

Обновленные рекомендации совета экспертов по применению и обеспечению безопасности терапии препаратом алемтузумаб (Лемтрада)

Н.В. ХАЧАНОВА¹, К.З. БАХТИЯРОВА², А.Н. БОЙКО^{1,3}, Я.В. ВЛАСОВ⁴, М.В. ДАВЫДОВСКАЯ^{1,5},
Е.П. ЕВДОШЕНКО⁶, М.Н. ЗАХАРОВА⁷, С.В. КОТОВ⁸, Е.В. ПОПОВА^{1,9}, С.А. СИВЕРЦЕВА¹⁰,
Н.А. ТОТОЛЯН¹¹, Ф.А. ХАБИРОВ¹²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

⁵ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа» Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Городской центр рассеянного склероза и аутоиммунных заболеваний, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

⁸ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

¹⁰АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюменский областной центр рассеянного склероза, Тюмень, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Резюме

Алемтузумаб (Лемтрада) — рекомбинантное гуманизированное IgG1 каппа моноклональное антитело к поверхностному клеточному гликопротеину, кластеру дифференцировки CD52. Препарат разрешен к применению в более чем 65 странах мира, включая Российскую Федерацию. Препарат является одним из наиболее эффективных методов лечения пациентов с агрессивным течением рассеянного склероза, но при его применении необходимо тщательное соблюдение плана управления рисками. Профиль безопасности препарата включает инфузионные реакции, дисфункцию щитовидной железы, иммунные цитопении, острые сердечно-сосудистые состояния, инфекции и другие аутоиммунные заболевания. В данной публикации представлены обновленные практические рекомендации по применению препарата и обеспечению безопасности пациентов, получающих терапию алемтузумабом.

Ключевые слова: алемтузумаб, рассеянный склероз, безопасность.

Информация об авторах:

Хачанова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>

Бахтиярова К.З. — <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

Бойко А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Власов Я.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>

Давыдовская М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>

Евдошенко Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>

Захарова М.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

Котов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Попова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

Сиверцева С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Тотоян Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Хабиров Ф.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>

Как цитировать:

Хачанова Н.В., Бахтиярова К.З., Бойко А.Н., Власов Я.В., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П., Захарова М.Н., Котов С.В., Попова Е.В., Сиверцева С.А., Тотоян Н.А., Хабиров Ф.А. Обновленные рекомендации совета экспертов по применению и обеспечению безопасности терапии препаратом алемтузумаб (Лемтрада). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3):82-91. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003182>

Updated recommendations of the Council of Experts on the use and safety of alemtuzumab (Lemtrada)

N.V. KHACHANOVA¹, K.Z. BAKHTIYAROVA², A.N. BOYKO^{1,3}, Y.V. VLASOV⁴, M.V. DAVYDOVSKAYA^{1,5}, E.P. EVDOSHENKO⁶, M.N. ZAKHAROVA⁷, S.V. KOTOV⁸, E.V. POPOVA^{1,9}, S.A. SIVERTSEVA¹⁰, N.A. TOTOLYAN¹¹, F.A. KHABIROV¹²

¹Russian National Medical Research University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

²Medical University of Bashkiriya, Ufa, Russia;

³Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Moscow, Russia;

⁴Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁵State Budgetary Institution of the Moscow region «Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry, Moscow, Russia;

⁶SPb Centre of Multiple Sclerosis and AID (City Clinical Hospital No31); St. Petersburg, Russia;

⁷Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

⁸State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia;

⁹Interdistrict Division of Multiple Sclerosis at the 24th City Hospital of Moscow, Moscow, Russia;

¹⁰Tyumen Regional Centre of the Multiple Sclerosis, Tyumen, Russia;

¹¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

¹²Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Corresponding authors: Khachanova N.V. — nkhachanova@gmail.com

Abstract

Alemtuzumab (Lemtrada) is a recombinant humanized IgG1 kappa monoclonal antibody to the surface cell glycoprotein, a CD52 differentiation cluster. The drug is approved for use in more than 65 countries, including the Russian Federation. The drug is one of the most effective methods of treating patients with aggressive multiple sclerosis, but the risk management plan should be followed. The safety profile of the drug includes infusion-associated reactions, thyroid dysfunction, immune cytopenia, acute cardiovascular events, infections, and other autoimmune diseases. This publication provides updated practical recommendations for the use of the drug and ensuring the safety of patients treated with alemtuzumab.

Keywords: alemtuzumab, multiple sclerosis, safety.

Information about authors:

Khachanova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>

Bakhtiyarova K.Z. — <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>

Boyko A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>

Vlasov Y.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>

Davydovskaya M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>

Evdoshenko E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>

Zakharova M.N. — <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>

Kotov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Popova E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>

Sivertseva S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>

Totolyan N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Khabirov F.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>

To cite this article:

Khachanova NV, Bakhtiyarova KZ, Boyko AN, Vlasov YV, Davydovskaya MV, Evdoshenko EP, Zakharova MN, Kotov SV, Popova EV, Sivertseva SA, Totolyan NA, Khabirov FA. Updated recommendations of the Council of Experts on the use and safety of Alemtuzumab (Lemtrada). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(3):82-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003182>

Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным и нейродегенеративным заболеванием центральной нервной системы, при котором наблюдается прогрессирующее нарастание неврологических нарушений преимущественно у лиц молодого возраста. Клиническое течение РС отличается большой вариабельностью, что проявляется разной частотой и тяжестью обострений, клинической симптоматикой, темпами прогрессирования и накопления инвалидности. Современные рекомендации по лекарственной терапии пациентов с РС указывают на необходимость раннего применения препаратов, изменяющих течение рассеянного

склероза (ПИТРС), у пациентов с активным течением заболевания [1]. При этом под активностью принято понимать не только клинические обострения, но и радиологические признаки болезни в виде появления новых Т2- или Т1-очагов с контрастным усилением при динамических магнитно-резонансных исследованиях (МРТ) головного и спинного мозга [1]. В последние 10 лет многие исследователи стали выделять пациентов с высокоактивным, или агрессивным, течением РС, при котором наблюдается высокая частота обострений (2 и более в последний год), их инвалидизирующий характер, короткая длительность ремиссий, ранее вовлечение в патологический процесс пирамидной и мозжечковой систем, достижение уровня инвалидизации по шкале EDSS 4 балла и бо-

лее в течение первых 5 лет болезни, выраженная активность по данным МРТ головного и спинного мозга [2—6]. Однако единого понимания критериев высокоактивного, или агрессивного, РС в настоящее время нет. В отношении подобных пациентов нередко предлагается индукционная схема терапии, терапия иммунореконституции либо раннее переключение на более эффективные ПИТРС 2-й линии, к которым принято относить натализумаб, финголимонд, алемтузумаб и окрелизумаб [7—9].

