

Применение моноклональных антител у пациентов с рассеянным склерозом в практике невролога

Н.Ю. Лашч, ORCID: 0000-0003-2826-0560, e-mail: lashn@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Рассеянный склероз (РС) занимает первое место по распространенности среди заболеваний, поражающих белое вещество центральной нервной системы, им страдают около 2,5 млн человек в мире. В России их число составляет около 200 тыс. РС в большинстве случаев имеет волнообразное течение (периоды обострений сменяются ремиссиями), со временем болезнь приобретает прогрессирующий характер, что ухудшает качество жизни пациентов. В настоящее время в практике неврологов активно используется патогенетическая иммуномодулирующая терапия для профилактики обострений и прогрессирования РС. «Золотым стандартом» лечения после постановки диагноза РС являются препараты первой линии, изменяющие течение рассеянного склероза. При их неэффективности необходимо усилить влияние на иммунные процессы, и пациенту назначаются препараты второй линии (эскалация терапии). Существует метод индукционной терапии, когда при высокой активности РС рекомендуется начинать с препаратов, имеющих сильное иммуносупрессивное действие с возможным последующим переходом на мягкое поддерживающее лечение. Кроме эскалации и индукции, применяют метод реконструкции иммунной системы, что приводит к снижению аутоагрессии при РС. У пациентов с частыми обострениями и признаками радиологической активности заболевания по данным магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга рекомендуется использовать препараты моноклональных антител. В арсенале российских неврологов имеется 18 препаратов, большинство входит в перечень жизненно необходимых, часть из них входит в программу «12 высокотратных нозологий». Пациенты получают лечение бесплатно. В данной статье рассматривается клинический случай применения препарата моноклональных антител, селективно связывающихся с CD 52 на поверхности лимфоцитов. Рассматриваются вопросы эффективности и безопасности терапии алемтузумабом у пациентов с РС. Разработан план управления рисками и программа поддержки пациентов, находящихся на терапии алемтузумабом, которые направлены на раннее выявление и коррекцию нежелательных явлений (аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, почек, тромбоцитопении).

Ключевые слова: рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза С, высокоактивный рассеянный склероз, безопасность и эффективность, алемтузумаб, иммуномодулирующая терапия

Для цитирования: Лашч Н.Ю. Применение моноклональных антител у пациентов с рассеянным склерозом в практике невролога. *Медицинский совет*. 2020;(2):69–75. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-69-75.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Use of monoclonal antibodies in patients with multiple sclerosis in the practice of a neurologist

Nataliya Yu. Lashch, ORCID: 0000-0003-2826-0560, e-mail: lashn@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Multiple sclerosis (MS) ranks first for prevalence among diseases affecting the CNS white matter with 2.5 million cases estimated globally. In Russia, the number of cases is about 200 thousand. MS in most cases has a wavy course (periods of exacerbations and remissions), over time the progression of disease worsens the quality of life of patients. The "gold standard" at the beginning of MS is first-line drugs disease-modifying therapies (DMT). If they are ineffective, it is necessary to strengthen the effect on the immune processes and the patient is prescribed second-line drugs (escalation of therapy). There is a method of induction therapy, when high activity of MS is recommended to start with drugs that have a strong immunosuppressive effect with a possible subsequent transition to soft supportive treatment. In patients with frequent exacerbations and signs of radiological activity of the disease, according to magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and spinal cord, monoclonal antibody preparations are effectively used. Except of escalation and induction, it is also used the method of immune system reconstruction, which leads to a decrease in autoaggression in MS. This article discusses a clinical case of using a drug of monoclonal antibodies that selectively bind to CD 52 on the surface of lymphocytes. The issues of efficacy and safety of alemtuzumab therapy in patients with MS are considered.

