

# Рекомендации по переключению пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на кладрибин в таблетках

Тотолян Н.А.<sup>1</sup>, Алифирова В.М.<sup>2</sup>, Бахтиярова К.З.<sup>3,4</sup>, Бойко А.Н.<sup>5,6</sup>, Власов Я.В.<sup>7</sup>,  
Гончарова З.А.<sup>8</sup>, Захарова М.Н.<sup>9</sup>, Касаткин Д.С.<sup>10</sup>, Котов С.В.<sup>11</sup>, Нилов А.И.<sup>12</sup>,  
Сиверцева С.А.<sup>13</sup>, Соколова А.А.<sup>14,15</sup>, Спиринов Н.Н.<sup>10</sup>, Хабиров Ф.А.<sup>16,17</sup>, Парадника Д.<sup>18</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; <sup>3</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Республиканский центр рассеянного склероза, Уфа; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>6</sup>отдел нейробиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва; <sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; <sup>9</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва; <sup>10</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; <sup>11</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; <sup>12</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; <sup>13</sup>Тюменский областной центр рассеянного склероза, АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень; <sup>14</sup>БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск; <sup>15</sup>БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск; <sup>16</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; <sup>17</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический неврологический центр», Казань; <sup>18</sup>ООО «Мерк», Москва  
<sup>1</sup>Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; <sup>2</sup>Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; <sup>3</sup>Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; <sup>4</sup>Россия, 450087, Уфа, ул. Достоевского, 132; <sup>5</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; <sup>6</sup>Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; <sup>7</sup>Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; <sup>8</sup>Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; <sup>9</sup>Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80; <sup>10</sup>Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; <sup>11</sup>Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; <sup>12</sup>Россия, 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159; <sup>13</sup>Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8, стр. 1; <sup>14</sup>Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; <sup>15</sup>Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40; <sup>16</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; <sup>17</sup>Россия, 420021, Казань, ул. Ватутина, 13; <sup>18</sup>Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, 35

Необходимость оптимального лечения активных форм рассеянного склероза (РС), особенно высокоактивного РС (ВАРС), ставит перед специалистами ряд сложных вопросов, включая не только выбор высокоэффективного препарата, изменяющего течение РС (ПИТРС), но и условия своевременного и безопасного переключения с других ПИТРС. Группа неврологов-экспертов из различных клиник России представляет консенсус по практическим аспектам переключения пациентов с ВАРС с других ПИТРС на кладрибин в таблетках, зарегистрированный на территории России в марте 2020 г. Обсуждаются вопросы показаний к смене терапии, приводятся показания, противопоказания и условия начала терапии кладрибином. Подробно освещены процедура и результаты консенсуса экспертов, на основе которых разработаны рекомендации по переключению на кладрибин в таблетках с каждого из ПИТРС, зарегистрированных в России для лечения РС.

**Ключевые слова:** высокоактивный рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; кладрибин в таблетках.

**Контакты:** Наталья Агафоновна Тотолян; [ntotolyan@mail.ru](mailto:ntotolyan@mail.ru)

**Для ссылки:** Тотолян НА, Алифирова ВМ, Бахтиярова КЗ и др. Рекомендации по переключению пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на кладрибин в таблетках. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):138–145. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-138-145

**Recommendations for switching patients with highly active multiple sclerosis from other disease modifying drugs for multiple sclerosis to cladribine tablets**

**Totolyan N.A.<sup>1</sup>, Alifirova V.M.<sup>2</sup>, Bakhtiyarova K.Z.<sup>3,4</sup>, Boyko A.N.<sup>5,6</sup>, Vlasov Ya.V.<sup>7</sup>, Goncharova Z.A.<sup>8</sup>, Zakharova M.N.<sup>9</sup>, Kasatkin D.S.<sup>10</sup>, Kotov S.V.<sup>11</sup>, Nilov A.I.<sup>12</sup>, Sivertseva S.A.<sup>13</sup>, Sokolova A.A.<sup>14,15</sup>, Spirin N.N.<sup>10</sup>, Khabirov F.A.<sup>16,17</sup>, Paradnika D.<sup>18</sup>**

