

Бойко А.Н.^{1,2}, Давыдовская М.В.¹, Хачанова Н.В.¹, Захарова М.Н.³, Спирин Н.Н.⁴, Попова Е.В.⁵,
Алифирова В.М.⁶, Власов Я.В.⁷, Сиверцева С.А.⁸, Хабиров Ф.А.⁹, Шумилина М.В.¹⁰, Евдошенко Е.П.¹⁰

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия; ⁴кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁵ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ⁶кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия; ⁷кафедра неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия; ⁸ОАО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень, Россия; ⁹Республиканский клиничко-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия; ¹⁰Городской центр по лечению рассеянного склероза, Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская клиническая больница» №31, Санкт-Петербург, Россия
¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ⁴150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁵127015, Москва, Писцовая ул., 10; ⁶634050, Томск, ул. Московский тракт, 2; ⁷443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁸625000, Тюмень, ул. Шиллера, 12; ⁹420021, Казань, ул. Ватутина, 13; ¹⁰197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 11

Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом

В статье представлен подробный алгоритм лечения и наблюдения пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза и первично-прогрессирующим рассеянным склерозом на фоне применения препарата окрелизумаб.

Ключевые слова: окрелизумаб; рассеянный склероз; рецидивирующие формы рассеянного склероза; первично-прогрессирующий рассеянный склероз; моноклональное антитело.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Давыдовская МВ, Хачанова НВ и др. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(3):16–25.

Clinical recommendations for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis

Boyko A.N.^{1,2}, Davydovskaya M.V.¹, Khachanova N.V.¹, Zakharova M.N.³, Spirin N.N.⁴, Popova E.V.⁵, Alifirova V.M.⁶, Vlasov Ya.V.⁷,
Sivertseva S.A.⁸, Khabirov F.A.⁹, Shumilina M.V.¹⁰, Evdoshenko E.P.¹⁰

¹Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Neuroimmunology, Federal Center for Cerebrovascular Disease and Stroke, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Research Center of Neurology, Moscow, Russia; ⁴Department of Nervous System Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ⁵City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ⁶Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia; ⁷Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia; ⁸OAO «Neftyannik» (Oilman) Primary Healthcare Unit, Tyumen, Russia; ⁹Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; ¹⁰City Clinical Hospital Thirty-One, City Center for Multiple Sclerosis Treatment, Saint Petersburg, Russia

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²1, Ostrovityanov St. 10, Moscow 117997; ³80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367; ⁴5, Revolyutionnaya St., Yaroslavl 150000; ⁵10, Pistsovaya St., Moscow 127015; ⁶2, Moskovsky Road, Tomsk 634050; ⁷89, Chapaevskaya St., Samara 443099; ⁸12, Schiller St., Tyumen 625000; ⁹13, Vatutin St., Kazan 420021; ¹⁰11, Dynamo Pr., Saint Petersburg 197110

The paper presents a detailed algorithm for the treatment and follow-up of patients with recurrent multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis in the use of ocrelizumab.

Keywords: ocrelizumab; multiple sclerosis; recurrent multiple sclerosis; primary progressive multiple sclerosis; monoclonal antibody.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Davydovskaya MV, Khachanova NV, et al. Clinical recommendations for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3):16–25.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-16-25

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание ЦНС, характеризующееся очаговым и диффузным аутоиммунно-воспалительным и нейродегенеративным поражением с полиморфными клиническими проявлениями. Заболевание чаще всего развивается у молодых, активных пациентов работоспособного возраста и при отсутствии адекватной патогенетической терапии ведет к ранней инвалидизации [1].

Длительное время основная роль в развитии иммунопатологических реакций при РС отводилась Т-клеточному звену иммунитета [2]. Однако в последние годы получены убедительные доказательства важной роли В-клеток на разных этапах формирования РС, включая начальные стадии нарушения иммунорегуляции [3]. Результаты этих фундаментальных исследований способствовали открытию новых мишеней для патогенетической терапии РС [4].

У большинства пациентов в первые 10–15 лет болезнь протекает с обострениями и ремиссиями, при этом не всегда возможен регресс симптомов до прежнего уровня. Такой вариант течения болезни принято называть *ремиттирующим РС (РРС)*. Однако с течением времени, как правило, у большинства пациентов происходит смена типа течения с ремиттирующего на *вторично-прогрессирующий вариант (ВПРС)*, при котором наблюдается неуклонное нарастание инвалидизации, оцениваемой по расширенной шкале оценки состояния инвалидности (Expanded Disability Status Scale, EDSS). У многих пациентов при данном типе течения сохраняются обострения или радиологическая активность по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и/или спинного мозга (*ВПРС с обострениями*), что свидетельствует о сохраняющейся иммуноопосредованной воспалительной демиелинизации параллельно с нарастающими нейродегенеративными процессами. В последние годы РРС и ВПРС с обострениями предложено объединить единым понятием «*РС с обострениями*» («рецидивирующий» РС, или РСО), или «*активный РС*», т. е. с сохраняющейся клинической и/или радиологической активностью. Кроме того, по данным различных эпидемиологических исследований, примерно у 10–15% пациентов РС с самого начала характеризуется постепенным неуклонным прогрессированием инвалидизации, что обозначается как *первично-прогрессирующий РС (ППРС)*. У данной категории пациентов, как правило, нарастание инвалидизации происходит наиболее быстро [5]. Несмотря на большое количество клинических и экспериментальных исследований, посвященных поиску препаратов для лечения ППРС, до недавнего времени не существовало ни одного эффективного патогенетического средства, способного замедлить прогрессирование инвалидизации. В последние годы произошел существенный прорыв в подходах к лечению как РРС, так и ППРС благодаря появлению анти-В-клеточного препарата окрелизумаб [6, 7].

Предлагаемые рекомендации разработаны с участием членов Секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов, Российского комитета по изучению РС (РОКИРС), экспертов Минздрава России, руководителей и сотрудников неврологических кафедр медицинских университетов страны.

Окрелизумаб (ОКРЕВУС®) – гуманизированное моноклональное антитело к поверхностному антигену CD20, который экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках

и В-клетках памяти. В то же время стволовые лимфоидные клетки и плазматические клетки не несут на себе белок CD20 [6, 7]. Окрелизумаб не влияет на врожденный иммунитет и общее количество Т-лимфоцитов [8].

