

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ
«АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА С5-КОМПОНЕНТА
КОМПЛЕМЕНТА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СПЕКТРА ОПТИКОНЕВРОМИЕЛИТА»

13 сентября 2024, г. Самара

Участники:

Власов Ян Владимирович (Самара) – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ, Президент ООИБРС, сопредседатель Всероссийского союза общественных объединений пациентов, председатель Общественного совета по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, член Совета по правам человека при Президенте РФ, Вице-президент МАВРС

Давыдовская Мария Вафаевна (Москва) – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, заместитель директора по науке ГБУ МО «НПЦ КЭА МЗ МО», заместитель главного внештатного специалиста невролога МЗ РФ, врач-невролог МОРС ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Президент МАВРС

Евдошенко Евгений Петрович (Санкт-Петербург) – к.м.н., руководитель ГЦРС СПб ГБУЗ «ГКБ №31», Вице-президент МАВРС

Коробко Денис Сергеевич (Новосибирск) – к.м.н., ассистент кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии (ФПК и ППВ) ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ, старший научный сотрудник лаборатории нейронаук ФГБУН Институт «МТЦ СО РАН», заведующий областным центром РС и других АИЗ ГБУЗ НСО «ГНОКБ», врач-невролог, член МАВРС

Краснов Владимир Сергеевич (Санкт-Петербург) – к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, врач-невролог клиники неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, член МАВРС

Матсон Мария Дмитриевна (Тула) – главный внештатный специалист невролог МЗ Тульской обл., руководитель ЦРС КДЦ ГУЗ Тульской обл. «Тульская ОКБ», член МАВРС

Нилов Алексей Иванович (Самара) – главный внештатный специалист невролог МЗ Самарской обл., руководитель Самарского областного лечебно-консультативного центра для больных РС ГБУЗ «СОКБ», врач-невролог, член МАВРС

Соколова Азалия Айсаровна (Ханты-Мансийск) – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета БУ ХМАО-Югры «ХМГМА», руководитель окружного центра РС БУ ХМАО-Югры «ОКБ», член МАВРС

Тотолян Наталья Агафоновна (Санкт-Петербург) – д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

Хачанова Наталья Валерьевна (Москва) – к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, врач-невролог МОРС ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Вице-президент МАВРС

Шумилина Мария Васильевна (Санкт-Петербург) – к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, руководитель АКО ГЦРС СПб ГБУЗ «ГКБ №31», врач-невролог, член Правления МАВРС

РЕЗЮМЕ

13 сентября 2024 года в г. Самаре состоялся Экспертный круглый стол МАВРС на тему: «Аспекты применения ингибитора C5-компонента комплемента длительного действия у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита».

В рамках мероприятия эксперты обсудили современные подходы к терапии заболеваний спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ). Особое внимание было уделено ингибитору C5-компонента комплемента длительного действия – препарату равулизумаб (Ултомирис®). Равулизумаб зарегистрирован в РФ в 2023 году по нескольким показаниям, в том числе для лечения взрослых пациентов с ЗСОНМ с положительным результатом теста на антитела к аквапорину-4 (AQP4-IgG) [1].

Активация классического пути системы комплемента (СК) с реализацией механизмов комплемент-опосредованной цитотоксичности – важная составляющая патогенеза ЗСОНМ с AQP4-IgG [2,3]. Блокирование терминальной стадии активации СК является ключевым звеном в предотвращении развития комплемент-зависимых эффектов всего иммунопатологического каскада при ЗСОНМ с AQP4-IgG [4]. Первым в мире зарегистрированным ингибитором C5-компонента комплемента для лечения ЗСОНМ с AQP4-IgG стал препарат экулизумаб [5,6]. Период полувыведения экулизумаба составляет $11,3 \pm 3,4$ дней [7]. Таргетная модификация молекулы экулизумаба привела к созданию другого ингибитора СК, блокирующего C5-компонент, препарата равулизумаб, также зарегистрированного для лечения ЗСОНМ с AQP4-IgG [8,9]. Равулизумаб представляет собой моноклональное антитело подкласса IgG2, которое специфически связывается с белком C5 системы комплемента, подавляя таким образом его расщепление до C5a (провоспалительный анафилатоксин) и C5b, препятствуя образованию мембраноатакующего комплекса (МАК) C5b-9. У пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG равулизумаб, предотвращая образование МАК и C5a-зависимое воспаление, препятствует гибели астроцитов, а также повреждению окружающих глиальных клеток и нейронов [1]. Модификация молекулы экулизумаба, которая привела к созданию равулизумаба, включает 4 аминокислотные замены. Два аминокислотных остатка заменены на гистидин для сохранения высокой аффинности связывания с C5-компонентом СК при pH 7,4 в крови, но допускающие диссоциацию C5 от равулизумаба при pH 6,0 на уровне эндосом с предотвращением его лизосомальной деградации [8,9]. Две аминокислотные замены в неонатальной Fc-связывающей части равулизумаба

