

Опыт применения препарата кладрибин в таблетках при высокоактивном рассеянном склерозе в условиях повседневной клинической практики

Петров С.В.¹, Бойко О.В.¹⁻³, Бойко А.Н.¹⁻³

¹Московский центр рассеянного склероза, Москва; ²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ³отдел нейроиммунологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва

¹Россия, 121069, Москва, Скарятинский переулок, 7; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

³Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Кладрибин в таблетках — новый препарат для терапии иммунореактивации при высокоактивном рассеянном склерозе (ВАРС). После обсуждения особенностей действия препарата в клинических исследованиях приведен собственный опыт его использования в Московском центре рассеянного склероза.

Цель исследования — оценка собственного опыта лечения пациентов с ВАРС кладрибином в таблетках в условиях повседневной клинической практики.

Пациенты и методы. В 2018–2020 гг. полный курс терапии кладрибином получили 14 больных ВАРС со средней частотой обострений 2,42 в год (34 обострения). Пациенты самостоятельно приобретали препарат по индивидуальным показаниям. До начала терапии и каждые последующие 6 мес всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, шейного и грудного отделов с контрастным усилением, рентгенографию органов грудной клетки, оценку по Expanded Disability Status Scale (EDSS), клинический анализ крови, оценку субпопуляций лимфоцитов крови, биохимический анализ крови. После годичного и двухгодичного курсов лечения кладрибином в таблетках оценивали уровень лейкоцитов и лимфоцитов, а также субпопуляции лимфоцитов крови.

Результаты и обсуждение. На фоне двухгодичного курса терапии кладрибином в таблетках зафиксировано только 2 обострения (0,1 в год); показатели EDSS стабилизировались, при этом отмечалось их незначительное уменьшение; по данным МРТ констатировано существенное уменьшение числа очагов — с 78 (в среднем 3,12 на снимок) до курса лечения до 6 (в среднем 0,2 на снимок) через 2 года лечения. Не зафиксировано серьезных нежелательных явлений у пациентов, получавших кладрибин в таблетках. К концу 1-го года лечения уровень лимфоцитов нормализовался у всех пациентов. Сходная картина отмечалась после 2-го курса терапии. Более чем у двух третей пациентов выявлено снижение уровня CD19+ В-лимфоцитов. Анти-В-клеточный эффект зафиксирован даже у пациентов, имевших нормальное абсолютное значение лимфоцитов в клиническом анализе крови. Полученные результаты продемонстрировали эффективность и безопасность кладрибина в таблетках у пациентов с ВАРС.

Заключение. Кладрибин в таблетках является высокоэффективным методом лечения ВАРС.

Ключевые слова: высокоактивный рассеянный склероз; терапия; кладрибин в таблетках.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Петров СВ, Бойко ОВ, Бойко АН. Опыт применения препарата кладрибин в таблетках при высокоактивном рассеянном склерозе в условиях повседневной клинической практики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(Прил. 1):25–28.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-25-28

Experience with cladribine tablets for highly active multiple sclerosis in everyday clinical practice

Petrov S.V.¹, Boyko O.V.¹⁻³, Boyko A.N.¹⁻³

¹Moscow Multiple Sclerosis Center, Moscow; ²Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Department of Neuroimmunology, Federal Center for the Brain and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow

¹7, Skaryatinsky Lane, Moscow 121069, Russia; ²1, Ostrovityanov St, Moscow 117997, Russia; ³1, Ostrovityanov St, Build. 10, Moscow 117997, Russia

Cladribine tablets are a new drug for the immune reconstitution therapy of highly active multiple sclerosis (HAMS). After discussing the characteristics of action of the drug in clinical trials, the authors give their own experience of its use in the Moscow Multiple Sclerosis Center.

Objective: to assess their own experience with cladribine tablets in the treatment of HAMS patients in everyday clinical practice.

Patients and methods: In 2018–2020, a total of 14 patients with HAMS and an average exacerbation frequency of 2.42 per year (34 exacerbations) received a full cycle of cladribine therapy. The patients independently purchased the drug for individual indications. Prior to starting therapy and every subsequent 6 months, all the patients underwent contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, cervical and thoracic spine, and chest X-ray, Expanded Disability Status Scale (EDSS) scoring, clinical blood analysis, lymphocyte subpopulation estimation, biochemical blood analysis. The levels of leukocytes, lymphocytes, and lymphocyte subpopulations were estimated after one- and two-year cladribine tablet therapy cycles.

