMATE II)	РКТ	500/PPC	Годовая частота обострений	24 мес	NCT03277261 (ULTIMATE 1)/ NCT03277248 (ULTIMATE II)	2017
	Открытое продолженное исследование ублитуксимаба у пациентов с рецидивирующим РС	Открытое исследование	1000/PPC	Годовая частота обострений	24 нед	NCT04130997	2019

Окончание таблицы 2 см. далее.

Окончание таблицы 2.

1	2	3	4	5	6	7	8
Понесимод (ACT-128800)	Многоцентровое несравнительное исследование понесимода при длительном применении в дозе 20 мг с целью оценки его безопасности, переносимости и способности контролировать течение рецидивирующего РС (продолжение исследования AC-058B301) (OPTIMUM-LT)	Открытое исследование	800/PPC	Годовая частота обострений	354 нед	NCT03232073	2017
Озанимод (RPC-1063)	Мультицентровое открытое продлённое исследование применения перорального озанимода при рецидивирующем РС	Открытое исследование	2495/PPC	Безопасность и переносимость	5 лет	NCT02576717	2015
	Исследование изменения скорости когнитивных функций у пациентов с рецидивирующим РС, получающих озанимод (ENLIGHTEN)	Открытое исследование	250/PPC	SMDT	3 года	NCT04140305	2020
Маситиниб (AB1010)	Эффективность и безопасность применения маситиниба в лечении прогрессирующего РС	PKT (плацебо)	656/ППPC и ВПPC	EDSS	24 мес	NCT01433497	2011
SAR442168 (PRN2246)	Исследование ингибитора тирозинкиназы Брутона SAR442168 при рецидивирующем РС (GEMINI-1/ GEMINI-2)	PKT	900/PPC	Годовая частота обострений	36 мес	NCT04410978	2020
	Исследование ингибитора тирозинкиназы Брутона SAR442168 при ВПPC (HERCULES)	PKT (плацебо)	1290/ ВПPC	EDSS	48 мес	NCT04411641	2020
Эвобрутиниб (M2951, MSC2364447C)	Исследование применения эвобрутиниба у пациентов с рецидивирующим РС	PKT (плацебо)	930/ PPC	Годовая частота обострений	96 нед	NCT04338022/ NCT04338061	2020

Примечание: ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (РС); PPC — ремиттирующий РС; PKT — рандомизированное контролируемое исследование; ПППC — первично-прогрессирующий РС; ВПPC — вторично-прогрессирующий РС; SDMT (от англ. Symbol Digit Modalities Test) — символично-цифровой тест; EDSS (от англ. Expanded Disability Status Scale) — расширенная шкала оценки степени инвалидизации.

Цель нашего обзора — представление сведений о препаратах, которые, возможно, вскоре появятся в клинической практике российских неврологов, а также о новых разработках ПИТРС.

ПИТРС, одобренные FDA и не зарегистрированные в России

К числу ПИТРС, недавно одобренных FDA, но пока не зарегистрированных в России, относятся сипонимод и дироксимелфумарат.

Сипонимод (молекула BAF312) — избирательный агонист сфингозин-1-фосфатных рецепторов (S1PR) подтипов 1 (S1PR₁) и 5 (S1PR₅), иммуномодулирующий эффект которого обусловлен подавлением миграции активированных Т-лимфоцитов в зону воспаления в ЦНС, что способствует ремиелинизации и предотвращению синаптических дефектов [15]. Сипонимод уместно считать усовершенствованным вариантом финголимода. Эффективность и безопасность сипонимода были изучены в исследованиях фаз II (ClinicalTrials.gov: NCT01185821) [16] и III (ClinicalTrials.gov: NCT01665144; NCT02330965) [17, 18] для лечения пациентов с РС и ВПРС. По результатам исследований было определено, что сипонимод способен снижать риск нарастания инвалидизации и появления новых МРТ-очагов, накапливающих гадолиний, обладая при этом благоприятным профилем безопасности. В настоящее время продолжается клиническое исследование III фазы по протоколу EXCHANGE, проводимое с целью оценки безопасности и переносимости перехода с одобренных пероральных и инъекционных ПИТРС на пероральный приём сипонимода (2 мг) у пациентов с РС (ClinicalTrials.gov: NCT03623243). Несмотря на то обстоятельство, что препарат сипонимод (торговое название оригинального препарата Майзент, Новартис) для перорального приёма получил разрешение FDA в 2019 г. и EMA в 2020 г., до сих пор отсутствует полное понимание взаимосвязи дозы, эффекта и безопасности при различных типах течения РС. Следует заметить, что сипонимод — первый препарат, зарегистрированный для лечения ВПРС [18].

Дироксимелфумарат (молекула ALKS 8700) — новый пероральный фумарат, разработанный для лечения рецидивирующим форм РС. Дироксимелфумарат, как и диметилфумарат, метаболизируется до его основного метаболита монометилфумарата. Монометилфумарат, в свою очередь, существенно снижает иммунную клеточную активность и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов в ответ на индуцируемую воспалительную реакцию. Согласно результатам клинического исследования III фазы по протоколу EVOLVE-MS-1 (ClinicalTrials.gov: NCT02634307), пероральная терапия дироксимелфумаратом в дозе 231 мг 2 раза в день с переходом на 462 мг 2 раза в день характеризуется долгосрочной эффективностью и безопасностью [19, 20]. Считают, что дироксимелфумарат обладает более благопри-

ятным профилем безопасности для желудочно-кишечного тракта в сравнении с диметилфумаратом, что, вероятно, связано с более высокой избирательностью к рецепторам за счёт его химической структуры. Это утверждение было подтверждено в результатах исследования III фазы по протоколу EVOLVE-MS-2 (ClinicalTrials.gov: NCT03093324) [21]. Дироксимелфумарат был зарегистрирован FDA в конце 2019 г. под торговым названием Вумерити (Биоген) для лечения РС.

Препараты, находящиеся в III фазе клинических исследований

Целью III фазы клинических исследований, как правило, бывает подтверждение полученных в исследованиях I и II фаз результатов, касающихся эффективности (количество ежегодных обострений, радиологическая активность, динамика инвалидизации) и безопасности препарата. К числу ПИТРС, находящихся в настоящее время в III фазе клинических исследований, относятся офатумумаб, ублитуксимаб, понесимод, озанимод, маситиниб и SAR442168 (табл. 2).