выполнены для увеличения аффинности к неонатальному Fc-рецептору и усиления рециркуляции лекарственного средства из эндосомы во внутрисосудистое пространство [8,9]. Все четыре модификации в конечном итоге привели к усилению рециркуляции равулизумаба, что позволило увеличить продолжительность ингибирования терминального комплекса СК. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) увеличился более, чем в 4 раза по сравнению с экулизумабом [8], и составляет для равулизумаба у взрослых пациентов с ЗСОНМ $64,3 \pm 11,0$ дней [1]. Это позволяет вводить равулизумаб в поддерживающей дозе после нагрузочной реже, чем экулизумаб, а именно 1 раз в 8 недель [1,8]. По данным фармакодинамического исследования у 98% пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG достигалось немедленное и полное ингибирование C5-компонента СК (концентрация свободного C5 $< 0,5$ мкг/мл) уже после первой инфузии препарата равулизумаб [10]. По мнению экспертов рабочей группы, NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group) равулизумаб относится к препаратам «быстро развивающим эффект», а именно в течение первых 1-3 месяцев, при этом указывая, что фактически при ЗСОНМ это происходит немедленно, в течение первых 1-2 недель лечения [11].

Эффективность и безопасность равулизумаба продемонстрирована в рамках открытого многоцентрового исследования III фазы CHAMPION-NMOSD с группой внешнего контроля (NCT04201262) [12]. В исследование включались пациенты с ЗСОНМ и AQP4-IgG с 18 лет, с 1 и более обострением за последний год и EDSS ≤ 7 баллов. Среднегодовая частота обострений (СЧО) за предыдущие 2 года у пациентов в группе равулизумаба ($n=58$) при включении в исследование составила 1.87 ± 1.59 . СЧО за предыдущие 2 года в группе сравнения (пациенты из группы плацебо ($n=47$) из исследования экулизумаба PREVENT (NCT 01892345)) была 2.07 ± 1.04 [5]. Первичной конечной точкой являлось время до первого подтвержденного обострения, возникшего в ходе исследования, и связанное с ним снижение риска обострений в группе равулизумаба по сравнению с группой плацебо из исследования PREVENT. Медиана наблюдения составила 73,5 (от 11,0 до 117,7) недель.

Равулизумаб (84 пациенто-лет лечения) продемонстрировал снижение риска развития обострения по сравнению с плацебо (46,9 пациенто-лет лечения) на 98,6% ($p < 0,0001$). Ни у одного из пациентов, получавшего равулизумаб, не было зарегистрировано обострения. Отдельно проанализирована группа пациентов, получавших ритуксимаб в период от 3 до 12 месяцев до скрининга в исследование. В этой подгруппе пациентов равулизумаб ($n=20$) также продемонстрировал снижение риска развития обострения по сравнению с плацебо ($n=17$) на 93,7 % ($p=0.0078$) [12].

Наиболее распространенные нежелательные явления (НЯ) (наблюдаемые у $>10\%$ пациентов) в группе равулизумаба включали: COVID-19 (у 24,1% пациентов), головную боль (у 24,1%), боль в спине (у 12,1%), артралгию (у 10,3%) и инфекцию мочевыводящих путей (у 10,3%) [12]. В группе плацебо головная боль как НЯ зарегистрирована у 23% пациентов, инфекция мочевыводящих путей – у 21% больных. Данные по НЯ (COVID-19, боль в спине, артралгия) в группе плацебо в опубликованных результатах исследования PREVENT не представлены [5]. Число зарегистрированных серьезных НЯ в группе равулизумаба составило 13 событий у 9 (15,5%) пациентов, а в группе плацебо – 29 событий у 13 (28%) больных [5,12]. Летальных исходов в рамках основного периода терапии исследования CHAMPION-NMOSD в группе равулизумаба зарегистрировано не было [12]. У двух пациентов, получавших равулизумаб, развилась менингококковая инфекция, несмотря на то что они были вакцинированы в соответствии с протоколом и местными рекомендациями по вакцинации не позднее чем за 14 дней до начала лечения. Оба пациента выздоровели без последствий; один из них продолжил лечение равулизумабом [12].

