

Клинические рекомендации по применению препарата Алемтузумаб

(Лемтрада®)

Алифирова В.М. (Томск), Бисага Г.Н. (Санкт-Петербург), Бойко А.Н. (Москва), Брюхов В.В.(Москва), Давыдовская М.В. (Москва), Захарова Е.В. (Москва), Захарова М.Н. (Москва), Попова Е.В (Москва), Малкова Н.А.(Новосибирск), Салогуб Г.Н.(Санкт-Петербург), Сиверцева С.А.(Тюмень), Трошина Е.А.(Москва), Хачанова Н.В.(Москва), Шмидт Т.Е.(Москва).

Резюме

В данной статье представлены подробный алгоритм лечения и последующего наблюдения пациентов ремиттирующим рассеянным склерозом на препарате алемтузумаб.

Ключевые слова: алемтузумаб, рассеянный склероз, моноклональное антитело.

Clinical guidelines of using Alemtuzumab (Lemtrada®)

Popova E. (Moscow), Alifirova V. (Tomsk), Bisaga G. (Saint-Petersburg), Boyko A. (Moscow), Bryukhov V.(Moscow), Davidovskay M. (Moscow), Zakharova M. (Moscow), Zakharova E. (Moscow), Malkova N.(Novosibirsk), Salogub G(Saint Petersburg), Sivertseva S.(Tyumen), Troshina E.(Moscow), Hachanova N.(Moscow), Schmidt T.(Moscow)

Abstract

This article presents a detailed treatment algorithm by alemtuzumab and follow-up for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Keywords: alemtuzumab, multiple sclerosis, monoclonal antibody.

Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим аутоиммунным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), в основе патогенеза которого лежит иммунная реакция, опосредованная аутореактивными Т- и В-клетками, а также макрофагами, проникающими в ЦНС. Целый ряд каскадных реакций, в конечном счете, приводят к демиелинизации и раннему повреждению аксонов. В связи с этим уже на ранних стадиях заболевания необходимо начинать патогенетическое лечение.

В настоящее время для пациентов с типичными формами ремиттирующего рассеянного склероза (РРС) разработано несколько алгоритмов лечения. Один из них - эскалационная схема терапии, при которой лечение начинают с 1-ой линии препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), обладающих меньшей эффективностью, но хорошей безопасностью, и при их неэффективности, используют альтернативные препараты 2-ой или 3-й линии ПИТРС с большей эффективностью, но и с

более сложным спектром побочных эффектов. Также выделяют и атипично протекающий РС, к которому в настоящее время относятся «злокачественный» РС (болезнь Марбурга, Концентрический склероз Бало, болезнь Шильдера), «высокоактивный» РС и «агрессивный» РС [1]. Именно для «высокоактивного» РС и «агрессивного» РС, когда отмечается быстрое накопление неврологического дефицита в самом начале заболевания или, несмотря на лечение одним или несколькими препаратами ПИТРС, применяется индукционная схема терапии (применение препаратов ПИТРС 2-й или 3-й линии уже с самого начала терапии с последующим рассмотрением перевода на первую линию)[2,3]. Однако четкого понимания критериев «высокоактивный РС» в настоящее время нет. Канадской группой исследователей выдвинуто на обсуждение следующее определение агрессивного рассеянного склероза - это ремиттирующий РС при наличии одного или более следующих признаков [1]:

- Уровень инвалидности 4 балла по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (EDSS) через 5 лет после начала болезни;
- 2 или более обострений на протяжении последнего года наблюдения с остаточным неврологическим дефицитом;
- несмотря на проводимую терапию ПИТРС, выявлены новые и/или увеличенные в размере Т2-очаги или больше двух Т1 очагов с контрастным усилением (по данным МРТ обследования, выполненных в 0 месяц, 3 месяц и 6 месяц);
- Отсутствие эффекта от проводимой терапии 1 или более курсами ПИТРС в течение года наблюдения.

Данное определение является наиболее близким к принятым в нашей стране представлениям о пациентах с «высокоактивным РС», под которым понимают быстро прогрессирующее течение РС в отсутствие терапии либо резистентное к проводимой терапии ПИТРС.

К настоящему времени 1-я линия ПИТРС включает препараты интерферона бета (ИНФβ), глатирамера ацетат (ГА), диметилфумарат (ДМФ) и терифлуномид. Натализумаб и финголимод на территории Российской Федерации относятся к 2-й линии ПИТРС и обычно назначаются при отсутствии эффекта инъекционных ПИТРС 1-й линии или в качестве индукционной терапии и у пациентов с высокоактивным РС на ранних стадиях заболевания. В сентябре 2013 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) в Европе и в ноябре 2014 г. FDA в США одобрили к применению при РС новый иммуномодулирующий препарат алемтузумаб (Лемтрада®). В августе 2016 года препарат был зарегистрирован и на территории Российской Федерации, что и послужило основанием для определения его места в современном протоколе терапии РС.

Алемтузумаб (Лемтрада) – рекомбинантное гуманизированное IgG1 каппа

моноклональное антитело к поверхностному клеточному гликопротеину, кластеру дифференцировки CD52. У человека CD52 экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, в меньшей степени на НК-клетках, моноцитах и макрофагах. Алемтузумаб получен в результате включения 6 переменных регионов (определяющих комплементарность участков) крысиного моноклонального антитела IgG2 в молекулу человеческого IgG1[4]. Антитела продуцируются находящейся в питательной среде суспензией клеточной культуры млекопитающего (клетки яичника китайского хомячка). Роль молекулы CD52 неизвестна, однако она может участвовать в межклеточных взаимодействиях или миграции Т-клеток и их дополнительной стимуляции. Связывание алемтузумаба с лимфоцитарным CD52 приводит к лизису опсонизированных клеток посредством комплемент-зависимого и антитело-зависимого клеточно-опосредованного цитотоксического действия. В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована способность алемтузумаба вызывать апоптоз клеток – алемтузумаб разрушает Т- и В-лимфоциты, циркулирующие в кровотоке. После каждого курса терапии алемтузумабом начинается процесс репопуляции лимфоцитов, при этом кинетика репопуляции после первого и второго курсов одинакова. Восстановление пула В-лимфоцитов обычно происходит в течение 6 месяцев, в то время как число Т-лимфоцитов медленно нарастает и может достичь нижней границы нормы (НГН) к 12-му месяцу. Приблизительно у 10-20% пациентов число CD3+ и CD4+лимфоцитов достигало НГН к 12-му месяцу в исследованиях III фазы. Приблизительно у 50% пациентов число CD8+лимфоцитов достигает НГН к 9-му месяцу после каждого курса терапии. Более чем у 85% пациентов число CD19+ лимфоцитов достигает НГН к 6-му месяцу после каждого курса терапии алемтузумабом. В целом у 80% пациентов общее число лимфоцитов достигает НГН к 12-му месяцу после каждого курса терапии. В тоже время наблюдаемое восстановление иммунной системы характеризуется изменением числа, процентного содержания и свойств лимфоцитов. Важно, что происходит увеличение числа регуляторных Т-клеток, которые опосредуют анергию и уменьшают Т-клеточный ответ, изменяется микросреда цитокинов, снижается уровень провоспалительных и повышается концентрация противовоспалительных цитокинов.

Эффективность алемтузумаба обусловлена множественными механизмами действия [5,6]. 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. Другим возможным механизмом действия алемтузумаба является его влияние на популяцию В-лимфоцитов, так как алемтузумаб

вызывает выраженное и пролонгированное изменение состава восстановленной популяции В-лимфоцитов.

Клиническая эффективность

Первоначальное изучение алемтузумаба при РС происходило в открытых клинических исследованиях с участием 80 пациентов как с РРС, так и вторично-прогрессирующим РС (ВПРС) с обострениями [6-8]. В данном исследовании было отмечено достоверное влияние терапии на частоту обострений как при РРС, так и при ВПРС с обострениями (с 2,2 до 0,19 и с 0,7 до 0,001 соответственно, $p < 0,001$). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) новых очагов на фоне лечения алемтузумабом выявлено не было. Особо было отмечено более выраженные преимущества терапии в ходе ранней стадии заболевания, на фазе ремитирующего течения. Это привело к тому, что в дальнейших исследованиях с алемтузумабом участвовали только пациенты с РРС.

В последующем высокая эффективность лечения РРС алемтузумабом была продемонстрирована в трех крупных исследованиях – II фаза CAMMS223 и два исследования III фазы (CARE-MS I и CARE-MS II)[7,9-14]. Во всех трех исследованиях алемтузумаб сравнивали с ИФНβ-1а в дозе 44 мкг для подкожного введения 3 раза в неделю.