Офатумумаб (молекула OMB157; NuMax-CD20) — представитель таргетной анти-B-клеточной иммуномодулирующей терапии РС. Публикуется всё больше данных о том, что B-клетки вносят особый вклад как в регуляцию нормального иммунитета, так и в патогенез иммуноопосредованных заболеваний, включая РС. B-клетки при РС смещены в сторону провоспалительного профиля и способствуют патогенезу РС за счёт синтеза антител, презентации антигенов, стимуляции и активации Т-клеток [22]. Офатумумаб является человеческим моноклональным антителом к CD20-рецепторам: он специфически связывается с эпитопом молекулы CD20, что приводит к развитию цитотоксической реакции и лизису B-клеток. Офатумумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, соответственно он обладает меньшей иммуногенностью (способностью вызывать образование нейтрализующих препарат антител) и меньшим количеством побочных эффектов в сравнении с его предшественником ритуксимабом [23].

В 48-недельном плацебо-контролируемом исследовании по протоколу OMS115102 изучали эффекты офатумумаба, который вводили дважды с интервалом 24 нед путём внутривенной инфузии в дозах 100, 300 или 700 мг пациентам с РС. Несмотря на небольшое количество пациентов в каждой когорте (n=12 в когорте), зарегистрировано значительное падение уровня циркулирующих B-лимфоцитов, сопровождающееся выраженным снижением активности заболевания по данным МРТ по сравнению с плацебо уже к 24-й неделе наблюдения (ClinicalTrials.gov: NCT00640328) [24].

В другом, более крупном, двойном слепом 48-недельном исследовании по протоколу MIRROR оценивали эффективность и безопасность различных доз офатумумаба, которые ввели подкожно больным

РРС. Пациенты (n=232) были рандомизированы в группы офатумумаб 3, 30 или 60 мг каждые 12 нед, офатумумаб 60 мг каждые 4 нед или плацебо. Результаты исследования показали, что все дозы офатумумаба для подкожного введения имеют высокую эффективность в сравнении с плацебо, а профиль безопасности соответствует существующим данным об офатумумабе. Отмечено снижение на 60–72% количества новых Т2-очагов по данным МРТ в срок 0–12 нед. В период с 24-й по 48-ю неделю новые очаги в группах офатумумаба (за исключением группы 3 мг) не выявлялись вообще [25].

В целом перечисленные исследования демонстрируют высокий потенциал офатумумаба в лечении РС за счёт уменьшения частоты ежегодных обострений, снижения темпа прогрессирования инвалидизации и снижения количества новых активных очагов по данным МРТ головного мозга.

В настоящее время ожидается публикация результатов двух предрегистрационных клинических исследований III фазы по протоколам ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II, где пациенты с РРС получали офатумумаб 20 мг подкожно 1 раз в 4 нед в сравнении с терифлуномидом в стандартной дозе 14 мг 1 раз в день (ClinicalTrials.gov: NCT02792218; NCT02792231). Кроме того, инициирован ряд открытых исследований III фазы. Цель одного из них (протокол ARTIOS) — оценка эффективности офатумумаба у пациентов с РРС, которых переводят с приёма одобренных ПИТРС (финголимода или диметилфумарата) (ClinicalTrials.gov: NCT04353492). Другое исследование инициировано с целью сбора данных о долгосрочной безопасности, переносимости, эффективности и исходах заболевания у пациентов с РРС, принимавших участие по протоколам ASCLEPIOS I и ASCLEPIOS II (ClinicalTrials.gov: NCT03650114).

Ублигуксимаб (молекула TG-1101; UTX) — ещё один представитель таргетной анти-В-клеточной иммуномодулирующей терапии при РС. Данный препарат представляет собой химерное гликоинженерное IgG1 моноклональное антитело, которое связывает уникальный эпитоп на антигене CD20 и демонстрирует повышенную способность связывания с CD20. Терапевтическое действие ублитуксимаба заключается в деплеции (истощении) В-клеток и изменении профиля иммунных Т-клеток [26].

Ублигуксимаб был протестирован в 48-недельном плацебо-контролируемом исследовании II фазы с целью оценки его оптимальной дозы и времени инфузии на 48 пациентах с рецидивирующими формами РС [27]. Медиана истощения В-клеток составила >99% во всех когортах пациентов. Число очагов, накапливающих контраст в T1-режиме по данным МРТ, было снижено до нуля; средний объем Т2-очагов уменьшился на 7,3 и 10,6% на 24-й и 48-й неделе соответственно; 7% участников имели 24-недельное подтверждённое прогрессирование инвалидности, 17% соответство-

вали критериям 24-недельного подтвержденного улучшения инвалидности и 74% соответствовали критерию NEDA. Одночасовая инфузия 450 мг ублитуксимаба хорошо переносилась и приводила к высокому уровню истощения В-клеток (ClinicalTrials.gov: NCT02738775) [27]. Данный режим введения препарата в настоящее время изучают в двух идентичных клинических исследованиях III фазы по протоколам ULTIMATE I и ULTIMATE II (ClinicalTrials.gov: NCT03277248; NCT03277261) [22]. Кроме того, сравнительно недавно было инициировано открытое исследование эффективности и долгосрочной безопасности ублитуксимаба (ClinicalTrials.gov: NCT04130997), которое является продолжением протоколов ULTIMATE I и ULTIMATE II.

Понесимод (молекула АСТ-128800) представляет собой селективный модулятор сфингозин-1-фосфатного рецептора со схожим с финголимодом механизмом действия. Полагают, что за счёт ингибирования активности сфингозин-1-фосфатного рецептора понесимод снижает количество циркулирующих лимфоцитов, что способствует снижению иммунного ответа при РС. В отличие от длительного периода полувыведения/медленной элиминации финголимода, понесимод выводится в течение 1 нед после прекращения приёма, и его фармакологические эффекты быстро обратимы. Результаты клинических исследований показали дозозависимый терапевтический эффект понесимода при РРС и определили 20 мг перорально как суточную дозу с желаемой эффективностью, приемлемой безопасностью и переносимостью [28, 29].