В марте 2017 г. окрелизумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения у пациентов с РСО и ППРС. Это первый препарат, эффективный в отношении замедления прогрессирования как при РСО, так и при ППРС. В октябре 2017 г. окрелизумаб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с РСО и ППРС. Его регистрация проводилась на основании данных комплекса исследований ORCHESTRA, включавшего три исследования III фазы – OPERA I, OPERA II и ORATORIO.

Клиническая эффективность

OPERA I и II: исследования препарата окрелизумаб при РСО. Для оценки эффективности и безопасности окрелизумаба у пациентов с рецидивирующим РС были проведены два рандомизированных двойных слепых многоцентровых международных клинических исследования OPERA I и OPERA II с идентичным дизайном, с двойной имитацией и с использованием активного препарата сравнения (интерферон бета-1а, в дозе 44 мг подкожно 3 раза в неделю) длительностью 96 нед.

В исследование были включены пациенты с РРС и ВПРС с обострениями (РСО). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 в две группы: основную – окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 24 нед и плацебо подкожно 3 раза в неделю (n=827) и группу сравнения – интерферон бета-1а в дозе 44 мкг подкожно 3 раза в неделю и плацебо в виде внутривенных (в/в) инфузий каждые 24 нед (n=829). Было выявлено, что в группе окрелизумаба среднегодовая частота обострений (СЧО) была ниже, чем в группе сравнения (0,155 и 0,156 в сравнении с 0,290 и 0,292; p<0,0001), т. е. относительное снижение СЧО составило 46 и 47% в течение двухлетнего периода [6].

Относительный риск достижения подтвержденного прогрессирования инвалидизации в группе окрелизумаба был на 40% ниже, чем в группе интерферона бета-1а (отношение шансов, ОШ 0,60; 95% ДИ 0,45–0,81; p=0,0006) [6].

ORATORIO: клиническое исследование при ППРС. Эффективность и безопасность окрелизумаба при ППРС изучали в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования ORATORIO. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на группы, получавшие окрелизумаб 600 мг в/в капельно каждые 24 нед или плацебо (введения осуществляли раз в 6 мес в виде 2 инфузий по 300 мг в/в с разницей в 2 нед), исследование длилось 120 нед, и каждый участник получил минимум 5 вливаний [7].

Было показано, что окрелизумаб в дозе 600 мг каждые 6 мес значительно замедляет прогрессирование заболевания. Так, доля пациентов с подтвержденным прогрессированием инвалидизации в группе окрелизумаба оказалась равной 32,9%, тогда как в группе плацебо – 39,3% (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98; p=0,03). В группе окрелизумаба медленнее ухудшалась скорость ходьбы в сравнении с группой плацебо: к 120-й неделе исследования доля пациентов с ухудшением ходьбы в группе окрелизумаба равнялась 38,9%, а в группе плацебо – 55,1% (p=0,04) [7].

Таблица 1. Критерии высокоактивного РРС при наблюдении в течение 1 года [10, 12]

Вариант	Обострения	МРТ-изменения
1	≥2 тяжелых обострения заболевания, приведших к нарастанию неврологического дефицита на ≥1 балл по шкале EDSS	≥1 Gd+ очаг на T1-ВИ
2	≥2 тяжелых обострения заболевания, приведших к нарастанию неврологического дефицита на ≥1 балл по шкале EDSS	≥2 новых очага или увеличение размеров старых очагов на T2-ВИ

Примечание. ВИ – взвешенные изображения.

Безопасность

В группе окрелизумаба и в группе интерферона бета-1а была сопоставима частота серьезных нежелательных явлений (НЯ): 6,9 и 8,7%, серьезных инфекционных НЯ: 1,3 и 2,9% и малигнизаций: 0,5 и 0,2% соответственно. В группе окрелизумаба несколько чаще наблюдались инфекции верхних дыхательных путей, преимущественно легкой и умеренной степени тяжести (15,2% в сравнении с 10,2%). В группе окрелизумаба по сравнению с группой интерферона бета-1а несколько чаще отмечалась герпетическая инфекция: опоясывающий лишай – 2,1 и 1,0%, простой герпес – 0,7 и 0,1%, герпес ротовой полости – 3,0 и 2,2% соответственно. Герпетические инфекции были преимущественно легкой и умеренной степеней тяжести и проходили после стандартного лечения [6]. Также в исследовании ORATORIO в группе окрелизумаба несколько чаще встречались инфекции верхних дыхательных путей (10,9% против 5,9% в группе плацебо), однако частота серьезных инфекционных НЯ была сопоставимой (6,2 и 5,9% соответственно). Герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта возникала в 2,7 и 0,8% наблюдений на фоне лечения окрелизумабом и при использовании плацебо соответственно [7].

Самыми частыми НЯ на фоне терапии окрелизумабом были инфузионные реакции (ИР), т. е. реакции на в/в введение препарата. В клинических исследованиях OPERA I и OPERA II частота ИР составила 34,3% в группе окрелизумаба в сравнении с 9,9% в группе интерферона бета-1а (в которой в/в вводилось плацебо), а в исследовании ORATORIO самыми частыми НЯ были ИР (39,9% в группе окрелизумаба и 25,5% в группе плацебо). Частота ИР была максимальной во время инфузии 1-й дозы препарата окрелизумаб и снижалась со временем. Большинство ИР в обеих группах лечения характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести. Случаев фатальных ИР не было [6, 7].

В контролируемых клинических исследованиях окрелизумаба случаи малигнизации наблюдались чаще у пациентов, получавших окрелизумаб, чем у пациентов, которым назначали интерферон бета-1а или плацебо. Чтобы оценить риск развития малигнизаций у пациентов, леченных окрелизумабом, сравнивали заболеваемость пациентов во всех исследованиях окрелизумаба при РС (в расчете на количество пациенто-лет) с имеющимися данными Датского, Шведского и Канадского регистров пациентов с РС. Было выявлено, что частота развития малигнизаций у пациентов с РС, получавших окрелизумаб, находится в пределах эпидемиологических показателей, в том числе и частота случаев рака молочной железы. Таким образом, пациентам рекомендовано следовать стандартным скрининговым процедурам для рака молочной железы [9].

Рекомендации по применению

Окрелизумаб зарегистрирован в Российской Федерации для лечения взрослых пациентов с РРС или с ППРС.