В исследовании II фазы CAMMS223 было включено 334 пациента с РРС, ранее не получавших иммуномодулирующей терапии. Согласно протоколу исследования пациенты были рандомизированы в 3 лечебные группы: алемтузумаб 12 мг/день, алемтузумаб 24 мг/день и интерферон бета-1а 44 мкг [12,14]. В результате данного исследования было выявлено, что терапия алемтузумабом привела к снижению частоты обострений на 74%; ($p < 0,001$) по сравнению с ИФНβ-1а в дозе 44 мкг и более выраженный эффект отмечен на терапии алемтузумабом 24 мг/день по сравнению с 12 мг/день (79% и 69% соответственно). Также было оказалось, что терапия алемтузумабом приводит к значительному снижению риска прогрессирования по шкале EDSS на 71% по сравнению с ИФНβ-1а ($p < 0,001$). По данным МРТ с контрастным усилением также было отмечено достоверное снижение активности заболевания в виде значимого уменьшения объема Т2-очагов в обеих группах на терапии алемтузумабом к 24-му месяцу по сравнению с группой сравнения, хотя в то же время различие к 36-му месяцу перестало быть статистически достоверным.

В последующем 198 больных (79% из исходных групп алемтузумаба 12 мг/день и 24 мг/день и 63,5% из группы ИФНβ-1а) из 334 исследования CAMMS223 приняли участие в продолженном исследовании, которое длилось в течение 5 лет и было спланировано с целью изучения долгосрочной эффективности и безопасности алемтузумаба по сравнению с ИФНβ-1а [7,13]. Более высокая эффективность алемтузумаба, продемонстрированная в ходе 2-х летнего исследования была подтверждена и в ходе 5-летнего периода наблюдения. Через 5

лет наблюдения было отмечено, что у 65% пациентов не было признаков клинической активности заболевания (отсутствовали обострения и нарастание инвалидизации по шкале EDSS) в течение четырех лет после последнего курса лечения, по сравнению с 27% больных, получавших ИФН β -1а 44 мкг. Особо необходимо подчеркнуть, что положительный эффект от терапии алемтузумабом сохранялся в течение всего периода последующего наблюдения даже у тех пациентов, которые получили всего 2 курса лечения препаратом, что вероятно связано со сменой пула иммунокомпетентных клеток после введения препарата. В период между 36-м и 60-м месяцами исследования проведение повторного курса алемтузумаба для закрепления клинического эффекта потребовалось только 9 пациентам. Это наблюдение доказало устойчивое длительное позитивное влияние короткого курса терапии на течение РРС.

В исследование CARE-MS I (III фаза) было включено 581 пациента с РРС, ранее не получавшие иммуномодулирующую терапию, с исходным баллом EDSS не более 3,0 и длительностью заболевания не более 5 лет [12,15]. Была проведена рандомизация в 2 лечебные группы: алемтузумаб 12 мг/день в сутки и интерферон бета-1а в дозе 44 мкг для подкожного введения. В исследовании CARE-MS II (III фаза) было набрано 840 пациентов с РРС с более высоким баллом по шкале EDSS, с длительностью заболевания до 10 лет, с предшествующей терапией препаратами ИФН β и сохраняющимися обострениями. Было сформировано 3 лечебные группы: алемтузумаб 12 мг/день, алемтузумаб 24 мг/день и интерферон бета-1а в дозе 44 мкг для подкожного введения. В обоих данных исследованиях через 2 года терапии различие в частоте обострений между группами алемтузумаб 12 мг/день и ИФН β -1а было статистически достоверным (уменьшение на 55,5% в CARE-MS I и на 49,4% в CARE-MS II, $p < 0,0001$) [14]. В CARE-MS II было отмечено также достоверное снижение рисков прогрессирования инвалидизации в группе исследуемого препарата по сравнению с группой контроля на 42% ($p < 0,001$). В CARE-MS I было зафиксировано прогрессирование инвалидизации в 11,1% на фоне ИФН β -1а и в 8% на фоне алемтузумаба. По данным МРТ головного мозга в обоих исследованиях на фоне терапии алемтузумабом отмечалось уменьшение доли пациентов с активными или увеличивающимися в размере T2-гиперинтенсивными очагами или очагами, накапливающими контрастный препарат, что подтверждает более выраженное противовоспалительное действие препарата, превосходящее по силе эффекты высокодозного ИФН β -1а.

Проведенные исследования позволяют говорить о том, что с помощью краткосрочной иммуносупрессии удастся достичь долгосрочной иммуномодуляции. Предполагаемый механизм действия алемтузумаба, а также зарегистрированная в клинических исследованиях эффективность препарата позволяют рекомендовать данный вид терапии, в первую очередь,

высокоактивным пациентам с преобладающим воспалительным компонентом в патогенезе заболевания. Данные результаты послужили основанием для регистрации препарата алемтузумаб для лечения взрослых пациентов с РРС с активным по клиническим и нейровизуализационным параметрам. В настоящее время место алемтузумаба в терапевтическом алгоритме РС определяется по-разному [16-18]. Согласно рекомендациям ЕМА препарат показан для лечения взрослых пациентов с РРС с признаками активности заболевания, определяемыми на основании клинической картины и данных нейровизуализирующих исследований. Из этого следует, что потенциально данный препарат может быть применен в качестве препарата первой линии. Однако FDA, апеллируя к профилю безопасности, утверждает, что показанием к применению алемтузумаба является недостаточный ответ на два или более препарата, показанных для терапии РРС, то есть определяя место препарата в качестве 2-й или даже 3-й линии ПИТРС.

Рекомендации к применению препарата алемтузумаб

Алемтузумаб рекомендован для монотерапии пациентов с РРС (согласно международным критериям МакДональда 2010г) в возрасте от 18 до 55 лет (до начала терапии) и уровнем инвалидизации по шкале EDSS не более 5.5 баллов (вне обострения) [4]. Препарат назначается при наличии клинической и нейровизуализационной (радиологической) активности заболевания в предшествующий год, то есть при высокой активности (табл.1), а именно рекомендован следующим группам пациентов:

1. Пациенты с высокой активностью течения заболевания, не получавшие ранее терапии ПИТРС, которым противопоказана терапия натализумабом;
2. Пациенты с высокой активностью течения заболевания, «резистентные» к терапии одним и более препаратами ПИТРС (препараты ИФНβ, ГА, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод) в течение года наблюдения (критерии «резистентности» представлены в таблице 2);
3. Пациенты с высоким риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) после завершения двух полных лет терапии натализумабом (согласно последней версии программы стратификации рисков на терапии натализумабом высокий риск развития ПМЛ отмечается у пациентов после завершения двух полных лет терапии натализумабом с индексом антител к JCV>1,5)[19];
4. Пациенты с сохраняющейся активностью течения заболевания, ранее получавшие иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид и др.) – лечение может быть начата не ранее, чем через 3-6 месяцев после прекращения данной терапии.

Оценку тяжести обострений осуществляют на основании критериев, представленных в таблице 3.

Таблица 1. Критерии высокоактивного ремитирующего рассеянного склероза

[20]

Вариант	Обострения	Изменения на МРТ
1	Два и более тяжелых обострений заболевания, приведшие к нарастанию неврологического дефицита на 1 балл и более по шкале EDSS	Один и более Gd+ очагов на T1-ВИ
2	Два и более тяжелых обострений заболевания, приведшие к нарастанию неврологического дефицита на 1 балл и более по шкале EDSS	Два новых очага и более или увеличение размеров старых очагов на T2-ВИ

Таблица 2. Критерии резистентности к терапии ПИТРС[20].

Вариант	Частота обострений в течение 1 года наблюдения	Прогрессирование неврологического дефицита	Изменения на МРТ ¹
1-й	Одно средней тяжести или тяжелое обострение и более	Необратимое нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS на 1-2 балла за 12 мес.	Один и более новых Gd+ очагов на T1-ВИ и/или два и более новых или увеличенных в размерах очагов на T2-ВИ
2-й	2 средней тяжести или тяжелых обострения и более	Нет	Один и более новых Gd+ очагов на T1-ВИ и/или два и более новых или увеличенных в размерах очагов на T2-ВИ
3-й	2 средней тяжести или тяжелых обострения и более	Необратимое нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS на 1-2 балла за 12 мес.	Без динамики

¹МРТ проводят на томографе с величиной магнитной индукции не менее 1 Тл с использованием протокола, включающего: T2-ВИ в аксиальной проекции с толщиной среза 3-5 мм, T2-FLAIR-ВИ в аксиальной и сагиттальной проекциях с толщиной среза 3-5 мм, T1-ВИ в аксиальной проекции с толщиной среза 3-5 мм, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) в аксиальной проекции с толщиной среза 5 мм, а также после внутривенного введения контрастного вещества с применением T1-ВИ в трех проекциях (аксиальной, сагиттальной и фронтальной) с толщиной среза 3-5 мм или 3D T1-ВИ с изотропным вокселем и толщиной среза 1 мм. Повторное МРТ целесообразно проводить на том же приборе, на котором было выполнено предыдущее исследование, или на приборе с магнитным полем той же напряженности с использованием идентичной методологии.