В конце мая 2020 г. было завершено клиническое исследование по протоколу OPTIMUM, в котором проводили сравнение двух пероральных препаратов — понесимода 20 мг и теруфлонамида 14 мг. Результаты исследования ещё не представлены (ClinicalTrials.gov: NCT02425644). В настоящее время проводят ряд исследований для оценки безопасности и эффективности с целью дальнейшей регистрации препарата, в том числе на территории Российской Федерации (ClinicalTrials.gov: NCT01093326; NCT03232073). Кроме того, компания Янссен в конце 2019 г. объявила, что подала заявление на выдачу регистрационного удостоверения для препарата понесимод, предназначенного для лечения взрослых пациентов с РРС [30].

Озанимод (молекула RPC-1063) — пероральный избирательный агонист рецепторов 1 и 5 сфингозин-1-фосфата. В 2018 г. FDA отклонила заявку о регистрации озанимода для лечения пациентов с РРС из-за недостаточности данных. В 2019 г. были опубликованы результаты крупных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований III фазы озанимода 0,5 и 1,0 мг для перорального приёма по протоколам RADIANCE и SUNBEAM (ClinicalTrials.gov: NCT02047734; NCT02294058). По итогам данных исследований был сделан вывод о положительном

профиле эффективности и безопасности озанимода в сравнении с внутримышечными инъекциями интерферона бета-1а [31, 32].

Следует заметить, что, согласно вышеупомянутым исследованиям, уменьшение частоты рецидивов в пересчёте на год при приёме внутрь 1,0 мг озанимода не выше, чем при использовании финголимода (38–48 и 50% соответственно). В сравнении с окрелизумабом препарат озанимод также проигрывает. Окрелизумаб снижает частоту рецидивов на 50% и способен останавливать развитие новых очагов в головном мозге, что не характерно для озанимода. Несмотря на это, фармацевтическая компания-производитель озанимода надеется на скорейшую регистрацию его пероральной формы в качестве препарата первой линии, что связано с высоким профилем безопасности [33]. В настоящее время продолжают открытые исследования III фазы с целью дальнейшей оценки эффективности и безопасности озанимода (ClinicalTrials.gov: NCT02576717; NCT04140305).

Маситиниб (молекула АВ1010), действие которого связано с ингибированием рецепторных тирозинкиназ III класса, может стать инновационным препаратом в лечении прогрессирующих форм РС. Небольшое исследование с участием 35 пациентов с прогрессирующими формами РС продемонстрировало высокий уровень терапевтической пользы маситиниба. У 32% пациентов, получавших маситиниб, после 12 мес терапии зарегистрирован клинический ответ по комплексу функциональных тестов MSFC (от англ. Multiple Sclerosis Functional Composit) с отсутствием такового в группе плацебо. Стоит заметить, что балл по шкале EDSS оставался стабильным в обеих группах. Маситиниб относительно хорошо переносился. Из побочных эффектов чаще всего отмечали астению, сыпь, тошноту, отёки и диарею. Общая частота нежелательных явлений была сходной с группой плацебо, однако серьёзные нежелательные явления были чаще связаны с маситинибом (ClinicalTrials.gov: NCT01450488) [34]. В апреле 2020 г. было завершено исследование III фазы, целью которого было сравнение безопасности и эффективности маситиниба 4,5 мг/кг в сутки с плацебо или маситиниба в той же дозе с повышением до 6 мг/кг в сутки через 3 мес от начала терапии с плацебо у пациентов с ППРС или ВППРС (ClinicalTrials.gov: NCT01433497). Результаты исследования на июнь 2020 г. не представлены.

SAR442168 (молекула PRN2246) представляет собой небольшую молекулу для перорального применения, действие которой связано с ингибированием тирозинкиназы Брутона — ключевого фермента, играющего важную роль в созревании В-лимфоцитов [35]. Эффективность и безопасность SAR442168 изучена в 24-недельном клиническом исследовании II фазы по поиску дозы у пациентов с РРС. Препарат продемонстрировал приемлемый профиль безопасности, кроме того, была достигнута первичная конечная точка — значительное снижение количества новых

очагов, накапливающих гадолиний, по данным МРТ (ClinicalTrials.gov: NCT03889639). Продолжается открытое исследование II фазы с целью определения долгосрочной безопасности и переносимости SAR442168 у пациентов с РРС (ClinicalTrials.gov: NCT03996291). В 2020 г. инициированы клинические исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности SAR442168 у пациентов с РРС по двум идентичным протоколам GEMINI-1 (ClinicalTrials.gov: NCT04410978) и GEMINI-2 (ClinicalTrials.gov: NCT04410991), а также у пациентов с ВППРС по протоколу HERCULES (ClinicalTrials.gov: NCT04411641).

Эвобрутиниб (молекула М2951; MSC2364447С) — ещё один представитель ингибиторов тирозинкиназы Брутона. Препарат ингибирует высвобождение макрофагов М1 и цитокинов, а также способствует поляризации М2-моноцитов человека *in vitro* [35]. В недавно завершённом плацебо-контролируемом исследовании фазы II у пациентов с РРС (n=267), получавших эвобрутиниб (в дозе 25 мг 1 раз в день, 75 мг 1 раз в день или 75 мг 2 раза в день), отмечены снижение количества накапливающих контраст очагов по данным МРТ и клинически значимая тенденция к снижению среднегодового количества обострений. Все пациенты хорошо переносили лечение. Основными побочными явлениями были бессимптомные и обратимые повышения уровня аминотрансфераз и липаз (ClinicalTrials.gov: NCT02975349) [36]. Двойной механизм действия эвобрутиниба, направленный на патогенный адаптивный и врождённый иммунитет, а также благоприятный профиль «польза-риск» поддерживают дальнейшее клиническое развитие данного лекарственного средства с условием проведения более длительных и масштабных исследований. В связи с этим в апреле 2020 г. были инициированы два идентичных клинических исследования III фазы с целью оценки эффективности и безопасности эвобрутиниба у пациентов с РРС (ClinicalTrials.gov: NCT04338022; NCT04338061).

Препараты, находящиеся в II фазе клинических исследований

Ряд перспективных лекарственных средств/молекул (опицинумаб, BCD-132, GNbAC1, эвобрутиниб, ибудиласт) находится во II фазе клинических исследований, цель которых — поиск оптимальной дозировки и схемы приёма препарата с точки зрения эффективности и долгосрочной безопасности (табл. 3).