<sup>1</sup>Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; <sup>2</sup>Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; <sup>3</sup>G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Republican Center for Multiple Sclerosis, Ufa; <sup>4</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; <sup>5</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>6</sup>Department of Neuroimmunology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow; <sup>7</sup>Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; <sup>8</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; <sup>9</sup>Research Center of Neurology, Moscow; <sup>10</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; <sup>11</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; <sup>12</sup>V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; <sup>13</sup>АО «Neftyunik» Primary Healthcare Unit, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen; <sup>14</sup>Khanty-Mansi State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra; <sup>15</sup>District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra; <sup>16</sup>Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; <sup>17</sup>Republican Clinical Neurology Center, Kazan; <sup>18</sup>ООО «Merk», Moscow  
<sup>1</sup>6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia; <sup>2</sup>2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia; <sup>3</sup>3, Lenin St., Ufa 450008, Russia; <sup>4</sup>132, Dostoevsky St., Ufa 450087, Russia; <sup>5</sup>1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; <sup>6</sup>1, Ostrovityanov St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; <sup>7</sup>89, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia; <sup>8</sup>29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia; <sup>9</sup>80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia; <sup>10</sup>5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; <sup>11</sup>61/2, Shchepkin St., Moscow 129110, Russia; <sup>12</sup>159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; <sup>13</sup>8, Yuri Semovskikh St., Build. 1, Tyumen 625000, Russia; <sup>14</sup>40, Mir St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia; <sup>15</sup>40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia; <sup>16</sup>36, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; <sup>17</sup>13, Vatutin St., Kazan 420021, Russia; <sup>18</sup>35, Valovaya St., Moscow 115054, Russia

The need for optimal treatment of the active forms of multiple sclerosis (MS), especially highly active MS (HAMS), poses a number of difficult problems for specialists, including not only the choice of a highly effective disease-modifying drug for MS (DMDMS), but also conditions for the timely and safe switching from other DMDMS. A group of expert neurologists from various clinics in Russia presents a consensus on the practical aspects of switching patients with HAMS from other DMDMS to cladribine tablets, which has been registered in Russia in March 2020. The paper discusses indications for changing therapy and gives indications, contraindications, and conditions for initiating cladribine therapy. It details the procedure and results of the expert consensus, on the basis of which the recommendations have been developed to switch to cladribine tablets from each of the DMDMS registered in Russia for the treatment of MS.

**Keywords:** highly active multiple sclerosis; disease-modifying drugs for multiple sclerosis; cladribine tablets.

**Contact:** Natalia Agafonovna Totolyan; [ntotolyan@mail.ru](mailto:ntotolyan@mail.ru)

**For reference:** Totolyan NA, Alifirova VM, Bakhtiyarova KZ, et al. Recommendations for switching patients with highly active multiple sclerosis from other disease-modifying drugs for multiple sclerosis to cladribine tablets. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(5):138–145. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-138-145

**Вопросы смены терапии при рассеянном склерозе**

Рассеянный склероз (РС) — хроническое иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы, которое диагностируется в молодом возрасте и сопровождает пациента в течение всей жизни [1]. Несмотря на большое число разработанных в последние десятилетия препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), заболевание во многих случаях не удается полностью контролировать. Основной целью долговременной терапии РС является предупреждение прогрессирования болезни и нарастания инвалидизации [2].

Учитывая хронический характер РС, для достижения оптимального контроля над заболеванием может потребоваться смена терапии ПИТРС, причем неоднократная. Переключение пациента с одного препарата на другой стало рутинной практикой [3]. Современные ПИТРС различаются по механизмам действия на иммунную систему, степени влияния на активность процесса, профилю безопасности, соотношению пользы и рисков, способам дозирования и требованиям к мониторингу. Все эти аспекты, наряду с индивидуальными особенностями пациента, такими как

демографические характеристики, активность РС, статус по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), сопутствующая патология, а также образ жизни и вопросы планирования семьи, следует учитывать при назначении терапии.

Самой частой формой заболевания (более 80% случаев) является ремиттирующий РС (РРС) с чередованием клинических обострений и ремиссий [4]. Внутри этой группы выделяют прогностически более неблагоприятный высокоактивный РС (ВАРС), доля которого составляет при первичной постановке диагноза от 4 до 15% [2]. Для ВАРС характерны высокая частота обострений и ускоренное накопление неврологического и когнитивного дефицита, приводящее к быстрой инвалидизации [2, 4].