Gd – гадолиний, ВИ – взвешенные изображения

Таблица 3. Характеристика тяжести обострений[20].

Обострение	Нарушение функций по функциональным системам	Стероидная терапия	Ежедневная активность	Восстановление функции
Легкое	Одна ФС	Не проводили	Минимально ограничена	Полное
Среднее	Одна ФС и более	Проводили амбулаторно	Ограничена	Неполное в течение 3 мес.
Тяжелое	Две ФС и более	Проводили в условиях	Значительно ограничена	Неполное в течение 6 мес.

		стационара		
--	--	------------	--	--

Важно подчеркнуть, что по мере накопления данных клинических исследований, пострегистрационных исследований безопасности, данных реальной клинической практики, группы пациентов, которым рекомендован препарат алемтузумаб могут и должны пересматриваться.

Терапия алемтузумабом не рекомендована в случаях [4]:

1. Иммуносупрессивная или противоопухолевая терапия, проводимая в настоящее время;
2. Одновременная терапия с другими препаратами 1-й и 2-й линии ПИТРС;
3. Вторично-прогрессирующее и первично-прогрессирующее течение РС;
4. Оптикомиелит Дейвика или оптикомиелит-ассоциированные синдромы;
5. Активные оппортунистические инфекции по клиническим, лабораторным и инструментальным методом обследования:
-врожденные или приобретенные иммунодефициты: СПИД или ВИЧ – инфицирование, 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;
6. Текущие злокачественные заболевания
7. Активные и латентные хронические инфекции: сифилис, туберкулез, гепатиты, ВИЧ;
8. Любые активные инфекционные процессы;
9. Беременность и лактация;
10. Зарегистрированная реакция гиперчувствительности на предыдущие инфузии алемтузумаба;
11. Заболевания щитовидной железы, сопровождаемые тяжелым тиреотоксикозом и его осложнениями;
12. Заболевания крови: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), другие аутоиммунные цитопении; заболевания свертывающей системы крови, гемобластозы, нейтропения, лимфопролиферативные заболевания;
13. Серьезные заболевания почек и печени;
14. Серонегативный статус к вирусу Varicella Zoster.

Обследование пациента перед назначением терапии [4].

- Клиническое обследование пациента, включающее подробный сбор анамнеза как по заболеванию, так и по предшествующей терапии; полный неврологический осмотр;

- Информирование пациента о характере предстоящей терапии, о возможных побочных реакциях, обучение пациента и его родственников тактике поведения при возникновении новых симптомов на фоне терапии;
- Развернутый общий клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, мочевины, GFR, глюкоза), анализ мочи (белок, микроскопия), коагулограмма;
- Определение антител к ВИЧ, гепатиту В, С, сифилису;
- Рентгенография органов грудной клетки и диаскин-тест, выполненные не позднее чем за 6 месяцев до начала терапии, для исключения туберкулеза;
- Электрокардиография (ЭКГ);
- Исследование функции щитовидной железы (ТТГ, свободные фракции тиреоидных гормонов), определение антител к рецепторам ТТГ и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО);
- При отсутствии указаний в анамнезе на перенесенную ветряную оспу или вакцинацию против вируса Varicella Zoster, перед терапией препаратом необходимо провести серологическое исследование титра антител к данному вирусу. При получении негативного результата рекомендуется выполнить двукратную вакцинацию против вируса Varicella Zoster за 1 месяц до начала терапии препаратом;
- С женщинами детородного возраста перед назначением терапии препаратом обсудить вопрос о необходимости соблюдения адекватной контрацепции на протяжении всего периода терапии и 4 месяцев после окончания терапии;
- МРТ головного мозга с контрастированием, выполненная не позже чем за 3 месяца до начала терапии.
- В случае если в анализе крови у пациента отмечается абсолютное количество лимфоцитов $<1,5$, врач может посчитать целесообразным назначение анализа фенотипирования лимфоцитов (основных субпопуляций) - CD3, CD4, CD8, CD19, для оценки их количественных показателей. Однако, в настоящее время, отсутствуют данные подтверждающие достоверность этого метода оценки состояния иммунитета у пациентов, страдающих рассеянным склерозом.

Способ применения и дозы [4]

Терапия алемтузумабом должна назначаться и проводиться под постоянным контролем врачей, специализирующихся на диагностике и лечении неврологических заболеваний. Инфузии должны осуществляться в специализированном неврологическом

отделение стационара, с возможностью оказать неотложные реанимационные мероприятия, под контролем специально обученного медицинского персонала учреждения. Дневные стационары должны иметь все необходимое на случай развития реакций гиперчувствительности. 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 месяцев после последней инфузии.

Рекомендованная доза препарата алемтузумаб - 12 мг/день в виде внутривенной капельной инфузии. Лечебный курс включает 2 цикла терапии:

- Первый цикл терапии: 12 мг/день в течение 5 дней (желательно последовательных, общая доза – 60 мг)
- Второй цикл терапии: 12 мг/день в течение 3 дней (общая доза - 36 мг). Второй цикл может проводиться через 12 месяцев после первого цикла терапии. Пропущенные инфузии не следует выполнять в один день с запланированными.

Перед разведением необходимо осмотреть флакон с препаратом на наличие механических включений. Нельзя использовать препарат, содержащий механические включения или не соответствующий описанию «прозрачная или опалесцирующая бесцветная или светло-желтая жидкость». Нельзя встряхивать флакон. Приготовление раствора для внутривенного капельного введения должно происходить в асептических условиях. Препарат разводится либо в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида или в 100 мл 5% раствора глюкозы. Препарат нельзя смешивать с другими растворами. Срок хранения приготовленного препарата не более 8 часов при температуре 2-8°C в защищенном от света месте. Каждая ампула препарата предназначена для одноразового использования. Любой неиспользованный продукт или отходы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

Пациенты должны находиться под наблюдением в течение всей инфузии и двух часов после ее окончания в связи с возможностью развития реакции гиперчувствительности. Для инфузий рекомендуется использовать инфузоматы. Скорость введения готового раствора препарата – 25 мл/ч. Длительность внутривенной капельной инфузии составляет не менее 4 часов. Если инфузия плохо переносится пациентом, разрешается снизить скорость введения препарата. Болюсное введение алемтузумаба не допускается. Каждая инфузия препарата должна проводиться в соответствии с предложенным ниже протоколом (табл.4):

Таблица 4. Рекомендованный протокол инфузии алемтузумабом [4]

Премедикация перед инфузией	За день до инфузии: <ul style="list-style-type: none"> • Н1-блокаторы антигистаминные препарата без седативного эффекта (цитаризин) • Н2 -блокаторы -ранитидин За 60 мин до инфузии:
------------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Метилпреднизолон 1000 мг в\в кап первые три - пять дней • Парацетамол 500 мг
Инфузия: 1 цикл - 5 дней 2 цикл - 3 дня	<ul style="list-style-type: none"> • Алемтузумаб - 12 мг в 100 мл 0,9 % физ. раствора или 5% раствора глюкозы. Скорость инфузии 25 мл/ч. Продолжительность инфузии - не менее 4 часов • Активное наблюдение во время инфузии с измерением АД, пульса каждые 60 мин
После инфузии	<ul style="list-style-type: none"> • Дополнительно 100 мл 0,9 % физ. раствора в течение 30 мин • Ацикловир по 200 мг 2 раза в сутки все дни инфузий и последующие 28 дней • Наблюдение в течение 2-4 часов • Парацетамол 500 мг при необходимости • Н1-блокаторы при необходимости в течение недели

Мониторинг и профилактика побочных реакций на терапии алемтузумабом [4]

В рамках проведенных клинических исследований были выявлены определенные риски на терапии препаратом алемтузумаб в виде инфузионных реакций, вторичных аутоиммунных заболеваний (заболевания щитовидной железы, аутоиммунные цитопатии), нефропатии и другие заболевания почек, инфекционные заболевания, злокачественные новообразования.