Опицинумаб (молекула ВПВ033) — человеческое моноклональное антитело, действие которого направлено против ЦНС-специфического негативного регулятора миелинизации и регенерации аксонов — LINGO-1. В исследованиях I и II фаз опицинумаб показал высокую эффективность и хороший профиль безопасности [23]. Продемонстрирована возможность существенной ремиелинизации у пациентов с первым эпизодом острого неврита зрительного нерва [23]. Тем не менее, эффективность опицинумаба в крупных рандомизированных исследованиях ещё не подтверждена.

Таблица 3

ПИТРС, находящиеся в фазе II клинических исследований

Лекарственное средство	Название исследования	Дизайн исследования	Число участников/тип РС	Первичная(ые) конечная(ые) точка(и)	Срок исследования	NCT №	Год начала
1	2	3	4	5	6	7	8
Опициномаб (ВІВ033)	Исследование эффективности, безопасности, переносимости и фармакокинетики ВІВ033 у пациентов с рецидивирующими формами РС при его одновременном применении с препаратом авонекс (SYNERGY)	РКТ (плацебо)	419/PPC	EDSS, T25WT, 9НРТ, PASAT-3	72 нед	NCT01864148	2013
	Эффективность и безопасность ВІВ033 (опициномаба) в качестве дополнительного лечения к терапии, модифицирующей заболевание, при рецидивирующем РС (AFFINITY)	РКТ (плацебо)	263/PPC	EDSS, T25WT, 9НРТ, долгосрочная безопасность	96 нед	NCT03222973	2017
BСD-132	Сравнительное изучение эффективности и безопасности BСD-132 с терифлуномидом и плацебо при РС	РКТ (плацебо)	270/PPC	Изменения по данным МРТ	24 нед	NCT04056897	2019
GNbAC1	Оценка эффективности антагониста HERV-W Env GNbAC1 для оценки в открытом долгосрочном исследовании безопасности у пациентов с РС (ANGEL-MS)	РКТ	220/ PPC	Долгосрочная безопасность	96 нед	NCT03239860	2017
	Клиническое исследование по оценке эффективности антагониста HERV-W Env GNbAC1 при РС (CHANGE-MS)	РКТ (плацебо)	270/ PPC	Изменения по данным МРТ	24 нед	NCT02782858	2016

Окончание таблицы 3 см. далее.

Окончание таблицы 3.

1	2	3	4	5	6	7	8
Ибудиласт (MN-166)	Исследование безопасности, переносимости и активности ибудиласта у пациентов с прогрессирующим РС	РКТ (плацебо)	255/ППРС и ВППС	Изменения по данным МРТ, оценка безопасности	96 нед	NCT01982942	2013

Примечание: ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (РС); РС — ремиттирующий РС; EDSS (от англ. Expanded Disability Status Scale) — расширенная шкала оценки степени инвалидизации; T25WT (от англ. Timed 25-foot Walking Test) — тест ходьбы на расстояние 25 футов; 9НРТ (от англ. Nine-hole Peg Test) — тест с кольшками и 9 отверстиями; PASAT-3 (от англ. Paced Auditory Serial Addition Test) — тест пошагового слухового серийного сложения; МРТ — магнитно-резонансная томография; HERV-W Env (от англ. Envelope protein of the Human Endogenous Retroviruses) — белок оболочки человеческого эндогенного ретровируса; ПППС — первично-прогрессирующий РС; ВППС — вторично-прогрессирующий РС.

Недавно D. Cadavid и соавт. представили результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования SYNERGY [37]. Целью исследования, которое выполнялось с участием пациентов с РС и ВППС, была оценка эффективности и безопасности внутривенного введения 3, 10, 30 или 100 мг/кг опицинумаба или плацебо каждые 4 нед (всего 19 доз) с одновременным введением внутримышечно интерферона бета-1а 30 мкг 1 раз в неделю в течение 72–84 нед. К сожалению, результаты исследования не показали значительной положительной клинической динамики при применении опицинумаба по сравнению с плацебо, несмотря на высокий уровень безопасности препарата (ClinicalTrials.gov: NCT01864148) [37]. Это подчёркивает необходимость дальнейшего анализа полученных данных для выяснения, могут ли определённые подгруппы пациентов, выявленные в исследовании, получить пользу от лечения опицинумабом в оптимальной дозе.

Кроме того, продолжается анализ данных МРТ, полученных в ходе исследования SYNERGY, с оценкой общей и регионарной атрофии головного мозга, а также доли очагов, накапливающих контрастное вещество, по отношению к гипоинтенсивным очагам демиелинизации в T1-режиме («чёрным дырам») [23, 37]. В настоящее время продолжается исследование II фазы по протоколу AFFINITY, цель которого — оценка эффективности и безопасности опицинумаба в качестве дополнительной терапии к уже используемым ПИТРС в сравнении с плацебо (ClinicalTrials.gov: NCT03222973).

BCD-132 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против CD20. Механизм действия BCD-132, как и других моноклональных антител, заключается в истощении зрелых В-клеток, которые в свою очередь представляют клеткам-киллерам информацию о том, какие мишени они должны разрушать. Недавно были представлены результаты несравнительного исследования I фазы препарата BCD-132 в возрастающих дозах у пациентов с РС по протоколу BCD-132-1 (ClinicalTrials.gov: NCT03551275), где препарат показал очень хорошую

переносимость и высокую эффективность даже при однократном введении низких доз. Было установлено наличие прямого специфического действия BCD-132 на В-лимфоциты при его применении в широком диапазоне доз (100–1000 мг) у пациентов с РС без изменения уровня Т-клеток. Таким образом, было выявлено, что препарат BCD-132 обладает ожидаемым фармакодинамическим эффектом в виде длительного истощения CD19⁺ и CD20⁺ В-лимфоцитов и приемлемым профилем безопасности. [38]. В настоящее время инициировано рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы по оценке эффективности и безопасности BCD-132 в дозе 125 и 500 мг с использованием активного референтного препарата (терифлуномида) в лечении больных РС (ClinicalTrials.gov: NCT04056897).