Keywords: multiple sclerosis, monoclonal antibody, DMT, highly active multiple sclerosis, safety, efficiency, alemtuzumab, immunomodulatory therapy

For citation: Lashch N. Yu., Use of monoclonal antibodies in patients with multiple sclerosis in the practice of a neurologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):69–75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-69-75.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое иммунопатологическое демиелинизирующее и дегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), поражающее лиц молодого трудоспособного возраста и быстро приводящее их к инвалидизации. По распространенности среди заболеваний, поражающих белое вещество ЦНС, РС занимает первое место, им страдают около 2,5 млн человек в мире, в России их число составляет около 200 тыс. [1]. В течении последних десятилетий изучение вопросов патогенеза РС привело к пониманию некоторых механизмов развития иммунопатологического процесса и появлению новых эффективных методов лечения. Клинические симптомы РС весьма вариабельны, при этом в дебюте возможно проявление любых неврологических симптомов, что приводит до 10% случаев ошибок в диагнозе [2]. После первой клинической манифестации сложно предположить, какой вариант течения заболевания будет у конкретного пациента – ремитирующий РС (РРС) или прогрессирующий. Однако наблюдение у невролога в первые 2 года позволяет оценить риск прогрессирования. Анализ развития РС у 806 пациентов с РРС показал, что частые обострения и короткие периоды ремиссии между первыми атаками увеличивают вероятность быстрого развития неврологического дефицита и перехода во вторично прогрессирующий РС (ВПРС) [3].

ВЫСОКОАКТИВНЫЙ РЕМИТИРУЮЩИЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

В последние годы в практику введено понятие «высокоактивный РС» (ВАРС). Согласно ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств – European Medicines Agency) и рекомендациям ведущих российских специалистов в области РС¹, определяют ВАРС как «тип течения РС, при котором имеет место наличие 2 или более обострений в течение 1 года и выявление 1 или более контрастируемого очага или увеличение количества очагов на Т2-ВИ по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием» [4].

«Идеальным» критерием эффективности лечения для пациента и врача является отсутствие активности демиелинизирующего процесса (клинических обострений и прогрессирования, активных или новых очагов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга), то есть полный контроль над заболеванием. Однако на сегодняшний день еще не разработан метод лечения, который способен полностью остановить активность аутоиммунного воспаления и нейродегенеративного процесса при РС. Длительная

патогенетическая терапия позволяет уменьшить у пациентов количество обострений, снизить скорость прогрессирования и отдалить время стойкой инвалидизации. Каждый год появляются новые лекарственные препараты, которые различаются по механизму действия, эффективности, безопасности и длительности иммуномодулирующего действия.

В настоящее время выделяют две терапевтические стратегии, используемые при РС, – индукцию и эскалацию [5]. Метод эскалационной терапии используют большинство неврологов, предпочитая иметь возможность контролировать процесс лечения и, оценивая соотношение пользы и риска, использовать препараты с более благоприятным профилем безопасности, а при неэффективности заменить другим препаратом 1-й или более сильным препаратом 2-й линии. «Золотым стандартом» в терапии РРС уже много лет остаются препараты первой линии – β-интерфероны и глатирамера ацетат, терапевтическая эффективность которых доказана на уровне современных требований доказательной медицины в многочисленных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях [6, 7, 8, 9]. К препаратам первой линии также относятся новые пероральные средства – терифлуномид и диметилфумарат. Каждый препарат имеет особый механизм действия, свои данные эффективности, безопасности и длительности применения у пациентов с РС.

К препаратам второй линии, изменяющим течение РС (ПИРС), относят более агрессивные препараты, имеющие выраженный иммуносупрессивный эффект и более сложный профиль побочных явлений (пероральный финголимод, инфузионные – натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб). Раннее начало терапии с использования препаратов второй линии и в последующем переход на более мягкое поддерживающее лечение легло в основу индукционной концепции терапии РС [10, 11].

Особое внимание уделяется вопросам индивидуального подбора терапии для каждого пациента с учетом показаний, противопоказаний, возможности развития нежелательных явлений, анализа соотношения пользы и риска, наличия сопутствующей патологии в каждом конкретном случае. За последние годы появилось много разнообразных препаратов, как патогенетического, так и симптоматического лечения РС. В арсенале российских неврологов имеется 18 препаратов, влияющих на иммунную систему пациента, большинство входят в перечень жизненно необходимых, часть из них входит в программу федерального обеспечения «12 высокозатратных нозологий» («12 ВЗН»). Все пациенты с РС получают лечение бесплатно.

В России зарегистрировано три разных по механизму действия препарата моноклональных антител второй линии. Натализумаб – самый первый препарат моноклональных антител для лечения РС, вошедший в федеральную программу «12 ВЗН». С 2016 года в РФ зарегистрирован новый препарат для лечения РРС – алемтузумаб,

¹ Проект клинических рекомендаций по рассеянному склерозу, 2018. Режим доступа: https://www.ructrims.org/files/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5_%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%A0%D0%A1_%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82_2018.pdf.