Инфузионные реакции, которые развились в период между началом и окончанием любой инфузии алемтузумаба и в течение последующих 24 часов после ее окончания. По данным клинических исследований отмечались в 91,6% случаев, при этом подавляющее большинство из них были легкой или средней степени тяжести. Наиболее частые реакции на инфузию (>10% пациентов) в группе алемтузумаба 12 мг/сутки в течение всего доступного периода контрольного наблюдения включали сыпь, головные боли, тошноту, пирексию, уртикарную сыпь, зуд, бессонницу и озноб, ощущения сердцебиения, тахикардию, астению, недомогание и боль в спине, а также симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, диспепсия, тошнота, рвота, диарея и дисгевзия). Серьезные нежелательные реакции на инфузию отмечались редко (3% от всех реакций на инфузию), включая случаи анафилаксии у 2х пациентов. Летальных исходов в виде реакций на инфузию в программе клинических исследований с участием пациентов с РС не отмечалось. При каждом последующем курсе инфузий характер отмечавшихся нежелательных явлений был аналогичен, но реакции на инфузию отмечались у меньшего количества пациентов. Аналогично, при каждом курсе количество пациентов, отмечавших реакции на инфузию, было наиболее высоким в первые сутки курса, снижаясь в течение следующих нескольких дней. Отмечено, что превышение рекомендуемой дозы и более быстрая скорость инфузии также приводят к повышению риска развития реакций на инфузию. Реакции на инфузию,

отмечавшиеся при в/в введении алемтузумаба, вероятно, связаны с быстрым выбросом цитокинов.

Вторичные аутоиммунные и цитокин-индуцируемые заболевания представляют собой значительный фактор риска, ассоциирующийся с терапией алемтузумабом[21]. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что наиболее распространенными являются **заболевания щитовидной железы**, включая **цитокин-индуцированный гипертиреоз, гипотиреоз и болезнь Грейвса** – зарегистрированы в 34% случаев. В исследованиях с активным контролем функции щитовидной железы каждые 3 месяца явления со стороны щитовидной железы отмечались на терапии алемтузумабом у 16,1% пациентов и на терапии ИФНβ-1а у 5,2% пациентов. При более длительном контрольном наблюдении (более 2-х лет после первого применения препарата), расстройства со стороны щитовидной железы наблюдались в 36,4% случаев. Риск развития первого нежелательного явления (НЯ) со стороны щитовидной железы повышался в период с 24 по 42 месяцы с последующей стабилизацией по 96 месяц терапии. Частота НЯ со стороны щитовидной железы была наиболее высокой на 2 и 3 года в группе алемтузумаба 12 мг/день. Наиболее часто регистрируемыми явлениями (более 2% случаев среди пациентов на терапии алемтузумаб) были синдромы субклинических тдт манифестных гипо- и тиреотоксикоза, а также болезнь Грейвса. **Гипотиреоз и гипертиреоз** отмечались в 6,7% и 7,1% случаев соответственно. При этом у пациентов может развиваться выработка антитела к рецепторам ТТГ и/или антитела к тиреоидной пероксидазе (АТПО), с клинически значимыми проявлениями или без них. Из 1485 пациентов, получавших алемтузумаб, исходный анализ на АТПО был отрицательным у 91,4% пациентов. Среди данной группы пациентов НЯ со стороны щитовидной железы развились у 23,1%. Из пациентов с положительными результатами анализа (8,6%), НЯ со стороны щитовидной железы развились у 46,7%. Таким образом, риск развития нежелательных явлений со стороны щитовидной железы повышен у пациентов с положительными АТПО, что также необходимо учитывать при назначении алемтузумаба.

Пациенты, имеющие заболевания щитовидной железы, должны получать препарат алемтузумаб только в тех случаях, когда предполагаемая польза терапии превышает предполагаемый риск. У участников исследований отмечались как гипертиреоз, так и гипотиреоз. В большинстве случаев эти нарушения были легкой или умеренной степени тяжести. Тяжелые заболевания наблюдались менее чем у 1 % пациентов, и включали тяжелые случаи диффузного токсического зоба, гипертиреоза и гипотиреоза. Для лечения заболеваний щитовидной железы применялась стандартная медикаментозная терапия, однако некоторым пациентам потребовалось хирургическое вмешательство. В клинических

исследованиях пациентам, у которых развивались заболевания щитовидной железы, допускалось проведение повторного курса лечения препаратом алемтузумаб. Имеются ограниченные данные о том, что у пациентов, получавших повторный курс, обычно не наблюдалось ухудшения течения заболевания щитовидной железы. Вопрос о продолжении лечения препаратом алемтузумаб следует рассматривать индивидуально, учитывая при этом клиническое состояние пациента. Пациентам, имеющим заболевания щитовидной железы в анамнезе, необходима консультация врача-эндокринолога до начала терапии препаратом алемтузумаб, с целью оценки потенциальных рисков и принятия совместного решения о начале терапии.

Аутоиммунные цитопатии[21]. В исследованиях с активным контролем, развитие **иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП)** было отмечено в 1,2% случаев на терапии алемтузумабом 12мг/день и в 1,6% случаев на терапии ИФНβ-1а. Общая частота ИТП у пациентов, получавших алемтузумаб, составила 0,0058 случаев на пациенто-год лечения. Большинство случаев ИТП было расценено как серьезные, но они разрешались при соответствующем лечении. Из 1485 пациентов на терапии алемтузумабом в клинических исследованиях у 12 (0,8%) пациентов отмечали серьезные нежелательные явления ИТП и 1 летальный исход (индексный случай, при котором кожные симптомы ИТП были не распознаны до развития летального церебрального кровотечения). В связи с этим, с 2005 года у пациентов в клинических исследованиях при РС был введен ряд мер в виде тщательного мониторинга для выявления признаков ИТП, обучение пациентов и исследователей, ежемесячные анализы крови с полным подсчетом форменных элементов и количества тромбоцитов и заполнения ежемесячного опросника для мониторинга симптомов. После введения данных мер по снижению риска ИТП, все последующие случаи выявлялись на ранних этапах, что способствовало быстрой диагностике и своевременному вмешательству во всех последующих случаях. При всех зарегистрированных после внедрения мониторинга случаях (16 пациентов с подтвержденной ИТП и без подтвержденной ИТП альтернативной этиологии) была достигнута положительная динамика в течение 3 месяцев после развития ИТП (то есть, первое восстановление количества тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$), в большинстве случаев отмечался ответ на терапию первой линии или спонтанное разрешение. К настоящему времени понятно, что развитие ИТП в нельзя предотвратить, но можно предотвратить неблагоприятные исходы за счет методов раннего выявления и последующего своевременного лечения. В связи с этим пациентам на терапии препаратом алемтузумаб необходимо проводить ежемесячный мониторинг анализа крови с подсчетом числа тромбоцитов, а также врачам сохранять повышенную настороженность в отношении симптомов ИТП в течение 48 месяцев после последней

инфузии алемтузумаба. При подозрении на развитие у пациента ИТП пациент должен быть немедленно направлен на консультацию к гематологу.

Кроме этого в клинических исследованиях были зарегистрированы другие случаи **аутоиммунных цитопений**. Из 1485 пациентов с РС в клинических исследованиях был отмечен 1 случай (0,1%) **аутоиммунной панцитопении** и 2 случая (0,1%) **аутоиммунной гемолитической анемии**. Один случай панцитопении был связан с летальным явлением сепсиса. Из прочих 2 случаев аутоиммунных цитопений (оба случая аутоиммунной гемолитической анемии), 1 случай был серьезным. На настоящий момент признаки повышенного риска развития аутоиммунных цитопений выявлены не были. Развитие прочих аутоиммунных расстройств, включая цитопении, нельзя предотвратить, но можно предотвратить неблагоприятные исходы данных аутоиммунных расстройств за счет методов раннего выявления и последующего своевременного лечения. При предложенных в настоящее время действиях по мониторингу (то есть, ежемесячном анализе крови), влияние последствий можно считать низкими.