GNbAC1 представляет собой моноклональное антитело против ассоциированного с РС ретровируса (MSRV — от англ. Multiple Sclerosis-Associated Retrovirus), который играет важную роль в развитии воспаления и повреждения миелина в ЦНС. MSRV впервые был выделен H. Perron и соавт. в 1989 г. из лептоменингеальных клеток больных РС [39]. В последующих исследованиях было установлено, что MSRV — химерная форма человеческого эндогенного ретровируса (HERV — от англ. Human Endogenous Retroviruses) [40, 41]. Детектируемые уровни MSRV в сыворотке крови выявляют у 50–100% пациентов с РС, что может быть ассоциировано с более неблагоприятным прогнозом заболевания. Предполагают, что с экспрессией генов MSRV может быть связано образование глиотоксина, приводящего к гибели глиальных клеток, что подтверждает провоспалительные свойства продуктов генов MSRV и их участие в повреждении нервной системы при РС [42, 43].

Основной механизм действия препарата GNbAC1 связан с предотвращением взаимодействия оболочечного белка MSRV-Env (Envelope protein, Env) с так называемыми толл-подобными рецепторами-4 (Toll-Like Receptor, TLR-4) иммунокомпетентных клеток, ответственных за активацию клеточного иммунитета. В экспериментальных условиях показано, что введение

**Препараты, имеющие потенциал ПИТРС, но зарегистрированные
в России по другим показаниям**

Лекарственное средство	Название исследования	Дизайн исследования	Число участников/ тип РС	Первичная конечная точка	Срок исследования	NCT №	Год начала
Циклофосфамид	Эффективность циклофосфамида в сравнении с метилпреднизолоном у больных ВПРС (PROMESS)	РКТ	138/ВПРС	EDSS	24 мес	NCT00241254	2005
Ритуксимаб	Норвежское исследование перорального применения кладрибина и ритуксимаба при РС (NORMS)	Открытое рандомизированное исследование	264/PPC	Изменения по данным МРТ	24 мес	NCT04121403	2019
	Исследование долгосрочного применения ритуксимаба при РС (RIDOSE-MS)	РКТ	200/PPC	Отсутствие признаков активности заболевания (NEDA)	3 года	NCT03979456	2019

Примечание: ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (РС); РКТ — рандомизированное контролируемое исследование; ВПРС — вторично-прогрессирующий РС; PPC — ремиттирующий РС; EDSS (от англ. Expanded Disability Status Scale) — расширенная шкала оценки степени инвалидизации; МРТ — магнитно-резонансная томография; NEDA (от англ. No Evidence of Disease Activity) — отсутствие признаков активности заболевания.

GNbAC1 ингибирует воспалительные реакции и оказывает протективный эффект на предшественники олигодендроцитов [43]. В ходе исследования II фазы у пациентов с различными формами РС (n=10) в течение 6-месячного периода лечения определён благоприятный профиль безопасности, профиль фармакокинетических и фармакодинамических ответов на GNbAC1 (ClinicalTrials.gov: NCT01639300) [42]. По данным промежуточных результатов исследований GNbAC1 у пациентов с PPC по протоколам ANGEL-MS (ClinicalTrials.gov: NCT03239860) и CHANGE-MS (ClinicalTrials.gov: NCT02782858), основная конечная точка не была достигнута, но более подробные результаты этих исследований ещё ожидают публикации. Также планируется проведение исследования GNbAC1 у пациентов с ВПРС [44].

Ибудиласт (молекула MN-166) — потенциальное пероральное средство лечения прогрессирующих форм РС и других нейродегенеративных заболеваний. Ибудиласт ингибирует несколько циклических нуклеотидных фосфодиэстераз, фактор ингибирования миграции макрофагов и толл-подобный рецептор-4, а также способен проникать через гематоэнцефалический барьер, потенциально оказывая воздействие на ЦНС. В настоящее время ибудиласт доступен в Японии и Южной Корее для лечения астмы и постинсультного

головокружения. Тем не менее, недавно были представлены обнадеживающие результаты исследования II фазы по оценке безопасности, переносимости и активности ибудиласта у пациентов с прогрессирующими формами РС [45]. Пациенты с ППРС и ВПРС (n=255) получали перорально ибудиласт (≤ 100 мг в день) или плацебо в течение 96 нед. Согласно результатам исследования, было определено, что приём ибудиласта связан с более медленным прогрессированием атрофии мозга, чем в группе плацебо. При этом ибудиласт характеризуется более высоким риском развития желудочно-кишечных побочных эффектов, головной боли и депрессии, чем плацебо (ClinicalTrials.gov: NCT01982942) [45].

Следует заметить, что в настоящее время ещё ни одно лекарственное средство не продемонстрировало более высоких результатов лечения прогрессирующих форм РС в ходе исследований II фазы. Тем не менее, чтобы определить, является ли влияние на атрофию головного мозга воспроизводимым и связано ли оно с замедлением прогрессирования уровня инвалидизации, необходимы дальнейшие исследования [46].

Препараты, зарегистрированные в России по показаниям, не включающим РС

Кроме новых препаратов/молекул, которым предстоит впервые получить одобрение для лечения РС,

существует ряд зарегистрированных препаратов, клинические исследования которых проводят с целью включения РС в перечень показаний. К таким препаратам относятся циклофосфамид и ритуксимаб (табл. 4).

Циклофосфамид (молекула B518; ASTA B518) представляет собой азотсодержащий алкилирующий агент из группы оксазофоринов, используемый для лечения злокачественных новообразований и иммуноопосредованных воспалительных незлокачественных процессов. Препарат зарегистрирован в России, его активно применяют для лечения онкологических заболеваний и таких аутоиммунных расстройств, как ревматоидный артрит, псориазический артрит, коллагенозы, аутоиммунная гемолитическая анемия и нефротический синдром. Несмотря на то обстоятельство, что циклофосфамид был впервые испытан в лечении РС ещё в 1966 г., препарат до сих пор не зарегистрирован по данному показанию из-за отсутствия крупных исследований III фазы [47]. Обсуждают гипотезу о том, что отсутствие крупных рандомизированных исследований может быть связано с нежеланием фармацевтических компаний продвигать препарат с низкой стоимостью [48].

