Е.В. ПОПОВА [1,2], к.м.н., **Н.В. ХАЧАНОВА** [2], к.м.н., **Н.Ю. ЛАЩ** [2], к.м.н., **Е.В. ОРЛОВА** [3], к.м.н., **А.Н. БОЙКО** [1,2], д.м.н., профессор
[1] Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Москва
[3] ООО «Джонсон & Джонсон», Москва

ДИМЕТИЛФУМАРАТ:

НОВЫЙ ТАБЛЕТИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Диметилфумарат (ДМФ) – диметиловый эфир фумаровой кислоты, молекулы естественного происхождения, которая играет ключевую роль в окислительно-восстановительных процессах тканевого дыхания. Результаты исследований на моделях лабораторных животных свидетельствуют о том, что препарат оказывает противовоспалительное и цитопротективное действие. Противовоспалительные эффекты ДМФ предположительно опосредуются несколькими механизмами, включая подавление транскрипции в клетках, зависимой от ядерного фактора каппа В, а также угнетение экспрессии цитокинов и молекул адгезии. Через 2 года после начала лечения ДМФ значительно повышал относительное количество пациентов с отсутствием активного заболевания по клиническим, радиологическим и общим критериям в сравнении с группой плацебо. По данным исследования DEFINE, доля больных без определяемой активности заболевания в группе ДМФ два раза в сутки составила 28% (vs placebo, p = 0,012), по данным исследования CONFIRM – 18% (vs placebo, p < 0,0001). ДМФ продемонстрировал сходную эффективность в различных подгруппах пациентов, сформированных по исходным характеристикам заболевания, включая частоту рецидивов в прошлом, предшествующее лечение, степень инвалидизации, а также тип и объем очагов поражения. По профилю безопасности ДМФ был сходен с ГА и плацебо. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне ДМФ были легкой или средней степени тяжести, носили преходящий характер и поддавались коррекции. Применение ДМФ не приводило к повышению риска инфекций и злокачественных новообразований.

Ключевые слова:
рассеянный склероз
диметилфумарат
нейродегенерация
оксидативный стресс
цитопротективный эффект

Рассеянный склероз – это хроническое демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), для лечения которого в основном применяются парентеральные препараты (интерферон-β и глатирамера ацетат). Важными патологическими факторами при рассеянном склерозе являются оксидативный стресс и иммунное воспаление [1–3]. Активация иммунных клеток и их инфильтрация в центральной нервной системе приводят к обширному поражению нейронов, потенциально связанному с нарушением регуляции образования и высвобождения активных соединений кислорода и азота, например пероксида водорода и пероксинитрита, а также провоспалительных цитокинов [4]. В сочетании с токсическими факторами эти процессы в конечном итоге приводят к демиелинизации и нейродегенерации (то есть активности заболевания), что является причиной прогрессирования функциональных нарушений. Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), обладают различными механизмами действия, но, так или иначе, воздействуют на ключевые этапы патогенеза РС.

Диметилфумарат (ДМФ) – диметиловый эфир фумаровой кислоты, молекулы естественного происхождения, которая играет ключевую роль в окислительно-восстановительных процессах тканевого дыхания (цикл Кребса, цикл лимонной кислоты). Лекарственная форма ДМФ – микротаблетки с кишечнорастворимым покрытием, погруженные внутрь капсулы. ДМФ до поступления в системный кровоток быстро метаболизируется с образованием монометилфумарата (ММФ) [5].

Механизм действия препарата ДМФ полностью не изучен. Однако результаты исследований на моделях лабораторных животных свидетельствуют о том, что препарат оказывает противовоспалительное и цитопротективное действие. Противовоспалительные эффекты ДМФ предположительно опосредуются несколькими механизмами, включая подавление транскрипции в клетках, зависимой от ядерного фактора каппа В (NFκB) [6, 7], а также угнетение экспрессии цитокинов и молекул адгезии [8–11]. Цитопротективные эффекты ДМФ по крайней мере частично связаны с влиянием препарата на ядерный эритроид 2 p45-связанный фактор Nrf2 [8, 12–15], который участвует в ответных реакциях на окси-

дативный стресс и механизмах поддержания иммунного гомеостаза [16–18].

