

Рекомендации по использованию кладрибина в таблетках для патогенетического лечения пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом

Бахтиярова К.З.^{1,2}, Бойко А.Н.^{3,4}, Власов Я.В.⁵, Гончарова З.А.⁶, Давыдовская М.В.^{3,7}, Захарова М.Н.⁸, Малкова Н.А.^{9,10}, Нилов А.И.¹¹, Сиверцева С.А.¹², Спирин Н.Н.¹³, Тотолян Н.А.¹⁴, Хабиров Ф.А.^{15,16}, Шумилина М.В.¹⁷

¹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Республиканский центр рассеянного склероза, Уфа; ²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁴отдел нейробиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁷ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа» Минздрава Московской области, Красногорск; ⁸ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; ⁹ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Областной центр рассеянного склероза, Новосибирск; ¹⁰ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ¹¹ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ¹²Тюменский областной центр рассеянного склероза, АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень; ¹³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ¹⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург; ¹⁵Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ¹⁶ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань; ¹⁷Санкт-Петербургское ГУЗ «Городская клиническая больница № 31», Городской центр рассеянного склероза, Санкт-Петербург

¹Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ²Россия, 450087, Уфа, ул. Достоевского, 132; ³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ⁵Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁶Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; ⁷Россия, 143403, Красногорск, ул. Карбышева, 4А; ⁸Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; ⁹Россия, 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ¹⁰Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ¹¹Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; ¹²Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8, стр. 1; ¹³Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ¹⁴Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ¹⁵Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ¹⁶Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13; ¹⁷Россия, 197110, Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3

В настоящее время особое внимание уделяется своевременному лечению активных форм рассеянного склероза (РС), особенно высокоактивного РС (ВАРС), при котором имеются ≥ 2 обострения и соответствующие признаки активности, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ), независимо от предшествующей терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), или ≥ 1 обострение и соответствующие признаки активности, выявляемые при МРТ, на фоне проводимой терапии другими ПИТРС. Группа неврологов-экспертов из различных клиник России, принимающих активное участие в проведении клинических исследований кладрибина в таблетках при РС, представляет консенсус по практическим аспектам применения кладрибина в таблетках, зарегистрированного на территории России в марте 2020 г. для лечения пациентов с ВАРС. Указаны группы пациентов, которым наиболее показан препарат, обследование перед началом курса терапии, способ применения и дозы, схема мониторинга во время и после курсов лечения. Этот препарат действует по принципу селективной иммунорекогнитуции и может занять важное место в терапии ВАРС.

Ключевые слова: высокоактивный рассеянный склероз; терапия иммунорекогнитуции; кладрибин в таблетках, беременность и роды при рассеянном склерозе.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бахтиярова КЗ, Бойко АН, Власов ЯВ и др. Рекомендации по использованию кладрибина в таблетках для патогенетического лечения пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):93–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-93-99

Recommendations for the use of cladribine tablets for the pathogenetic treatment of patients with highly active multiple sclerosis
**Bakhtiyarova K.Z.^{1,2}, Boyko A.N.^{3,4}, Vlasov Ya.V.⁵, Goncharova Z.A.⁶, Davydovskaya M.V.^{3,7}, Zakharova M.N.⁸, Malkova N.A.^{9,10},
 Nilov A.I.¹¹, Sivertseva S.A.¹², Spirin N.N.¹³, Totolyan N.A.¹⁴, Khabirov F.A.^{15,16}, Shumilina M.V.¹⁷**

¹G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Republican Center for Multiple Sclerosis, Ufa; ²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency, Moscow; ⁵Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; ⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁷Research and Practical Center for Clinical and Economic Analysis, Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk; ⁸Research Center of Neurology, Moscow; ⁹Regional Center for Multiple Sclerosis, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; ¹⁰Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ¹¹V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ¹²AO «Neftyanik» Primary Healthcare Unit, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen; ¹³Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ¹⁴Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; ¹⁵Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁶Republican Clinical Neurological Center, Kazan; ¹⁷City Clinical Hospital Thirty-One, City Center for Multiple Sclerosis, Saint Petersburg
¹³, Lenin St., Ufa 450008, Russia; ²132, Dostoevsky St., Ufa 450087, Russia; ³1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁴1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ⁵89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia; ⁶29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁷4A, Karbyshev St., Krasnogorsk 143403, Russia; ⁸80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; ⁹130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia; ¹⁰52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ¹¹159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ¹²8, Yuri Semovskikh St., Build. 1, Tyumen 625000, Russia; ¹³5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ¹⁴6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; ¹⁵36, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ¹⁶13, Vatutin St., Kazan 420021, Russia; ¹⁷3, Dynamo Prospect, Saint Petersburg 197110, Russia