который с января 2020 г. также был включен в список «12 ВЗН». В 2017 году зарегистрирован еще один препарат моноклональных антител в РФ – окрелизумаб – входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)².

АЛЕМТУЗУМАБ

Алемтузумаб (Лемтрада)³ – гуманизированное моноклональное антитело к поверхностной молекуле CD 52. Препарат уменьшает количество зрелых лимфоцитов с помощью антиген-зависимой цитотоксичности и комплемент-опосредованного лизиса. При восстановлении популяции лимфоцитов из клеток-предшественников происходит смена клонов клеток и снижается активность аутоиммунного процесса (реконституция) [12, 13]. Данный препарат может быть использован и в эскалационной, и в индукционной моделях терапии РС. Эффективность, безопасность и профиль нежелательных явлений достаточно хорошо изучены в международных клинических исследованиях с участием российских исследователей – во II (CAMMS223) и III фазах (CARE-MS I, CARE-MS II)⁴. Алемтузумаб вводился двумя внутривенными инфузионными курсами по 12 мг 5 дней ежедневно и через 12 месяцев – 3 дня ежедневно в течение 4–6 ч с в/в премедикацией метилпреднизолоном в дозе 1000 мг. Сравнение проводилось с активным препаратом – интерфероном бета-1а 44 мкг подкожно 3 раза в неделю [14, 15]. В исследовании CARE-MS I и II отмечены статистически значимые снижения среднегодовой частоты обострений (СЧО), уменьшение среднего балла по шкале инвалидизации (EDSS) через 2 года терапии алемтузумабом. Согласно данным клинических исследований (CARE-MS II), эффективность алемтузумаба сохраняется более 9 лет у пациентов с активной формой РС, у которых был неадекватный ответ на предыдущую иммунопатогенетическую терапию, а также у пациентов, ранее не получавших терапию ПИТРС.

Около 68% пациентов имели стабильный балл по шкале EDSS или уменьшение степени инвалидизации, 41% пациентов пролечены только двумя курсами алемтузумаба и не получали повторных курсов алемтузумаба или других ПИТРС, состояние было стабильным [16]. Влияние терапии на клинический статус пациента сопровождалось положительной динамикой и по данным МРТ головного мозга: уменьшение количества пациентов с новыми или активными очагами демиелинизации в T2 режиме и уменьшение скорости атрофии вещества мозга [15]. В течение 9 лет наблюдения 72% пациентов не имели активности заболевания, согласно МРТ исследованиям 88% не имели активных (накапливающих гадолиний) очагов демие-

линизации, 73% пациентов не имели новых или увеличивающихся очагов на T2 взвешенных изображениях. Еще один важный показатель степени прогрессирования РС, связанный с развитием нейродегенеративных изменений (гибелью нейронов и потерей аксонов), – это атрофия вещества головного мозга. Скорость атрофии головного мозга у пациентов с РС выше, чем у здоровых людей. У пациентов с РС в среднем уменьшение объема вещества в год происходит на 0,5–1,35%, а у здоровых людей – всего 0,1–0,3%. После двух инфузионных циклов алемтузумаба по сравнению с базовым МРТ-исследованием средний уровень потери объема вещества мозга у пациентов с РС составил 1,22% за 9 лет и менее 0,19% каждый год в течение 3–9 лет, что соответствует уровню здорового человека [16]. При анализе фармакодинамических показателей алемтузумаба показано снижение концентрации в сыворотке крови в течение месяца до минимальных (практически неопределяемых) значений, при этом фармакологический эффект сохраняется долго. Каждый инфузионный курс приводит к снижению T- и В-лимфоцитов, популяции которых постепенно восстанавливаются, но с разной скоростью (В-лимфоциты восстанавливают свой уровень около 6 месяцев, Т-лимфоциты – до 12 месяцев, поддерживая низкий уровень по отношению к исходному значению) [14, 15, 17, 18]. Повышенная секреция нейротрофических факторов регенерирующими иммунными клетками может оказывать нейропротекторное действие и по крайней мере частично объяснить устойчивое снижение степени инвалидизации у пациентов, получавших алемтузумаб [12].