Влияние ДМФ на Nrf2 изучалось в ходе исследований на моделях лабораторных животных с инъекционным введением малоновой кислоты для воспроизведения острых дегенеративных изменений в нейронах [13–15]. Исследования с моделированием продемонстрировали, что ДМФ значительно уменьшал объем очагов поражения в группе немутантных мышей, получавших ДМФ, в сравнении с группой животных, не получавших исследуемый препарат ($p < 0,05$). При этом у мышей с отсутствием гена, необходимого для продукции Nrf2, уменьшение объема очагов было незначительным [13, 15]. Было показано, что ДМФ повышал внутриядерный уровень Nrf2 в первичных культурах клеток ЦНС, что приводило к активации экспрессии чувствительных к Nrf2 антиоксидантных мишеневых генов и белков, включая никотинамидадениндинуклеотидфосфат дегидрогеназу, гемоксигеназу-1 и каталитическую субъединицу глутаматцистеин лигазы [19]. В другом исследовании на лабораторных животных с моделированием демиелинизации и нейродегенеративных изменений (путем введения купризона и рапамицина) у мышей, получавших ДМФ, наблюдалось уменьшение демиелинизации и повышение ремиелинизации в сравнении с контрольными животными, не получавшими исследуемый препарат. У животных, получавших ДМФ, имело место повышение количества микроглиальных клеток с наличием галектина-3/Mac-2 в сравнении с животными из группы контроля, не получавшими исследуемый препарат. Эти данные могут свидетельствовать о том, что ДМФ может принимать участие в удалении продуктов распада миелина и нейропротективных механизмах [20].

Диметилфумарат – диметиловый эфир фумаровой кислоты, молекулы естественного происхождения, которая играет ключевую роль в окислительно-восстановительных процессах тканевого дыхания (цикл Кребса, цикл лимонной кислоты)

Механизм действия ДМФ не ограничивается механизмами с участием Nrf2. Эксперименты с моделированием аутоиммунного энцефаломиелита у мышей показали, что введение ДМФ немутантным мышам и мышам с дефицитом Nrf2 приводило к снижению реактивности Т-лимфоцитов и к стимуляции пролиферации моноцитов в ответ на воспаление. Таким образом, Nrf2-независимые механизмы играют ключевую роль в реализации терапевтического эффекта ДМФ на ранних стадиях аутоиммунного воспалительного поражения ЦНС [21]. Эти данные свидетельствуют о том, что ДМФ может проявлять фармакологическое действие через комбинированный нейропротективный и противовоспалительный механизм, который не затрагивается другими существующими препаратами для лечения РС.

В рандомизированном плацебо-контролируемом 24-недельном исследовании II фазы (NCT00168701) с участием 257 пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом в возрасте от 18 до 55 лет ДМФ по сравнению с плацебо статистически значимо снижал число новых контрастируемых гадолинием очагов, новых или увеличившихся гиперинтенсивных очагов на Т2-взвешенных изображениях и новых гипоинтенсивных очагов на Т1-взвешенных изображениях [22].

При проведении анализа по подгруппам ДМФ в дозировке 240 мг 3 раза в день статистически достоверно снижал риск развития новых, накапливающих контраст очагов в подгруппе с уровнем инвалидизации по шкале EDSS ⩽ 2,5 на 74%, с уровнем инвалидизации по шкале EDSS > 2,5 на 63%, с длительностью заболевания меньше шести лет на 81%, с длительностью заболевания более 6 лет на 54% (для всех сравнений $p < 0,05$) [23].

Наиболее частыми нежелательными явлениями в группах пациентов, получавших ДМФ, были боли в области живота, гиперемия кожных покровов и ощущение приливов.

Полученные данные о противовоспалительном эффекте ДМФ и благоприятный профиль безопасности препарата послужили основанием для дальнейшего изучения эффективности и безопасности ДМФ при лечении рассеянного склероза в рамках исследований III фазы с включением большего числа пациентов.

ИССЛЕДОВАНИЕ DEFINE

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое двухлетнее исследование III фазы по оценке применения ДМФ у пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом (DEFINE) [24] были включены пациенты в возрасте от 18 до 55 лет с подтвержденным диагнозом «рассеянный склероз», согласно критериям Макдональда, и степенью инвалидизации по шкале EDSS от 0 до 5 баллов [25], перенесшие по крайней мере один клинически подтвержденный рецидив в течение 12 месяцев до рандомизации либо имеющие по крайней мере один контрастируемый гадолинием очаг по данным МРТ головного мозга, проведенной в течение 6 месяцев до рандомизации.