Алемтузумаб (Лемтрада) — рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, разрешенное к применению в более чем 50 странах мира, включая Российскую Федерацию. Эффективность алемтузумаба обусловлена множественными механизмами действия [10, 11]. Высказываются предположения, что терапевтические свойства алемтузумаба обусловлены не только его противовоспалительным действием, но и влиянием на регенерацию тканей головного мозга и возможным нейропротективным действием за счет изменения лимфоцитарного профиля [12, 13]. Данные наблюдений в когортах ранее не леченных пациентов, которым проводили терапию алемтузумабом в качестве препарата первого выбора, а также расширенные исследования III фазы клинических испытаний препарата свидетельствуют о долгосрочной эффективности лечения (>9 лет) алемтузумабом примерно у 2/3 пациентов [14—16]. Наиболее эффективен препарат был при активном течении РС с высокой частотой обострений [17]. Проведенные исследования позволяют говорить о том, что с помощью краткосрочной иммуносупрессии удастся достичь долгосрочной иммуномодуляции. Однако новые сведения в отношении безопасности терапии алемтузумабом, полученные в постмаркетинговой практике, и пересмотренные рекомендации Европейского медицинского агентства (ЕМА) позволяют рекомендовать данный вид терапии пациентам с высокоактивным течением ремиттирующего РС (РРС) [18]. Неврологические центры России принимали активное участие в проведении клинических исследований препарата, и позитивные клинические МРТ-эффекты, полученные в международных исследованиях, были подтверждены в выборке российских пациентов [19].

Методы

Для подготовки обновленной версии рекомендаций группой российских экспертов (авторы рекомендаций) обсуждены новые данные по эффективности и безопасности препарата, опубликованные после того, как были составлены первые клинические рекомендации. На основании имеющегося клинического опыта были определены соответствующие темы для обновления в рамках процесса пересмотра ранее предложенных рекомендаций по применению алемтузумаба. Координатором (Н.В. Хачанова) составлен первый проект, затем было проведено несколько этапов его рассмотрения экспертами. Наиболее существенные изменения в отношении клинического применения алемтузумаба были включены в обновленный проект, который был повторно рассмотрен всеми авторами для получения окончательного заключения.

Рекомендации к применению препарата алемтузумаб

Профиль пациентов

Алемтузумаб рекомендован для монотерапии пациентов с высокоактивным течением РРС (согласно международным критериям МакДональда, 2010) в возрасте

от 18 до 55 лет (до начала терапии) и уровнем инвалидизации по шкале EDSS не более 5,5 балла (вне обострения) [18]:

1. Пациенты с высокой активностью течения РРС, несмотря на полный и адекватный курс одним препаратом ПИТРС или более (**табл. 1**).

2. Пациенты с быстро прогрессирующим тяжелым РРС, ранее не получавшие ПИТРС (**см. табл. 1**).

Отдельного внимания заслуживают пациенты с высокоактивным РРС, которым проводили терапию натализумабом, так как на фоне терапии у них в большинстве случаев нет активности заболевания, но риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) при продолжении терапии после 2 лет с введением препарата со стандартным интервалом дозирования (каждые 4 нед) вынуждает пересмотреть лечебную тактику и сменить терапию на другой ПИТРС 2-й линии [20]. Поэтому препарат алемтузумаб также может быть рекомендован:

3. Пациентам с высокоактивным РРС с высоким риском развития прогрессирующей ПМЛ после завершения 2 полных лет терапии натализумабом (риск ПМЛ на фоне терапии натализумабом значительно повышается у пациентов, получающих терапию более 2 лет при значениях индекса антител к вирусу John Cunningham (JCV) >1,5) [21, 22].

Преимущества терапии алемтузумабом должны быть сопоставлены с риском побочных эффектов. Информацию о рисках необходимо представить таким образом, чтобы каждый пациент мог ее понять, используя конкретные примеры, к которым пациент может легко относиться. В большинстве случаев пациенты больше готовы принять риски, чем неврологи [23]. К примеру, пациенты придают большее значение времени прогрессирования инвалидности, чем вероятности развития ПМЛ [24]. Наконец, анализ риска/пользы лечения РРС должен учитывать риски, связанные с самим заболеванием, как в краткосрочной (контроль над активностью заболевания), так и в долгосрочной (риск прогрессирования инвалидности, снижение ожидаемой продолжительности жизни) перспективе. Риск инвалидности, вызванной РС, каждого пациента может оцениваться в зависимости от наличия или отсутствия факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом.

Противопоказания к терапии алемтузумабом

На основании обновленных данных по безопасности препарата алемтузумаб ЕМА пересмотрела перечень противопоказаний, что нашло отражение в инструкции по медицинскому применению алемтузумаба [18]:

1. Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ.
2. Инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).
3. Любые активные инфекционные процессы до их разрешения.
4. Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией.
5. Пациенты с диссекцией краниоцефальных артерий в анамнезе.
6. Пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.
7. Пациенты с приступом стенокардии в анамнезе, а также перенесшие инфаркт миокарда.
8. Пациенты с известной коагулопатией, получающие антитромбоцитарную или антикоагулянтную терапию.
9. Пациенты с другими сопутствующими аутоиммунными заболеваниями (кроме РС).