I. Окрелизумаб рекомендован для монотерапии у пациентов с РРС в возрасте от 18 до 55 лет с уровнем EDSS ≤6,5 балла с целью замедления прогрессирования инвалидизации и уменьшения активности заболевания. Наиболее целесообразно его применение у следующих групп пациентов с РРС:

1) пациенты с высокой активностью заболевания (табл. 1), не получавшие ранее терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), у которых предполагаемый риск терапии другими высокоэффективными ПИТРС (натализумаб, алемтузумаб) превышает предполагаемую пользу: а) пациенты с индексом антител к вирусу JC >1,5, что позволяет относить их к группе высокого риска развития оппортунистической инфекции – прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) – в случае проведения терапии натализумабом [10, 11]; б) пациенты с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (наличие антител к тиреоидной пероксидазе, АТ-ТПО, и/или антител к тиреоглобулину, и/или эхографических признаков аутоиммунного поражения щитовидной железы, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в анамнезе) в случае проведения терапии алемтузумабом [12–14];

2) пациенты, у которых отсутствует ответ или наблюдается субоптимальный ответ (табл. 2) на терапию ≥1 ПИТРС (препараты интерферона бета, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуноид, финголимод, натализумаб, алемтузумаб) в течение года наблюдения;

3) пациенты, завершившие 2 полных года терапии натализумабом в связи с высоким риском развития ПМЛ (индекс антител к вирусу JC >1,5) при условии обязательного соблюдения критериев и сроков переключения;

4) пациенты с сохраняющейся активностью заболевания, ранее получавшие иммуносупрессивную терапию (митоксантрон, циклофосфамид и др.) при условии обязательного соблюдения критериев и сроков переключения.

II. Окрелизумаб рекомендован для монотерапии при лечении пациентов с ППРС (согласно критериям Мак-Дональда) в возрасте от 18 до 55 лет (до начала терапии) и уровнем инвалидизации по шкале EDSS ≤6,5 балла. Диагноз ППРС должен быть подтвержден клинически и данными МРТ, а также наличием олигоклональных иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости.

Как показал подгрупповой анализ в исследовании ORATORIO, препарат может быть максимально эффективен у пациентов, которые имели признаки активности по данным МРТ, а также были моложе 45 лет [7, 16].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 2. Критерии неэффективности терапии ПИТРС при наблюдении в течение 1 года [15]

Классификация ответа	Частота обострений в течение 1 года наблюдения	Прогрессирование неврологического дефицита	МРТ-изменения	Действие
Нет ответа	>1 средней тяжести или тяжелое обострение	Необратимое нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS на 1–2 балла за 12 мес	≥1 новый Gd+ очаг на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличенных в размерах очага на T2-ВИ	Переход на ПИТРС 2-й линии
	≥2 средней тяжести или тяжелых обострения	Нет	≥1 новый Gd+ очаг на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличенных в размерах очага на T2-ВИ	
	≥2 средней тяжести или тяжелых обострения	Необратимое нарастание неврологического дефицита по шкале EDSS на 1–2 балла за 12 мес	Без динамики	
Субоптимальный ответ	1 среднее или тяжелое обострение	Нет	≥1 новый Gd+ очаг на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличенных в размерах очага на T2-ВИ	Повторное обследование через 6 мес, при сохранении таких изменений через 6 мес – переход на ПИТРС 2-й линии. Также отмена интерферона бета при выявлении нейтронизирующих антител к нему
	1 легкое обострение	Необратимое нарастание EDSS на 1 балл за 6 мес или на 2 балла за 12 мес	Нет негативных изменений или только нарастание атрофии мозга	
	2 средних обострения	Нет	Нет негативных изменений	

По мере накопления данных клинических исследований, пострегистрационных исследований безопасности, а также реальной клинической практики группы пациентов, которым рекомендован окрелизумаб, могут и должны пересматриваться.

Терапия окрелизумабом противопоказана в следующих случаях [8]: гиперчувствительность к окрелизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе, активный гепатит В, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет, жизнеугрожающие ИР при применении окрелизумаба в анамнезе.

Терапия окрелизумабом не рекомендована в следующих случаях [8]: иммуносупрессивная терапия, осуществляемая в настоящее время; одновременная терапия интерферонами или глатирамера ацетатом, врожденный или приобретенный иммунодефицит (СПИД или ВИЧ-инфицирование, трансплантация органов, лучевая терапия), текущие злокачественные заболевания (при применении окрелизумаба может быть повышен риск малигнизации, включая риск развития рака молочной железы), хронические инфекции (сифилис, туберкулез, гепатит С); наличие противопоказаний к проведению МРТ.

Применение окрелизумаба требует осторожности у следующих групп пациентов [8]: пациенты с застойной сердечной недостаточностью (классы III и IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации по изучению заболеваний сердца); пациенты, получающие иммунизацию живыми и живыми ослабленными вирусными вакцинами; пациенты в возрасте 65 лет и старше; пациенты с нарушением функции

почек средней и тяжелой степени тяжести (эффективность и безопасность применения окрелизумаба не изучались). У пациентов с острым инфекционным заболеванием (или обострением хронической инфекции) применение окрелизумаба следует отложить до купирования инфекции.

Обследование перед началом терапии

Перед началом лечения окрелизумабом проводят:

- 1) клиническое обследование, включающее сбор подробного анамнеза заболевания и данных о предшествующей иммуномодулирующей терапии, а также о предшествующей иммуносупрессивной терапии;
- 2) полный неврологический осмотр с определением степени неврологического дефицита по шкале EDSS;
- 3) информирование пациента о характере предстоящей терапии, возможных побочных реакциях, ознакомление с инструкцией по медицинскому применению препарата;
- 4) расширенное лабораторное обследование (включая общий клинический анализ крови и мочи), биохимический анализ крови с определением активности печеночных ферментов, уровня билирубина, креатинина, мочевины; исследование Т-клеточного иммунитета для исключения иммунодефицита (CD4+; CD8+); тесты на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С, сифилис; рентгенографию грудной клетки и диаскинтест для исключения туберкулеза. При необходимости назначают дополнительные исследования,

Таблица 3. Схема дозирования окрелизумаба

Схема дозирования	Доза окрелизумаба, подлежащая введению	Инструкции по проведению инфузии
Начальная доза (600 мг), разделенная на 2 инфузии	1-я инфузия	300 мг в 250 мл
	2-я инфузия (через 2 нед после 1-й)	300 мг в 250 мл
Последующие дозы (600 мг) каждые 6 мес	Однократная инфузия	600 мг в 500 мл
		Начать инфузию со скоростью 40 мл/ч, после чего ее скорость можно увеличивать на 40 мл/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 200 мл/ч. Каждую инфузию следует проводить примерно 3,5 ч