Currently, special attention is paid to timely treatment for active forms of multiple sclerosis (MS), especially for highly active MS (HAMS), in which there are ≥ 2 exacerbations and corresponding activity signs that are detected by magnetic resonance imaging (MRI) regardless of previous therapy with MS-modifying drugs (MSMDs) or there is ≥ 1 exacerbation and corresponding activity signs revealed by MRI during therapy with other MSMDs. A group of expert neurologists from various clinics in Russia, who actively participate in the clinical trials of cladribine tablets in MS, presents a consensus on the practical aspects of using the tablets of cladribine registered in Russia in March 2020 for the treatment of patients with HAMS. The paper mentions the groups of patients in whom the drug, an examination before starting a therapy cycle, routes of administration, and dose, and a monitoring scheme during and after treatment cycles are indicated. This drug acts on the principle of selective immunoreconstitution and may occupy an important place in the treatment of HAMS.

Keywords: highly active multiple sclerosis; immunoreconstitution therapy; cladribine tablets; pregnancy and childbirth in multiple sclerosis.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Bakhtiyarova KZ, Boyko AN, Vlasov YaV, et al. Recommendations for the use of cladribine tablets for the pathogenetic treatment of patients with highly active multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(3):93–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-93-99

С момента появления первых препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), прошло уже более 20 лет, и за это время подходы к терапии значительно изменились. Разнообразие доступных ПИТРС позволяет более селективно подходить к выбору терапии, учитывая активность заболевания, соотношение польза/риск препаратов, а также индивидуальные особенности пациента. Одна из групп пациентов с рассеянным склерозом (РС), требующих особого внимания, это пациенты с высокоактивной формой заболевания, характеризующейся более высокой частотой обострений и более ранней инвалидизацией [1]. По данным исследователей, до 15% пациентов имеют высокую активность заболевания уже при установлении первичного диагноза [1]. При этом, как известно, РС наиболее часто поражает женщин репродуктивного возраста [2]. В лечении таких пациентов существует ряд нерешенных проблем: а) отсроченное начало терапии высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС) высокоэффективными ПИТРС; б) повышенный риск инфекций и других осложнений, обусловленных хронической иммуносупрессией, характерной для многих высокоэффективных ПИТРС; в) планируемая беременность, часто являющаяся ключевым аспектом при

выборе ПИТРС у пациенток детородного возраста; г) высокая нагрузка на пациента и врача, связанная с терапией и мониторингом. Решению этих проблем могут способствовать новые методы терапии, одним из которых является кладрибин в таблетках.

Настоящая статья – результат совместной работы авторов, специалистов в области РС, принимающих активное участие в проведении клинических исследований кладрибина в таблетках при РС. Статья представляет собой консенсус по практическим аспектам применения кладрибина в таблетках, зарегистрированного на территории Российской Федерации в марте 2020 г. для лечения пациентов с ВАРС [3, 4].

Механизм действия

Кладрибин является аналогом аденозина, устойчивым к действию фермента аденозиндеамины, что увеличивает время его нахождения в клетке и способствует терапевтическому эффекту – апоптозу клеток. Кладрибин – пролекарство, которое активируется в клетках с постоянным высоким уровнем дезоксицитидинкиназы (deoxycytidine kinase, DCK) и относительно низким уровнем 5'-нук-