В результате обсуждения опубликованных данных исследования CHAMPION-NMOSD эксперты сделали вывод, что результаты основного периода подтверждают эффективность и безопасность применения препарата равулизумаб у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG. Общий профиль безопасности равулизумаба, наблюдаемый в исследовании CHAMPION-NMOSD, соответствовал известному профилю безопасности равулизумаба и ингибиторов С5-компонента СК, в том числе при применении и по другим показаниям, без появления каких-либо новых неблагоприятных сигналов по безопасности. Пациенты, получающие равулизумаб, подвержены риску менингококковой инфекции, что является известным фактом при терапии ингибиторами С5-компонента СК [13,14]. Единичный случай менингококковой инфекции был зарегистрирован у пациента с ЗСОНМ с AQP4-IgG в открытом пилотном исследовании экулизумаба, модификацией которого является равулизумаб [15]. В дальнейшем случаев менингококковой инфекции на терапии экулизумабом в рамках исследования PREVENT и его продолжения не было зарегистрировано [5,16]. В связи с повышенными рисками менингококковой инфекции пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG не позднее чем за 14 дней до начала лечения ингибиторами С5-компонента СК необходимо проводить вакцинацию для ее профилактики в соответствии с рекомендациями экспертных групп [13,14].

Рабочая группы NEMOS рекомендует равулизумаб в качестве терапии первого выбора у наивных пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG наряду с экулизумабом (после второго обострения), сатрализумабом, а также не зарегистрированными в РФ при ЗСОНМ инебилизумабом и ритуксимабом, или также в случае обострений на фоне терапии одним из вышеуказанных антител (кроме экулизумаба), тоцилизумабом, азатиоприном или микофенолата мофетиллом. При этом выбор терапии зависит от тяжести обострения, восстановления после обострения, потенциальной эффективности, времени начала действия препарата, коморбидности, побочного действия/профиля безопасности, возраста пациента, вопросов планирования семьи, предпочтений пациента, приверженности к терапии, клинической целесообразности, а также доступности и стоимости лечения [11]. В мире опубликованы первые клинические наблюдения назначения равулизумаба в реальной клинической практике [17].

В настоящее время в РФ нет одобренных МЗ РФ клинических рекомендаций по ЗСОНМ, однако опубликован консенсусный алгоритм по выбору терапии препаратами, предупреждающими обострения (ППО) у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG [14]. В соответствии с этим алгоритмом при назначении терапии необходимо учитывать наличие высокой активности заболевания, а также резистентности к терапии ППО. Высокая активность ЗСОНМ – клиническая характеристика заболевания у пациентов, не получающих терапию, предупреждающую развитие обострений, в виде наличия двух обострений за последний год или трех обострений за последние 2 года (из них одно – за последний год) независимо от их тяжести и/или одного тяжелого обострения. Резистентность к терапии ППО – клиническая характеристика, определяемая как развитие обострения заболевания за период наблюдения на фоне проводимой терапии, на основании которой необходимо принять решение о замене на другой препарат, предупреждающий обострения, с учетом того, что пациент получает лечение в полной рекомендуемой дозе, прошло достаточно времени до развития эффекта препарата [14].

В соответствии с консенсусным алгоритмом при высокой активности заболевания пациентам с ЗСОНМ с AQP4-IgG рекомендованы экулизумаб (при рецидивирующем типе течения) или ритуксимаб (off-label), а при отсутствии высокой активности следует рассмотреть назначение одного из следующих препаратов: сатрализумаба, ритуксимаба (off-label), микофенолата мофетила (off-label),

азатиоприна (off-label) [14]. Сатрализумаб также может быть рекомендован при высокоактивном ЗСОНМ по тяжести обострения при отсутствии высокой активности по количеству обострений с учетом опубликованных в 2023 году данных о снижении риска тяжелого обострения на сатрализумабе по сравнению с плацебо в клинических исследованиях SakuraStar и SakuraSky [18]. В отдельных случаях пациентам с рецидивирующим ЗСОНМ с AQP4-IgG без признаков высокой активности также может быть рекомендован экулизумаб [4,14].