позволяющие исключить наличие острых или хронических инфекций. Все исследования должны быть выполнены не позднее чем за 30 дней до начала терапии;

- 5) тест на беременность; с пациентками детородного возраста обсуждают проблему контрацепции на время терапии;
- 6) МРТ головного мозга с обязательным контрастным усилением не более чем за 3 мес до начала терапии (используется в качестве референсного исследования в случае возникновения подозрения на развитие ПМЛ);
- 7) стандартный онкологический скрининг, в том числе на рак молочной железы; при необходимости – консультация онколога-маммолога. При скрининговом обследовании особое внимание следует обратить на следующие показатели:
 - уровень нейтрофилов не менее 1500 кл/мкл, или $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$;
 - уровень лимфоцитов не менее 1000 кл/мкл, или $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$;
 - уровень CD4+ не менее 400 клеток в 1 мкл, уровень CD8+ не менее 250 клеток в 1 мкл.

При отклонениях в указанных параметрах рекомендован их мониторинг каждые 2–4 нед до нормализации:

- положительный результат определения поверхностного антигена (HBsAg) и антител к антигенам вируса гепатита В (HBcAb) – препарат противопоказан пациентам с активным вирусом гепатита В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В (отрицательный результат анализа на HBsAg и положительный результат на HBcAb), а также носителям вируса гепатита В (положительный результат на HBsAg) следует проконсультироваться с гепатологом перед назначением препарата.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза препарата окрелизумаб составляет 600 мг каждые 6 мес в виде в/в инфузий (табл. 3). Начальную дозу следует вводить в виде 2 отдельных в/в инфузий: с 1-й инфузией вводят 300 мг препарата (день 1) и через 2 нед (день 15) – еще 300 мг. Следующую дозу следует вводить через 6 мес после 1-й инфузии начальной дозы. В последующем препарат вводится в виде однократной в/в инфузии в дозе 600 мг каждые 6 мес. Минимальный интервал между каждым введением препарата – 5 мес [8].

Введение препарата следует проводить под тщательным наблюдением опытного медицинского работника и при наличии доступа к средствам для оказания экстренной помощи в случае возникновения тяжелых реакций, таких как серьезные ИР. После завершения инфузии необходимо наблюдать за пациентом не менее 1 ч из-за возможности развития ИР. Перед каждым введением препарата окрелизумаб следует проводить премедикацию метилпреднизолоном (или эквивалентным препаратом) в дозе 100 мг в/в приблизительно за 30 мин до инфузии для снижения частоты и тяжести ИР. С целью дальнейшего снижения частоты и тяжести ИР рекомендуется проводить дополнительную премедикацию антигистаминным препаратом (например, дифенгидраминам) приблизительно за 30–60 мин до каждой инфузии окрелизумаба. При необходимости используют премедикацию антипиретиком (например, ацетаминофеном/парацетамолом) за 30–60 мин до начала каждой инфузии окрелизумаба. Поскольку на фоне терапии окрелизумабом возможно снижение артериального давления (АД), то пациент должен воздержаться от приема антигипертензивных препаратов утром в день инфузии. Если при премедикации будут использованы антигистаминные препараты с седативным эффектом, то пациента также следует предупредить о подобном эффекте [8].

При пропуске планового введения окрелизумаба необходимо в кратчайшие сроки ввести препарат в рекомендуемой дозе, не дожидаясь следующего запланированного введения. График введений окрелизумаба должен быть скорректирован с целью поддержания 6-месячного интервала между введениями. Снижение дозы окрелизумаба не рекомендуется.

Ведение пациента во время терапии.

Мониторинг безопасности лечения

Перед каждым последующим введением окрелизумаба (после инфузии начальной дозы) целесообразно повторять следующие скрининговые исследования:

- развернутый клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- анализ крови на гепатиты В, С, ВИЧ, сифилис;
- рентгенографию грудной клетки для исключения туберкулезной инфекции;
- тест на беременность.

Кроме того, МРТ головного мозга необходимо выполнять не реже 1 раза в 12 мес для оценки безопасности и эффективности терапии.

Мониторирование уровня CD19-лимфоцитов в рутинной клинической практике не является обязательным, так как не влияет на график введения препарата.

Инфузионные реакции. Во время инфузии окрелизумаба возможно возникновение ИР разной степени тяжести, которые могут быть связаны с высвобождением цитокинов и/или химических медиаторов. Симптомы ИР могут развиваться во время любой инфузии, но наиболее часто, по данным клинических исследований, они отмечались во время 1-го введения окрелизумаба [6, 7]. ИР также могут возникать в течение 24 ч после инфузии. Симптомами ИР могут быть зуд, сыпь, крапивница, эритема, раздражение горла, боль в ротоглотке, одышка, отек глотки или гортани, приливы, снижение АД, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, тошнота и тахикардия. За пациентами необходимо тщательно наблюдать не менее 1 ч после завершения инфузии, чтобы выявить возможные ИР. Врач должен предупредить пациента о том, что ИР могут наблюдаться в течение 24 ч после инфузии.

При возникновении ИР во время любой инфузии препарата необходимо следовать рекомендациям по коррекции инфузии, приведенным ниже:

– *угрожающие жизни ИР:* если во время инфузии возникли симптомы жизнеугрожающих или инвалидирующих ИР, таких как острая гиперчувствительность или острый респираторный дистресс-синдром, следует немедленно прекратить введение окрелизумаба. Пациент должен получить соответствующее поддерживающее лечение. У таких пациентов применение окрелизумаба следует отменить и не возобновлять в дальнейшем;

– *тяжелые ИР:* при развитии тяжелой ИР или при одновременном появлении покраснения лица, лихорадки и боли в горле инфузию следует немедленно прервать и провести симптоматическое лечение. Инфузию можно возобновить только после разрешения всех симптомов. Начальная скорость при возобновлении инфузии должна быть в 2 раза ниже, чем скорость инфузии на момент начала развития реакции;

– *легкие и умеренные ИР:* при развитии легкой или умеренной ИР (например, головной боли) скорость инфузии следует снизить до половины скорости на момент начала явления. Следует продолжать введение с данной сниженной скоростью не менее 30 мин. В случае хорошей переносимости инфузии скорость введения можно увеличить в соответствии с изначальным графиком.