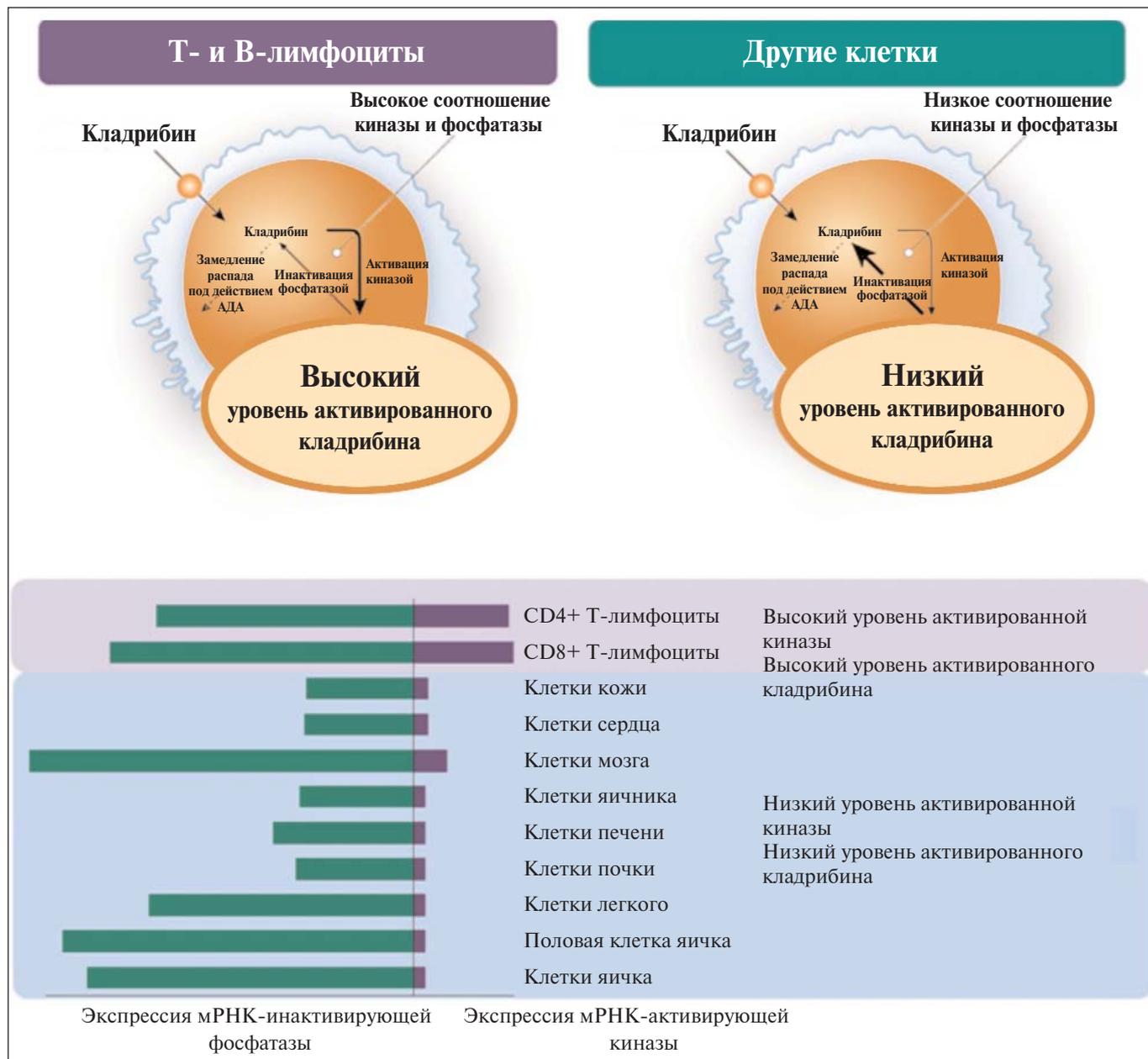


Рис. 1. Накопление активированного кладрибина характерно для клеток с постоянным высоким уровнем DCK и относительно низким уровнем 5'-NTase (адаптировано из [7]). АДА – аденозиндезаминаза