Поражение почек. Терапия алемтузумабом может приводить к поражению клубочков почек, включая **мембранную нефропатию** и **синдром Гудпасчера**. Клинические проявления могут включать повышение креатинина сыворотки, гематурию и/или протеинурию. В целом, у 5 (0,3%) из 1485 пациентов, получавших алемтузумаб в исследованиях при РС, были диагностированы нефропатии, включая синдром Гудпасчера[21]. Синдром Гудпасчера (анти-БМ нефрит) является редким аутоиммунным заболеванием, связанный с образованием антител к коллагену IV типа, который присутствует в базальной мембране клубочков почки и альвеолах легких. Синдром Гудпасчера развился у 1 пациента, получавшего алемтузумаб в исследовании CAMMS223 при определенном протоколом мониторинге функции почек через 39 месяцев после второго цикла терапии алемтузумабом. После данного явления в программу мониторинга безопасности были включены меры по усилению мониторинга. Данные меры включали ежемесячное определение сывороточного креатинина и анализ мочи у пациентов, получавших алемтузумаб. Дополнительно, программа мониторинга включала заполнение ежемесячного опросника по мониторингу симптомов. У пациентов, получавших алемтузумаб, с нефропатией и иммунными заболеваниями почек (все доступные данные контрольного наблюдения), были выявлены следующие нежелательные явления в классе систем органов расстройств почек и мочевыводящих путей с общей частотой 0,3%: гломерулонефрит (1 пациент в продленном исследовании), мембранозный гломерулонефрит (1 пациент в исследовании CAMMS324), синдром Гудпасчера (1 пациент в исследовании CAMMS223), нефропатия (1 пациент в продлении исследования), тубулоинтерстициальный

нефрит (1 пациент в исследовании SAMMS324). Данные случаи были выявлены на ранних этапах с ранним началом лечения, исходы на настоящее время благоприятные. Вне исследований было выявлено всего 3 случая: 2 случая были выявлены на поздних этапах, с терминальной стадией почечной недостаточности (в одном из данных случаев присутствовало применение препарата не по показаниям) и 1 случай был выявлен при периодическом мониторинге анализа мочи (гематурия и протеинурия). Лечение синдрома Гудпасчера обычно включает плазмоферез, иммуносупрессорные препараты (циклофосфамид) и кортикостероиды. У всех 3 пациентов развилась потребность в диализе. У 2-х пациентов в конечном итоге потребовалась пересадка почки, без развития рецидива заболевания в дальнейшем. Третий случай продолжался на момент составления данного документа. Пятилетняя выживаемость пациентов коррелирует с функцией почек на момент постановки диагноза. При выявлении синдрома Гудпасчера на ранних этапах (креатинин < 5,7 мг/дл), выживаемость пациента и почки через 5 лет составляет 94% и 95%, соответственно, в сравнении с поздним выявлением (креатинин > 7,7 мг/дл, при отсутствии потребности в диализе), при котором 5-летняя выживаемость пациента и почки составляет 80% и 50%, соответственно. Нефропатии, включая синдром Гудпасчера, обычно развивались в течение 39 месяцев после последнего применения алемтузумаба и, по всей видимости, вне зависимости от дозы или количества курсов терапии. При отсутствии терапии, нефропатии, включая синдром Гудпасчера, могут прогрессировать до развития почечной недостаточности или смерти. У получающих лечение пациентов отмечается значительный риск заболеваемости и тяжелых осложнений, включая почечную недостаточность, кровотечения или осложнения терапии. В настоящий момент развитие нефропатий на терапии алемтузумабом нельзя предотвратить, но можно предотвратить неблагоприятные исходы за счет методов раннего выявления и последующего своевременного лечения.

Инфекционные заболевания на фоне терапии алемтузумабом. В рамках клинических исследований инфекционные заболевания легкой и средней степени тяжести наблюдались чаще в группе, получающей алемтузумаб, чем в группе ИФНβ-1а. Инфекции верхних дыхательных путей были наиболее распространенным типом инфекций у пациентов, получавших алемтузумаб. Первичный активный туберкулез был отмечен у 2-х пациентов с РС, получавших алемтузумаб, в географических областях с известной эндемичностью, латентный туберкулез также отмечался у 2-х пациентов. Также в группе алемтузумаба было зарегистрировано большая частота случаев герпетической инфекции (15,3% против 2,8% в группе ИФНβ-1а), представленной преимущественно герпетической инфекцией полости рта и опоясывающим герпесом. Преобладал простой герпес полости рта, у некоторых пациентов отмечались рецидивирующие случаи инфекции при каждом курсе

терапии алетузумабом. Диссеминированной герпес-вирусной инфекции или энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса на данный момент не отмечалось. В связи с высокой частотой развития герпетической инфекции в дни, следующие после инфузии препарата, в протокол исследования была внесена поправка, регламентирующая профилактический прием препарата ацикловир в дни инфузии и в течение 28 дней после. Данная поправка позволила значительно снизить частоту инфекционных осложнений с 2,8% до 0,5% для первого цикла и с 2,1% до 0,4% для второго цикла инфузий алетузумаба.

Реактивация ветряной оспы чаще отмечалась у пациентов, получавших алетузумаб, чем у пациентов, получавших ИФНβ-1а. Явлений диссеминированной инфекции вирусом *Varicella Zoster* не отмечалось, но наблюдалось развитие менингита, вызванного данным вирусом. Первичная ветряная оспа также чаще отмечалась у пациентов, получавших алетузумаб, и сопровождалась пневмонией. В клинических исследованиях также отмечался один случай неосложненной цитомегаловирусной инфекции.

Поверхностные грибковые инфекции, особенно кандидоз полости рта и влагалища, чаще отмечались у пациентов, получавших алетузумаб. Системных грибковых инфекций у пациентов, получавших алетузумаб, не отмечалось. Отмечался один случай кандидоза дистального отдела пищевода с хорошим ответом на терапию.

Инфекция шейки матки, вызванная вирусом папилломы человека, и дисплазия шейки матки отмечались в небольшом количестве случаев, но чаще отмечались у пациентов, получавших алетузумаб, чем у пациентов, получавших ИФНβ-1а. Тем не менее, в группах алетузумаба и ИФНβ-1а было отмечено по 1 случаю рака шейки матки *in situ* и рака вульвы.

В клинических исследованиях при РС в группе алетузумаба было отмечено одно летальное явление сепсиса у пациента, у которого развилась панцитопения. На сегодняшний день нет данных повышенного риска развития оппортунистических инфекций на фоне терапии алетузумабом.

На основании проведенного анализа данных клинических исследований считается, что у пациентов с РС, ранее получавших иммуносупрессорные препараты, теоретически повышен риск развития тяжелых инфекций при последующем лечении алетузумабом.

У пациентов, получавших лечение препаратом алетузумаб, отмечались случаи развития листериоза/листериозного менингита. Эти инфекции развивались, обычно, в течение одного месяца после инфузии препарата алетузумаб. По данным пострегистрационных наблюдений частота листериозного менингита составляет 0,25%.

Как отмечалось выше, у пациентов могут развиваться инфузионные реакции в виде повышения температуры тела и сохраняться до 24 часов после инфузии препарата

алемтузумаб. В случае сохранения у пациента температуры выше субфебрильных цифр ($> 37,1^{\circ}\text{C}$) в течение более 24 часов после последней инфузии, необходимо направить пациента на консультацию к терапевту/инфекционисту для исключения развития инфекционного заболевания и своевременного назначения антибактериальной терапии, при необходимости. Активное мониторинговое и особая настороженность в отношении риска развития инфекционных осложнений должны сохраняться по крайней мере в течение первого месяца после каждого курса препарата алемтузумаб.

Злокачественные новообразования. В исследованиях с активным контролем, злокачественные новообразования отмечались в 0,7% случаях на терапии алемтузумабом и в 0,4% случаях на терапии ИФН β -1a. При более длительном контрольном наблюдении (более 2 лет после первого применения препарата в исследовании), у 1% пациентов с РС, получавших алемтузумаб, отмечались злокачественные новообразования. Хотя количество было небольшим, рак щитовидной железы (5 пациентов) и базально-клеточная карцинома (3 пациента) были наиболее частыми видами злокачественных новообразований, отмечавшихся у пациентов, получавших алемтузумаб. Из 5 случаев, которые отмечались у пациентов, получавших алемтузумаб, у 2-х пациентов имелся предшествующий отягощенный анамнез в отношении имеющихся новообразований щитовидной железы и наличия узелков в щитовидной железе. Случаи микрокарциномы у пациентов на терапии алемтузумабом были выявлены случайно после внедрения усиленного мониторинга рисков развития патологии щитовидной железы и не превышают в риске в целом по популяции - частота рака щитовидной железы, отмеченная в исследованиях препарата алемтузумаб (0,3%), является ожидаемой распространенностью/частотой согласно опубликованным медицинским данным в целом по популяции. Злокачественные новообразования также отмечались у пациентов с РС, получавших алемтузумаб вне исследований. Зарегистрирован один случай развития болезни Кастлемана у пациента с РРС, получавшего алемтузумаб 24 мг/день в течение 2 циклов (общая доза 192 мг) через 31 месяц после первого цикла. Пациенту в связи с этим была проведена химиотерапия (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон и ритуксимаб) и была достигнута ремиссия заболевания. Также у одного пациента с агрессивным РРС, получавшего алемтузумаб 24 мг/день в течение 1 цикла (общая доза 120 мг) отмечался быстрый рост и изменение внешнего вида давнего меланоцитарного невуса через 6 месяцев после терапии. Было выполнено иссечение очага.