Это исследование было одобрено центральными и локальными этическими комитетами и проводилось в соответствии с Руководствами по Надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации и Хельсинкской декларацией [26].

Пациентов (n = 1 234) в 198 центрах, расположенных в 28 странах, рандомизировали в соотношении 1 : 1 : 1 для получения ДМФ два или три раза в сутки либо плацебо в двойном слепом режиме. Рандомизация проводилась централизованно со стратификацией по центрам. Для того чтобы обеспечить скрытое распределение в группы исследования, пациентов инструктировали принимать исследуемый препарат за 4 часа до визитов к врачу, поскольку у пациентов, принимающих ДМФ, наблюдался побочный эффект, представлявший собой гиперемию. В случае развития по крайней мере одного подтвержденного рецидива по истечении 24 недель исследования пациенты имели возможность перехода на альтернативный вариант терапии после 48 недель исследования либо

в любое время в случае подтвержденного прогрессирования функциональных нарушений. Первичная конечная точка – доля пациентов с рецидивом через 2 года. Вторичные конечные точки: количество контрастируемых гадолинием очагов и количество новых или увеличившихся гиперинтенсивных очагов на Т2-взвешенных изображениях, среднегодовая частота рецидивов, время до прогрессирования функциональных нарушений.

Доля пациентов с рецидивом была статистически значимо ниже в обеих группах диметилфумарата по сравнению с плацебо (27 и 26% в группах ДМФ два и три раза в сутки и 46% в группе плацебо; p < 0,001 для обоих сравнений). Среднегодовая частота обострений через 2 года была равна 0,17 и 0,19 в группах ДМФ два и три раза в сутки по сравнению с 0,36 в группе плацебо. Таким образом, относительное снижение риска развития обострений при применении ДМФ в двух режимах терапии было равно 53 и 48% соответственно (p < 0,001 для сравнения каждого из режимов ДМФ с плацебо). Доля пациентов с подтвержденным прогрессированием функциональных нарушений была равна 16 и 18% в группах ДМФ два и три раза в сутки и 27% в группе плацебо; при этом было достигнуто статистически значимое снижение относительного риска прогрессирования инвалидизации на 38% в группе ДМФ два раза в сутки (p = 0,005) и на 34% в группе ДМФ три раза в сутки (p = 0,01) по сравнению с плацебо. Терапия препаратом ДМФ также приводила к статистически значимому снижению числа контрастируемых гадолинием очагов в группе ДМФ два раза в сутки на 90% (p < 0,001) и ДМФ 3 раза в сутки на 73% (p = 0,001) и новых или увеличившихся Т2-взвешенных гиперинтенсивных очагов в группе ДМФ два раза в сутки на 85% (p < 0,001) и ДМФ три раза в сутки на 74% (p < 0,001). В обеих группах ДМФ наблюдалось снижение риска развития новых Т1-гипоинтенсивных очагов («черных дыр») по сравнению с плацебо, в группе ДМФ два раза в сутки на 72% (p < 0,001), в группе ДМФ три раза в сутки на 63% (p < 0,001) [27].

Влияние ДМФ на Nrf2 изучалось в ходе исследований на моделях лабораторных животных с инъекционным введением малоновой кислоты для воспроизведения острых дегенеративных изменений в нейронах

На фоне терапии ДМФ в дозировке 240 мг 2 раза в сутки наблюдалось уменьшение развития атрофических изменений в головном мозге на 21% по сравнению с плацебо (p = 0,0449) [28].

Нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне терапии ДМФ, включали гиперемию и желудочно-кишечные явления, например диарею, тошноту и боль в верхней части живота, а также снижение числа лимфоцитов и повышение уровня печеночных аминотрансфераз.

Терапия ДМФ статистически значимо снижала долю пациентов с рецидивом, среднегодовую частоту рецидивов, скорость прогрессирования функциональных нарушений и количество очагов на МРТ по сравнению с плацебо.