леотидазы (5'-nukleotidase, 5'-NTase) [5]. Такими клетками преимущественно являются лимфоциты, а в результате более низкого соотношения DCK и 5'-NTase другие клетки, развивающиеся из костного мозга, меньше подвержены воздействию кладрибина. Оказывая прямое и не прямое влияние на синтез ДНК и функцию митохондрий, кладрибин вызывает апоптоз клетки. В делящихся клетках кладрибин препятствует синтезу ДНК путем ингибирования рибонуклеотидредуктазы и избирательной конкуренции с дезоксиаденозинтрифосфатом за включение в ДНК посредством ДНК-полимераз. В покоящихся клетках под действием кладрибина происходят одноцепочечные разрывы ДНК, быстрое потребление никотинамидадениндинуклеотида, истощение АТФ и гибель клеток [4]. Механизм, с помощью которого реализуются терапевтические

эффекты кладрибина при РС, полностью не выяснен, однако считается, что его преимущественное влияние на Т- и В-лимфоциты прерывает каскад событий в иммунной системе, имеющих центральное значение для развития РС, при этом клетки системы врожденного иммунного ответа и негемопоэтические типы клеток в меньшей степени подвержены воздействию кладрибина, чем клетки системы приобретенного иммунного ответа (рис. 1). Кладрибин в таблетках – единственный пероральный препарат группы селективной иммунокоррекции. Препараты этой группы вызывают радикальные изменения в качественном и количественном составе лимфоцитов во время и после лечения, а также, возможно, реиндукцию аутоиммунитета к антигенам миелина, что объясняет долгосрочные положительные эффекты в отношении активности заболевания [6].

Клиническая эффективность

Высокая эффективность монотерапии кладрибином в таблетках у пациентов с ремиттирующим РС была продемонстрирована в двух рандомизированных клинических исследованиях III фазы – CLARITY и CLARITY Extension [8, 9]. В исследование CLARITY было включено 1326 пациентов, рандомизированных на три равные группы – две группы активного лечения кладрибином в разных кумулятивных дозах (3,5 и 5,25 мг/кг) и группа плацебо. По истечении 96 нед в группе кладрибина 3,5 мг/кг среднегодовая частота обострений снизилась на 57,6% по сравнению с таковой в группе плацебо ($p < 0,001$), к концу исследования у 79,7% пациентов в группе кладрибина 3,5 мг/кг и у 60,9% в группе плацебо отсутствовали обострения ($p < 0,001$). У пациентов, принимавших кладрибин, риск нарастания инвалидизации, подтвержденного через 3 мес, был ниже, чем в группе плацебо (отношение шансов, ОШ для группы 3,5 мг/кг 0,67; 95% ДИ 0,48–0,93; $p = 0,02$; и ОШ для группы 5,25 мг/кг 0,69; 95% ДИ 0,49–0,96; $p = 0,03$), также при магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечено значительное уменьшение числа очагов ($p < 0,001$ для всех сравнений) [8].

В двухлетнем исследовании CLARITY Extension, пациенты, принимавшие плацебо в CLARITY, получали кладрибин в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг, а пациенты, леченные кладрибином, были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы кладрибина и плацебо соответственно. Эффективность лечения кладрибином в CLARITY сохранялась у пациентов, принимавших плацебо в течение 96 нед в CLARITY Extension. 75% пациентов, принимавших кладрибин в дозе 3,5 мг/кг в исследовании CLARITY и плацебо в исследовании CLARITY Extension, не имели обострений [9].

При последующем post hoc-анализе выяснено, что кладрибин в таблетках оказался более эффективным у подгруппы пациентов с высокой активностью заболевания по параметрам подтвержденного через 6 мес риска нарастания инвалидизации, а также среднегодовой частоте обострений [10].