К значимым нежелательным явлениям, связанным с применением алемтузумаба, относят инфузионные реакции, серьезные инфекции, аутоиммунные заболевания (патология щитовидной железы, идиопатическая иммунная тромбоцитопения, нефропатия, цитопения).

Под инфузионными реакциями понимают любые нежелательные явления, которые возникают на фоне введения препарата и в течение 24 ч после окончания. Согласно данным клинических исследований, частыми инфузионными проявлениями были сыпь, головная боль, лихорадка, тахикардия, повышение или понижение артериального давления. Эти симптомы быстро регрессировали самостоятельно или после проведенной дополнительной терапии, не были серьезными. Для уменьшения этих побочных явлений рекомендуется проведение премедикации кортикостероидами (метилпреднизолон 1000 мг в/в), каждые 3 дня перед введением алемтузумаба. После терапии, особенно в первый месяц, отмечалось повышенное количество инфекционных заболеваний (инфекции верхних дыхательных путей, герпетический стоматит, опоясывающий лишай, грипп, бронхиты, обострение мочевой инфекции). Стоит отметить, что повышенный уровень инфекционных осложнений характерен для всех иммуносупрессоров. В программе управления риска-

² Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 №2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского назначения на 2020 год...». Режим доступа: <http://base.garant.ru/72861778>.

³ Инструкция для медицинского применения лекарственного препарата Лемтрада®, ЛП-003714, дата регистрации 30.06.2016.

⁴ ClinicalTrials.gov, № NCT00530348 и № NCT005484005 и № NCT00507778.

ми рекомендована профилактика герпетической инфекции путем назначения ацикловира 200 мг 2 раза в сутки перорально с первого дня и все дни инфузии плюс 28 дней после курса лечения [19, 20]. Аутоиммунные осложнения, пожалуй, самые серьезные и могут развиваться через месяцы и годы после проведенной терапии алемтузумабом. Заболевания щитовидной железы встречается в 34,2% случаев в исследовании CAMMS223 и 20,5% случаев в CARE-MS [21, 22]. Постоянный контроль за клеточным составом крови необходим для выявления идиопатической тромбоцитопении, гемолитической анемии, нейтропении, агранулоцитоза, состояний, которые также встречались у пролеченных пациентов в редких случаях [23]. В клинических исследованиях было зарегистрировано два случая болезни Гудпасчера и два случая мембранозного гломерулонефрита [24]. С влиянием препарата связывают развитие листериозного менингита (менингоэнцефалита) [21, 24]. В качестве профилактических мероприятий рекомендовано соблюдение диеты, исключающей употребление сырого и термически недостаточно обработанного мяса, сыров мягких сортов и непастеризованной молочной продукции в течение как минимум одного месяца после лечения алемтузумабом и, желательно, за 14 дней до начала терапии. Также у пациентов с повышенным риском развития листериозной инфекции возможно профилактическое назначение одной из схем антибактериальной терапии, например прием ко-тримоксазола в дозировке 960 мг три раза в неделю в течение одного месяца после каждого курса алемтузумаба.

Создан план управления рисками (ПУР) и программа поддержки пациентов на данной терапии, которая позволяет рано выявить и вовремя предпринять необходимые меры для устранения побочных эффектов. ПУР включает лабораторный мониторинг, комплексную программу обучения и поддержки больных РС. Пациентов и членов семей информируют о признаках и симптомах потенциальных нарушений щитовидной железы, идиопатической тромбоцитопении и нефропатий, выдают учебные материалы. Крайне важно обсудить с пациентами важность регулярного мониторинга, так как некоторые пациенты могут не понимать необходимости продолжать наблюдение в течение столь длительного периода после завершения активной фазы лечения. На протяжении 48 месяцев проводится ежемесячный контроль клинического анализа крови, креатинина крови и общего анализа мочи, и 1 раз в 3 месяца – исследование тиреотропного гормона (ТТГ). При необходимости проводятся дополнительные обследования по решению лечащего врача.

В настоящее время еще продолжается продленное исследование эффективности и безопасности применения алемтузумаба у пациентов, завершивших участие в CARE-MS I и CARE-MS II⁵.