На основании полученных результатов считается, что признаков повышения риска развития злокачественных новообразований у пациентов с РС, получавших алемтузумаб, не отмечено.

Беременность и период лактации [22]

Адекватные клинические данные по влиянию препарата алемтузумаб на фертильность отсутствуют. Однако известно, что CD52 присутствует в репродуктивных тканях у грызунов и человека. Данные у животных показали наличие эффекта в отношении фертильности у гуманизированных мышей, однако потенциальное влияние на фертильность у человека в течение периода применения при доступных данных неизвестно. В подисследовании у 13 мужчин, получавших алемтузумаб (12 мг/день и 24 мг/день) не было выявлено признаков аспермии, азооспермии, стойкого снижения количества сперматозоидов, нарушений подвижности или повышения морфологических отклонений сперматозоидов. Также к настоящему времени данных об использовании препарата алемтузумаба для лечения беременных с рассеянным склерозом недостаточно. На октябрь 2013 г зарегистрировано 139 случаев беременности у 104 пациентки, получавших терапию алемтузумабом, которые закончились рождением 67 живых детей, 38 аборт (14 вызванных и 24 спонтанных), одной замершей беременностью, в 33 случаях исход неизвестен.

Известно, что человеческий иммуноглобулин IgG проходит через плацентарный барьер и алемтузумаб также может проходить сквозь плацентарный барьер, поэтому он представляет потенциальный риск для плода. Исследования на животных показали его репродуктивную токсичность, но неизвестно, может ли алемтузумаб причинить вред плоду. В то же самое время, известно, что заболевания щитовидной железы, риск которых повышен на терапии данным препаратом, представляют особый риск для женщин в период беременности. Если во время беременности у женщины наблюдается гипофункция щитовидной железы, то увеличивается риск самопроизвольного аборта и дефектов развития плода – таких, как умственная отсталость и карликовость.

Алемтузумаб выявлялся в молоке и у детенышей лактирующих самок мышей. Неизвестно, выделяется ли алемтузумаб с молоком у человека. Нельзя исключить риск для ребенка при кормлении грудью. Таким образом, кормление грудью следует прекратить при каждом курсе лечения препаратом алемтузумаб и не рекомендовано начинать в течение 4-х месяцев после последней инфузии препарата в каждом курсе терапии.

В настоящий момент, согласно инструкции по применению препарата, рекомендовано женщинам детородного возраста использование эффективных средств контрацепции во время лечения и в течение 4-х месяцев после окончания курса терапии алемтузумабом. Препарат можно применять во время беременности, только если предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Профилактика побочных реакций [4]

Профилактика развития реакции на инфузию. За сутки до начала инфузии пациенту могут быть назначены антигистаминные препараты и антагонисты H₂-рецепторов.

За 1 час до начала инфузии необходимо в/в капельно ввести метилпреднизолон в дозе 1000 мг. Терапия метилпреднизолоном проводится в первые 3-5 дней любого курса алемтузумаба. Также при необходимости во время инфузии алемтузумаба применяются антигистаминные средства и/или жаропонижающие средства. Инфузия алемтузумаба может проводиться только в стационаре/дневном стационаре при условии доступа к отделению неотложной помощи в случае развития анафилактической реакции. Длительность инфузии составляет 4-6 часов, при необходимости она может быть увеличена до 8 часов. Во время инфузии необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента, каждые 60 минут фиксировать частоту сердечных сокращений и артериальное давление. После инфузии необходимо продолжить мониторинг за пациентом в течение минимум 2 часов. При необходимости пациенту после инфузии могут быть назначены антипиретики и/или антигистаминные препараты.

Профилактика аутоиммунных нарушений. До начала терапии алемтузумабом необходимо исследовать функцию щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4 и Т3, уровень антител к ТПО). После 1-го и 2-го циклов инфузий функция щитовидной железы (анализ крови на ТТГ) должна исследоваться каждые 3 месяца в течение 48 месяцев после последней инфузии алемтузумаба. После окончания данного периода анализы выполняются на основе клинических данных, позволяющих предположить нарушение функции щитовидной железы. При подозрении на развитие у пациента нарушения функции щитовидной железы пациент должен быть немедленно направлен на консультацию к эндокринологу.

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 месяцев после последней инфузии алемтузумаба. После окончания данного 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.

Профилактика инфекционных осложнений на фоне терапии алемтузумабом. Для снижения риска развития герпетических инфекций на фоне терапии алемтузумабом рекомендуется проведение профилактической терапии ацикловиром 200 мг два раза в сутки (или терапевтически эквивалентным препаратом), начиная с первого дня любого цикла терапии алемтузумабом и длительностью не менее 28 суток после первого дня любого цикла. Пациентам, не имеющие в анамнезе указаний на перенесенную ветряную оспу или вакцинацию против вируса Varicella Zoster, рекомендуется перед терапией алемтузумабом провести серологическое обследование с целью определения титра антител к данному

вирусу. При получении негативного результата рекомендуется пациенту за 1 месяц до начала терапии выполнить вакцинацию против вируса *Varicella zoster* с обязательным иммунологическим контролем. Пациенты с известным наличием активных инфекций не могут получать лечение алемтузумабом до полного контролирования инфекции. Терапия алемтузумабом противопоказана в настоящий момент пациентам с ВИЧ. С осторожностью должна проводиться пациентам с латентным туберкулезом, сифилисом и при наличии латентной инфекции вирусами гепатита В и С. Инфекция шейки матки вирусом папилломы человека, включая дисплазию шейки матки, также отмечалась у пациентов, получавших алемтузумаб, следовательно, пациенткам может быть рекомендован ежегодный скрининг на вирус папилломы человека.

Для снижения риска развития листериоза/листериозного менингита, пациенты, получающие препарат алемтузумаб, должны избегать употребления в пищу сырого и недостаточно термически обработанного мяса, сыров мягких сортов и непастеризованной молочной продукции в течение, как минимум двух недель до и одного месяца после лечения препаратом алемтузумаб.

Также, у пациентов с повышенным риском развития листериозной инфекции врач может посчитать целесообразным профилактическое назначение одной из следующих схем антибиотикотерапии²³:

- ✓ Приём ко-тримоксазола в дозировке 960 мг три раза в неделю в течение одного месяца после каждого курса алемтузумаба.
- ✓ Для пациентов, которые будут соблюдать рекомендуемую диету, альтернативой является приём амоксициллина в дозировке 1000 мг или ко-тримоксазола в дозировке 960 мг в сутки для устранения эндогенной контаминации листерией (общая продолжительность курса составляет восемь дней). Антибактериальную терапию в таком случае следует начинать за четыре дня до первой инфузии алемтузумаба и продолжать в течение ещё 4 дней на фоне его введения. После чего пациенту следует соблюдать строгую диету в течение одного месяца после инфузии препарата алемтузумаб.

Также, если лечение препаратом алемтузумаб возможно запланировать за несколько месяцев, может быть целесообразно предложить третий вариант пациентам, которые готовы строго соблюдать диету: начать придерживаться данной диеты за девяносто дней до, и в течение одного месяца после каждого курса алемтузумаба.

Рекомендуемые лабораторные тесты для мониторинга за пациентами[4]

В связи с риском развития ряда нежелательных явлений необходимо выполнять с определенной периодичностью во время всего курса лечения, а также в течение 48 месяцев после последней инфузии препарата алемтузумаб ряд лабораторных исследований, что позволит своевременно диагностировать аутоиммунное заболевание:

- Полный клинический анализ крови с подсчётом форменных элементов (до начала лечения и затем ежемесячно);
- Уровень сывороточного креатинина (до начала лечения и затем ежемесячно);
- Общий анализ мочи и микроскопия осадка (до начала лечения и затем ежемесячно);
- Исследование функции щитовидной железы, например, уровень тиреотропного гормона (ТТГ) (до начала лечения и затем каждые 3 месяца).

По окончании периода длительностью 48 месяцев после последней инфузии дополнительные обследования проводятся при появлении любых клинических признаков нефропатии или нарушения функции щитовидной железы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами (рис. 1) [4].

Исследования с участием пациентов с РС, направленные на изучение взаимодействия препарата алемтузумаба, применяемого в рекомендованных дозах, с другими лекарственными средствами, не проводились. В ходе клинических исследований препарат алемтузумаб не назначали совместно с другими антинеопластическими или иммуносупрессивными препаратами или вслед за ними. Так же, как в случае с другими иммуномодуляторами, принимая решение о назначении препарата алемтузумаба, нужно учитывать потенциальные сочетанные воздействия данных лекарственных средств на иммунную систему пациента. Применение препарата алемтузумаба совместно с любым из препаратов данных групп может увеличить риск иммуносупрессии. Во время терапии алемтузумабом возможно проведение гормональной пульс-терапии в случаях развития обострения у пациента.