Современные высокоэффективные ПИТРС, действие которых часто основано на хронической иммуносупрессии и может быть сопряжено с нежелательными нарушениями иммунного надзора, в большинстве случаев принято назначать в качестве терапии второй линии, при неэффективности базовой терапии. Но в отношении пациентов с ВАРС возможно и целесообразно использование высокоэффективных ПИТРС как терапии первой линии,

а также обосновано максимально быстрое переключение на более эффективный ПИТРС при отсутствии ответа или субоптимальном ответе на терапию первой линии [5]. В настоящее время нет единых критериев субоптимального ответа и рекомендаций по смене терапии. В публикации 2020 г. эксперты Канадской рабочей группы по изучению РС (Canadian Multiple Sclerosis Working Group) выделяют ряд «более значимых» клинических и МРТ-параметров при мониторинге терапии, наличие любого из которых рассматривается как показание к смене препарата (табл. 1) [5].

Российская клиническая практика также опирается на критерии неэффективности терапии ПИТРС, опубликованные в 2014 и 2018 гг., в которых учтены категории как субоптимального ответа, так и отсутствия ответа на проводимую терапию (табл. 2) [6, 7]. Три группы параметров – обострения РС, нарастание неврологического дефицита (EDSS) и показатели МРТ – учитываются в совокупности.

Следует подчеркнуть, что в подгруппе пациентов с ВАРС смена терапии должна происходить насколько возможно быстро при максимальном соблюдении условий безопасности. Помимо субоптимального ответа на терапию, существуют и другие причины, приводящие к необходимости рассматривать вопрос о переключении пациента на другой препарат. К ним относятся вопросы безопасности и переносимости терапии, приверженность терапии (особенно при необходимости постоянного приема препаратов), образ жизни пациента,

а также планирование беременности. При смене терапии рекомендуется принимать во внимание иммуносупрессию как следствие терапии ПИТРС, с дополнительными рисками в отношении иммунной системы, необходимость соблюдения периода отмывки, вероятность ребаунд-эффекта, а также риск возникновения инфекций, включая оппортунистические.

В настоящей статье представлены рекомендации по переключению пациентов с других ПИТРС на кладрибин в таблетках – новый препарат, представляющий собой сред-

Таблица 1. *Рекомендуемые критерии смены терапии при РРС: смена препарата показана при наличии любого из «более значимых» параметров [5]*

Параметры, оцениваемые при смене терапии	«Менее значимые» параметры	«Более значимые» параметры
Частота обострений	Одно обострение в течение первых 2 лет терапии	Два и более обострений в течение первых 2 лет терапии
Тяжесть обострений	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Легкая</li> <li>• Без функциональных нарушений (работа, учеба, повседневная активность)</li> <li>• Без вовлечения моторных функций/мозжечка/ствола/сфинктеров</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Умеренная или тяжелая</li> <li>• Функциональные нарушения</li> <li>• Вовлечение моторных функций/мозжечка/ствола/сфинктеров</li> </ul>
Восстановление функций после обострения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Полное восстановление через 6 мес</li> <li>• Без функциональных нарушений</li> <li>• Нарастание EDSS ≤1 балла через 6 мес</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неполное восстановление через 6 мес</li> <li>• Функциональные нарушения</li> <li>• Нарастание EDSS &gt;1 балла через 6 мес*</li> </ul>
МРТ	Один новый очаг	Три и более новых очагов на фоне терапии**

*Примечания.* \*Нарастание >1,5 балла, если исходная EDSS = 0; любое нарастание EDSS при исходном значении EDSS >5,5 расцениваются как «более значимый» параметр; \*\*наличие более чем одного очага в спинном мозге расценивается как «более значимый» параметр.

