

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

Петров С.В.¹, Бойко О.В.^{1,2,3}, Бойко А.Н.^{1,2,3}

¹Московский центр рассеянного склероза, Москва; ²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³Институт клинической неврологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

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

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

Цель исследования — изучить в общеклинической практике эффективность и безопасность кладрибина в таблетках в качестве средства терапии иммунной реконституции высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС).

Пациенты и методы. Два полных курса терапии получили 34 пациента с ВАРС, которые наблюдались в Московском центре рассеянного склероза в 2018–2021 гг. Диагноз ВАРС устанавливался при наличии двух и более обострений за год без терапии или одного обострения на фоне патогенетической терапии при наличии сопутствующих проявлений активности патологического процесса на МРТ. До начала терапии кладрибином средняя частота обострений составила 2,3 случая в год, т. е. у 34 больных в год суммарно было 78 обострений.

Результаты и обсуждение. В течение двух лет терапии среди всех 34 больных было зарегистрировано только два клинических обострения (по одному в первый и во второй год), средняя частота обострений составила 0,05 в год; в трех случаях отмечалось субклиническое обострение — новые Gd⁺-очаги на T2-взвешенных изображениях на МРТ, всего событий — 0,15 в год. Существенных нежелательных явлений не отмечено.

Заключение. Кладрибин в таблетках является высокоэффективным и безопасным методом лечения ВАРС.

Ключевые слова: кладрибин; высокоактивный рассеянный склероз; терапия иммунной реконституции.

Контакты: Сергей Владимирович Петров; mail@stopscclerosis.ru

Для ссылки: Петров СВ, Бойко ОВ, Бойко АН. Опыт применения препарата кладрибин в таблетках при высокоактивном рассеянном склерозе в условиях реальной клинической практики. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(1):22–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-22-25

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

Petrov S.V.¹, Boyko O.V.^{1,2,3}, Boyko A.N.^{1,2,3}

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;

³Institute of clinical neurology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow

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

³1, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of cladribine tablets as a treatment for immune reconstitution of highly active multiple sclerosis (HAMS) in general clinical practice.

Patients and methods. 34 patients with HAMS who were followed up at the Moscow Multiple Sclerosis Center in 2018–2021 received two full treatment courses. HAMS diagnosis was established in the presence of two or more exacerbations per year without treatment or one exacerbation in patients receiving pathogenetic treatment in the presence of concomitant manifestations of the activity of the pathological process on MRI. Before initiation of cladribine therapy, the median exacerbation rate was 2.3 per year, i.e., 34 patients per year had a total of 78 exacerbations.

Results and discussion. Only two clinical exacerbations were registered (one each in the first and second year) during two years of treatment among all 34 patients, the average frequency of exacerbations was 0.05 per year; in three cases, a subclinical exacerbation was noted - new Gd⁺ lesions on T2-weighted images on MRI, the total number of events was 0.15 per year. No significant adverse events were reported.

Conclusion. Cladribine tablets are a highly effective and safe treatment option for HAMS.

Keywords: cladribine; highly active multiple sclerosis; immune reconstitution treatment.

Contact: Сергей Владимирович Петров; mail@stopscclerosis.ru

For reference: Petrov SV, Boyko OV, Boyko AN. Experience with cladribine tablets for highly active multiple sclerosis in real clinical practice. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(1):22–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-1-22-25

Рассеянный склероз (РС) — самое частое нетравматическое инвалидизирующее заболевание среди людей молодого возраста [1], распространенность которого в России достигает 50–70 случаев на 100 тыс. населения [2]. Течение РС принято рассматривать в контексте непрерывного процесса, состоящего из двух стадий — стадии воспаления, которая преобладает при ремиттирующем типе течения, и стадии нейродегенерации, преобладающей при прогрессирующем типе течения [3]. На сегодняшний день 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 прогрессирующим заболеванием, но, с другой стороны, открывает больше возможностей для своевременного и эффективного лечения пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС). В контексте своевременного и эффективного лечения особого внимания заслуживает группа пациентов с высокоактивной формой заболевания, так как именно эти пациенты подвержены более ранней инвалидизации, а также имеют более высокую частоту обострений [4]. Для лечения высокоактивного рассеянного склероза (ВАРС) в России на данный момент используются препараты «второй линии»: натализумаб, финголимод, алетмузумаб, окрелизумаб и кладрибин в таблетках (Мавенклад®), зарегистрированный в России в 2020 г. [5, 6].