После проведения симптоматического лечения пациент должен находиться под наблюдением до полного разрешения симптомов со стороны дыхательной системы, поскольку за первоначальным улучшением симптомов может последовать их ухудшение.

Во время инфузии окрелизумаба возможно снижение АД, что может относиться к симптомам ИР. В связи с этим следует рассмотреть возможность прекращения лечения антигипертензивными препаратами за 12 ч до начала и на протяжении каждой инфузии окрелизумаба.

Реакции гиперчувствительности. В ходе контролируемых клинических исследований о развитии реакций гиперчувствительности при применении окрелизумаба не сообщалось [8]. Тем не менее надо учитывать, что на фоне терапии окрелизумабом возможно развитие реакции гиперчув-

ствительности (острая аллергическая реакция на препарат). ИР могут быть клинически не отличимы от реакций острой гиперчувствительности 1-го типа (опосредованных IgE). В некоторых условиях дифференциальная диагностика реакции гиперчувствительности и ИР затруднительна. Реакции гиперчувствительности могут возникать во время любой инфузии, однако, как правило, они отсутствуют во время 1-й инфузии. Если в ходе последующих инфузий усугубляются ранее наблюдавшиеся симптомы или возникают новые тяжелые симптомы, необходимо немедленно рассмотреть вероятность развития реакции гиперчувствительности. При подозрении на появление реакции гиперчувствительности во время инфузии следует немедленно прекратить введение препарата и не возобновлять его в дальнейшем. Пациентам с установленной IgE-опосредованной гиперчувствительностью к окрелизумабу противопоказана терапия данным препаратом.

Изменения лабораторных показателей. Во время лечения окрелизумабом в клинических исследованиях отмечалось снижение общей концентрации иммуноглобулинов, в основном за счет снижения уровня IgM. У пациентов с РРС, получавших окрелизумаб, уменьшение числа нейтрофилов наблюдалось реже (14,7%), чем у пациентов, получавших интерферон бета-1а (40,9%). У пациентов с ППРС, леченных окрелизумабом, уменьшение числа нейтрофилов выявлялось несколько чаще (12,9%) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (10,0%) [8].

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия.

При назначении лечения окрелизумабом после иммуносупрессивной терапии или иммуносупрессивной терапии после лечения окрелизумабом следует учитывать возможность перекрестивания их фармакодинамических эффектов. При одновременном применении окрелизумаба и иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии, включая глюкокортикоиды (ГК) в иммуносупрессирующих дозах, ожидается увеличение риска иммуносупрессии. Таким образом, необходимо помнить о риске развития аддитивного эффекта в отношении иммунной системы. Тем не менее в случае обострения РС на фоне терапии окрелизумабом проведение пульс-терапии ГК возможно [8].

Алгоритмы перевода пациента с другого ПИТРС на окрелизумаб. В клинических исследованиях при РС окрелизумаб изучали в режиме монотерапии. При переводе пациента с терапии препаратами, оказывающими пролонгированное действие на иммунную систему (даклизумаб, финголимод, натализумаб, терифлуномид или митоксантрон), на терапию окрелизумабом необходимо учитывать длительность и механизм действия данных препаратов из-за возможности аддитивного эффекта в отношении иммунной системы. В настоящее время очень небольшое число клинических исследований было посвящено переводу пациентов с других ПИТРС или другой иммуномодулирующей терапии на окрелизумаб. Исходя из имеющихся данных, можно выделить следующие группы пациентов и руководствоваться следующими алгоритмами:

1) *пациенты, получавшие ранее препарат интерферона бета, глатирамера ацетат, ГК:* «отмывания» не требуется. При проведении скрининговых обследований необходимо

убедиться в отсутствии противопоказаний и отклонений лабораторных показателей. В случае выявления лимфопении (<1000 кл/мкл, или $1,0 \cdot 10^9$ /л) целесообразно воздержаться от начала терапии до нормализации этого показателя. Согласно предварительным результатам открытой фазы исследований OPERA I и OPERA II, в которой пациентов переводили с активного препарата сравнения (интерферон бета-1a) на внутривенное введение окрелизумаба, период скрининга занимал не более 4 нед [17];

2) *пациенты, ранее получавшие диметилфумарат или терифлуноמיד*: время ожидания перед назначением окрелизумаба должно составлять не менее 4 нед. Важным фактором является отсутствие лимфопении (<1000 кл/мкл, или $1,0 \cdot 10^9$ /л) перед началом терапии окрелизумабом. Пациенты, ранее леченные терифлуноמידом, должны пройти процедуру ускоренной элиминации с применением холестирамина или активированного угля согласно инструкции производителя [18];

3) *пациенты, ранее принимавшие натализумаб*: в этой группе наиболее высок риск развития ПМЛ у пациентов с индексом антител к вирусу JC $>1,5$ согласно программе стратификации риска [19]. Известно, что клиническая картина ПМЛ может манифестировать в пределах 6 мес после окончания терапии натализумабом, что ограничивает безопасность пациентов в случае быстрого перевода с натализумаба на окрелизумаб. Важно помнить, что препарат сохраняется в циркулирующей крови и продолжает оказывать фармакодинамическое действие приблизительно 12 нед после введения последней дозы. При назначении окрелизумаба в этот период возможно его взаимодействие с натализумабом, вследствие чего риск развития ПМЛ может возрасти. Поэтому в случае низкого риска ПМЛ период ожидания после последней инфузии натализумаба может составлять до 3 мес, а в случае высокого риска — до 6 мес и более. Вместе с тем необходимо учитывать риск возобновления высокой активности РС после прекращения терапии натализумабом и развития тяжелого обострения [20]. С учетом изложенного после отмены натализумаба минимальный период «отмывки» должен составлять не менее 4 нед. В *Приложении 1* представлены три возможные схемы перевода пациента с натализумаба на окрелизумаб (предложено на основании данных [20]). Рассматривая возможность перевода пациента с натализумаба на окрелизумаб, необходимо в первую очередь исключить ПМЛ;