Results and discussion. During a two-year cladribine tablet therapy cycle, there were only 2 exacerbations (0.1 per year); the EDSS values stabilized, while they slightly decreased; according to MRI, the number of foci declined substantially from 78 (an average of 3.12 per image) before

treatment to 6 (an average of 0.2 per image) after 2 years of treatment. No serious adverse events were recorded in patients taking cladribine tablets. By the end of the first year of treatment, the level of lymphocytes returned to normal in all the patients. The similar picture was noted after the second cycle of therapy. More than two-thirds of patients showed a decline in CD19+ B lymphocytes. An anti-B-cell effect was recorded even in patients who had normal absolute lymphocyte counts, as shown by clinical blood analysis. The findings demonstrated the efficacy and safety of cladribine tablets in patients with HAMS.

Conclusion. Cladribine tablets are a highly effective treatment for HAMS.

Keywords: highly active multiple sclerosis; therapy; cladribine tablets.

Contact: Aleksey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Petrov SV, Boyko OV, Boyko AN. Experience with cladribine tablets for highly active multiple sclerosis in everyday clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(Suppl. 1):25–28.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-25-28

Рассеянный склероз (РС) — самое частое нетравматическое инвалидизирующее заболевание у людей молодого возраста [1], распространенность которого в России достигает 50–70 случаев на 100 тыс. населения [2]. Течение РС принято рассматривать как непрерывный процесс, состоящий из двух стадий — стадии воспаления, которая преобладает при ремиттирующем типе течения, и стадии нейродегенерации, которая характерна для прогрессирующего типа течения [3]. Сегодня точкой приложения препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), в большинстве случаев является именно воспаление, что накладывает некоторые ограничения на лечение пациентов с первичным или вторичным прогрессированием заболевания, но в то же время и открывает больше возможностей для своевременного и эффективного лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РРС). В контексте своевременного и эффективного лечения особого внимания заслуживает группа пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом (ВАРС), так как именно они подвержены более ранней инвалидизации и имеют более высокую частоту обострений [4]. Сегодня в России для лечения ВАРС показаны препараты второй линии: натализумаб, финголимод, алемтузумаб, окрелизумаб и кладрибин в таблетках (Мавенклад®), зарегистрированный в нашей стране в 2020 г. [5, 6].

В настоящее время кладрибин в таблетках — единственный пероральный препарат для терапии иммунорекогноституции, принцип которой заключается в коротком иммуносупрессивном воздействии на иммунную систему с последующим ее восстановлением. При этом восстановленная иммунная система потенциально имеет иной репертуар иммунных клеток с возможной реиндукцией толерантности к собственному миелину, что обеспечивает длительную супрессию активности заболевания в отсутствие последующего приема препарата [7].

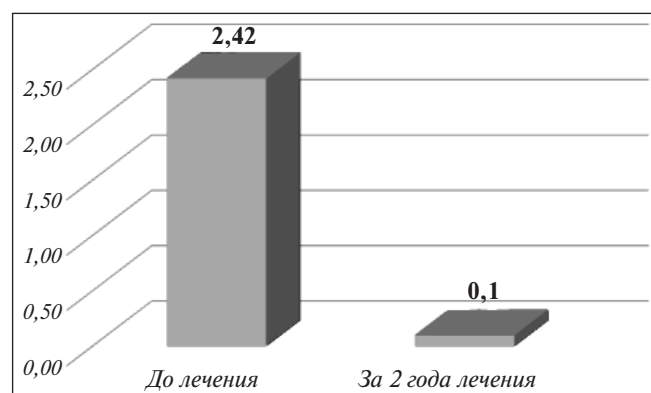
Кладрибин является пролекарством, аналогом дезоксиаденозина, который активируется фосфорилированием до его активной трифосфатной формы. Эта форма препарата предпочтительно аккумулируется в Т- и В-лимфоцитах благодаря высокому уровню дезоксицитидинкиназы (DCK) и относительно низкому уровню 5'-нуклеотидазы (5'-NTase) в этих клетках. Высокое соотношение DCK и 5'-NTase способствует аккумуляции фосфорилированного кладрибина, что делает лимфоциты особенно восприимчивыми к клеточной смерти [8, 9]. Вместе с тем остальные клетки, производимые костным мозгом, подвергаются воздействию меньше, что и приводит к селективной деплеции делящихся и неделящихся Т- и В-клеток.

Цель исследования — оценка собственного опыта использования кладрибина в таблетках у пациентов с ВАРС в условиях повседневной клинической практики.

Пациенты и методы. В Московском центре рассеянного склероза наблюдаются 14 пациентов с ВАРС, которые с апреля 2018 г. по апрель 2020 г. получили полный двухгодичный курс терапии кладрибином в таблетках. Пациенты приобретали препарат самостоятельно по индивидуальным показаниям. Из этих 14 больных 4 ранее получали высокодозные интерфероны, 2 — глатирамера ацетат, 2 — финголимод; 6 пациентов имели ВАРС с начала заболевания и прежде не принимали ПИТРС. До начала терапии и каждые последующие 6 мес всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, шейного и грудного отделов с контрастным усилением, рентгенографию органов грудной клетки, оценку по Expanded Disability Status Scale (EDSS), клинический анализ крови, оценку субпопуляций лимфоцитов крови, биохимический анализ крови. После годичного и двухгодичного курсов лечения кладрибином в таблетках оценивали уровень лейкоцитов и лимфоцитов, а также субпопуляции лимфоцитов крови.