Алемтузумаб рекомендован⁶ пациентам с высокоактивным или агрессивным РС: 1) не получавшим до этого иммуномодулирующую терапию, или 2) с неэффективностью на фоне терапии препаратами ПИТРС первой линии или финголимодом (препарат второй линии) в течение года наблюдения; 3) при наличии противопоказаний к терапии натализумабом; 4) у пациентов с индексом антител к JCV>1,5 и высоким риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) после завершения двух полных лет терапии натализумабом; 5) при сохраняющейся активности течения заболевания у пациентов, ранее получавших иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид), не ранее чем через 6 месяцев после прекращения данной терапии [26].

Клинический случай

У пациента К. в 25-летнем возрасте (январь 2006 г.) периодически в течение примерно двух месяцев проявлялся синдром Лермитта («чувство прохождения электрического тока» вдоль спины при наклоне головы вперед), в июне 2006 г. появилось онемение пальцев ног, подошвы и распространилось до уровня промежности, симптомы регрессировали самостоятельно. В сентябре 2006 г. развился эпизод пошатывания при ходьбе и дискоординация движений в пальцах рук, в декабре 2006 г. – слабость в ногах, онемение языка, учащенное мочеиспускание. Пациент обратился к неврологу, прошел обследование. На МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга выявлены множественные очаговые изменения в белом веществе демиелинизирующего характера, и согласно критериям МакДональда (2005 г.) был установлен диагноз РРС, проведена гормонотерапия с полным регрессом симптоматики. С мая 2007 по октябрь 2008 г. пациент получал терапию интерфероном бета-1β 250 мкг п/к через день, на фоне которого развилось обострение РС с развитием чувствительных и двигательных нарушений (онемение и слабость в ногах), регрессировавших после применения пульс-терапии метилпреднизолоном. Таким образом, у пациента имело место развитие высокоактивного РРС (за 2 года – 6 эпизодов развития неврологической симптоматики). Пациенту была проведена терапия алемтузумабом в 2010 (5 инфузий по 12 мг) и в 2011 г. (3 инфузии по 12 мг). Однако активность РС у пациента сохранилась: в 2013 г. по данным МРТ выявлены новые, активные очаговые изменения в головном мозге, сопровождавшиеся появлением чувствительных нарушений (онемение в правой ноге). Пациенту проведена пульс-терапия с регрессом симптомов в течении месяца, и в декабре 2013 г. назначен дополнительный курс алемтузумаба (12 мг в/в капельно № 3). Следует отметить, что дополнительные курсы алемтузумаба могут быть рассмотрены для проведения в случае необходимости (до 4-х курсов всего, прер-

⁵ ClinicalTrials.gov, № NCT00930553.

⁶ Use of multiple sclerosis medicine Lemtrada restricted while EMA review is ongoing. EMA/220110/2019. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>.

живаясь 12-месячного интервала между курсами), согласно клиническим исследованиям больше половины пациентов на 9-й год наблюдения не требовали дополнительных курсов. В марте 2016 г. развивается онемение правой ноги с нарастанием в течение трех дней до уровня груди и лопаток и онемением пальцев рук. Выполненное МРТ-исследование показало активный очаг на уровне шейного отдела спинного мозга. После метилпреднизолона 1000 мг в/в № 5 симптомы регрессировали в течение месяца. В мае 2016 г. было принято решение о проведении еще одного курса алемтузумаба 12 мг в/в № 3.

Во время лечения алемтузумабом у пациента наблюдались ожидаемые инфузионные реакции – лихорадка, гиперемия кожных покровов, тахикардия. Применялась рекомендуемая премедикация метилпреднизолоном 1000 мг в/в, профилактически назначались антигистаминные, противовирусные, антипиритические препараты. Особенно выраженные нежелательные явления проявились во время первого и второго курса введения препарата. На фоне последующих введений алемтузумаба нежелательных явлений не было. Согласно данным клинических исследований, при последующем наблюдении за пациентами наиболее распространенными нежелательными явлениями являются заболевания щитовидной железы (до 30%) аутоиммунного генеза, протекающие с гипотиреозом, гипотиреозом [27].