Безопасность

По данным исследований CLARITY и CLARITY Extension, частота нежелательных явлений (НЯ) в группе пациентов, принимавших кладрибин, была схожей с таковой в группе плацебо [9]. Безопасность кладрибина в таблетках дополнительно оценена в крупном регистре безопасности PREMIERE, собиравшем данные о пациентах ($n = 1976$, 8650 пациенто-лет), получавших кладрибин в клинических исследованиях, на протяжении более 10 лет [11]. Как показали результаты этого исследования, в группе пациентов, принимавших кладрибин, чаще отмечалась лимфопения (7,94 события на 100 пациенто-лет в группе кладрибина и 1,06 в группе плацебо), также выявлено повышение частоты возникновения инфекции *Herpes zoster* (0,83 события на 100 пациенто-лет в группе кладрибина и 0,20 в группе плацебо), при этом системных или диссеминированных случаев не отмечено.

Лечение кладрибином селективно и кратковременно снижает количество циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, что является отражением механизма действия препарата и одной из составляющих его эффективности. Восстановление количества лимфоцитов происходит вскоре после окон-

чания приема кладрибина. По данным исследований, медиана абсолютного числа лимфоцитов возвращалась к нормальным значениям, а количество CD19+ В-клеток – к нижней границе нормы через 30 нед после приема последней дозы препарата во 2-й год лечения. Медиана количества CD4+ Т-клеток восстанавливалась до нижней границы нормы через 43 нед после приема последней дозы, а медиана CD8+ Т-клеток никогда не опускалась ниже нормы [12]. Большинство случаев лимфопении в клинических исследованиях имели легкую или среднюю степень выраженности, тяжелая лимфопения наблюдалась менее чем у 1% пациентов [9]. Также не отмечено увеличения частоты возникновения злокачественных новообразований в группе кладрибина по сравнению с плацебо [11]. Ни одного случая прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) на фоне приема кладрибина в таблетках на сегодняшний день не выявлено. По данным проведенного в 2019 г. анализа, кладрибин в таблетках обладает наиболее предпочтительным соотношением польза/риск среди других ПИТРС у пациентов с высокой активностью заболевания [13].

Рекомендации по применению

В Российской Федерации кладрибин в таблетках показан для лечения взрослых пациентов с ВАРС, подтвержденным данными клинического обследования и МРТ: а) для пациентов с 1 обострением в течение предшествующего года и ≥ 1 T1Gd+ очагом или ≥ 9 T2 очагами на МРТ на фоне проводимой терапии другими ПИТРС либо б) пациентам с ≥ 2 обострениями в течение предшествующего года независимо от того, проводилась терапия ПИТРС или нет [4].

Коллектив авторов рекомендует применение кладрибина в таблетках у следующих групп пациентов:

- у пациентов с ВАРС при переключении с ПИТРС 1-й линии (по соображениям эффективности);
- у пациентов с ВАРС при переключении с ПИТРС 2-й линии (по соображениям эффективности);
- у пациентов с ВАРС для стартовой терапии, особенно при наличии неблагоприятных прогностических факторов;
- у пациенток с ВАРС, планирующих беременность в среднесрочной перспективе (через 2–3 года);
- у пациентов с ВАРС, ведущих активный образ жизни, или с низкой приверженностью другой терапии;
- у пациентов с ВАРС, у которых требуется смена терапии из-за риска НЯ (по соображениям безопасности).

Согласно инструкции по медицинскому применению [4], терапия кладрибином в таблетках противопоказана в следующих случаях:

- пациентам с повышенной чувствительностью к кладрибину или другим компонентам препарата либо непереносимостью фруктозы;
- пациентам с обострением хронической инфекции (туберкулез, гепатит), а также пациентам с ВИЧ-инфекцией;
- пациентам с вероятным иммунодефицитом, в том числе получающим иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию;
- пациентам со средней и тяжелой степенью почечной или печеночной недостаточности;
- пациентам, одновременно получающим интерферон бета;
- беременным, а также женщинам в период грудного вскармливания;

Месяц	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год
1 – неделя 1	4–5 дней	4–5 дней		
2 – неделя 1	4–5 дней	4–5 дней		
3				
4				
5				
6				
7	Без приема препарата	Без приема препарата	Без приема препарата	Без приема препарата
8				
9				
10				
11				
12				

Рис. 2. Схема приема кладрибина в таблетках

- пациентам, получающим вакцинацию живыми, в том числе аттенуированными вакцинами. Вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами, противопоказана во время лечения и до тех пор, пока число лейкоцитов не вернется к нормальному значению. Не рекомендуется начинать терапию кладрибином в таблетках ранее чем через 4 нед после вакцинации живыми вакцинами, в том числе аттенуированными;

- детям до 18 лет (недостаточно клинических данных).