При развитии обострения на фоне лечения и при подтверждении резистентности к ней рекомендуется замена терапии на моноклональное антитело с иным механизмом действия [4,14]. Необходимость в смене терапии на другой ППО, в том числе и на ингибитор С5-компонента комплемента, может возникнуть по причине непереносимости проводимой терапии [14,19]. По данным проведенного мета-анализа монотерапия равулизумабом снижает риск обострения сопоставимым образом с экулизумабом и, вероятно, более эффективна, чем лечение сатрализумабом или инебилизумабом [20].

При определении профилей пациентов, которым может быть рекомендован равулизумаб, члены Экспертного совета полагались на:

- 1)** Предлагаемую к использованию в РФ терминологию и опубликованный консенсусный алгоритм по назначению терапии ППО у пациентов с ЗСОНМ с AQP4-IgG [14];
- 2)** Показания, по которым зарегистрирован в РФ равулизумаб [1];
- 3)** Данные по эффективности и безопасности равулизумаба в клиническом исследовании CHAMPION-NMOSD с учетом характеристик включенных пациентов (СЧО за предыдущие 2 года 1.87 ± 1.59 , наивные и с предшествующей неэффективной терапией ППО) и проведенного подгруппового анализа (для пациентов, получавших ритуксимаб до скрининга) [12];
- 4)** Данные проведенного сравнительного мета-анализа равулизумаба с другими ППО [20];
- 5)** Потребность в смене терапии по причине непереносимости [14,19];
- 6)** Информацию, представленную в общей характеристике лекарственного препарата равулизумаб (Ултомирис®) и листке-вкладыше-информации для пациента о лекарственном препарате равулизумаб (Ултомирис®) [1,21].

По результатам проведенного Экспертного круглого стола участники достигли полного консенсуса по следующим позициям:

- 1)** С целью предупреждения развития инвалидизирующих и жизнеугрожающих обострений равулизумаб может быть рекомендован для лечения следующих категорий пациентов с ЗСОНМ:
 - Терапевтически наивные пациенты с 18 лет с высокоактивным ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG), как с рецидивирующим типом течения, так и с единственным клиническим эпизодом. Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3).

Примечание: в отдельных случаях с учетом соотношения польза/риск и при наличии обоснования (научные данные, особенности клинической ситуации) может быть рассмотрено назначение равулизумаба терапевтически наивным пациентам с 18 лет с ЗСОНМ с AQP4-IgG без признаков высокой активности заболевания;

- Пациенты с 18 лет с ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG), у которых зафиксирована резистентность к ритуксимабу. Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3);
- Пациенты с 18 лет с ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG), у которых зафиксирована резистентность к другим ППО с иным механизмом действия (кроме ритуксимаба). Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание: данная рекомендация касается резистентности к терапии азатиоприном, микофенолата мофетилом, сатрализумабом, тоцилизумабом;

- Пациенты с 18 лет с ЗСОНМ с антителами к аквапорину-4 (AQP4-IgG) с непереносимостью терапии другими ППО и/или при развитии нежелательных явлений, связанных с лечением этими препаратами (кроме экулизумаба).

2) Сроком развития полного терапевтического эффекта препарата следует считать временной интервал от немедленного (в большинстве случаев от 1-2 недель) до 1-3 месяцев после начала терапии (точные сроки не определены);

3) С учетом профиля безопасности равулизумаба рекомендуется соблюдение следующего плана обследования и наблюдения за пациентом:

а) Перед назначением равулизумаба:

- Клиническое обследование пациента, включающее исключение признаков активной инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis*, установление наличия вакцинации против *Neisseria meningitidis*, поиск и санация очагов хронической инфекции;
- Неврологическое обследование пациента: полный неврологический осмотр, оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации (РШСИ), по Шкале оценки зрительно-спинальных нарушений (ШЗСН) (англ., Opticospinal Impairment Scale, OSIS);
- Общий (клинический) анализ крови развернутый, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование мочи на хорионический гонадотропин для женщин детородного возраста, общий (клинический) анализ мочи, комплекс исследований при подозрении на инфицирование вирусом иммунодефицита человека, включающий определение антител М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител класса IgM, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови и определение антител к бледной трепонеме (*Treponema*

pallidum) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови, рентгенография легких и внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном;