Через три года после второго планового курса терапии у пациента впервые в крови начали выявляться изменения гормонов щитовидной железы, при этом жалоб пациент не предъявлял и при осмотре симптомов выявлено не было. В 2015 г. врач-эндокринолог диагностировал диффузный токсический зоб, и была назначена терапия тиамазолом. До настоящего времени пациент наблюдается эндокринологом и получает поддерживающую терапию в дозе 5 мг 1 раз в день, жалоб и клинических симптомов нет, в крови периодически выявляется снижение тиреотропного гормона, что требует коррекции дозы препарата. За время наблюдения, прошедшее с первого курса алемтузумаба, уровень EDSS варьировал от 1,5 (в стадии ремиссии) до 2,5–3,0 (в периоды обострений РС), после последнего курса инфузий у пациента не было накопления неврологического дефицита, нет прогрессирования заболевания. В настоящее время пациент про-

должает наблюдение у врача-невролога, специалиста по демиелинизирующим заболеваниям. У него сохраняется длительная ремиссия, уровень инвалидизации – 1,5 балла. Пациент ведет активный образ жизни, работает, имеет жену и ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, назначать пациентам ПИТРС желательно сразу после установления диагноза РС. Решение о выборе терапии зависит от типа течения РС, количества инвалидизирующих обострений, длительности ремиссий, активности по данным МРТ, наличия сопутствующей патологии. Перед назначением моноклональных антител необходимо учитывать предыдущую иммуномодулирующую терапию, оценить риски развития неблагоприятных явлений, которые увеличиваются при назначении более агрессивной терапии. Для реализации государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и обеспечения пациентов современной диагностикой и высокотехнологичным персонализированным лечением впервые в 2008 г. МЗ РФ были разработаны стандарты оказания помощи больным РС. В этом году продолжается разработка и утверждение новых клинических рекомендаций, внедрение которых позволит изменить стандарты оказания помощи и увеличить доступность инновационных методов терапии РС.

В настоящее время решение о назначении ПИТРС принимает врачебная комиссия (ВК) медицинского учреждения, где наблюдается пациент, с привлечением специалистов по РС. На заседании ВК обсуждается история болезни пациента, и с учетом развития болезни, типа течения РС, наличия показаний и противопоказаний к терапии принимается решение о назначении ПИТРС. Иммунопатогенетическое инновационное лечение пациентов с РС обеспечивается за счет регионального или федерального бюджетов. Включение заболеваний в Федеральную программу «12 ВЗН» позволяет осуществлять закупки препаратов из средств федерального бюджета, что увеличивает доступность новых дорогостоящих препаратов для пациентов с РС.



Поступила / Received 17.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2020

Принята в печать / Accepted 17.02.2020

Список литературы

- Захарова М.Н. (ред.). *Рассеянный склероз: вопросы диагностики и лечения: практическое руководство для врачей*. М.: Медиа Менте; 2018. 240 с.
- Deangelis T.M., Miller A. Chapter 14 – Diagnosis of multiple sclerosis. In: Goodin D.S. (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2014. Vol. 122, pp. 317–342. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00013-3.
- Scalfari A., Neuhaus A., Degenhardt A., Rice G.P., Muraro P.A., Dumaer M. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010; 133(7):1914–1929. doi: 10.1093/brain/awq118.
- Rush C., Maclean H., Freedman M. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11:379–389. doi: 10.1038/nrneurol.2015.85.
- Rieckmann P. Concept of induction and escalating therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009; 277:S42–S45. doi: 10.1016/S0022-510X(09)70012-7.
- Arnason B. Long-term experience with interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005; 252:III28–III33. doi: 10.1007/s00415-005-2014-2.
- Burks J. Interferon beta-1b for multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherap*. 2005; 5(2):153–164. doi: 10.1586/14737175.5.2.153.
- Hurtung H. Early treatment and dose optimization. *J Neurol*. 2005; 252:III44–III50. doi: 10.1007/s00415-005-2017-z.
- Лаш Н.Ю. Новые возможности глатирамера ацетата для лечения ремиттирующего рас-