Кладрибин в таблетках с осторожностью следует назначать лицам пожилого возраста (старше 65 лет) из-за недостаточности клинических данных и с учетом большей вероятности сопутствующих хронических заболеваний и других применяемых препаратов. Также следует соблюдать осторожность при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами, индукторами транспортных белков BCRP и P-гликопротеина. Кладрибин в таблетках не рекомендован пациентам с РС, имеющим активные злокачественные новообразования.

Обследование перед началом терапии

Перед началом лечения кладрибином в таблетках следует провести:

- клиническое обследование, включающее подробный сбор анамнеза как заболевания, так и предшествующей иммуномодулирующей или иммуносупрессивной терапии;
- полный неврологический осмотр с определением балла по Expanded Disability Status Scale (EDSS);
- информирование пациента о характере предстоящей терапии, возможных побочных реакциях, сведениях, содер-

жащихся в инструкции по применению препарата;

- развернутый общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой (абсолютное число лимфоцитов должно быть в норме перед началом 1-го года терапии);

- скрининг на латентные инфекции (туберкулез, ВИЧ, гепатит В и С) и злокачественные новообразования;

- вакцинацию против вируса ветряной оспы у серонегативных пациентов до начала терапии кладрибином в таблетках (лечение в таком случае должно начинаться через 4–6 нед после вакцинации);

- тест на беременность женщинам репродуктивного возраста;

- исходную МРТ головного мозга не позднее чем за 3 мес до начала терапии.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая кумулятивная доза кладрибина составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет. Кладрибин в таблетках назначается двумя короткими курсами в год в первые 2 года лечения с последующим периодом без приема препарата на 3-й и 4-й год (рис. 2). Годовой курс терапии состоит из 2 нед лечения: 1 нед в начале 1-го месяца и 1 нед в начале 2-го месяца соответствующего года лечения. Каждая неделя лечения состоит из 4 или 5 дней, в течение которых препарат принимают 1 раз в день в дозе 10 или 20 мг (1 или 2 таблетки) в зависимости от массы тела пациента (рис. 3).

Пациентам следует соблюдать промежуток минимум в 3 ч между приемом кладрибина в таблетках и других пероральных препаратов, а 20 мг (2 таблетки) принимать как одну дозу. В случае пропуска дозы таблетку нужно принять в тот же день, удваивать дозу не рекомендуется, а количество дней на этой неделе лечения можно продлить.

Наблюдение во время терапии

Указанные выше рекомендации по скринингу целесообразно выполнять перед началом как 1-го, так и 2-го года терапии (за исключением МРТ). Во время терапии кладрибином в таблетках проводят развернутый общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой через 2 и 6 мес после начала терапии в 1-й и 2-й год лечения. Если число лимфоцитов составляет $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, то активный контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. Если число лимфоцитов составляет $<0,2 \cdot 10^9/\text{л}$, то целесообразно рассмотреть вопрос о профилактическом назначении противогерпетической терапии на период сохранения лимфопении IV степени.

Применение у женщин репродуктивного возраста

В клинических исследованиях кладрибина в таблетках признаков тератогенности или мутагенности при анализе исходов беременности не

Масса тела, кг	1-й год лечения		2-й год лечения		Всего таблеток за 2 года
	1-я неделя	2-я неделя	1-я неделя	2-я неделя	
40–50	●●●●	●●●●	●●●●	●●●●	16
50–60	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	20
60–70	●●●●●●	●●●●●●	●●●●●●	●●●●●●	24
70–80	●●●●●●●	●●●●●●●	●●●●●●●	●●●●●●●	28
80–90	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●●●●●●	30
90–100	●●●●●●●●●	●●●●●●●●●	●●●●●●●●●	●●●●●●●●●	34
100–110	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	38
≥100	●●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●●	40