Таблица 2. *Критерии неэффективности терапии ПИТРС при наблюдении в течение 1 года [6]*

Оценка ответа на терапию	Частота обострений за год наблюдения	Нарастание неврологического дефицита за год наблюдения	Показатели МРТ	План действий
Отсутствие ответа	Как минимум одно умеренное или тяжелое обострение	Нарастание на 1–2 балла по шкале EDSS	≥1 Gd+ очагов на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличившихся очагов на T2-ВИ	Переключение на ПИТРС второй линии
	Два и более умеренных или тяжелых обострений	Нет	≥1 Gd+ очагов на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличившихся очагов на T2-ВИ	
	Два и более умеренных или тяжелых обострений	Нарастание на 1–2 балла по шкале EDSS	Без динамики	
Субоптимальный ответ	Одно умеренное или тяжелое обострение	Нет	≥1 Gd+ очагов на T1-ВИ и/или ≥2 новых или увеличившихся очагов на T2-ВИ	Оценка через 6 мес, при субоптимальном ответе через 6 мес – переключение на ПИТРС второй линии
	Одно легкое обострение	Нарастание на 2 балла по шкале EDSS (или нарастание на 1 балл за 6 мес)	Нет изменений или только нарастание атрофии мозга	
	Два умеренных обострения	Нет	Нет изменений	

*Примечание.* ВИ – взвешенные изображения; Gd+ – накапливающие гадолиний очаги на T1-ВИ.

ство селективной терапии иммунорекогнитуции, зарегистрированный на территории Российской Федерации в марте 2020 г. для лечения пациентов с ВАРС.

## Кладрибин в таблетках – показания и условия назначения препарата

Кладрибин – нуклеозидный аналог 2'-дезоксиаденозина, активируется преимущественно в лимфоцитах. Клетки врожденного иммунного ответа в меньшей степени подвержены воздействию кладрибина, чем клетки, обеспечивающие адаптивный иммунный ответ, из-за разных уровней экспрессии дезоксицитидинкиназы и 5'-нуклеотидазы, что определяет различия в чувствительности клеток иммунной системы к кладрибину [8].

Эффективность терапии кладрибином в таблетках при РС продемонстрирована в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях CLARITY [9] и CLARITY Extension [10]. Препарат подтвердил высокую эффективность в отношении основных параметров – снижения частоты обострений РС, риска прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS и МРТ-показателей активности болезни. Ретроспективный анализ данных показал, что кладрибин в таблетках демонстрирует более высокую эффективность у пациентов с высокой активностью заболевания [11].

Профиль безопасности кладрибина в таблетках, по данным вышеупомянутых исследований, был сравнительно благоприятным. Частота нежелательных явлений (НЯ) в группе пациентов, принимавших кладрибин, была сходной с таковой в группе плацебо, за исключением лимфопении [9]. Лимфопения – ожидаемое НЯ, связанное с механизмом действия препарата.

Кладрибин в таблетках (Мавенклад®) одобрен для лечения РС более чем в 75 странах, включая страны Европейского союза, Канаду, Австралию (2017) и США (2019). В международной практике кладрибин в таблетках используется как средство терапии первой и второй линии для пациентов с ВАРС. Опыт Норвегии показывает, что 26% пациентов, получающих кладрибин в таблетках, ранее не получали других ПИТРС, т. е. кладрибин назначен в качестве первой линии терапии, при этом у пациентов отмечаются хорошая переносимость и высокая эффективность лечения [12].

В Российской Федерации кладрибин в таблетках (Мавенклад®) **показан** для лечения взрослых пациентов с ВАРС, подтвержденным данными клинических и радиологических исследований [13], а именно:

- 1) пациентам с одним обострением в течение предшествующего года и по крайней мере одним накапливающим контрастное вещество (Gd+) очагом или девятью и более выявляемыми на Т2-ВИ очагами на фоне проводимой терапии другим ПИТРС;
- 2) пациентам с двумя или более обострениями в течение предшествующего года, независимо от того, проводилась терапия ПИТРС или нет.

**Клинические ситуации, когда кладрибин в таблетках рекомендован и может быть одним из препаратов выбора**, следующие [14]:

- при переключении с ПИТРС первой линии у пациентов с ВАРС (по соображениям эффективности);
- при переключении с ПИТРС второй линии у пациентов с ВАРС (по соображениям эффективности);

- при старте терапии ВАРС, особенно у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами;
- пациенткам с ВАРС, планирующим беременность в среднесрочной перспективе (через 2–3 года);
- пациентам с ВАРС, ведущим активный образ жизни или с низкой приверженностью терапии;
- пациентам с ВАРС, требующим смены терапии из-за риска НЯ (по соображениям безопасности).

**Противопоказания и условия начала терапии** кладрибином в таблетках изложены в табл. 3, а также в инструкции по медицинскому применению [13].