Таблица 1. Варианты высокоактивного течения РС

Table 1. Variants of a highly active relapsing-remitting multiple sclerosis

Вариант	Обострение	Активность по МРТ
Высокоактивный РС на фоне терапии ПИТРС («резистентный» к терапии) [9, 22]		
1	Одно обострение и более (объективно подтвержденное врачом-неврологом; наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением), приведшее к увеличению показателя EDSS ≥ 1 балла (сохранялось в течение не менее 6 мес и подтверждалось в конце периода наблюдения)	Более 2 активных гиперинтенсивных очагов в режиме T2, определяемых как новые или увеличивающиеся, плюс количество гипоинтенсивных очагов в режиме T1, накапливающих контраст (Gd+) в течение года
2	Одно обострение и более (объективно подтвержденное врачом-неврологом; наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением), не повлекшее увеличения показателя EDSS ≥ 1 балла (сохранялось в течение не менее 6 мес и подтверждалось в конце периода наблюдения)	« «
3	Одно обострение и более (объективно подтвержденное врачом-неврологом; наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением), приведшее к увеличению показателя EDSS ≥ 1 балла сохранялось в течение не менее 6 мес и подтверждалось в конце периода наблюдения)	Не имеет значения
4	Два обострения и более (объективно подтвержденные врачом-неврологом; наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением), не повлекшие увеличения показателя EDSS ≥ 1 балла (сохранялись в течение не менее 6 мес и подтверждались в конце периода наблюдения)	« «
Быстропрогрессирующий РС		
1	Два обострения и более (объективно подтвержденные врачом-неврологом; наличие только повышенной утомляемости или тазовых расстройств не считается обострением), приведшие к нарастанию неврологического дефицита на 1 балл и более по шкале EDSS	Один новый гипоинтенсивный очаг, накапливающий контрастный препарат в режиме T1, и более или значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей МРТ

Терапия алемтузумабом не рекомендована в следующих клинических случаях [25]:

1. Иммуносупрессивная или противоопухолевая терапия, проводимая в настоящее время.
2. Латентные хронические инфекции: сифилис, туберкулез, гепатиты.
3. Активные оппортунистические инфекции по клиническим, лабораторным и инструментальным методам обследования, такие как врожденные или приобретенные иммунодефициты: трансплантация органов, лучевая терапия. Данный перечень является неполным, для каждого пациента врач индивидуально оценивает наличие повышенного риска развития оппортунистических инфекций, в том числе с учетом данных лабораторной диагностики.
4. Беременность и лактация.
5. Заболевания щитовидной железы, сопровождаемые тяжелым тиреотоксикозом и его осложнениями.
6. Заболевания крови: гемобластозы, нейтропения, лимфопролиферативные заболевания.
7. Серьезные заболевания почек и печени.

Поскольку лечение алемтузумабом связано с потенциально повышенным риском развития серьезных инфекций, пациентам с признаками инфекционного заболевания должно быть отказано в начале лечения до тех пор, пока инфекция полностью не разрешится [18]. Кроме того, учитывая, что алемтузумаб может увеличивать вероятность развития некоторых видов рака, таких как рак щитовидной железы, рак кожи (меланома), лимфопролиферативные заболевания и лимфома, следует проявлять осторожность перед началом лечения алемтузумабом у пациентов с уже существующим и/или продолжающимся онкологическим заболеванием [18, 26].

Обследования перед назначением терапии

1. Клиническое обследование пациента, включающее подробный сбор анамнеза как по заболеванию, так и по предшествующей терапии; полный неврологический осмотр.
2. Информирование пациента о характере предстоящей терапии, возможных побочных реакциях, обучение пациента и его родственников тактике поведения при возникновении новых симптомов на фоне терапии.
3. Развернутый клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов. Пациентам, которым ранее проводили иммуносупрессивную терапию, следует дополнительно провести фенотипирование лимфоцитов (субпопуляции Т- и В-лимфоцитов CD4+, CD8+, CD19+) с целью исключения скрытого иммунодефицита.
4. Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, общий билирубин, креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации, глюкоза).
5. Коагулограмма.
6. Анализ мочи (белок, микроскопия осадка).
7. Определение антител к ВИЧ, гепатиту В, С, сифилису.
8. Рентгенография органов грудной клетки, диаскинтест, выполненные не позднее чем за 6 мес до начала терапии, и консультация фтизиатра для исключения туберкулеза.
9. Электрокардиография (ЭКГ). При необходимости ЭКГ может быть дополнена эхокардиографическим исследованием.
10. Исследование функции щитовидной железы (ТТГ, свободные фракции тиреоидных гормонов), опреде-

ление антител к рецепторам ТТГ и тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО). Пациентам, имеющим заболевания щитовидной железы в анамнезе, необходима консультация врача-эндокринолога с целью определения дополнительных исследований, оценки потенциальных рисков и принятия совместного решения о начале терапии.

11. Всем пациентам, даже с указанием в анамнезе на перенесенную ветряную оспу или вакцинацию против вируса *Varicella Zoster (VZV)*, перед терапией препаратом необходимо провести серологическое исследование титра антител к данному вирусу — иммуноглобулинов класса G (IgG). При получении негативного результата рекомендуется выполнить вакцинацию против *VZV* в соответствии с инструкцией за 6 нед до начала терапии алемтузумабом.
12. С женщинами детородного возраста перед назначением терапии препаратом обсудить вопрос о необходимости соблюдения адекватной контрацепции на протяжении всего периода терапии и 4 мес после ее окончания.
13. МРТ головного мозга с контрастированием, выполненная не позднее чем за 3 мес до начала терапии.

Для снижения риска листериозной инфекции пациентам, которым планируется терапия алемтузумабом, должны избегать употребления в пищу сырого и недостаточно термически обработанного мяса, сыров мягких сортов и непастеризованной молочной продукции в течение как минимум 2 нед до и 1 мес после лечения алемтузумабом [18]. Также пациентам с повышенным риском развития листериозной инфекции врач может посчитать целесообразным профилактическое назначение одной из следующих схем антибиотикотерапии [27]:

1) прием ко-тримоксазола в дозировке 960 мг 3 раза в неделю в течение 1 мес после каждого курса алемтузумаба;

2) для пациентов, которые будут соблюдать рекомендуемую диету, альтернативой является прием амоксициллина в дозировке 1000 мг или ко-тримоксазола в дозировке 960 мг/сут для устранения эндогенной контаминации листерией (общая продолжительность курса составляет 8 дней). Антибактериальную терапию в таком случае следует начинать за 4 дня до первой инфузии алемтузумаба и продолжать в течение еще 4 дней на фоне его введения. После чего пациенту следует соблюдать строгую диету в течение 1 мес после инфузии алемтузумаба;

3) также, если лечение алемтузумабом возможно запланировать за несколько месяцев, то пациентам, готовым строго соблюдать диету, можно предложить начать придерживаться данной диеты за 90 дней до и в течение 1 мес после каждого курса алемтузумаба.