Тем не менее, эффективность и безопасность циклофосфамида изучена в нескольких исследованиях с небольшой выборкой. Так, недавно были представлены результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности внутривенного введения циклофосфамида у пациентов с ВППС (n=72) в сравнении с терапией метилпреднизолоном (n=66). Результаты исследования показали, что приём циклофосфамида снижает риск прогрессирования заболевания почти в 3 раза, но при этом риск прекращения терапии повышается в 2 раза из-за возможной непереносимости циклофосфамида. Доля серьёзных нежелательных явлений в данном исследовании не различалась между группами (циклофосфамид — 22,2%, метилпреднизолон — 19,7%) (ClinicalTrials.gov: NCT00241254) [49].

В совокупности данные других исследований показывают, что применение внутривенного введения циклофосфамида изолированно или в комбинации с препаратами, изменяющими течение РС, может быть полезно пациентам с резистентным к лечению РС или в ранней фазе ВППС (ClinicalTrials.gov: NCT00017628; NCT00296205; NCT00939549; NCT00017628) [50, 51]. И напротив, у пациентов с ПППС или при более поздних стадиях ВППС эффекты препарата оказались очень слабыми [48]. Вероятно, необходимо проведение дальнейших крупных исследований III фазы, в том числе с оценкой новых схем лечения, способных нивелировать вероятные побочные явления циклофосфамида.

Ритуксимаб (молекула D02994; 174722-31-7) представляет собой химерное анти-CD20-антитело человека и мыши, первоначально одобренное для лечения В-клеточной лимфомы и ревматоидного артрита [52].

Ритуксимаб вызывает цитоллиз и, вероятно, апоптоз В-лимфоцитов, не разрушая плазматические клетки и клетки-предшественники в костном мозге [23]. Впервые положительные данные об эффективности ритуксимаба были получены в 2004 г. у 4 пациентов с ПППС [53]. Эти результаты были подтверждены в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании с включением 104 пациентов с РС [54].

По состоянию на июнь 2020 г. в интернет-ресурсе Pubmed было доступно 48 клинических исследований, включающих не менее 2151 пациента с РС и 1437 пациентов с прогрессирующими формами РС, получавших лечение ритуксимабом [52]. В данных исследованиях препарат вводили внутривенно в дозе 1000 мг 2 раза в месяц. Подобное лечение приводило к значительному снижению количества очагов, накапливающих контраст. В настоящее время продолжают исследования эффективности ритуксимаба при ПППС и заболеваниях оптикомиелит-ассоциированного спектра [52].

Следует заметить, что ритуксимаб активно используют в терапии пациентов с РС вне показаний («off-label») [55]. Так, в Швеции на 1 июля 2016 г. более 2500 пациентов были пролечены ритуксимабом, что составляет 27% всех больных, получающих препараты, изменяющие течение РС в Швеции. Это делает ритуксимаб наиболее часто используемым препаратом в данной стране для лечения РС [23, 55].

Не очень давно был опубликован клинический случай, в котором описана высокая эффективность ритуксимаба у 12-летнего ребёнка с агрессивным течением РС [56]. Согласно анамнезу заболевания, у пациента через 8 мес после дебюта заболевания балл EDSS составлял 6,5, несмотря на проводимое лечение глюкокортикоидами и циклофосфамидом. Врачи были обеспокоены признаками клинического и радиологического ухудшения, особенно поражением ствола головного мозга, в связи с чем было принято решение провести терапию ритуксимабом (375 мг/м²) в виде еженедельных внутривенных инфузий в течение 1 мес. Уже после 2-й инфузии стали отмечать улучшение, а к концу лечения у пациента выявляли только тремор и нистагм. Через 2 года после окончания лечения у пациента сохранялся нулевой балл по шкале EDSS. По данным МРТ не было выявлено новых очагов, а существующие стали меньше или значительно меньше [56].

Необходимо отметить, что применение моноклональных антител небезопасно. Их иммуномодулирующие эффекты могут значительно увеличивать риск возникновения опасных аутоиммунных заболеваний через 12–24 мес после прекращения лечения и различных инфекций, в том числе оппортунистических. На фоне приёма моноклональных антител возможно развитие тяжёлых инфузионных реакций, включающих бронхоспазм, острый респираторный дистресс-синдром, артериальную гипотензию, инфаркт миокарда и желудочковые аритмии. Также в

литературе описаны два случая развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентов, получающих ритуксимаб по поводу системной красной волчанки [4].

В 2019 г. инициировано исследование III фазы по оценке различных режимов терапии ритуксимабом (ClinicalTrials.gov: NCT03979456). Предполагают, что оптимизация схемы терапии может положительно сказаться на профиле эффективности и безопасности ритуксимаба. Необходимы дополнительные исследования для поиска оптимальной дозы, интервала и пути введения, предпочтительно индивидуализированного, путём мониторинга иммунологических параметров и активности заболевания [52].