## Гематологические критерии начала и продолжения терапии кладрибином в таблетках:

- число лимфоцитов должно быть в пределах нормы перед началом 1-го года лечения и  $\geq 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$  перед началом 2-го года лечения;
- рекомендуется проводить развернутый общий клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой через 2 и 6 мес от начала терапии в 1-й и 2-й год лечения;
- при необходимости второй годовой курс можно отложить до 6 мес с целью восстановления числа лимфоцитов. Если восстановление занимает свыше 6 мес, продолжение терапии не проводят [13].

## Перевод пациентов с других ПИТРС на кладрибин в таблетках

Поскольку опыт переключения пациентов с терапии другими ПИТРС на кладрибин в таблетках в настоящее время ограничен, возникает необходимость в разработке практических рекомендаций, которыми могли бы руководствоваться неврологи, оказывающие помощь пациентам с РС, в своей ежедневной практике.

### Методика подготовки рекомендаций

В ходе подготовки рекомендаций по переключению пациентов с других ПИТРС на кладрибин в таблетках использовался многоступенчатый консенсусный подход. На основании данных литературы [3–5, 15], результатов клинических исследований и реальной клинической практики применения кладрибина в таблетках [8–12, 16, 17], а также очного обсуждения был подготовлен проект рекомендаций по переключению пациентов с ПИТРС первой и второй линии, таких как интерферон  $\beta$  (ИФН $\beta$ ), глатирамера ацетат (ГА), диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, натализумаб, алетмузумаб, окрелизумаб и митоксантрон, на кладрибин в таблетках.

Проект рекомендаций в формате утверждений для голосования был выслан неврологам, являющимся экспертами в области демиелинизирующих заболеваний и представляющим ведущие российские медицинские учреждения и центры по изучению РС. Участники разрабатываемого проекта с помощью электронной системы голосования SurveyMonkey оценили степень своего согласия (от 1 до 9 баллов) с рекомендациями по переводу с каждого препарата. Консенсус считался достигнутым, а рекомендация принятой, если  $\geq 75\%$  респондентов оценили свое согласие в 7–9 баллов. Результаты голосования были вынесены на обсуждение участников совета экспертов в формате видеоконференции, после чего участники также

проголосовали по рекомендациям, требовавшим дополнительного обсуждения. В голосовании по основным вопросам переключения с других ПИТРС на кладрибин в таблетках приняли участие 15 специалистов – экспертов в области лечения РС.

Ниже представлены консенсусные рекомендации по переключению пациентов с других ПИТРС на кладрибин в таблетках, принятые в результате дистанционного голосования и обсуждения группой экспертов. Степень согласия отражает долю экспертов, оценивших свое согласие с рекомендацией в 7 баллов и более. В резюмированной форме рекомендации представлены в табл. 3.

**Консенсусные рекомендации по переключению пациентов с других ПИТРС на кладрибин в таблетках**

**Перевод пациентов с ИФНβ или ГА:**



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки не требуется.
3. Для исключения возможного влияния каждого препарата на показатели крови (лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения) и на показатели функции печени необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспаргатаминотрансфераза – АСТ, билирубин).

**Перевод пациентов с терифлуномида:**



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Если пациент провел процедуру ускоренной отмывки в соответствии с инструкцией (колестирамин 8 г 3 раза в день в течение 11 дней или активированный уголь 50 г порошка каждые 12 ч в течение 11 дней), то терапию кладрибином можно начинать через 4 нед.
3. Если процедуру ускоренной отмывки пройти невозможно, то период отмывки должен составлять 3,5 мес.
4. Для исключения отклонений показателей крови и печеночных показателей необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин).

**Перевод пациентов с диметилфумарата:**



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки не требуется.
3. Для исключения возможного влияния каждого препарата на показатели крови (лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения) и на показатели функции печени необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин).

**Перевод пациентов с финголимода:**



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки 8 нед.
3. Для исключения отклонений показателей крови (общая гематология) и печеночных показателей необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ).

**Перевод пациентов с натализумаба:**



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки – 8–12 нед.
3. Для исключения отклонений показателей крови (общая гематология) и печеночных показателей необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин).
4. МРТ головного мозга, включая режим FLAIR, режим DWI (по возможности), должна быть выполнена в течение 1 мес после завершения терапии натализумабом и дополнительно через 8–12 нед после прекращения терапии для исключения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) (второе МРТ-исследование выполняется максимально близко к началу терапии кладрибином).
5. Необходимо выполнить анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на ДНК вируса Джона Каннингема (JCV), если клинические или МРТ-данные позволяют предположить ПМЛ.