- янного склероза. *Медицинский совет*. 2015;(10):60–62. doi: 10.21518/2079-701X-2015-10-60-62.
10. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol Sci*. 2008;29:S250–255. doi: 10.1007/s10072-008-0954-x.
 11. Freedman M.S. Induction vs. escalation of therapy for relapsing multiple sclerosis: the evidence. *Neurol Sci*. 2008;29:S250–252. doi: 10.1007/s10072-008-0953-y.
 12. Klotz L., Meuth S.G., Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis – A focus on alemtuzumab. *Clin Immunol*. 2012;142(1):25–30. doi: 10.1016/j.clim.2011.04.006.
 13. Havari E., Turner M.J., Campos-Rivera J., Shankara S., Tri-Hung N., Roberts B. et al. Impact of alemtuzumab treatment on the survival and function of human regulatory T cell in vitro. *Immunology*. 2014;141(1):123–131. doi: 10.1111/imm.12178.
 14. Cohen A., Coles A., Arnold D., Cohen J., Confavreux C., Fox E. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819–1828. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
 15. Zhang J., Shi S., Zhang Y., Luo J., Xiao Y., Meng L., Yang X. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11):CD010968. doi: 10.1002/14651858.CD010968.pub2.
 16. Comi G. 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*. Available at: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279005/giancarlo.comi.alemtuzumab.maintains.efficacy.on.clinical.and.mri.disease.html?listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DAlemtuzumab+maintains+efficacy%2Bclinical%2Bmri>.
 17. Hartung H.-P., Actas O., Boyko A. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(1):22–34. doi: 10.1177/1352458514549398.
 18. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L., Cohen J.A., Confavreux C., Fox E.J. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829–1839. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
 19. Wray S., Arnold D.L., Jochen J., et al. Herpes infection risk reduced with acyclovir prophylaxis after alemtuzumab. *Consortium of Multiple Sclerosis Centers 2013. Annual Meeting*, 29 May – 1 June 2013, Orlando, FL, USA, Poster DX60.
 20. Clerico M., De Mercanti S., Artusi C.A., Durelli L., Naismith R.T. Active CMV infection in two patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *Mult Scler*. 2017;23(6):874–876. doi: 10.1177/1352458516688350.
 21. Daniels G.H., Vladic A., Brinar V., Zavalishin I., Valente W., Oyuela P. et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):80–89. doi: 10.1210/jc.2013-2201.
 22. Muller I., Moran C., Lecumberri B., Decallonne B., Robertson N., Jones J., Dayan C.M. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J*. 2019;8(4):173–185. doi: 10.1159/000500881.
 23. Riera R., Porfiri G.J., Torloni M.R. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD011203. doi: 10.1002/14651858.CD011203.pub2.
 24. Canham L.J.W., Manara A., Fawcett J., Rolinski M., Mortimer A., Inglis K.E.A., Cottrell D.A. Mortality from Listeria monocytogenes meningoencephalitis following escalation to alemtuzumab therapy for relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:38–41. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.014.
 25. Barclay K., Carruthers R., Traboulsee A., Bass A.D., LaGanke C., Bertolotto A. et al. Best Practices for Long-Term Monitoring and Follow-Up of Alemtuzumab-Treated MS Patients in Real-World Clinical Settings. *Front Neurol*. 2019;10:253. doi: 10.3389/fneur.2019.00253.
 26. Алиферова В.М., Бисага Г.Н., Бойко А.Н., Брюхов В.В., Давыдовская М.В., Захарова М.Н. и др. Клинические рекомендации по применению препарата алектумумаб (Лемтрада). *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2017;117(2):115–126. doi: 10.17116/jnevro201711722115-126.
 27. Havrdova E., Horakova D., Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and consideration for use. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(1):31–45. doi: 10.1177/1756285614563522.