4) *пациенты, ранее получавшие финголиmod*: основной риск при переводе пациента с финголимода на другие ПИТРС может быть связан с развитием инфекционных заболеваний на фоне лимфопении, обусловленной механизмом действия финголимода, а также с возобновлением высокой активности заболевания в период ожидания нормализации показателей лимфоцитов. Несмотря на период полувыведения финголимода, составляющий 6–9 дней, уровень лимфоцитов чаще всего восстанавливается через 6–8 нед после отмены препарата, хотя возможна и более длительная лимфопения. Риск нарастания активности РС после отмены финголимода наблюдается примерно ко 2–4-му месяцу. Таким образом, полагают, что назначение другого ПИТРС после финголимода можно осуществлять через 4–6 нед при условии восстановления уровня лимфоцитов (>1000 кл/мкл, или $1,0 \cdot 10^9$ /л) [21]. В *Приложении 2* приведены три возможные схемы перевода с финголимода на окрелизумаб. На ус-

мотрение лечащего врача возможно использование одной из предложенных схем после тщательного анализа соотношения риск/польза перехода на окрелизумаб (предложено на основании данных [20]);

5) *пациенты, ранее получавшие митоксантрон*: на данный момент не существует исследований при РС, в которых оценивались бы приемлемые сроки перевода пациентов с митоксантрона на окрелизумаб. Риск аддитивного иммуносупрессивного эффекта должен быть оценен в каждом конкретном случае. В исследованиях OPERA I, OPERA II и ORATORIO не включали пациентов, которые когда-либо получали терапию митоксантроном. В настоящее время максимальная кумулятивная доза митоксантрона, который применяют при различных вариантах течения РС, ограничена 80 мг/м². Индукционное действие митоксантрона продолжается длительное время после инфузии. Применение данного препарата ограничивается серьезными НЯ — кардиотоксичностью (12% случаев) и острой миелоидной лейкемией (0,8% случаев, риск повышен при кумулятивной дозе >70 мг/м²). В течение 5 лет после завершения терапии митоксантроном следует мониторировать состояние пациента в отношении развития проявлений кардиотоксичности и острой миелоидной лейкемии [22]. Таким образом, целесообразно не рассматривать терапию окрелизумабом у пациентов, ранее получавших митоксантрон в кумулятивной дозе >80 мг/м²; у пациентов, ранее применявших митоксантрон в кумулятивной дозе <80 мг/м², период ожидания для перевода на окрелизумаб должен составлять не менее 12 мес;

6) *пациенты, ранее использовавшие другую цитостатическую терапию с более мягким иммуносупрессивным эффектом (азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат)*: на данный момент не существует исследований при РС, в которых оценивались бы приемлемые сроки перевода пациентов с азатиоприна, циклофосфамида или метотрексата на окрелизумаб. Риск аддитивного иммуносупрессивного эффекта должен быть оценен в каждом конкретном случае. В исследованиях OPERA I и OPERA II критерием исключения служило применение циклофосфамида, азатиоприна, микофенолата мофетила, циклоспорина, метотрексата менее чем за 24 мес до скрининга. Вероятно, целесообразно установить период ожидания для назначения окрелизумаба не менее 12 мес после лечения циклофосфамидом, азатиоприном, микофенолата мофетилем, циклоспорином, метотрексатом.

Отдельных исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось, поскольку взаимодействия, связанных с активностью изоферментов цитохрома P450 и других метаболизирующих ферментов или транспортеров, не ожидается.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. В ходе клинических исследований окрелизумаба при РС случаев ПМЛ не выявлено, тем не менее JC-ассоциированная ПМЛ наблюдалась у пациентов, которым проводили терапию другими антителами к CD20, а также другими препаратами для лечения РС [23]. Таким образом, при подозрении на развитие ПМЛ следует приостановить терапию окрелизумабом и провести необходимую диагностическую оценку. При этом признаки ПМЛ могут выявляться по данным МРТ еще до манифестации клинических симптомов. При подтверждении диагноза ПМЛ необходимо полностью прекратить лечение окрелизумабом.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Реактивация гепатита В. У пациентов с РС, получавших терапию окрелизумабом, не сообщалось о случаях реактивации гепатита В. У пациентов, леченных другими антителами к CD20, сообщалось о реактивации вируса гепатита В, в некоторых случаях приводившей к развитию фульминантного гепатита, печеночной недостаточности, летальному исходу [8]. У пациентов группы риска необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Риск развития злокачественных новообразований. Пациентам рекомендовано следовать стандартным скрининговым процедурам для рака молочной железы [9]. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества онкомаммологов, частота маммографического скрининга (клинический осмотр молочных желез и маммография в двух проекциях) должна составлять 1 раз в 2 года для женщин старше 40 лет, для женщин с повышенным риском развития рака молочной железы (генетическая предраспо-