Результаты. Средняя частота обострений до начала терапии составляла 2,42 в год, т. е. у 14 больных развилось 34 обострения в течение года. За 2 года терапии у 14 больных зарегистрировано только 2 клинических обострения (1 в 1-й год и 1 во 2-й год), средняя частота обострений — 0,1 в год (см. рисунок).

До начала терапии средний балл по EDSS у 14 пациентов составлял 2,3, после 1-го курса — 2,11, после 2-го курса —



Динамика средней частоты обострений в течение года до лечения и на фоне двухгодичной терапии кладрибином в таблетках

2,0. По данным МРТ среднее количество Gd⁺-очагов в год на T1-взвешенных изображениях равнялось 3,12 (всего 78 Gd⁺-очагов), после 2 лет лечения оно уменьшилось до 0,2 (6 Gd⁺-очагов). У 2 больных, имевших клинические обострения, выявлено 3 Gd⁺-очага, еще у 2 пациентов — соответственно 2 и 1 очаг, которые клинически не проявлялись, т. е. отмечалась субклиническая активность. Через 6 мес после 2-го курса лечения ни у одного из 14 пациентов не было Gd⁺-очагов. Таким образом, установлены снижение частоты обострений с 34 до 1 в год (на 98,4%) и значительное уменьшение числа Gd⁺-очагов — с 78 до 6 (на 92,3%). После 2 лет терапии по данным МРТ не выявлено признаков активности РС ни у кого из 14 пациентов.

Не зафиксировано серьезных нежелательных явлений у пациентов, получавших кладрибин в таблетках. Не отмечено повышения частоты инфекционных заболеваний, за исключением 2 случаев острой респираторно-вирусной инфекции. У большинства пациентов после 1-го курса терапии наблюдалось снижение уровня лимфоцитов на треть по сравнению с нижней границей референсных значений, у 2 пациентов определялось уменьшение этого показателя до 0,6 кл. · 10⁶/л. К концу 1-го года лечения уровень лимфоцитов нормализовался у всех пациентов. Сходная картина отмечалась после 2-го курса терапии. Более чем у двух третей пациентов выявлено снижение уровня CD19+ В-лимфоцитов: среднее значение через полгода после начала терапии составило 69,2 кл. · 10⁶/л (при референсном показателе до 100 · 10⁶/л). Анти-В-клеточный эффект зафиксирован даже у пациентов, имевших нормальное абсолютное значение лимфоцитов в клиническом анализе крови. Полученные результаты продемонстрировали эффективность и безопасность кладрибина в таблетках у пациентов с ВАРС.

Обсуждение. После приема кладрибина в таблетках происходит умеренное (на 40–45%) уменьшение количества CD4+ Т-лимфоцитов. В меньшей степени снижается уровень CD8+ Т-лимфоцитов (на 15–30%) и значительно — CD19+ В-лимфоцитов (на 70–90%) [10]. При этом не выявлено существенного изменения количества других клеток иммунной системы, включая моноциты и тромбоциты, что обеспечивает минимальный фармакологический эффект в отношении врожденного иммунитета [6].

Эффективность и безопасность кладрибина в таблетках в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг была продемонстрирована в клинических исследованиях CLARITY и CLARITY Extension [11, 12]. В двухлетнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CLARITY было включено 1326 пациентов с РРС. К концу 96-й недели терапии ежегодная частота обострений составляла 0,14 у пациентов, получавших кладрибин в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг, и 0,33 в группе плацебо (снижение относительно плацебо на 57,6%; $p < 0,001$). Доля пациентов без обострений в группе кладрибина и плацебо составляла 79,7 и 60,9% соответственно ($p < 0,001$). У пациентов, получавших кладри-

бин в дозе 3,5 мг/кг, отмечалось статистически значимое улучшение по показателям МРТ-активности по сравнению с плацебо. У пациентов, принимавших кладрибин, наблюдалось снижение количества Т1-очагов на 86% по сравнению с плацебо. На 73% уменьшилось и количество активных Т2-очагов и на 74% — среднее количество общих новых очагов по сравнению с плацебо ($p < 0,001$ для всех результатов по данным МРТ).