References

1. Zakharova M.N. (ed.). *Multiple sclerosis: diagnostic and treatment issues: a practical guide for doctors*. Moscow: Media Mente; 2018. 240 p. (In Russ.)
2. Deangelis T.M., Miller A. Chapter 14 – Diagnosis of multiple sclerosis. In: Goodin D.S. (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2014. Vol. 122, pp. 317–342. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00013-3.
3. Scalfari A., Neuhaus A., Degenhardt A., Rice G.P., Muraro P.A., Duamier M. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010; 133(7):1914–1929. doi: 10.1093/brain/awq118.
4. Rush C., Maclean H., Freedman M. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:379–389. doi: 10.1038/nrneurol.2015.85.
5. Rieckmann P. Concept of induction and escalating therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;277:S42–S45. doi: 10.1016/S0022-510X(09)70012-7.
6. Arnason B. Long-term experience with interferon beta-1b (Betaferon) in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005;252:III28–III33. doi: 10.1007/s00415-005-2014-2.
7. Burks J. Interferon beta-1b for multiple sclerosis. *Exp Rev Neurotherap*. 2005;5(2):153–164. doi: 10.1586/14737175.2.2.153.
8. Hartung H. Early treatment and dose optimization. *J Neurol*. 2005;252:III44–III50. doi: 10.1007/s00415-005-2017-z.
9. Lasch N.Y. New features of glatiramer acetate for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(10):60–62. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-10-60-62.
10. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol Sci*. 2008;29:S253–255. doi: 10.1007/s10072-008-0954-x.
11. Freedman M.S. Induction vs. escalation of therapy for relapsing multiple sclerosis: the evidence. *Neurol Sci*. 2008;29:S250–252. doi: 10.1007/s10072-008-0953-y.
12. Klotz L., Meuth S.G., Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis – A focus on alemtuzumab. *Clin Immunol*. 2012;142(1):25–30. doi: 10.1016/j.clim.2011.04.006.
13. Havari E., Turner M.J., Campos-Rivera J., Shankara S., Tri-Hung N., Roberts B. et al. Impact of alemtuzumab treatment on the survival and function of human regulatory T cell in vitro. *Immunology*. 2014;141(1):123–131. doi: 10.1111/imm.12178.
14. Cohen A., Coles A., Arnold D., Cohen J., Confavreux C., Fox E. et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819–1828. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
15. Zhang J., Shi S., Zhang Y., Luo J., Xiao Y., Meng L., Yang X. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11):CD010968. doi: 10.1002/14651858.CD010968.pub2.
16. Comi G. 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*. Available at: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279005/giancarlo.comi.alemtuzumab.maintains.efficacy.on.clinical.and.mri.disease.html?listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3DAlemtuzumab+maintains+efficacy%2Bclinical%2Bmri>.
17. Hartung H.-P., Actas O., Boyko A. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(1):22–34. doi: 10.1177/1352458514549398.
18. Coles A.J., Twyman C.L., Arnold D.L., Cohen J.A., Confavreux C., Fox E.J. et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829–1839. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
19. Wray S., Arnold D.L., Jochen J., et al. Herpes infection risk reduced with acyclovir prophylaxis after alemtuzumab. *Consortium of Multiple Sclerosis Centers 2013. Annual Meeting*, 29 May – 1 June 2013, Orlando, FL, USA, Poster DX60.

20. Clerico M., De Mercanti S., Artusi C.A., Durelli L., Naismith R.T. Active CMV infection in two patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *Mult Scler.* 2017;23(6):874–876. doi: 10.1177/1352458516688350.
21. Daniels G.H., Vladic A., Brinar V., Zavalishin I., Valente W., Oyuela P. et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):80–89. doi: 10.1210/jc.2013-2201.
22. Muller I., Moran C., Lecumberri B., Decallonne B., Robertson N., Jones J., Dayan C.M. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J.* 2019;8(4):173–185. doi: 10.1159/000500881.
23. Riera R., Porfirio G.J., Torloni M.R. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD011203. doi: 10.1002/14651858.CD011203.pub2.
24. Canham L.J.W., Manara A., Fawcett J., Rolinski M., Mortimer A., Inglis K.E.A., Cottrell D.A. Mortality from *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis following escalation to alemtuzumab therapy for relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;24:38–41. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.014.
25. Barclay K., Carruthers R., Traboulsee A., Bass A.D., LaGanke C., Bertolotto A. et al. Best Practices for Long-Term Monitoring and Follow-Up of Alemtuzumab-Treated MS Patients in Real-World Clinical Settings. *Front Neurol.* 2019;10:253. doi: 10.3389/fneur.2019.00253.
26. Alifirova V.M., Bisaga G.N., Boyko A.N., Bryukhov V.V., Davydovskaya M.V., Zakharova M.N. Clinical recommendations on the use of alemtuzumab (lemtrada). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(2):115–126. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201711722115-126.
27. Havrdova E., Horakova D., Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and consideration for use. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(1):31–45. doi: 10.1177/1756285614563522.

Информация об авторе:

Лаш Наталия Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: lashn@mail.ru

Information about the author:

Nataliya Yu. Lashch, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor in the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: lashn@mail.ru