В течение 1 нед перед инфузией врач должен подтвердить отсутствие противопоказаний к терапии и оценить готовность пациента к инфузии: отсутствие каких-либо инфекций, статус иммунизации и сопутствующую терапию.

Вакцинация

Эффективность вакцинации во время терапии алемтузумабом и непосредственно после проведенного лечебного цикла может быть ограничена. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению алемтузумаба любая необходимая вакцинация должна быть завершена за 6 нед до начала лечения им [18]. Пациентам, недавно прошедшим курс лечения алемтузумабом, не рекомендуется про-

водить иммунизацию живыми вирусными вакцинами [18]. Следует подчеркнуть, что для пациентов, получающих лечение алемтузумабом, вакцинация против гриппа должна быть отсрочена не менее чем на 6 мес после последней инфузии препарата, однако она может быть повторена, если первая вакцинация не была эффективной [11]. Пациенты, не имеющие в анамнезе перенесенной ветряной оспы или не прошедшие иммунизацию против вируса ветряной оспы (*VZV*), должны быть вакцинированы за 6 нед до планируемого начала терапии [18].

Способ применения и дозы

Инфузии алемтузумаба должны проводиться под постоянным контролем врачей, специализирующихся на диагностике и лечении неврологических заболеваний. Пациенты должны быть проинформированы о рисках, связанных с терапией алемтузумабом, а также о необходимости находиться под активным наблюдением в период лечения и в течение 48 мес после последней инфузии.

Рекомендованная доза препарата алемтузумаб — 12 мг/сут в виде внутривенной капельной инфузии со скоростью 25 мл/ч. Лечебный курс включает 2 цикла терапии:

— Первый цикл терапии: 12 мг/сут в течение 5 дней (желательно последовательных, общая доза 60 мг).

— Второй цикл терапии: 12 мг/сут в течение 3 дней (общая доза 36 мг). Второй цикл может проводиться не ранее чем через 48 нед после первого цикла терапии. Пропущенные инфузии не следует выполнять в один день с запланированными.

Пациенты должны находиться под наблюдением в течение всей инфузии и не менее 2 ч после ее окончания в связи с возможностью развития реакции гиперчувствительности.

Повторные лечебные циклы

Примерно у $1/2$ пациентов из основных исследований (64% из CARE MS I [28] и 55% из CARE MS II [29]) во время участия в расширенном исследовании проведение дополнительного лечения алемтузумабом не потребовалось [30—32]. Однако некоторым пациентам необходимо проведение дополнительного курса терапии в связи с активностью заболевания. При необходимости может быть рассмотрено до двух дополнительных циклов лечения алемтузумабом [18]:

— Третий и четвертый циклы терапии: 12 мг/день в течение 3 дней (общая доза 36 мг). Эти циклы могут проводиться через 12 мес и более после завершения основного лечебного курса терапии.

Критериями проведения повторного лечебного цикла терапии алемтузумабом после завершения 2 циклов терапии являются:

1) развитие более 1 инвалидизирующего обострения (с увеличением значения по шкале EDSS на 1 балл и более) в период наблюдения;

2) появление более 2 новых/увеличивающихся гиперинтенсивных очагов в режиме T2 и/или новых контрастируемых очагов (Gd+) в режиме T1 по данным МРТ головного или спинного мозга в динамике.

Противопоказаниями к повторному лечению являются беременность, диагноз иммунной тромбоцитопении, формирование антител к гломерулярной базальной мембране (мембранозная нефропатия), наличие злокачественных новообразований в анамнезе (за исключением базально-клеточного рака), выявление нейтрализующих антител к алемтузумабу [33].

Таблица 2. Коррекция потенциальных ИР, связанных с инфузией алемтузумаба [36]

Table 2. Management of possible infusion-associated reactions occurring during alemtuzumab infusion [36]

Инфузионная реакция	Мера коррекции
Крапивница (сыпь)	Снизить скорость инфузии на 50%. Уточнить, принимались ли антигистаминные препараты дома или перед инфузией При сохранении реакции временно остановить инфузию. Возобновить инфузию со скоростью 12,5 мл/ч на 15 мин и увеличить до 25 мл/ч при хорошей переносимости Рассмотреть возможность дополнительного внутривенного или внутримышечного введения неселективных антигистаминных препаратов
Головная боль/миалгия, болезненная усталость	Назначить анальгетики (например, парацетамол или ибупрофен) При стойкой мигрени назначить препарат из группы триптанов
Брадикардия/гипотензия	Снизить скорость инфузии или временно остановить инфузию в зависимости от тяжести симптомов Если брадикардия сопровождается гипотонией, болью в груди, нарушением сознания или другими симптомами, обратиться к реаниматологу Возможно болюсное внутривенное введение 500 мл 0,9% хлорида натрия плюс пероральный прием жидкости В случае тяжелой брадикардии возможно применение эпинефрина (0,3–0,5 мг внутримышечно в бедро) Контроль жизненных показателей каждые 2–10 мин по мере необходимости
Бронхоспазм или анафилактическая реакция	Снизить скорость инфузии или временно ее остановить Рассмотреть возможность дополнительного внутривенного или внутримышечного введения неселективных антигистаминных препаратов При бронхоспазме возможно применение бронходилататоров (агонисты β-адренорецепторов) При необходимости использовать кислород (2–4 л/мин) Мониторинг жизненно важных показателей каждые 2–10 мин по мере необходимости Возможно применение эпинефрина (0,3–0,5 мг внутримышечно), если это оправданно

Проведение инфузии алемтузумаба

По данным клинических исследований и постмаркетингового применения алемтузумаба, у более чем 90% пациентов наблюдаются инфузионные реакции (ИР) в большинстве случаев легкой или средней степени тяжести, включающие сыпь, головные боли, тошноту, лихорадку, озноб, ощущения сердцебиения, недомогание, астению, боль в спине [31, 32, 34]. Инфузия алемтузумаба может проводиться только в стационаре/дневном стационаре при условии доступа к отделению неотложной помощи в случае развития анафилактической реакции. Для предупреждения развития ИР за 1 сут до начала инфузии пациенту следует назначить антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов (лоратадин, цитеризин) и H₂-гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин). За 1 ч до начала инфузии в первые 3 дня любого курса необходимо внутривенно капельно ввести метилпреднизолон в дозе 1000 мг. Однако введение метилпреднизолона может быть продлено до 5 дней. Если первый лечебный цикл алемтузумаба не может быть завершен в течение 5 последовательных дней и должен быть прерван из-за, например, острой инфекции с лихорадкой, оставшиеся инфузии алемтузумаба должны быть выполнены как можно скорее в течение следующих недель [11]. В этом случае метилпреднизолон следует применять перед всеми оставшимися инфузиями алемтузумаба. Смешивать эти препараты нельзя, так как это может привести к выпадению препарата в осадок. Алемтузумаб разводят непосредственно перед инфузией в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы (химически разведенный препарат устойчив при 2–8 °С в течение до 8 ч) [18]. Алемтузумаб также должен быть защищен от света, что может быть достигнуто путем покрытия инфузионной емкости с лекарством фольгой или другим непрозрачным материалом. Длительность инфузии составляет 4 ч, при необходимости она может быть увеличена до 8 ч. Также при необходимости во вре-

мя инфузии алемтузумаба применяют антигистаминные и/или жаропонижающие средства.