- МРТ головного мозга с контрастированием не позднее чем за 3 месяца до начала терапии (в связи с наличием сообщений о развитии ПМЛ на фоне терапии другими ППО, как у пациентов с ЗСОНМ, так и по другим показаниям, в том числе ассоциированным с применением ингибиторов С5-компонента системы комплемента) [22-26];
- Вакцинация для профилактики менингококковой инфекции: не позднее чем за 14 дней до начала терапии равулизумабом. Первичная серия вакцинации при применении конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины предусматривает введение 2 доз с интервалом 3 месяца, при этом вторая доза вакцины не влияет на начало терапии равулизумабом. Если доступна вакцина для профилактики менингококковой инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis* серогруппы В, она может одновременно вводиться с вакциной для профилактики менингококковой инфекции серогрупп А, С, W, Y;
- Все пациенты должны быть ревакцинированы для профилактики менингококковой инфекции согласно существующим в РФ стандартам. Если терапию равулизумабом необходимо начать быстрее и нет возможности соблюсти интервал в 14 дней, вакцинация проводится на фоне профилактического приема антибактериальной терапии в течение 14 дней со дня старта терапии равулизумабом. Взрослым пациентам рекомендуются: амоксициллин 2 г в сутки перорально или ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день перорально или рифампицин 450 мг в сутки перорально;
- Вакцинация в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Вакцинации проводятся амбулаторно в прививочном кабинете;
- Информирование пациента о признаках менингококковой инфекции и симптомах, а также действиях, которые следует предпринять, чтобы незамедлительно обратиться за медицинской помощью;
- Предоставление карточки со списком признаков и симптомов менингококковой инфекции [21];

б) На фоне терапии равулизумабом:

- Перед инфузией: измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты сердцебиения, термометрия общая, измерение частоты дыхания;
- введение препарата только способом непрерывного внутривенного введения (внутривенно капельно) длительностью в зависимости от массы тела пациента в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата Ултомирис® [1];
- Нагрузочная доза равулизумаба, вводимая в 1-й день, и поддерживающая доза, вводимая на 15 день и далее 1 раз в 8 недель, зависят от массы тела пациента. Нагрузочная доза: 2400 мг (при массе тела ≥ 40 до <60 кг) или 2700 мг (при массе тела ≥ 60 до <100 кг) или 3000 мг (при массе тела ≥ 100 кг). Поддерживающая доза: 3000 мг (при массе тела ≥ 40 до <60 кг), или 3300 мг (при массе тела ≥ 60 до <100 кг) или 3600 мг (при массе тела ≥ 100 кг);

- Для введения рекомендуется использовать фильтр 0,2 мкм и не следует вводить способом струйного или болюсного внутривенного введения;
- Введение препарата строго по запланированному графику инфузий (в редких случаях допускается отклонение на ± 7 дней от запланированной даты (за исключением первой поддерживающей дозы равулизумаба) с введением последующих доз согласно исходному графику);
- Наблюдение за всеми пациентами на предмет выявления ранних признаков менингококковой инфекции или сепсиса;
- При подозрении на развитие инфекции пациенту необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью для оценки состояния и решения вопроса о начале антибактериальной терапии;
- Проводить общий (клинический) анализ крови развернутый, анализ крови биохимический общетерапевтический, общий (клинический) анализ мочи на 2 неделе, 24 неделе лечения и далее 1 раз в 6 месяцев;
- Во время терапии и в течение последующих 8 месяцев после терапии женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции;
- У беременных женщин применение равулизумаба может быть рассмотрено только после оценки соотношения риск/польза;
- Грудное вскармливание следует прекратить на период лечения равулизумабом и в течение 8 месяцев после лечения;
- МРТ головного мозга с контрастированием 1 раз в 12 месяцев;
- Рентгенография легких и внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном – 1 раз в 6 месяцев.