Заключение

Разработка новых лекарственных средств, изменяющих течение РС, происходит в настоящее время очень активно. К сожалению, неполное понимание патогенеза этого заболевания затрудняет разработку таргетных препаратов, а отсутствие биомаркёров создаёт трудности в оценке эффективности новых ПИТРС. Кроме того, в связи со строгими требованиями протоколов клинических исследований и этическими аспектами разработка новых лекарственных средств становится весьма длительным процессом. Тем не менее, достижения в терапии РС напрямую зависят от дальнейших клинических исследований. Ключевой задачей является создание препаратов, обладающих высокой и стойкой эффективностью, а также благоприятным профилем безопасности и переносимости. Наиболее важным ожидаемым клиническим эффектом становится замедление развития инвалидизации при РС с перспективой полной остановки прогрессирующего процесса.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко А.Н., Хачанова Н.В., Мельников М.В. и др. Новые направления иммунокоррекции при рассеянном склерозе. *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (2): 103–109. [Boyko A.N., Khachanova N.V., Melnikov M.V. et al. New directions of immunocorrection in multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120 (2): 103–109. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro2020120021103.
2. Gasperoni F., Turini P., Agostinelli E. A novel comprehensive paradigm for the etiopathogenesis of multiple sclerosis: therapeutic approaches and future perspectives on its treatment. *Amino Acids*. 2019; 51 (5): 745–759. DOI: 10.1007/s00726-019-02718-1.
3. Gholamzad M., Ebtekar M., Ardestani M.S. et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm. Res*. 2019; 68 (1): 25–38. DOI: 10.1007/s00011-018-1185-0.
4. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. *Рассеянный склероз*. Руководство для врачей, 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2017; 280 с. [Schmidt T.E., Yakhno N.N. *Rasseyannyj skleroz*. Rukovodstvo dlya vrachej. (Multiple sclerosis. Guide for doctors.) 6th ed. M.: Medpress-inform. 2017; 280 p. (In Russ.)]
5. Nally F.K., Santi C.D., McCoy C.E. Nanomodulation of macrophages in multiple sclerosis. *Cells*. 2019; 8 (6): 543. DOI: 10.3390/cells8060543.
6. Filippi M., Preziosa P., Rocca M.A. Multiple sclerosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2016; 135: 399–423. DOI: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00020-9.
7. O'Connor P.W. Reason for hope: The advent of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *CMAJ*. 2000; 162 (1): 83–84.
8. Polman C.H., Uitdehaag B.M.J. Drug treatment of multiple sclerosis. *BMJ*. 2000; 321 (7259): 490–494. DOI: 10.1136/bmj.321.7259.490.
9. Шмидт Т.Е. Лечение рассеянного склероза. *Русский мед. ж.* 2001; 9 (7–8): 322–328. [Schmidt T.E. Treatment of multiple sclerosis. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2001; 9 (7–8): 322–328. (In Russ.)]
10. Nixon R., Bergvall N., Tomic D. et al. No evidence of disease activity: Indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing — remitting multiple sclerosis. *Adv. Ther.* 2014; 31 (11): 1134–1154. DOI: 10.1007/s12325-014-0167-z.
11. Giovannoni G., Bermel R., Phillips T., Rudick R. A brief history of NEDA. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018; 20: 228–230. DOI: 10.1016/j.msard.2017.07.011.
12. Бойко А.Н., Гусева М.Р., Хачанова Н.В., Гусев Е.И. Вопросы современной терминологии при рассеянном склерозе. *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118 (8): 121–127. [Boyko A.N., Guseva M.R., Khachanova N.V., Gusev E.I. Issues of the current terminology in multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118 (8): 121–127. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro2018118082121.
13. Parks N.E., Flanagan E.P., Lucchinetti C.F., Wingerchuk D.M. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J. Neurol. Sci.* 2017; 383: 31–34. DOI: 10.1016/j.jns.2017.10.015.
14. Алифирова В.М., Бисага Г.Н., Бойко А.Н. и др. Клинические рекомендации по применению препарата алектумаб (лемтрада). *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017; 117 (2): 115–126. [Alifirova V.M., Bisaga G.N., Boyko A.N. et al. Clinical recommendations on the use of alemtuzumab (lemtrada). *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117 (2): 115–126. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201711722115-126.
15. Selmaj K., Li D.K., Hartung H.P. et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (8): 756–767. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70102-9.
16. Kappos L., Li D.K., Stüve O. et al. Safety and efficacy of Siponimod (BAF312) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Dose-blinded, randomized extension of the phase 2 BOLD study. *JAMA Neurol.* 2016; 73 (9): 1089–1098. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1451.
17. Kappos L., Bar-Or A., Cree B.A.C. et al.; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018; 391 (10127): 1263–1273. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Erratum in: *Lancet*. 2018; 392 (10160): 2170.
18. Wu Q., Mills E.A., Wang Q. et al.; AMS04 Study Group. Siponimod enriches regulatory T and B lymphocytes in secondary progressive multiple sclerosis. *JCI Insight*. 2020; 5 (3): pii 134251. DOI: 10.1172/jci.insight.134251.
19. Palte M.J., Wehr A., Tawa M. et al. Improving the gastrointestinal tolerability of Fumaric Acid Esters: Early findings