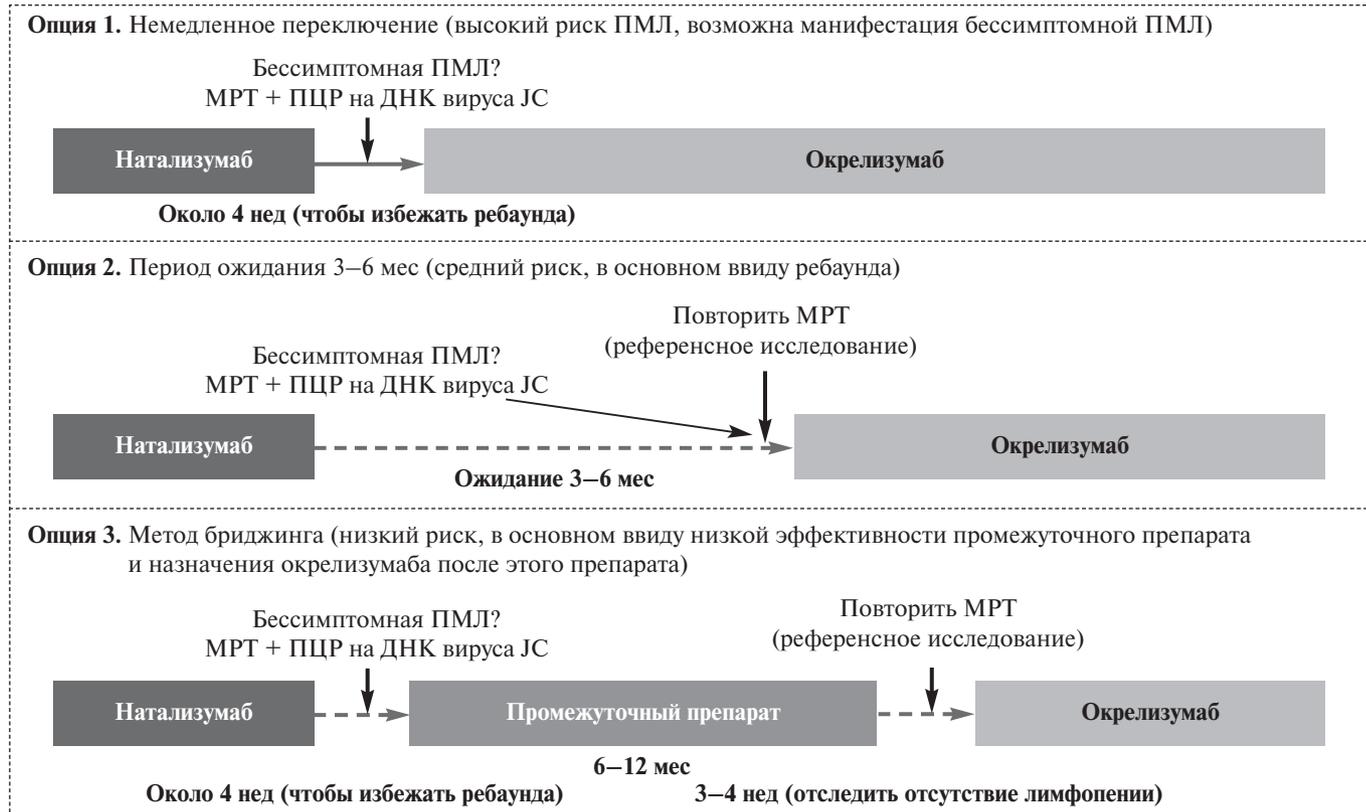
ложенность, высокая рентгенологическая плотность молочных желез) важным является индивидуальный план скрининга, в том числе снижение возраста первого раунда скрининга [24].

Вакцинация. Безопасность иммунизации живыми или живыми ослабленными вирусными вакцинами после терапии окрелизумабом не изучалась. Во время терапии окрелизумабом, а также до восстановления пула В-клеток проводить вакцинацию живыми или живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется. Перед назначением окрелизумаба врач должен изучить статус иммунизации пациента. В случае проведения вакцинации ее необходимо завершить по меньшей мере за 6 нед до начала лечения окрелизумабом [8].

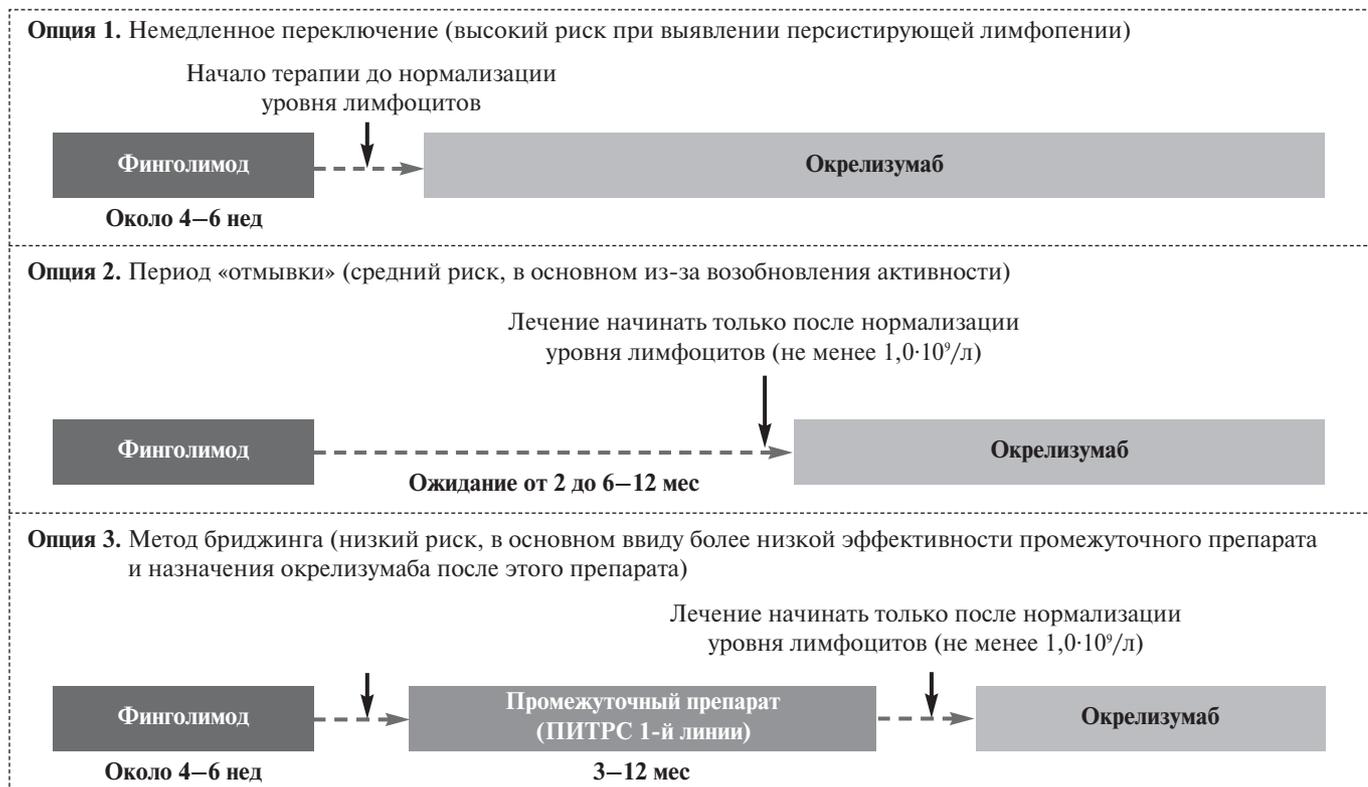
Применение во время беременности и в период грудного вскармливания. Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения окрелизумабом и в течение 6 мес после последней инфузии препарата. Не следует применять окрелизумаб во время беременности [8].