Литература

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ултомирис® (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 300 мг/3 мл, 1100 мг/11 мл, 300 мг/30 мл). Регистрационное удостоверение ЛП-001862 от 28.02.2023 (переоформлено 28.08.2023) astrazeneca.ru/content/dam/az-ru/;
2. Asavapanumas N, Tradtrantip L, Verkman AS. Targeting the complement system in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Expert Opin Biol Ther.* 2021 Aug;21(8):1073-86. doi: 10.1080/14712598.2021.1884223;
3. Nytrova P, Potlukova E, Kemlink D, et al. Complement activation in patients with neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol.* 2014 Sep 15;274(1-2):185-91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.001;
4. Краснов ВС. Заболевания спектра оптиконевромиелита и система комплемента: вопросы патогенеза и терапевтические возможности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(6):135–141. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-135-141;
5. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):614-25. doi: 10.1056/NEJMoa1900866;
6. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J, et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler J.* 2022;28(3):480-6. doi: 10.1177/13524585211038291;
7. Общая характеристика лекарственного препарата Элизария® ЛП - N°(000140)-(РГ-РУ)-06.08.24, доступ от 11.10.24 <https://www.generium.ru/upload/iblock/771/lel82eer35pt5emsqw45ksttyew91qy6.pdf>;
8. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int.* 2021 Jul;100(1):225-37. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.046;
9. Gurnari C, Nautiyal I, Pagliuca S. Current Opinions on the Clinical Utility of Ravulizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Ther Clin Risk Manag.* 2021 Dec 14; 17:1343-51. doi: 10.2147/TCRM.S273360. eCollection 2021;
10. Ortiz S, Pittock SJ, Berthele A, et al. Immediate and sustained terminal complement inhibition with ravulizumab in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol.* 2024 Jan 31; 15:1332890. doi: 10.3389/fneur.2024.1332890. eCollection 2024;
11. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol.* 2024 Jan;271(1):141-176. doi: 10.1007/s00415-023-11910-z;
12. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol.* 2023 Jun; 93(6):1053-68. doi: 10.1002/ana.26626;
13. Статья Р. Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017;16(1):51-4;
14. Краснов ВС, Бахтиярова КЗ, Евдошенко ЕП и др. Консенсусное мнение по ведению пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита: вопросы терминологии и терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2022;14(6):139-48. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-139-148;

15. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol.* 2013 Jun;12(6):554-62. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70076-0;
16. Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Ann Neurol.* 2021 Jun;89(6):1088-98. doi: 10.1002/ana.26049;
17. Salih NMA, Chirakkara SKP, Shatila AO. First Three NMOSD Case Series Started on IV Ravulizumab in UAE Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2023 Dec; 80:e105256. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105256> (доступно по ссылке: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2211034823007575>);
18. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, et al. Long-term efficacy of satralizumab in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder from SAKuraSky and SAKuraStar. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Dec;10(1): e200071. doi: 10.1212/NXI.0000000000200071;
19. Paul F, Marignier R, Palace J, et al. International Delphi consensus on the Management of AQP4-IgG+ NMOSD: Recommendations for Eculizumab, Inebilizumab, and Satralizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023 May 31;10(4): e200124. doi: 10.1212/NXI.0000000000200124;
20. Clardy SL, Pittock SJ, Aktas O, et al. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther.* 2024 Jun;13(3):535-549. doi: 10.1007/s40120-024-00597-7;
21. Листок-вкладыш - информация для пациента о лекарственном препарате Ултомирис® ЛП-№(001862)-(ПГ-RU) от 28.08.2023, доступен на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>;
22. Flanagan EP, Aksamit AJ, Kumar N, et al. Simultaneous PML-IRIS and myelitis in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Clin Pract.* 2013; 3(5):448-51. doi: 10.1212/CPJ.0b013e3182a78f82;
23. Gómez-Cibeira E, Ivanovic-Barbeito Y, Gutiérrez-Martínez E, et al. Eculizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 2016; 86(4):399-400. doi: 10.1212/WNL.0000000000002312;
24. Giglhuber K, Berthele A. Adverse Events in NMOSD Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 9; 23(8):4154. doi: 10.3390/ijms23084154;
25. Anada M, Tohyama M, Oda Y, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy during Tocilizumab Treatment for Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2020 Aug 15;59(16):2053-2059. doi: 10.2169/internalmedicine.4431-20;
26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тизабри® от 02.05.2023, регистрационное удостоверение № ЛСР-008582/10 от 23.08.2010, доступна на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>.