Необходимо прекратить прием интерферонов бета и глатирамера ацетат за 28 дней до начала лечения препаратом алемтузумаба. В случаях предшествующей терапии ДМФ необходимо прекратить прием данного препарата как минимум за месяц до начала терапии алемтузумабом при условии нормализации уровня лимфоцитов. В случае предшествующей терапии препаратом терифлуномид необходимо провести ускоренный курс элиминации с оценкой уровня препарата терифлуномид перед назначением алемтузумаба.

При переходе с терапии препаратом финголимод или натализумаб рекомендовано придерживаться одной из трёх стратегий, в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента.

Финголимод

Первый вариант: немедленное переключение (высокий риск, в случае персистирующей лимфопении). Назначение препарата алемтузумаб происходит до восстановления абсолютно количества лимфоцитов до референтных значений.

Второй вариант: Период «отмывки» (средний риск – в основном, ввиду возобновления активности РС). В случае выраженной лимфопении, терапию препаратом алемтузумаб следует начинать через 2-6 месяцев, но не ранее восстановления абсолютного количества лимфоцитов $>1,0 \times 10^9$.

Третий вариант: при высоком риске восстановления активности рассеянного склероза после прекращения терапии препаратом финголимод, может быть выбран метод «бриджинга» (низкий риск – в основном ввиду более низкой эффективности промежуточного препарата и назначения препарата алемтузумаб после этого препарата). После прекращения терапии препаратом финголимод пациенту назначается один из ПИТРС 1-ой линии на 3-12 месяцев. После чего проводится оценка абсолютного количества лимфоцитов. Терапия препаратом алемтузумаб может быть начата после достижения референтных значений лимфоцитов.

Натализумаб

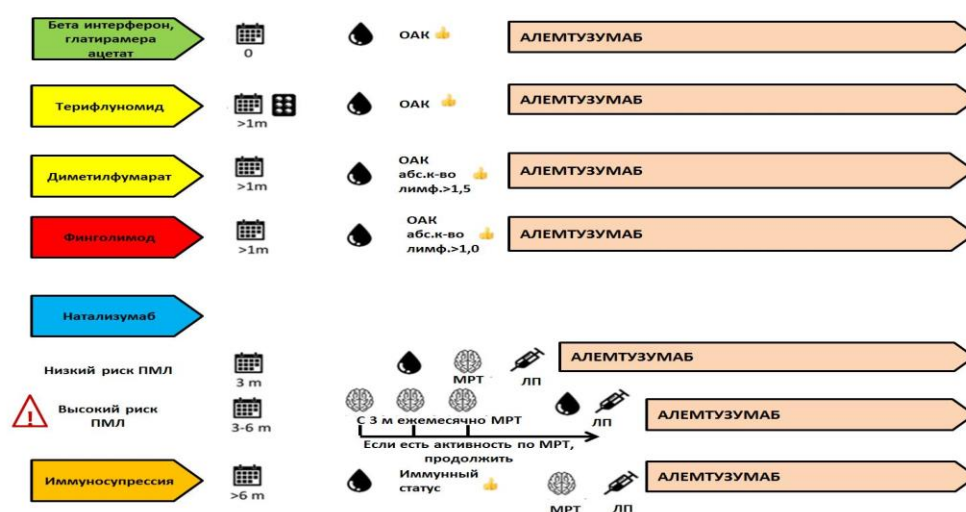
Первый вариант: немедленное переключение (высокий риск ПМЛ, возможна манифестация асимптоматического ПМЛ после препарата натализумаб). После прекращения терапии натализумабом выполняется МРТ головного мозга. В случае подозрений на асимптоматическое развитие ПМЛ по данным МРТ, рекомендовано выполнить люмбальную пункцию, с целью проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения ДНК JC-вируса. В случае исключения ПМЛ, проводится первый курс препаратом алемтузумаб.

Второй вариант: период ожидания после прекращения терапии препаратом натализумаб и перед назначением препарата алемтузумаб составляет от 3 до 6 месяцев (средний риск – в основном, ввиду ребаунд эффекта). После прекращения терапии препаратом натализумаб необходимо оценить риска развития ПМЛ. При низком риске рекомендовано начать терапию препаратом алемтузумаб через 3 месяца с предварительным обследованием пациента, включающим МРТ головного мозга и все необходимые анализы (опционально ПЦР спинномозговой жидкости для определения ДНК JC-вируса, в случае подозрений на асимптоматическую ПМЛ). В случаях высокого риска развития ПМЛ интервал увеличивается до 6 месяцев, также с необходимостью проведения предварительного обследования.

Третий вариант: при высоком риске восстановления активности рассеянного склероза, после прекращения терапии натализумабом, может быть выбран метод «бриджинга» (низкий риск – в основном, ввиду более низкой эффективности промежуточного препарата и назначения алемтузумаба после этого препарата). Для снижения риска ребаунд эффекта, проводится ускоренное выведение натализумаба в течение 4 недель, после чего пациенту

назначается один из таблетированных ПИТРС (терифлуноид, диметилфумарат, финголимод) на 6-12 месяцев. Назначение интерферонов бета и глатирамера ацетата не показали своей эффективности в предотвращении ребаунд эффекта. Перед назначением таблетированного ПИТРС также проводятся все необходимые анализы и МРТ головного мозга. На протяжении этого времени пациент находится под наблюдением врача, в том числе с целью исключения развития ПМЛ. В случае обнаружения очагов на МРТ, которые можно расценить как очаги ПМЛ, пациенту рекомендовано провести ПЦР спинномозговой жидкости с целью определения ДНК JC-вируса. Далее таблетированный препарат отменяется, в случае необходимости, проводится процесс ускоренной элиминации препарата (терифлуноид) или ожидается восстановление количества лимфоцитов до нормальных значений (диметилфумарат, финголимод) в течение 3-4 недель. Выполняется МРТ головного мозга, после чего пациенту может быть назначен препарат алемтузумаб.²⁴

Рис.1 Алгоритм перевода на терапию препаратом Алемтузумаб с других ПИТРС



Вакцинация [4]

Способность организма воспроизводить иммунный ответ на какую-либо вакцину после лечения препаратом алемтузумаб не известна - в контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с РС безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами после курса лечения препаратом алемтузумаб не изучалась. Пациентам, недавно прошедшим курс лечения препаратом алемтузумаб, не рекомендуется проводить иммунизацию живыми вирусными вакцинами. В связи с этим, желательно, чтобы пациенты выполнили локальные требования к иммунизации не позднее, чем за шесть недель до начала лечения препаратом алемтузумаб.

Дополнительные курсы терапии алемтузумабом (3-ий и более) [4]

Активность заболевания у большинства пациентов с РС, получивших полных 2 курса терапии, не потребовала назначения дополнительной терапии алемтузумаба либо другой терапии ПИТРС в течение 5 лет наблюдения. Более того, по данным анализа, представленном на Европейском конгрессе по изучению и лечению рассеянного склероза в 2015 году (ECTRIMS), 60-68 % пациентов в продолженных исследованиях III фазы также не потребовали назначения дополнительных курсов терапии. Однако некоторым пациентам необходимо проведение дополнительного курса терапии в связи с активностью заболевания. Критерием проведения повторного 3-х дневного курса терапии алемтузумабом после завершения 2-х циклов терапии является развитие инвалидизирующего (с увеличением значения по шкале EDSS на 1 балл и более) клинического обострения с одновременным появлением двух и более новых очагов (либо на T2 взвешенных изображениях, либо накапливающих контрастный препарат на T1 взвешенных изображениях) по данным МРТ.