Для раннего выявления ИР рекомендуется контролировать и документировать температуру тела, проводить измерение уровня артериального давления и пульса каждый час. Наблюдение за состоянием пациента следует проводить на протяжении инфузии и в течение 2 ч после ее окончания. Большинство ИР, ассоциированных с инфузией алемтузумаба, можно купировать с помощью таких вмешательств, как медикаментозное лечение, и путем замедления или прерывания инфузии (табл. 2). Любые признаки и симптомы, связанные с ИР, которые реагируют на прерывание инфузии или введение антигистаминных и жаропонижающих средств, могут быть связаны с синдромом высвобождения цитокинов (СВЦ) [35]. Некоторые зарубежные эксперты [36] предлагают первоначально снизить скорость инфузии на 50% и оценить выраженность симптомов через 30 мин. При уменьшении симптомов скорость может быть снова увеличена. Если инфузию необходимо полностью прекратить, ее можно возобновить на 50% от предыдущей скорости в течение 15 мин и увеличить в дальнейшем по мере переносимости [36]. Следует помнить, что самый высокий уровень препарата в крови достигается после последней инфузии, поэтому развитие ИР и лихорадка могут сохраняться до 24 ч после завершения инфузии [11]. В экспериментальных исследованиях некоторые пациенты испытывали синдром Утхоффа во время или вскоре после завершения инфузии алемтузумаба. Возникновение феномена Утхоффа после введения алемтузумаба подобно инфузионным реакциям может быть связано с СВЦ [37]. Важно информировать пациента о возможном преходящем ухудшении симптомов РС, которые могут возникнуть во время или после инфузии. Несмотря на редкость, иммунно-опосредованная реакция гиперчувствительности может возникнуть у некоторых пациентов во время последующих инфузий алемтузумаба.

Мониторинг после инфузии алемтузумаба

Инфекционные заболевания. В течение 1-й недели после проведенного лечебного цикла алемтузумабом происходят быстрое клеточное истощение и нарушение активации различных адаптивных и врожденных иммунных подтипов клеток, сопровождающиеся выраженным повышением уровня сывороточных цитокинов. Тем не менее предполагается, что эти острые эффекты, опосредованные алемтузумабом, приводят к ряду эффектов, наблюдаемых при стандартном анализе крови, таких как не ассоциированное с инфекцией увеличение количества лейкоцитов, повышение С-реактивного белка и тромбокриты, которые имеют особое значение для идентификации и мониторинга инфекционных состояний. Кроме того, показаны переходящее повышение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения и модуляция тиреотропного гормона (ТТГ) [38].

Инфекционные заболевания часто наблюдаются при применении алемтузумаба. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, герпетическая инфекция полости рта и случаи опоясывающего герпеса — наиболее распространенные типы инфекций [30]. Как отмечалось выше, у пациентов могут развиваться инфузионные реакции в виде повышения температуры тела и сохраняться до 24 ч после инфузии алемтузумаба. Поэтому в случае сохранения у пациента температуры выше субфебрильных цифр ($>37,1$ °C) в течение более 24 ч после последней инфузии, необходимо направить его на консультацию к терапевту/инфекционисту для исключения развития инфекционного заболевания и своевременного назначения антибактериальной терапии при необходимости. В связи с высокой частотой развития герпетической инфекции после завершения лечебного цикла рекомендуется проведение профилактической терапии ацикловиром 200 мг 2 раза в сутки (или терапевтически эквивалентным препаратом), начиная с 1-го дня любого цикла терапии алемтузумабом, и длительностью не менее 28 сут после 1-го дня любого цикла [18].

Активное мониторинг и особая настороженность в отношении риска развития инфекционных осложнений должны сохраняться, по крайней мере, в течение 1-го месяца после каждого цикла алемтузумаба.

Вторичные аутоиммунные заболевания. Аутоиммунные заболевания, вероятно, являются наиболее значимым риском при лечении алемтузумабом. Клинические исследования показали, что риск развития аутоиммунных заболеваний был выше через 6—60 мес после окончания инфузионного цикла [31, 32]. Аутоиммунные состояния включали нарушения функции щитовидной железы, иммунную тромбоцитопению (ИТП), нефропатии (например, мембранозная нефропатия), аутоиммунный гепатит и приобретенную гемофилию А. Согласно постмаркетинговым данным, после лечения алемтузумабом у некоторых пациентов развились множественные аутоиммунные нарушения [18].

Заболевание щитовидной железы было наиболее частым побочным эффектом у пациентов, получавших алемтузумаб. Среди пациентов с РС, получавших алемтузумаб в дозе 12 мг ($n=811$) в рамках клинических исследований, кумулятивная частота тиреоидных событий составила 42% в течение 6 лет [39]. Сообщалось о гипертиреозе (болезнь Грейвса), гипотиреозе и тиреоидите. Поэтому пациенты, имеющие заболевания щитовидной железы до начала лечения алемтузумабом, должны получать терапию только в тех случаях, когда предполагаемая польза терапии превышает предполагаемый риск. Согласно данным клинических исследований, исход-

ное значение АТ к ТПО до начала терапии алемтузумабом не позволяет прогнозировать развитие побочных эффектов со стороны щитовидной железы. Почти у 80% пациентов, у которых после терапии алемтузумабом появились проблемы с функцией щитовидной железы, в начале исследования был выявлен отрицательный статус АТ к ТПО [40]. Пациенты, у которых развивается аутоиммунное заболевание после терапии алемтузумабом, должны быть обследованы на наличие других аутоиммунно-опосредованных состояний [18]. Для раннего выявления нарушений функции щитовидной железы мониторинг уровня ТТГ следует проводить каждые 3 мес на протяжении 48 мес после последнего лечебного цикла. В случае появления симптомов, предполагающих дисфункцию щитовидной железы, или отклонений уровня ТТГ пациент должен быть направлен на консультацию к эндокринологу. Пациенты и врачи должны быть осведомлены о возможном более позднем начале аутоиммунных расстройств после 48-месячного периода наблюдения.