ИССЛЕДОВАНИЕ CONFIRM

Исследование CONFIRM представляет собой рандомизированное многоцентровое двойное слепое двухлетнее исследование по оценке эффективности и безопасности ДМФ в дозе 240 мг 2 или 3 раза в сутки в сравнении с плацебо у пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом [29]. В качестве препарата сравнения для оценки относительной пользы и риска ДМФ посредством сравнения групп активного лечения с группой плацебо в это исследование также был добавлен активный препарат, зарегистрированный для лечения рецидивирующе-ремитирующего рассеянного склероза (глатирамера ацетат подкожно в дозе 20 мг/сут), который применялся в слепом, в отношении проводящих оценку специалистов, режиме.

Пациентов (n = 1 417) в 200 центрах, расположенных в 28 странах, рандомизировали в соотношении 1 : 1 : 1 : 1 для получения перорального плацебо, ДМФ в дозе 240 мг два или три раза в сутки либо для получения подкожных ежедневных инъекций глатирамера ацетат (ГА) в дозе 20 мг на протяжении 96 нед. Пациенты, получавшие ГА, были осведомлены о назначенном лечении. Все специалисты, участвующие в организации исследования, и сотрудники центров, исследователи, а также сами пациенты не были осведомлены о том, в какую группу были распределены (ДМФ или плацебо); проводившие обследование неврологи, нейрорадиологи и члены Независимого комитета неврологической оценки не были осведомлены о распределении пациентов по группам. В каждом центре в качестве проводивших обследование и лечащих неврологов были назначены разные специалисты, таким образом, обеспечивался слепой режим в отношении проводящих оценку специалистов для всех групп исследования, в т. ч. для группы ГА. Для того чтобы обеспечить скрытое распределение в группы ДМФ и плацебо, пациентов в этих группах инструктировали не принимать исследуемый препарат в течение 4 часов перед каждым визитом, поскольку гиперемия чаще встречается после приема ДМФ. Пациенты могли перейти на альтернативный препарат для лечения рассеянного склероза после двух подтвержденных рецидивов и завершения 48 недель исследуемой терапии либо после подтвержденного прогрессирования функциональных нарушений.

Через 2 года частота рецидивов была статистически значимо ниже в группах ДМФ два раза в сутки (0,22), ДМФ 3 раза в сутки (0,20) и ГА (0,29) по сравнению с плацебо (0,40). Относительное снижение риска развития обострений составило для ДМФ два раза в сутки 44% (p < 0,001), для ДМФ три раза в сутки – 51% (p < 0,001), для ГА – 29% (p = 0,01). Снижение прогрессирования функциональных нарушений в результате терапии ДМФ два или три раза в сутки и ГА по сравнению с плацебо (21, 24 и 7% соответственно) не было статистически значимым. ДМФ, применяемый два или три раза в сутки, и ГА статистически значимо снижали количество новых или увеличившихся Т2-ВИ гиперинтенсивных очагов (значения p < 0,001 для всех сравнений) и новых Т1-ВИ гипоин-

Для ваших пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза

ТИЗАБРИ. ЛЕЧИТЬ ЭФФЕКТИВНО.[1,2]

42 % Снижение риска прогрессирования инвалидизации, подтвержденного в течение 12 недель по сравнению с плацебо (0.17 и 0.29; отношение рисков 0.58; 95% ДИ 0.43-0.77)*

68 % Снижение риска развития обострений к концу 2 года лечения по сравнению с плацебо (0.23 и 0,73)[1'2]



* По шкале EDSS

Препарат ТИЗАБРИ показан для монотерапии ремиттирующей формы рассеянного склероза следующим группам пациентов:

- Пациентам с активным течением заболевания, несмотря на лечение интерфероном бета. Данная группа пациентов может быть определена как группа пациентов, не поддающихся лечению полным и адекватным курсом (по крайней мере, в течение одного года) интерферона бета. У них должно быть не менее одного рецидива в течение предыдущего года терапии и не менее 9 Т2-гиперинтенсивных очагов на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга или не менее одного очага, видимого при применении контрастных средств для МРТ, содержащих гадолиний. Под пациентами «без ответа» на проводимую терапию следует понимать пациентов с неизменной или увеличенной частотой обострений по сравнению с предыдущим годом либо текущими тяжелыми обострениями, даже при лечении продолжительностью менее года.
- Пациентам с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (т.е. перенесшим 2 или большее число обострений в течение года и имеющим 1 и более очагов на МРТ головного мозга, накапливающих контрастные средства для МРТ, содержащих гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме Т2, по сравнению с результатами предыдущей МРТ).