- on gastrointestinal events with Diroximel Fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from the phase 3, open-label EVOLVE-MS-1 study. *Adv. Ther.* 2019; 36 (11): 3154–3165. DOI: 10.1007/s12325-019-01085-3.
20. Naismith R.T., Wolinsky J.S., Wundes A. et al. Diroximel Fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult. Scler.* 2019; 1352458519881761. DOI: 10.1177/1352458519881761.
21. Naismith R.T., Wundes A., Ziemssen T. et al.; EVOLVE-MS-2 Study Group. Diroximel Fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with Dimethyl Fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs.* 2020; 34 (2): 185–196. DOI: 10.1007/s40263-020-00700-0.
22. Milo R. Therapies for multiple sclerosis targeting B cells. *Croat. Med. J.* 2019; 60 (2): 87–98. DOI: 10.3325/cmj.2019.60.87.
23. Вогинцева 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). *Анн. клин. и эксперим. неврол.* 2017; 11 (2): 83–88. [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). *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj neurologii.* 2017; 11 (2): 83–88. (In Russ.)] DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.12.
24. Franks S.E., Getahun A., Hogarth P.M. et al. Targeting B cells in treatment of autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2016; 43: 39–45. DOI: 10.1016/j.coi.2016.09.003.
25. Bar-Or A., Grove R.A., Austin D.J. et al. Subcutaneous Ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology.* 2018; 90 (20): e1805–e1814. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005516.
26. Sharman J.P., Farber C.M., Mahadevan D. et al. Ublituximab (TG-1101), a novel glycoengineered anti-CD20 antibody, in combination with ibrutinib is safe and highly active in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukaemia: results of a phase 2 trial. *Br. J. Haematol.* 2017; 176 (3): 412–420. DOI: 10.1111/bjh.14447.
27. Fox E., Lovett-Racke A., Gormley M. et al. Final results of a placebo controlled, phase 2 multicenter study of Ublituximab (UTX), a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody (mAb), in patients with relapsing forms of multiple sclerosis (RMS). *Mult. Scler.* 2018; 24; 87.
28. Pouzol L., Piali L., Bernard C.C.A. et al. Therapeutic potential of Ponesimod alone and in combination with Dimethyl Fumarate in experimental models of multiple sclerosis. *Innov. Clin. Neurosci.* 2019; 16 (3–4): 22–30.
29. Dash R.P., Rais R., Srinivas N.R. Ponesimod, a selective sphingosine 1-phosphate (S1P1) receptor modulator for autoimmune diseases: review of clinical pharmacokinetics and drug disposition. *Xenobiotica.* 2018; 48 (5): 442–451. DOI: 10.1080/00498254.2017.1329568.
30. Janssen подала заявление на регистрацию препарата понесимод. ТАСС. <https://tass.ru/press-relizy/7900313> (дата обращения: 04.03.2020). [Janssen filed an application for registration of the drug ponesimod. ТАСС. <https://tass.ru/press-relizy/790031> (access date: 04.03.2020). (In Russ.)]
31. Comi G., Kappos L., Selmaj K.W. et al.; SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (11): 1009–1020. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30239-X.
32. Cohen J.A., Comi G., Selmaj K.W. et al. RADIANCE trial investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (11): 1021–1033. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30238-8.
33. Rasche L., Paul F. Ozanimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (18): 2073–2086. DOI: 10.1080/14656566.2018.1540592.
34. Vermersch P., Benrabah R., Schmidt N. et al. Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study. *BMC Neurol.* 2012; 12: 36. DOI: 10.1186/1471-2377-12-36.
35. Alankus Y., Grenningloh R., Haselmayer P. et al. BTK inhibition prevents inflammatory macrophage differentiation: a potential role in MS. *Mult. Scler.* 2018; 24; 264.
36. Montalban X., Arnold D.L., Weber M.S. et al.; Evobrutinib Phase 2 Study Group. Primary analysis of a randomised, placebocontrolled, phase 2 study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor evobrutinib (M2951) in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2018; 24: 984–985.
37. Cadavid D., Mellion M., Hupperts R. et al.; SYNERGY study investigators. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (9): 845–856.
38. Бойко О.В., Бойко А.Н., Яковлев П.А. и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20 (BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019; 119 (10): 87–95. [Boyko O.V., Boyko A.N., Yakovlev P.A. et al. Results of a phase I clinical study of anti-CD20 monoclonal antibody (BCD-132): pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019; 119 (10): 87–95 (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro20191191087.
39. Perron H., Geny C., Laurent A. et al. Leptomeningeal cell line from multiple sclerosis with reverse transcriptase activity and viral particles. *Res. Virol.* 1989; 140 (6): 551–561. DOI: 10.1016/s0923-2516(89)80141-4.
40. Emmer A., Staeger M.S., Kornhuber M.E. The retrovirus superantigen hypothesis of multiple sclerosis. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2014; 34 (8): 1087–1096. DOI: 10.1007/s10571-014-0100-7.
41. Hon G.M., Erasmus R.T., Matsha T. Multiple sclerosis associated retrovirus and related human endogenous retrovirus-W in patients with multiple sclerosis: a literature review. *J. Neuroimmunol.* 2013; 263 (1–2): 8–12. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.08.005.
42. Derfuss T., Curtin F., Guebelin C. et al. A phase IIa randomised clinical study of GNbAC1, a humanised monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis-associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2015; 21 (7): 885–893. DOI: 10.1177/1352458514554052.
43. Захарова М.Н., Аскарова Л.Ш., Бакулин И.С. и др. *Современные принципы терапии рассеянного склероза.* М.: Буки-Веди. 2017; 563–580. [Zaharova M.N., Askarova L.Sh.,

Bakulin I.S. et al. *Sovremennye principy terapii rasseyannogo skleroza*. (Modern principles of multiple sclerosis therapy.) M.: Buki-Vedi. 2017; 563–580. (In Russ.)]

44. Ciotti J.R., Cross A.H. Disease-modifying treatment in progressive multiple sclerosis. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2018; 20 (5): 12. DOI: 10.1007/s11940-018-0496-3.

45. Fox R.J., Coffey C.S., Conwit R. et al.; NN102/SPRINT-MS trial investigators. Phase 2 trial of Ibudilast in progressive multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (9): 846–855. DOI: 10.1056/NEJMoa1803583.

46. Macaron G., Ontaneda D. Diagnosis and management of progressive multiple sclerosis. *Biomedicines.* 2019; 7 (3): 56. DOI: 10.3390/biomedicines7030056.

47. Aimard G., Girard P.F., Raveau J. Multiple sclerosis and the autoimmunization process. Treatment by antimetabolites. *Lyon Medical.* 1966; 215 (6): 345–352.

48. Patti F., Fermo S.L. Lights and shadows of Cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *Autoimmune Dis.* 2011; 2011:961702. DOI: 10.4061/2011/961702.

49. Brochet B., Deloire M.S.A., Perez P. et al.; PROMESS study investigators. Double-blind controlled randomized trial of Cyclophosphamide versus Methylprednisolone in secondary progressive multiple sclerosis. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0168834. DOI: 10.1371/journal.pone.0168834.

50. Gladstone D.E., Zamkoff K.W., Krupp L. et al. High-dose Cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2006; 63 (10): 1388–1393. DOI: 10.1001/archneur.63.10.noc60076.

51. Krishnan C., Kaplin A.I., Brodsky R.A. et al. Reduction of disease activity and disability with high-dose Cyclophosphamide in patients with aggressive multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2008; 65 (8): 1044–1051. DOI: 10.1001/archneurol.65.8.noc80042.

52. Ineichen B.V., Moridi T., Granberg T. et al. Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2020; 26 (2): 137–152. DOI: 10.1177/1352458519858604.

53. Cree B., Lamb S., Chin A. et al. Tolerability and effects of rituximab (anti-CD20 antibody) in neuromyelitis optica (NMO) and rapidly worsening multiple sclerosis (MS). *Neurology.* 2004; 62 (Suppl. 5): A492.

54. Hauser S.L., Waubant E., Arnold D.L. et al.; HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (7): 676–688. DOI: 10.1056/NEJMoa0706383.

55. Salzer J., Svenningsson R., Alping P. et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology.* 2016; 87 (20): 2074–2081. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003331.

56. Vartzelis G., Maritsi D., Nikolaidou M. et al. Rituximab as rescue therapy for aggressive pediatric multiple sclerosis. *Case Rep. Pediatr.* 2019; 2019: 8731613. DOI: 10.1155/2019/8731613.

Поступила 22.06.2020; принята в печать 10.08.2020.