Более редкими, но более серьезными являются аутоиммунные цитопатии в виде тромбоцитопении, мембранозных нефропатий и синдрома Гудпасчера [28, 41]. К настоящему времени понятно, что развитие ИТП нельзя предотвратить, но можно предотвратить неблагоприятные исходы за счет раннего выявления и последующего своевременного лечения. В связи с этим после проведения терапии алемтузумабом исследование уровня тромбоцитов следует выполнять сразу после инфузии на 3-й и 5-й дни первого инфузионного цикла, а также сразу после инфузии на 3-й день любого последующего цикла [18]. Клинически значимую тромбоцитопению следует наблюдать до ее разрешения. Кроме того, в течение 48 мес после последней инфузии алемтузумаба необходимо проводить ежемесячный мониторинг анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов, а также врачам сохранять повышенную настороженность в отношении симптомов ИТП. При подозрении на развитие ИТП пациент должен быть немедленно направлен на консультацию к гематологу.

Терапия алемтузумабом может приводить к поражению клубочков почек, включая мембранозную нефропатию и синдром Гудпасчера [18]. Клинические проявления могут включать повышение креатинина сыворотки крови, гематурию и/или протеинурию. В ходе постмаркетингового применения алемтузумаба зарегистрировано 5 случаев альвеолярного легочного кровотечения [42]. У получающих лечение пациентов отмечается значительный риск заболеваемости и тяжелых осложнений, включая почечную недостаточность, кровотечения или осложнения терапии. В настоящий момент развитие нефропатий при терапии алемтузумабом нельзя предотвратить, но можно предотвратить неблагоприятные исходы за счет раннего выявления и последующего своевременного лечения. С целью исключения нарушения функции почек до начала терапии алемтузумабом необходимо исследовать уровень креатинина и выполнить клинический анализ мочи с микроскопией осадка. Данные обследования необходимо повторять ежемесячно в течение 48 мес после последней инфузии алемтузумаба. После окончания этого периода анализы выполняются на основе клинических данных, позволяющих предположить нарушение функции почек. При подозрении на развитие у пациента нефропатии, включая синдром Гудпасчера, пациент должен быть немедленно направлен на консультацию к нефрологу.

Случаи аутоиммунного гепатита (включая смертельные, а также требующие трансплантации печени) и повреждения печени, связанные с инфекциями, были зарегистрированы у пациентов, получавших алемтузумаб [18]. Биохимическое исследование крови с контролем печеночных показателей следует проводить ежемесячно, по крайней мере, до 48 мес после последней инфузии. Пациенты должны быть проинформированы о риске аутоиммунного гепатита, повреждения печени и сопутствующих симптомах.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Во время постмаркетингового использования алемтузумаба у пациентов, получавших инфузии, зарегистрированы случаи гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), включая летальные случаи [18]. ГЛГ — угрожающий жизни синдром патологической иммунной активации, характеризующийся клиническими признаками и симптомами острого системного воспаления. ГЛГ характеризуется лихорадкой, гепатомегалией и цитопенией. Сообщалось, что симптомы ГЛГ появляются спустя от нескольких месяцев до 4 лет после начала лечения алемтузумабом. Пациенты должны быть проинформированы о симптомах ГЛГ и времени начала заболевания. Пациенты, у которых развиваются ранние проявления патологической иммунной активации, должны быть немедленно оценены, и диагноз ГЛГ должен быть рассмотрен.

Серьезные сердечно-сосудистые состояния. В ходе пострегистрационного применения алемтузумаба были зарегистрированы случаи инфаркта миокарда, инсульта (ишемического и геморрагического), а также диссекций позвоночной или сонной артерий, большинство из которых развились в пределах 30 дней после инфузии препарата [42, 43]. В большинстве случаев продолжительность периода до начала развития этих нежелательных реакций составляла 1—3 дня после инфузии.

Перевод с других ПИТРС на алемтузумаб

Данные, документирующие исходы у пациентов, перешедших на алемтузумаб с других ПИТРС, ограничены. Перевод пациентов с ПИТРС 1-й линии не представляет сложностей, поскольку обязательным условием безопасного начала терапии является выполнение всех необходимых исследований, рекомендованных для исключения противопоказаний. Никакого «отмывочного» периода не требуется, за исключением процедуры ускоренной элиминации терифлуномида в соответствии с инструкцией.

Однако, хотя препарат разрешен к применению у пациентов с высокоактивным РС, которым ранее проводилась терапия ПИТРС, не менее важным аспектом данных

рекомендаций являются меры по минимизации риска развития оппортунистических инфекций, в частности «переходной» ПМЛ, при переводе пациентов с натализумаба на алемтузумаб.

В соответствии с программой минимизации риска натализумаб-ассоциированной ПМЛ, одобренной ЕМА, всем пациентам, завершающим терапию натализумабом, в связи с высоким риском ПМЛ должна быть выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением по расширенному протоколу [44]. При отсутствии подозрений на доклиническую ПМЛ пациенту рекомендовано на протяжении 3 мес находиться под наблюдением лечащего врача с ежемесячным введением метилпреднизолона в дозе 1000 мг внутривенно капельно для предупреждения возобновления клинической/радиологической активности заболевания после завершения терапии натализумабом. В сомнительных случаях необходимо выполнить люмбальную пункцию с целью проведения полимеразной цепной реакции для определения ДНК JC-вируса. При исключении ПМЛ терапия алемтузумабом может быть рекомендована и начата через 3 мес после завершения терапии натализумабом с предварительным обследованием пациента, включающим МРТ головного мозга и все необходимые исследования (см. «Обследования перед назначением терапии»). Поскольку по данным ретроспективного анализа МР-изображений 41 пациента с натализумаб-ассоциированной ПМЛ показано, что объем очага ПМЛ увеличивается на 62,8% каждый месяц «преддиагностической» фазы, то повторное МРТ головного мозга с контрастом непосредственно перед стартом терапии является обязательным [45].