Противопоказания.
• гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ
• прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)
• повышенный риск инфекций условно-патогенными микроорганизмами, в том числе, иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получавшие иммунодепрессанты, такие, как митоксантрон или циклофосфамид)
• одновременное применение интерферона бета или глатирамера ацетата
• злокачественные новообразования, за исключением базальноклеточного рака кожи
• дети и подростки

Беременность и период грудного вскармливания:
Данных о введении натализумаба беременным женщинам недостаточно.

Способ применения и дозы: Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии (после разведения концентрата100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) один раз в 4 недели.

Побочное действие: Нежелательные явления (НЯ), приведшие к досрочному прекращению участия, наблюдались у 5,8% больных, получавших натализумаб (и 4,8% получавших плацебо). Возможно развитие реакции на инфузию, реакции гиперчувствительности, иммуногенности, инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами, реакции со стороны печени. НЯ включали: инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, крапивницу, гиперчувствительность, головную боль, головокружение, рвоту, тошноту, боль в суставах, озноб, лихорадку, утомляемость.

Особые указания: Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ. Инфекция, вызванная условно-патогенным JC ДНК полиомавирусом, может привести к смертельному исходу илитяжелой инвалидизации.
В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. Пациенты, а также лица, осуществляющие уход, должны быть проинструктированы относительно ранних признаков и симптомов ПМЛ.

Список литературы: 1 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354(9):899-910. **2.** TYSABRI Summary of Product Characteristics, Biogen Idec. October 2013. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Тизабри.

1 РАЗ В 4 НЕДЕЛИ 300 МГ В/В

ТИЗАБРИ (натализумаб)

ДЕЙСТВУЙ РЕШИТЕЛЬНО!

Реклама

тенсивных очагов (p < 0,001, p < 0,001 и p = 0,002 соответственно) по сравнению с плацебо. На фоне терапии ДМФ в дозировке 240 мг 2 раза в сутки наблюдалось уменьшение развития атрофических изменений в головном мозге на 30% по сравнению с плацебо (p = 0,0645) [30].

Нежелательные явления регистрировались с большей частотой в группе активной терапии по сравнению с плацебо, это касалось в т. ч. гиперемии и желудочно-кишечных явлений (в группе ДМФ) и связанных с инъекциями явлений (в группе ГА). При применении ДМФ никаких злокачественных новообразований или оппортунистических инфекций не зарегистрировано. На фоне терапии ДМФ отмечалось снижение числа лимфоцитов.

У пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом ДМФ (в обеих дозах) и ГА статистически значимо снижали частоту рецидивов и улучшали результаты лечения по данным нейрорадиологических оценок по сравнению с плацебо. При этом ДМФ превосходил ГА в отношении снижения риска развития рецидивов и появления новых Т2-ВИ и Т1-ВИ очагов по сравнению с плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДМФ противодействует воспалительному процессу при рассеянном склерозе, что подтверждалось значительным снижением частоты рецидивов на фоне применения препарата в течение 2 лет в сравнении с группой плацебо. Через 2 года после начала лечения ДМФ значительно повышал относительное количество пациентов с отсутствием активного заболевания по клиническим, радиологическим и общим критериям в сравнении с группой плацебо. По данным исследования DEFINE, доля больных без определяемой активности заболевания в группе ДМФ два раза в сутки составила 28% (vs placebo, p = 0,012) [31], по данным исследования CONFIRM – 18% (vs placebo, p < 0,0001) [32]. ДМФ продемонстрировал сходную эффективность в различных подгруппах пациентов, сформированных по исходным характеристикам заболевания, включая частоту рецидивов в прошлом, предшествующее лечение, степень инвалидизации, а также тип и объем очагов поражения. По профилю безопасности ДМФ был сходен с ГА и плацебо. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне ДМФ были легкой или средней степени тяжести, носили преходящий характер и поддавались коррекции. Применение ДМФ не приводило к повышению риска инфекций и злокачественных новообразований.