Схемы перевода пациента с терапии алемтузумаба на другие варианты терапии продолжают обсуждаться. Существует ограниченный опыт применения препаратов финголимод и натализумаб после курсовой терапии алемтузумабом. Список литературы

	Литература	References
1	Freedman MRush C. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2016;22:761-784. doi:10.1212/con.0000000000000331.	Freedman MRush C. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2016;22:761-784. doi:10.1212/con.0000000000000331.
2	Sorensen P. New management algorithms in multiple sclerosis. <i>Current Opinion in Neurology</i> . 2014;27(3):246-259. doi:10.1097/wco.0000000000000096.	Sorensen P. New management algorithms in multiple sclerosis. <i>Current Opinion in Neurology</i> . 2014;27(3):246-259. doi:10.1097/wco.0000000000000096.
3	Freedman M. Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon- β therapy. <i>European Journal of Neurology</i> . 2013;21(3):377-e20. doi:10.1111/ene.12299.	Freedman M. Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon- β therapy. <i>European Journal of Neurology</i> . 2013;21(3):377-e20. doi:10.1111/ene.12299.
4	Инструкция по применения препарата Лемтрада 2016 г	Instructions for use of the drug Lemtrada 2016

5	Freedman M. Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. <i>Journal of Clinical & Cellular Immunology</i> . 2013;04(04). doi:10.4172/2155-9899.1000152.	Freedman M. Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. <i>Journal of Clinical & Cellular Immunology</i> . 2013;04(04). doi:10.4172/2155-9899.1000152.
6	Hassoun L, Eisele J, Thomas K, Ziemssen T. Hands on Alemtuzumab-experience from clinical practice: whom and how to treat. <i>Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders</i> . 2016;1(1). doi:10.1186/s40893-016-0011-1	Hassoun L, Eisele J, Thomas K, Ziemssen T. Hands on Alemtuzumab-experience from clinical practice: whom and how to treat. <i>Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders</i> . 2016;1(1). doi:10.1186/s40893-016-0011-1
7	Хасаева М., Горохова Т., Бойко А., Гусев Е.. Алемтузумаб - новый препарат на основе моноклональных антител для лечения рассеянного склероза: терапевтические возможности и риски (обзор). <i>Журн неврологии и психиатрии</i> , 2013; 113:87-92.	Khasaeva M.,Gorokhova T., Boyko A., Gusev E.. Alemtuzumab is a new drug based on monoclonal antibodies for treatment multiple sclerosis: treatment possibilities and risks (review) <i>Journal of neurology and psychiatry</i> . S. S. Korsakov2013; 113:87-92.
8	Coles A. Alemtuzumab Therapy for Multiple Sclerosis. <i>Neurotherapeutics</i> . 2012;10(1):29-33. doi:10.1007/s13311-012-0159-0.	Coles A. Alemtuzumab Therapy for Multiple Sclerosis. <i>Neurotherapeutics</i> . 2012;10(1):29-33. doi:10.1007/s13311-012-0159-0.
9	Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2008;359(17):1786-1801. doi:10.1056/nejmoa0802670.	Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2008;359(17):1786-1801. doi:10.1056/nejmoa0802670.
10	Bourdette DYadav V. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early multiple sclerosis. <i>Current Neurology and Neuroscience Reports</i> . 2009;9(5):341-342. doi:10.1007/s11910-009-0062-1.	Bourdette DYadav V. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early multiple sclerosis. <i>Current Neurology and Neuroscience Reports</i> . 2009;9(5):341-342. doi:10.1007/s11910-009-0062-1.
11	Coles A, Twyman C, Arnold D et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. <i>The Lancet</i> . 2012;380(9856):1829-	Coles A, Twyman C, Arnold D et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. <i>The Lancet</i> . 2012;380(9856):1829-1839.

	1839. doi:10.1016/s0140-6736(12)61768-1.	doi:10.1016/s0140-6736(12)61768-1.
12	Montalban X, Inshasi J, Coles A et al. Efficacy and safety of Alemtuzumab in treatment-naive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Four-year follow-up of the Care-MS I study. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2014;3(6):761-762. doi:10.1016/j.msard.2014.09.207.	Montalban X, Inshasi J, Coles A et al. Efficacy and safety of Alemtuzumab in treatment-naive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Four-year follow-up of the Care-MS I study. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2014;3(6):761-762. doi:10.1016/j.msard.2014.09.207.
13	Coles A, Fox E, Vladic A et al. Alemtuzumab more effective than interferon -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. <i>Neurology</i> . 2012;78(14):1069-1078. doi:10.1212/wnl.0b013e31824e8ee7.	Coles A, Fox E, Vladic A et al. Alemtuzumab more effective than interferon -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. <i>Neurology</i> . 2012;78(14):1069-1078. doi:10.1212/wnl.0b013e31824e8ee7.
14	Kieseier B, Sahraian M, Coles A et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed on prior therapy: Four-year follow-up of the Care-MS II study. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2014;3(6):756. doi:10.1016/j.msard.2014.09.194.	Kieseier B, Sahraian M, Coles A et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed on prior therapy: Four-year follow-up of the Care-MS II study. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> . 2014;3(6):756. doi:10.1016/j.msard.2014.09.194.
15	Perumal JKhan O. Emerging Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. <i>Current Treatment Options in Neurology</i> . 2012;14(3):256-263. doi:10.1007/s11940-012-0173-x	Perumal JKhan O. Emerging Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. <i>Current Treatment Options in Neurology</i> . 2012;14(3):256-263. doi:10.1007/s11940-012-0173-x.
16	Coles A, Cox A, Page E et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis. <i>Journal of Neurology</i> . 2005;253(1):98-108. doi:10.1007/s00415-005-0934-5.	Coles A, Cox A, Page E et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis. <i>Journal of Neurology</i> . 2005;253(1):98-108. doi:10.1007/s00415-005-0934-5.
17	Willis MRobertson N. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> . 2015:525. doi:10.2147/tcrm.s80112.	Willis MRobertson N. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> . 2015:525. doi:10.2147/tcrm.s80112.

18	Racke, J. Nicholas, B. Morgan-Followell, D. Pitt, Racke, A. Boster. New and Emerging Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: What is New and What is to Come. Journal of Central Nervous System Disease. 2012:81. doi:10.4137/jcnsd.s6692.	Racke, J. Nicholas, B. Morgan-Followell, D. Pitt, Racke, A. Boster. New and Emerging Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: What is New and What is to Come. Journal of Central Nervous System Disease. 2012:81. doi:10.4137/jcnsd.s6692.
19	Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Евдошенко Е.П., Пронин И.Н., Бойко А.Н., Захарова М.Н., Алифирова В.М., Турова Е.А., Малкова Н.А., Сиверцева С.А., Цукурова Л.А., Скоромец А.А., Солудун И.Ю. Рекомендации по алгоритму выбора препарата и плану управления рисками терапии натализумабом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2016;116,10(2): doi: 10.17116/jnevro2016116102?-	Davidovskay, M.,Hachanova N., Evdoshenko E, Pronin I., Boyko A., Zakharova M., Alifirova.M., Turova E., Malkova N., Sivertseva S., Cukurova L., Skoromets A., Solodun I. Recommendations for the selection algorithm of the drug and the risk management plan natalizumab therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Journal of neurology and psychiatry. S. S. Korsakov 2016;116,10(2): doi: 10.17116/jnevro2016116102?-
20	Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2015; 115, 8 (2): 44 doi:10.17116/nevro20151158244;	Criteria of treatment failure and the cancellation of DMD of the first line and replace to second-line drugs. Journal of neurology and psychiatry. S. S. Korsakov 2015; 115, 8 (2): 44 DOI:10.17116/nevro20151158244;
21	Cosburn M, Pace A, Jones J et al. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. Neurology. 2011;77(6):573-579. doi:10.1212/wnl.0b013e318228bec5.	Cosburn M, Pace A, Jones J et al. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. Neurology. 2011;77(6):573-579. doi:10.1212/wnl.0b013e318228bec5.
22	Takata K. Congress report of the sixth triennial joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple	Takata K. Congress report of the sixth triennial joint Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis-European

	<p>Sclerosis-European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis meeting in Boston. Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2015;6(1):103-106. doi:10.1111/cen3.12176.</p>	<p>Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis meeting in Boston. Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2015;6(1):103-106. doi:10.1111/cen3.12176.</p>
23	<p>Coles, A. and the ABN MS Advisory Group. Guidance on the prevention of Listeria infection after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. www.theabn.org/media/Guidance%20on%20the%20prevention%20of%20Listeria%20infection%20after%20alemtuzumab%20treatment%20of%20multiple%20sclerosis.pdf?ct=t(May_20175_19_2017)&mc_cid=6f2e247b73&mc_eid=92ba418a45 (2017).</p>	<p>Coles, A. and the ABN MS Advisory Group. Guidance on the prevention of Listeria infection after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. www.theabn.org/media/Guidance%20on%20the%20prevention%20of%20Listeria%20infection%20after%20alemtuzumab%20treatment%20of%20multiple%20sclerosis.pdf?ct=t(May_20175_19_2017)&mc_cid=6f2e247b73&mc_eid=92ba418a45 (2017).</p>
24	<p>Giovannoni G, Marta M, Davis A. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. Pract Neurol. 2016 Oct;16(5):389-93.</p>	<p>Giovannoni G, Marta M, Davis A. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. Pract Neurol. 2016 Oct;16(5):389-93.</p>