При планировании перевода на алемтузумаб пациента, получающего финголимод, необходимо после прекращения терапии через 8 нед выполнить все необходимые обследования, включая МРТ головного мозга с контрастированием, для исключения противопоказаний. Для предупреждения «ребаунд-эффекта» после прекращения терапии финголимодом на усмотрение лечащего врача могут быть рекомендованы инфузии метилпреднизолона 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в 4 нед до начала терапии алемтузумабом. Обязательными условиями являются нормализация уровня лейкоцитов и лимфоцитов, а также отсутствие активных инфекционных заболеваний.

Таким образом, предложенные рекомендации разработаны для минимизации рисков терапии алемтузумабом и достижения наилучшего соотношения польза/риск.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandratatna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Silva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Weindl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96-120. <https://doi.org/10.1177/1352458517751049>
- Freedman M, Rush C. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. CONTINUUM: *Lifelong Learning in Neurology.* 2016;22:761-784. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000331>
- Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS, Tremlet H. Characterizing aggressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013;84:1192-1198. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-304951>
- Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat. Rev. Neurol.* 2015;11:379-389. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.85>
- Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, Haring DA, Francis G, Kappos L, FREEDOMS study group.

- Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomized, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol.* 2012;11:420–428. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70056-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70056-X)
6. Diaz C, Zarco L, Rivera DM. Highly Active Multiple Sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2019;30:215–224. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.039>
 7. Ruggieri S, Pontecorvo S, Tortorella C, Gasperini C. Induction treatment strategy in multiple sclerosis: a review of past experience and future perspectives. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders.* 2018;3:5. <https://doi.org/10.1186/s40893-018-0037-7>
 8. Huisman E, Papadimitropoulou K, Jarrett J, Bending M, Firth Z, Allen F, Adlard N. Systematic literature review and network meta-analysis in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis and rapidly evolving severe multiple sclerosis. *BMJ Open.* 2017;7:e013430. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013430>
 9. Berger T, Elovaaara I, Fredrikson S, McGuigan C, Moiola L, Myhr K-M, Oreja-Guevara C, Stollari I, Zettl U. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from European multiple sclerosis experts. *CNS Drugs.* 2017;31(1):33–50. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0394-8>
 10. Freedman M. Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of alemtuzumab in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology.* 2013;04(04): 45–49. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000152>
 11. Hassoun L, Eisele J, Thomas K, Ziemssen T. Hands on alemtuzumab-experience from clinical practice: whom and how to treat. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders.* 2016;1(1): 67–71. <https://doi.org/10.1186/s40893-016-0011-1>
 12. Lünemann JD, Ruck T, Muraro PA, Bar'Or A, Wiendl H. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2020;16:56–62. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0268-z>
 13. Comi G, Arnold D, Boyko A, Hartung HP, Havrdova E, Inshasi J, McCombe P, Oreja-Guevara C, Pelletier D, Pozzilli C, Selmaj K, Scott T, Chung L, Daizadeh N, Afsar S, Nakamura K, Wijmeersch B. On behalf of CARE-MS I, CAMMS03409 and TOPAZ investigators. Alemtuzumab improves clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, in RRMS patients over 8 years: CARE-MS I follow-up (TOPAZ study). *ECTRIMS Online Library.* 10/12/18; 229075; P1235
 14. Steingo B, Berkovich R, Carraro M, Compston A, Malik Y, Fernandez O, Ionete C, Massacesi L, Meuth S, Mitsikostas D, Padro G, Simm R, Choudry Z, Daizadeh N, Traboulsee A. on behalf of the CAMMS223 investigators. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-Year Follow-up of the CAMMS223 Study. *ECTRIMS Online Library.* 09/11/19; 279011; P651
 15. Montalban X, Arnold D, Boyko A, Comi G, Hartung H-P, Havrdova E, Inshasi J, McCombe P, Nakamura K, Oreja-Guevara C, Pelletier D, Pozzilli C, Scott T, Leon S, Chung L, Daizadeh N, Afsar S, Selmaj K. on behalf of the CARE-MS I, CAMMS03409 and TOPAZ investigators. Alemtuzumab maintains efficacy on clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 9 years in RRMS patients: CARE-MS I follow-up (TOPAZ study). *ECTRIMS Online Library.* 09/12/19; 279334; P974
 16. Comi G, Alroughani R, Bass A, Broadley S, Mao-Draayer Y, Hartung H-P, Havrdova E, Kim H, Nakamura K, Navas C, Rovira A, Selmaj K, Vermesch P, Wray S, Chouhry Z, Daizadeh N, Afsar S, Singer B. on behalf of the CARE-MS I, CAMMS03409 and TOPAZ investigators. Alemtuzumab maintains efficacy on clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 9 years in RRMS patients: CARE-MS II follow-up (TOPAZ study). *ECTRIMS Online Library.* 09/11/19; 279005; P645
 17. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2015;21(1):22–34. <https://doi.org/10.1177/135245814549398>
 18. *Lemtrada updated SmPC 2019.* Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_en.pdf Accessed on 22 Feb 2020
 19. Бойко АН. Дополнительный анализ эффективности и безопасности препаратов в российской популяции пациентов с рассеянным склерозом, принимавших участие в международных многоцентровых клинических исследованиях третьей фазы: результаты изучения эффективности алектумумаба. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10):148–153.
 20. Boyko AN. Additional study of efficacy and safety of therapy in Russian population of MS patients, participated in phase III international multicenter clinical trials: data from alemtuzumab trials. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2019;119(10):148–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910147>
 20. Хачанова Н.В., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П. Обновленная стратификация риска и план минимизации рисков развития натализумаб-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. *PMЖ.* 2017;13:3–7.
 - Khachanova NV, Davydovskaya MV, Evdoshenko EP. Updated risk stratification and risk management plan for Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *RMJ.* 2017;13:3–7. (In Russ.)
 21. European Medicines Agency. *EMA confirms recommendations to minimize risk of brain infection PML with Tysabri.* 2016 Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-recommendations-minimise-risk-brain-infection-pml-tysabri> Ссылка активна на 20.02.20.
 22. Sormani MP, Rio J, Tintorè M, Signori A, Li D, Cornelisse P, Stubinski B, Stromillo ML, Montalban X, De Stefano N. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2013;19(5):605–612. <https://doi.org/10.1177/1352458512460605>
 23. Heesen C, Kleiter I, Nguyen F, Schäffler N, Kasper J, Köpke S, Gaissmaier W. Risk perception in natalizumab-treated multiple sclerosis patients and their neurologists. *Mult Scler.* 2010;16(12):1507–1512. <https://doi.org/10.1177/1352458510379819>
 24. Johnson FR, van Houtven G, Ozdemir S, Hass S, White J, Francis G, Miller DW, Phillips JT. Multiple sclerosis patients' benefit-risk preferences: serious adverse event risks versus treatment efficacy. *J Neurol.* 2009;256(4):554–562. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0084-2>
 25. Алифирова В.М., Бисага Г.Н., Бойко А.Н., Брюхов В.В., Давыдовская М.В., Захарова М.Н., Захарова Е.В., Малкова Н.А., Попова Е.В., Салогуб Г.Н., Сиверцева С.А., Трошина Е.А., Хачанова Н.В., Шмидт Т.Е. Клинические рекомендации по применению препарата алектумумаб (Лемтрада). *Ж. Неврологии и Психиатрии.* 2017;2(2):115–126. Alifirova VM, Bisaga GN, Boyko AN, Bryukhov VV, Davydovskaya MV, Zakharova MN, Zakharova EV, Malkova NA, Popova EV, Sologub GN, Sivertseva SA, Troshina EA, Khachanova NV, Schmidt TE. Clinical recommendations for the use of alemtuzumab (Lemtrada). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;2(2):115–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201711722115-126>
 26. Sanofi Genzyme. *Lemtrada (alemtuzumab): REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) program.* 2019. Available at: <http://www.lemtradarems.com> Accessed 24 Feb 2020.
 27. Хачанова Н.В., Бахтиярова К.З., Бойко А.Н., Власов Я.В., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П., Захарова М.Н., Малкова Н.А., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Столяров И.Д., Шмидт Т.Е., Хабиров Ф.А. Обеспечение безопасности терапии алектумумабом — одна из главных составляющих фармаконадзора. *Ж. Неврологии и Психиатрии.* 2018;8(2):81–86. Khachanova NV, Bakhtiyarova KZ, Boyko AN, Vlasov Ya.V, Davydovskaya MV, Evdoshenko EP, Zakharova MN, Malkova NA, Sivertseva SA, Spirin NN, Stolyarov ID, Schmidt TE, Khabirov FA. Provision of alemtuzumab safety is one of the main components of pharmacovigilance. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;8(2):81–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201811808282>
 28. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1819–1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
 29. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox E, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara M, Compston AS, FRCP for the CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380:1829–1839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
 30. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2017;13:871–879. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S134398>
 31. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox EJ, Giovannoni G, Schippling S, Selmaj KW, Traboulsee A, Compston DAS, Margolin DH, Thangavelu K, Rodriguez CE, Jody D, Hogan RJ, Xenopoulos P, Coles AJ, CARE MS I and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzum-