На момент публикации мировой опыт применения ДМФ составляет более 170 тыс. пациенто-лет. В настоящее время эффективность, переносимость и безопасность ДМФ анализируются в рамках длительного обсервационного исследования ENDORSE, дополнительных исследований III фазы, постмаркетинговых исследований и реальной клинической практики. В ноябре 2015 г. ДМФ зарегистрирован в Российской Федерации (торговое название Текфидера).

ДМФ – это новый таблетированный препарат, который сочетает в себе выраженную клиническую эффективность и безопасность, а также инновационный механизм действия. ДМФ представляет собой новый способ лечения пациентов с впервые диагностированным рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом, а также пациентов, у которых лечение инъекционными ПИТРС оказалось неэффективным или плохо переносилось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 2011. 134: 678-92.
2. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *J Neurol*, 2004. 251: 261-8.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med,* 2000. 343: 938-52.
4. Johnson DA, Amirahmadi S, Ward C, Fabry Z, Johnson JA. The absence of the pro-antioxidant transcription factor Nrf2 exacerbated experimental autoimmune encephalomyelitis. *Toxicol Sci,* 2010. 114: 237-46.
5. Dawson K et al. Представлено на CMSC; 27–30 мая 2009 г., Атланта, штат Джорджия, США. S71.
6. Gerdes S, Shakery K, Mrowietz U. Dimethylfumarate inhibits nuclear binding of nuclear factor kappaB but not of nuclear factor of activated T cells and CCAAT/enhancer binding protein beta in activated human T cells. *Br J Dermatol*, 2007 May. 156(5): 838-42.
7. Stoof TJ, Flier J, Sampat S, Nieboer C, Tensen CP, Boorsma DM. The antipsoriatic drug dimethylfumarate strongly suppresses chemokine production in human keratinocytes and peripheral blood mononuclear cells. *Br J Dermatol*, 2001 Jun. 144(6): 1114-20.
8. Bista P, Zeng W, Ryan S, Yamamoto M, Lukashev M. Dimethyl Fumarate Suppresses Inflammation In Vitro via Both Nrf2-dependent and Nrf2-independent Pathways. 64th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, April 21-28, New Orleans, USA. P02.108. 2012.
9. Loewe R, Pillinger M, de Martin R, Mrowietz U, Groger M, Holnthoner W, et al. Dimethylfumarate inhibits tumor-necrosis-factor-induced CD62E expression in an NF-kappa B-dependent manner. *J Invest Dermatol*, 2001 Dec. 117(6): 1363-8.
10. Schilling S, Goelz S, Linker R, Luehder F, Gold R. Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration. *Clin Exp Immunol*, 2006 Jul. 145(1): 101-7.
11. Wierinckx A, Breve J, Mercier D, Schultzberg M, Drukarch B, Van Dam AM. Detoxication enzyme inducers modify cytokine production in rat mixed glial cells. *J Neuroimmunol*, 2005 Sep. 166(1-2): 132-43.
12. Albrecht P, Bouchachia I, Goebels N, Henke N, Hofstetter HH, Issberner A, et al. Effects of dimethyl fumarate on neuroprotection and immunomodulation. *J Neuroinflammation*, 2012. 9: 163.
13. Arnold H, Huang C, Huang R, Engber T, Yamamoto M, Rhodes K, et al. The Neuroprotective Effects of BG-12 (Dimethyl Fumarate) on Malonate-induced Striatal Lesion Volume are Dependent upon Nrf2. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, 10–13 October, Lyon, France. P962. 2012.
14. Lee DH, Gold R, Linker RA. Mechanisms of Oxidative Damage in Multiple Sclerosis and Neurodegenerative Diseases: Therapeutic Modulation via Fumaric Acid Esters. *Int J Mol Sci*, 2012. 13(9): 11783-803.
15. Scannevin R, Huang C, Engber T, Rhodes K, Arnold H. Neuroprotective Effects of BG-12 on Malonate-induced Striatal Lesion Volume in Sprague-Dawley Rat Brain Fourth Cooperative Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers and the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. May 30-June 2. San Diego, CA, USA. 2012.
16. Chen XL, Dodd G, Thomas S, Zhang X, Wasserman MA, Rovin BH, et al. Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*., 2006 May. 290(5): H1862-70.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.