Приложение 1

Возможные схемы переключения пациентов с натализумаба на окрелизумаб. При выборе опции 3 промежуточным препаратом может быть финголимод, диметилфумарат или терифлуномид. ПЦР – полимеразная цепная реакция



Возможные схемы переключения пациентов с финголимода на окрелизумаб. При выборе опции 3 промежуточным препаратом может быть ПИТРС 1-й линии



ЛИТЕРАТУРА

1. Спирин НН, Бойко АН, Степанов ИО, Шмидт ТЕ, редакторы. Ведение больных с рассеянным склерозом. Методические рекомендации. Москва: Здоровье человека; 2015. 68 с. [Spirin NN, Boiko AN, Stepanov IO, Shmidt TE, redaktory. *Vedenie bol'nykh s rasseyannym sklerozom. Metodicheskie rekomendatsii* [Management of patients with multiple sclerosis. Methodical recommendations]. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2015. 68 p.]
2. Lehmann PV, Rottlaender A, Kuerten S. The autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis. *Pharmazie*. 2015 Jan;70(1):5-11. doi: 10.1159/000377675. Epub 2015 Mar 25.
3. Von Büdingen HC, Palanichamy A, Lehmann-Horn K, et al. Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B-cells as disease-drivers and therapeutic targets. *Eur Neurol*. 2015;73(3-4):238-46. doi: 10.1159/000377675. Epub 2015 Mar 25.
4. Claes N, Fraussen J, Stinissen P, et al. B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions. *Front Immunol*. 2015 Dec 21;6:642. doi: 10.3389/fimmu.2015.00642. eCollection 2015.
5. Попова ЕВ, Брюхов ВВ, Бойко АН и др. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз как атипичный демиелинирующий процесс. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;10(2):42-6. [Popova EV, Bryukhov VV, Boiko AN, et al. Primary-progressive multiple sclerosis as an atypical demyelinating process. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova* 2016; 10(2):42-6. (In Russ.)].
6. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.
7. Montalban X, Hauser SL, Kappos L; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. Epub 2016 Dec 21.
8. Инструкция по медицинскому применению окрелизумаба (OCREVUS®). Министерство здравоохранения Российской Федерации [Instruction for medical use of ocrelizumab (OCREVUS). Ministry of health of the Russian Federation] http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e285065-d8dd-4438-b4f8-6358eced347c&t=
9. Kappos L, Hauser SL, Montalban X, et al. Safety of ocrelizumab in multiple sclerosis: updated analysis in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *69th Annual Meeting*. April 22–28. Boston; 2017. AAN Poster #407.
10. Давыдовская МВ, Хачанова НВ, Евдосенко ЕП и др. 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;10(2):79-97. [Davydovskaya MV, Khachanova NV, Evdoshenko EP, et al. Recommendations on drug selection algorithm and risk management plan for Natalizumab therapy in patients with relapsing multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;10(2):79-97. (In Russ.)].
11. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):925-933. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30282-X. Epub 2017 Sep 29.
12. Алифирова ВМ, Бисага ГН, Бойко АН и др. Клинические рекомендации по приме-

- нению препарата алемтузумаб. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;2(2):115-26. [Alifirova VM, Bisaga GN, Boiko AN, et al. Clinical guidelines for the use of the drug alemtuzumab. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;2(2):115-26. (In Russ.)].
13. Трошина ЕА, Свириденко НЮ, Ванушко ВЭ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многоузловым зобом. Москва; 2014. [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuznyi toksicheskii zob, bolezni Greivsa-Bazedova), uzlovym/mnogouzlovym zobom*. Moscow; 2014.]
14. Rotondi M, Molteni M, Leporati P, et al. Autoimmune Thyroid Diseases in Patients Treated with Alemtuzumab for Multiple Sclerosis: An Example of Selective Anti-TSH-Receptor Immune Response. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Sep 28;8:254. doi: 10.3389/fendo.2017.00254. eCollection 2017.
15. Бойко АН, Бойко ОВ, Гусев ЕИ. Выбор оптимального препарата патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;10(2):77-91. [Boiko AN, Boiko OV, Gusev EI. Selection of the optimal drug for pathogenetic treatment of multiple sclerosis: the current state of the problem. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;10(2):77-91. (In Russ.)].
16. Wolinsky J, Giovannoni G, Hemmer B, et al. Ocrelizumab Efficacy in PPMS Patients in the Presence/Absence of T1 Gadolinium-Enhancing Lesions at Baseline in a Phase III Placebo-Controlled Trial. The 2016 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers. June 1-4. National Harbor; 2016. *Oral Presentation DX06*.
17. Naismith RT, Cascione M, Grimaldi LME, et al. Preliminary Results of the OPERA I and OPERA II Open-Label Extension Study. Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) 5th Nexus Conference. October 16-19. Dallas; 2017.
18. Алифирова ВМ, Бахтиярова КЗ, Белова АН и др. Клинические рекомендации по применению препарата терифлуноמיד. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;10(2):96-102. [Alifirova VM, Bakhtiyarova KZ, Belova AN, et al. Clinical recommendations for the use of the drug teriflunomide. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;10(2):96-102. (In Russ.)].
19. Хачанова НВ, Давыдовская МВ, Евдосенко ЕП. Обновленная стратификация риска и план минимизации рисков развития натализумаб-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Русский медицинский журнал. 2017; (13):3-7. [Khachanova NV, Davydovskaya MV, Evdoshenko EP. Updated risk stratification and risk minimization plan for natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(13):3-7. (In Russ.)].
20. Giovannoni G, Marta M, Davis A, et al. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol*. 2016 Oct;16(5):389-93. doi: 10.1136/practneurol-2015-001355. Epub 2016 Apr 25.
21. Willis M, Pearson O, Illes Z, et al. An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis. *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Jan 10;4(2):e320. doi: 10.1212/NXI.0000000000000320. eCollection 2017 Mar.
22. Lugesia A, di Ioia M, Travaglini D, et al. Risk-benefit considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:893-914. doi: 10.2147/NDT.S45144. Epub 2013 Jun 24.
23. Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol*. 2011 Sep;68(9):1156-64. doi: 10.1001/archneurol.2011.103. Epub 2011 May 9.
24. Захарова НА, Семиглазов ВФ, Манихас ГМ. Клинические рекомендации РООМ по скринингу РМЖ. Москва; 2014. [Zakharova NA, Semiglazov VF, Manikhas GM. Clinical guidelines of the Russian society of Oncomammology for breast cancer screening. Moscow; 2014]. <http://breastcancersociety.ru/rek/view/201>

Поступила 20.09.2019

Публикация статьи поддержана АО «РОШ-Москва». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.