- ab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017;89(11):1107-1116. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004313>
32. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, Schippling S, Selmaj KW, Traboulsee A, Compston DAS, Margolin DH, Thangavelu K, Chiriac MC, Jody D, Xenopoulos P, Hogan RJ, Panzara MA, Arnold DL. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89(11):1117-1126. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004354>
 33. Baker D, Ali L, Saxena G, Pryce G, Jones M, Schmierer K, Giovannoni G, Gnanapavan S, Munger KC, Samkoff L, Goodman A, Kang AS. The Irony of Humanization: alemtuzumab, the First, But One of the Most Immunogenic, Humanized Monoclonal Antibodies. *Front. Immunol*. 2015;11:124. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00124>
 34. Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(10):343-359. <https://doi.org/10.1177/1756285617722706>
 35. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(2):E10-E21. <https://doi.org/10.1188/10.CJON.E10-E21>
 36. McEwan L, Caon C, Chieffe C, Mayer L, Saldana-King T, Miller CE. Best Practices in alemtuzumab Administration: Practical Recommendations for Infusion in Patients With Multiple Sclerosis. *J Infus Nurs*. 2016;39(2):93-104. <https://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000127>
 37. Breslin S. Cytokine-release syndrome: overview and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs*. 2007;11(suppl 1):S37-S42. <https://doi.org/10.1188/07.CJON.S1.37-42>
 38. Thomas K, Eisele JC, Rodriguez-Leal FA, Hainke U, Ziemssen T. Acute effects of alemtuzumab infusion in active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2016;3:e228. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000228>
 39. Devonshire V, Phillips R, Wass H, Roza GD, Senior P. Monitoring and management of autoimmunity in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: practical recommendations. *Journal of Neurology*. 2018;265:2494-2505. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8822-y>
 40. Daniels GH, Vladic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P, Palmer J, Margolin DH, Hollenstein J. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:80-89. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2201>
 41. Хачанова Н.В. Высокоактивный рассеянный склероз — возможности выбора терапии моноклональными антителами. *Ж Неврологии и Психиатрии им. Корсакова*. 2019;119:10(2):49-57. Khachanova NV. Highly active multiple sclerosis: options for monoclonal antibody therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119:10(2):49-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191049>
 42. McCall B. Alemtuzumab to be restricted pending review, says EMA. *Lancet Neurology*. 2019;18:329-331. [https://doi.org/10.1016/s1473-0733\(19\)30935-3](https://doi.org/10.1016/s1473-0733(19)30935-3)
 43. Информационное письмо от 16.07.2019 №01И-1742/19 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Лемтрада (МНН-алемтузумаб). Information letter on 16.07.2019 №01И-1742/19 «Regarding new data on safety of Lemtrada (alemtuzumab). Available at <http://www.roszdravnadzor.ru/spec/drugs/monitpringlp/documents/611117?search-txt=алемтузумаб> Accessed on February 22, 2020
 44. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, Nicholas R, Palace J, Pearson OR, Rog D, Young CA. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:117-125. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311100>
 45. Scarpa C, Signori A, Prosperini L, Sormani MP, Cosottini M, Capra I R, Gerevini S. Early diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy: longitudinal lesion evolution. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019;90:261-267. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319208>

Поступила 29.02.20

Received 29.02.20

Принята в печать 02.03.20

Accepted 02.03.20