Исследование CLARITY Extension (n=806) представляло собой двухлетнее продолжение исследования CLARITY с целью оценки безопасности кладрибина в таблетках. Случаи лимфопении ≥ 3 -й степени были зарегистрированы во всех группах лечения, в том числе приблизительно у 6% пациентов, получавших плацебо. В группах лечения кладрибин-плацебо (КП) 3,5 или 5,25 мг/кг ни один из пациентов не имел лимфопении 4-й степени. В группе лечения КП 3,5 мг/кг у 5 пациентов отмечалась лимфопения ≥ 3 -й степени, и у всех этих пациентов в продленном периоде количество лимфоцитов восстановилось до 0–1-й степени; среднее время до восстановления составило 41,0 (33,5) день (от 14 до 85 дней). Явная корреляция между частотой инфекционных и паразитарных заболеваний и полученной полной дозой отсутствовала, за исключением частоты инфекции *Herpes zoster*, которая в группе лечения кладрибин-кладрибин (КК) 8,75 мг/кг (4,8%) была выше, чем в других группах: КК 7 мг/кг — 1,1%, КП 3,5 мг/кг — 2,0%, КП 5,25 мг/кг — 1,1% и КП 3,5 мг/кг — 2,0%. Ежегодная частота обострений составляла 0,15 (95% доверительный интервал 0,09–0,21) в группе пациентов (n=98), получивших кумулятивную дозу 3,5 мг/кг в исследовании CLARITY и плацебо в исследовании CLARITY Extension; 75,6% пациентов не имели обострений к 4-му году терапии.

Ретроспективный анализ данных исследования CLARITY [13], основанный на анализе исходов терапии у пациентов, соответствующих определению ВАРС и рандомизированных в группу кладрибина или плацебо, продемонстрировал, что кладрибин снижал риск подтвержденно-го через 6 мес устойчивого прогрессирования инвалидизации у пациентов с высокой активностью заболевания на 82%, при этом снижение этого параметра в общей популяции пациентов с РРС, получавших кладрибин 3,5 мг/кг, составляло 47%. Относительный риск обострений уменьшался на 68% в группе высокой активности заболевания по сравнению с 58% в общей группе пациентов. Таким образом, эффективность кладрибина в таблетках в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг у группы пациентов с ВАРС была выше, чем в общей популяции пациентов с РРС.

Заключение. В нашем исследовании показана высокая эффективность кладрибина в таблетках для лечения ВАРС как у ранее не леченных пациентов с РС, так и у пациентов с неоптимальным ответом на ранее использованные курсы ПИТРС. Таким образом, кладрибин в таблетках является препаратом выбора не только при РРС и вторично-прогрессирующем РС с обострениями [14, 15], но и при ВАРС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27–40. doi: 10.1111/ene.13819. Epub 2018 Nov 18.
2. Boyko A, Smirnova N, Petrov S, Gusev E. Epidemiology of MS in Russia, a historical

- review. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*. 2016;1(1):13.
3. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1900–13. doi: 10.1093/brain/awq076. Epub 2010 Apr 27.
4. Diaz C, Zarco L, 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.

5. Клинические рекомендации по лечению РС в РФ (2020), на утверждении в МЗ РФ. [Clinical practice guidelines for the treatment of MS in Russia (2020), on approval by MOH].

6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мавенклад (клдрибин) таблетки 10 мг, ЛП-006137 от 10.03.2020.

[Instructions for medical use of Mavenclad (cladribine) tablets 10 mg, LP-006137 from 10.03.2020].

7. 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.

8. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet*. 1992 Oct 17;340(8825):952-6. doi: 10.1016/0140-6736(92)92826-2.

9. Leist TP, Vermersch P. The potential role for cladribine in the treatment of multiple sclerosis: clinical experience and development of an oral tablet formulation. *Curr Med Res Opin*. 2007 Nov; 23(11):2667-76. doi: 10.1185/030079907x233142.

10. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez, et al. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017 Jun 5;4(4): e360. doi: 10.1212/NXI.0000000000000360. eCollection 2017 Jul.

11. 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.

12. 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 exten-

sion trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(12):1594-1604. doi: 10.1177/1352458517727603. Epub 2017 Sep 5.

13. 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 Scler*. 2019 May;25(6): 819-27. doi: 10.1177/1352458518771875. Epub 2018 May 2.

14. Warnke C, Leussink VI, Goebels N, et al. Cladribine as a therapeutic option in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2012 Jan;142(1):68-75. doi: 10.1016/j.clim.2011.05.009. Epub 2011 Jun 1.

15. Boyko AN, Boyko OV. Cladribine tablets' potential role as a key example of selective immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2018 May 3;8:35-44. doi: 10.2147/DNND.S161450. eCollection 2018.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.05.2020/26.06.2020/1.07.2020

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.

Петров С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3114-749X>

Бойко О.В. <https://orcid.org/0000-0001-715305617>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>