**Перевод пациентов с алемтузумаба:**



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки – 12 мес.
3. Для исключения отклонений показателей крови (общая гематология) и печеночных показателей необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин).
4. Перед началом терапии целесообразно провести фенотипирование лимфоцитов.
5. Контроль анализа крови (тромбоциты) и уровня белка в моче ежемесячно в течение 4 лет для раннего выявления возможных аутоиммунных осложнений терапии алемтузумабом.

**Перевод пациентов с окрелизумаба:**

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.



Степень согласия

2. Период отмывки – 6–12 мес (предпочтительнее 9–12 мес).
3. Для исключения отклонений показателей крови (общая гематология) и печеночных показателей необходимо провести общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин).
4. Перед началом терапии целесообразно провести фенотипирование лимфоцитов.

### Перевод пациентов с митоксантрона:



Степень согласия

1. Критерии начала терапии кладрибином в таблетках должны быть соблюдены. Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках должны быть исключены.
2. Период отмывки должен составлять 6 мес.
3. Для исключения отклонений показателей крови (общая гематология) и печеночных показателей необходимо провести общий клинический анализ крови и биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, билирубин).
4. Необходимо провести электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с определением фракции выброса левого желудочка.
5. Перед началом терапии целесообразно провести фенотипирование лимфоцитов.

**Примечание.** Решение в отношении периода отмывки (6–12 мес) должно приниматься индивидуально, в зависимости от полученной кумулятивной дозы митоксантрона, уровня лимфопении, фракции выброса по данным ЭхоКГ и онкологических рисков. Также в ходе голосования и обсуждения 53,8% экспертов оценили свое согласие в 7 баллов и более для периода отмывки после митоксантрона продолжительностью в 12 мес.

И хотя формально эту рекомендацию нельзя считать принятой (степень согласия не достигла 75%), было предложено учесть ее в качестве примечания к основной рекомендации.

### Заключение

ПИТРС следует назначать максимально рано, терапия должна продолжаться до возникновения условий, требующих смены препарата. К последним относятся отсутствие ответа на терапию или субоптимальный ответ, выраженные НЯ, низкая приверженность терапии, изменение обстоятельств жизни пациента (условия работы, планирование семьи) или сочетание нескольких факторов. При выборе нового препарата, помимо эффективности, имеют значение безопасность, в том числе долгосрочная, хорошая переносимость, режим дозирования, необременительные условия мониторинга терапии, возможность планирования семьи в среднесрочной перспективе. Продолжительность иммуносупрессии, обусловленной механизмами действия предшествующей терапии ПИТРС, также необходимо учитывать.

В связи с этим появление нового высокоэффективного препарата кладрибин в таблетках, с удобным режимом дозирования (максимально 20 таблеток за 2-летний период терапии), обладающего к тому же наилучшим соотношением польза/риск среди высокоэффективных ПИТРС [18] и минимальными требованиями к мониторингу, будет способствовать достижению контроля над активностью заболевания и улучшению качества жизни пациентов с ВАРС.

Предложенные рекомендации, наряду с инструкцией по применению лекарственного препарата Мавенклад® и руководством по минимизации рисков, помогут практическому врачу в случае необходимости правильно осуществить смену терапии, добиться максимальной пользы для пациента и свести к минимуму возможные риски.

Таблица 3. Рекомендации по переключению пациентов на кладрибин в таблетках с других ПИТРС