Рис. 3. Расчет количества таблеток кладрибина в зависимости от массы тела пациента на два курса лечения

выявлено [14]. Тем не менее, как упоминалось ранее, женщинам детородного возраста рекомендуется пройти тест на беременность перед началом 1-го и 2-го года терапии. Перед началом терапии женщины и мужчины должны быть предупреждены о возможном серьезном влиянии препарата на плод, а также о необходимости использовать эффективную контрацепцию во время лечения кладрибином в таблетках и еще как минимум 6 мес после приема последней дозы. Женщинам, использующим в качестве контрацепции системные гормональные препараты, необходимо добавить барьерный метод контрацепции во время лечения и в течение как минимум 4 нед после приема последней дозы в 1-й и 2-й год. Если женщина забеременела во время терапии, лечение кладрибином в таблетках следует прекратить.

Заключение

Таким образом, кладрибин в таблетках является новым высокоэффективным препаратом для патогенетического лечения ВАРС с хорошо изученным профилем безопасности и наиболее благоприятным соотношением польза/риск среди всех современных ПИТРС. Терапия кладрибином в таблетках у пациентов с ВАРС: а) поможет снизить риск, ассоциированный с хронической иммуносупрессией, наблюдаемой при использовании других ПИТРС; б) у пациенток, которые хотели бы в среднесрочной перспективе иметь детей, появится «окно» для запланированной беременности; в) благодаря удобной схеме мониторинга и схеме приема снизится нагрузка на врача и пациента, что позволит повысить приверженность терапии РС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Diaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:215-24. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.039. Epub 2019 Jan 24
- Coyle PK, Oh J, Magyari M, et al. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jul;32:54-63. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.003. Epub 2019 Apr 5.
- Регистрационное удостоверение лекарственного препарата Мавенклад (кладрибин) ЛП-006137 от 10.03.2020. [Registration certificate of the medicinal product Mavenclad (cladribine) LP-006137 from 10.03.2020].
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мавенклад (кладрибин). [Instructions for medical use of the drug Mavenclad (cladribine).] https://medi.ru/instrukciya/mavencklad_16806/
- Kawasaki H, Carrera CJ, Piro LD, et al. Relationship of deoxycytidine kinase and cytoplasmic 5'-nucleotidase to the chemotherapeutic efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood*. 1993 Feb 1;81(3):597-601.
- Karussis D, Petrou P. Immune reconstitution therapy (IRT) in multiple sclerosis: the rationale. *Immunol Res*. 2018 Dec;66(6):642-48. doi: 10.1007/s12026-018-9032-5.
- Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):874-87. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416-26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533. Epub 2010 Jan 20.
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-1604. doi: 10.1177/1352458517727603. Epub 2017 Sep 5.
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2019 May;25(6):819-27. doi: 10.1177/1352458518771875. Epub 2018 May 2.
- Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:157-67. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.021. Epub 2018 Nov 20.
- Comi G, Cook S, Giovannoni G, et al. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:168-74. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.038. Epub 2019 Jan 24.
- Vermersch P, Martinelli V, Pflieger C, et al. Benefit-risk assessment of cladribine using multi-criteria decision analysis (MCDA) for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2019 Feb;41(2):249-60.e18. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.12.015.
- Giovannoni G, Galazka A, Schick R, et al. Pregnancy outcomes during the clinical development programme of cladribine in multiple sclerosis (MS): an integrated analysis of safety for all exposed patients. 2020 May 23. doi: 10.1007/s40264-020-00948-x. Online ahead of print.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.04.2020/10.05.2020/17.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией LLC Merck. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by LLC Merck. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бахтиярова К.З. <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>
Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
Власов Я.В. <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>
Гончарова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>
Давыдовская М.В. <https://orcid.org/0000-0001-8495-8758>
Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>
Малкова Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-1255-8525>
Нилов А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4489-3800>
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
Спирин Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>
Тоголян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>
Хабилов Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>
Шумилина М.В. <https://orcid.org/0000-0002-4869-9960>