Показатель	Рекомендации
<b>Противопоказания к назначению кладрибина в таблетках</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышенная чувствительность к кладрибину или другим компонентам препарата, в том числе непереносимость фруктозы</li> <li>• Обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит)</li> <li>• ВИЧ-инфекция</li> <li>• Начало терапии кладрибином у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (см. раздел инструкции «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)<sup>а</sup></li> <li>• Средняя и тяжелая степень почечной (клиренс креатинина &lt;60 мл/мин) или печеночной недостаточности (см. раздел инструкции «Особые указания»)<sup>б</sup></li> <li>• Прием совместно с другими препаратами, изменяющими течение РС, в том числе с ИФНβ</li> <li>• Вакцинация живыми, в том числе аттенуированными, вакцинами</li> <li>• Беременность, период лактации</li> <li>• Детский возраст – до 18 лет (недостаточно клинических данных)</li> </ul>
<b>Условия начала терапии кладрибином в таблетках</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключить ВИЧ-инфекцию, активные и латентные инфекции (туберкулез, гепатит В и С)</li> <li>• В случае острой инфекции отложить начало терапии до ее полного разрешения</li> <li>• Пациентам без указания в анамнезе на перенесенную инфекцию, вызываемую вирусом varicella zoster (VZV), рекомендуется вакцинация против VZV за 4–6 нед до начала терапии</li> <li>• Выполнить МРТ головного мозга (не позднее чем за 3 мес до начала терапии)</li> <li>• Исключить активные злокачественные новообразования<sup>с</sup></li> <li>• Терапия кладрибином в таблетках не должна начинаться ранее 4–6 нед после вакцинации живыми или аттенуированными вакцинами во избежание активации инфекции</li> <li>• Число лимфоцитов должно быть в норме перед началом 1-го года лечения и <math>\geq 0,8 \cdot 10^9/\text{л}</math> перед началом 2-го года лечения</li> </ul>

Продолжение табл. 3

Показатель	ИФНβ и ГА	Диметил- фумарат	Терифлу- номид	Финго- лимод	Натали- зумаб	Алемту- зумаб <sup>d</sup>	Окрели- зумаб	Мито- ксантрон
Период отмывки	—	—	4 нед <sup>e</sup> или 3,5 мес	8 нед	8–12 нед	12 мес	6–12 мес (предпоч- тительнее 9–12 мес)	6 мес <sup>f</sup>
Общий клинический анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+
Количество лейкоцитов	В пределах референтных значений							
Количество лимфоцитов	≥1·10 <sup>9</sup> /л							
Количество тромбоцитов	В пределах референтных значений							
Фенотипирование лимфоцитов	—	—	—	—	—	Целесо- образно	Целесо- образно	Целесо- образно
Биохимический анализ крови	+	+	+	+	+	+	+	+
АЛТ	В пределах референтных значений							
АСТ	В пределах референтных значений							
Билирубин	В пределах референтных значений							
МРТ <sup>g</sup>	Не позднее 3 мес до начала терапии	Не позднее 3 мес до начала терапии	Не позднее 3 мес до начала терапии	Не позднее 3 мес до начала терапии	В течение 1 мес и через 8–12 нед после прекращения терапии натализумабом	Не позднее 3 мес до начала терапии	Не позднее 3 мес до начала терапии	Не позднее 3 мес до начала терапии
Анализ ЦСЖ на ДНК JCV	—	—	—	—	Необходимо выполнить, если клинические и МРТ-данные предполагают ПМЛ	—	—	—
Рентгенография органов грудной клетки	+	+	+	+	+	+	+	+
Анализ на антитела к ВИЧ, анти-HCV и HBsAg	+	+	+	+	+	+	+	+
ЭКГ, ЭхоКГ с определением фракции выброса	—	—	—	—	—	—	—	+
Исключение печеночной недостаточности	Индекс Чайлд-Пью <6							
Исключение почечной недостаточности	Клиренс креатинина >60 мл/мин							

**Примечания.** Анти-HCV – антитела к вирусу гепатита С; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В. <sup>a</sup>Использование препарата у иммунокомпрометированных пациентов, включая пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (например, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин или азатиоприн) или длительное лечение глюкокортикоидами, противопоказано из-за риска дополнительного влияния на иммунную систему. <sup>b</sup>Клинические исследования по применению препарата Мавенклад<sup>®</sup> у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. <sup>c</sup>В случае указания на злокачественное новообразование в анамнезе вопрос решается индивидуально с учетом соотношения пользы и риска. <sup>d</sup>В течение 48 мес после последней инфузии алемтузумаба необходимо проводить: полный клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов (ежемесячно); определение концентрации креатинина в сыворотке крови (ежемесячно); общий анализ мочи и микроскопию осадка (ежемесячно); исследование функции щитовидной железы, например определение уровня тиреотропного гормона (каждые 3 мес). <sup>e</sup>В случае проведения процедуры ускоренной отмывки (колестирамин 8 г 3 раза в день в течение 11 дней или активированный уголь 50 г порошка каждые 12 ч в течение 11 дней) терапию кладрибином можно начинать через 4 нед. <sup>f</sup>Решение в отношении периода отмывки (6–12 мес) должно приниматься индивидуально, в зависимости от полученной кумулятивной дозы митоксантрона, уровня лимфопении, фракции выброса по данным ЭхоКГ и онкологических рисков. <sup>g</sup>Для исключения ПМЛ, включая режим FLAIR; режим DWI (по возможности).

1. Grand'Maison F, Yeung M, Morrow SA, et al. Sequencing of disease-modifying therapies for relapsing–remitting multiple sclerosis: a theoretical approach to optimizing treatment. *Curr Med Res Opin.* 2018 Aug;34(8):1419–30. doi: 10.1080/03007995.2018.1458023. Epub 2018 Apr 18.
2. 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.
3. Coyle PK. Switching therapies in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2013 Apr;27(4):239–47. doi: 10.1007/s40263-013-0042-5
4. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One.* 2020 May 1;15(5):e0231846. doi: 10.1371/journal.pone.0231846. eCollection 2020.
5. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Canad J Neurol Sci.* 2020;47:437–55. doi: 10.1017/cjn.2020.66
6. Бойко АН, Бойко ОВ, Гусев ЕИ. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2014;114(10):77–91. [Boyko AN, Boyko OV, Gusev YeI. The choice of the optimal drug for pathogenic treatment of multiple sclerosis: a current state of the problem (a review). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2014;114(10):77–91 (In Russ.).]
7. Boiko AN, Gusev EI. Contemporary Algorithms for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis Based on Individual Assessment of Patients' Status. *Neurosci Behav Physiol.* 2018;48(7):870–82. doi: 10.1007/s11055-018-0642-0
8. Giovannoni G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017 Oct;14(4):874–87. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4.
9. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. 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.
10. Giovannoni G, Sorensen PS, 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 Scleros J.* 2018;24(12):1594–604. doi: 10.1177/1352458517727603
11. Giovannoni G, Sorensen PS, 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 Scleros J.* 2019;25(6):819–27. doi: 10.1177/1352458518771875
12. Celius EG, Berg-Hansen P. Cladribine as treatment of multiple sclerosis, real world experience. *Mult Scleros J.* 2019;25:527–8.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мавенклад (кладрибин). Доступно по ссылке: [https://medi.ru/instrukciya/mavenklad\\_16806/](https://medi.ru/instrukciya/mavenklad_16806/) [Instructions for medical use of the drug Mavenclad (cladribine). Available from: [https://medi.ru/instrukciya/mavenklad\\_16806/](https://medi.ru/instrukciya/mavenklad_16806/) (In Russ.).]
14. 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):93–9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-93-99 [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, neiropsihiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(3):93–9. doi: 10.14412/2074-2711-2020-3-93-99 (In Russ.).]
15. KKNMS Guidelines. 3rd ed. July 2018. Available from: [https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2018/11/KKNMS\\_Qualit%C3%A4tshandbuch-MS-NMOSD\\_2018\\_webfrei.pdf](https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2018/11/KKNMS_Qualit%C3%A4tshandbuch-MS-NMOSD_2018_webfrei.pdf) (accessed 20 April 2020).
16. Cook S, Leist T, Comi G, et al. 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.
17. Sorensen PS, Heick A, Petersen T, et al. Danish experience with cladribine tablets in the treatment of relapsing multiple sclerosis: A nationwide study. *Mult Scleros J.* 2019;25:165.
18. Vermersch P, Martinelli V, Pflieger C, et al. Benefit-risk Assessment of Cladribine Using Multicriteria 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
14.09.2020/3.10.2020/9.10.2020

**Заявление о конфликте интересов**

Статья спонсируется компанией LLC Merck. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также приняты 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.

**Conflict of Interest Statement**

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.

Толоян Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>  
Алифиров В.М. <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>  
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>  
Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>  
Касаткин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>  
Нилов А.И. <https://orcid.org/0000-0003-4489-3800>  
Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>  
Соколова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5258-0017>  
Спирич Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9078-589X>  
Хабиров Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>  
Парадника Д. <https://orcid.org/0000-0002-7106-9078>