Кладрибин в таблетках в настоящее время является единственным пероральным препаратом, используемым в терапии иммунной реконституции, принцип которой заключается в коротком иммуносупрессивном воздействии на иммунную систему с последующим 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, он представляет собой аналог дезоксиаденозина, который активируется

фосфорилированием до активной трифосфатной формы. Эта форма препарата предпочтительно аккумулируется в Т- и В-лимфоцитах благодаря конститутивно высокому уровню содержания дезоксицитидинкиназы и относительно низкому уровню 5'-нуклеотидазы в этих клетках. Высокое соотношение дезоксицитидинкиназы и 5'-нуклеотидазы способствует аккумуляции фосфорилированного кладрибина, что делает лимфоциты особенно восприимчивыми к клеточной смерти [8, 9]. С другой стороны, остальные клетки, производимые костным мозгом, подвергаются меньшему воздействию, что и приводит к селективной деплеции делящихся и неделящихся Т- и В-клеток. Согласно разрешительным документам и инструкции к препарату, кладрибин в таблетках показан при ВАРС, который устанавливался при наличии двух и более обострений за год без терапии или одного обострения, развившегося на фоне патогенетической терапии, и при наличии соответствующих проявлений активности патологического процесса, определяемых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель исследования — изучить в общеклинической практике эффективность и безопасность кладрибина в таблетках для лечения ВАРС как у ранее не леченных пациентов с РС, так и у пациентов с неоптимальным ответом на ранее проведенные курсы ПИТРС.

Пациенты и методы. В 2018–2021 гг. в Московском центре рассеянного склероза (МЦРС) наблюдались пациенты, которые приобретали препарат по индивидуальным закупкам. Первый прием препарата первым включенным в исследование пациентом был осуществлен 23.04.2018. Всего за прошедшие два года (к 2021 г.) полный двухгодичный курс лечения получили 34 пациента с ВАРС: 20 (59%) женщин и 14 (41%) мужчин. Средний возраст пациентов составлял 31,8 года, средняя длительность РС — 2,56 года. Диагноз ВАРС устанавливался при наличии двух и более обострений за год без терапии или одного обострения на фоне патогенетической терапии при наличии соответствующих проявлений активности патологического процесса на МРТ. У 29 (85,3%) пациентов наблюдался РРС, у остальных пяти — вторично-прогрессирующий РС с обострениями; 17 (50%) пациентов имели ВАРС с начала заболевания и не принимали ПИТРС ранее, остальные использовали интерферон-бета, финголимод и глатирамера ацетат (см. таблицу). Более трети (35,2%) пациентов с ВАРС до назначения кладрибина получали два препарата и более.

До начала терапии и каждые последующие 6 мес всем пациентам выполнялась МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов с контрастным усилением, проводились оценка по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), клинический анализ крови, оценка субпопуляций лимфоцитов крови, биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки. После проведения курса кладрибина в таблетках регулярно оценивался уровень лейкоцитов и лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов. Десяти пациентам проведена повторная люмбальная пункция (до начала терапии кладрибином и через год наблюдения) для анализа уровня олигоклональных IgG в цереброспинальной жидкости.

Результаты. Средняя частота обострений до начала терапии составляла 2,3 события в год, т. е. на 34 больных за год

Распределение пациентов (n=34), получавших кладрибин, в соответствии с предшествующей терапией (до назначения кладрибина в таблетках)

Distribution of patients (n=34) treated with cladribine according to prior therapy (before cladribine tablets administration)

Предшествующая терапия	Число пациентов, n (%)
Никаких ПИТРС	17 (50)
Последний препарат перед назначением кладрибина:	
интерферон-бета	8 (23,5)
глатирамера ацетат	4 (11,8)
финголимод	5 (14,7)
всего...	34 (100)
Два и более ПИТРС в анамнезе	12 (35,3)

суммарно приходилось 78 обострений. В течение двух лет терапии среди всех больных ($n=34$) было зарегистрировано только два клинических обострения (по одному в первый и во второй год; средняя частота обострений — 0,05 события в год), и в трех случаях наблюдалось субклиническое обострение: новые T2-очаги на МРТ (см. рисунок) — 0,09 в год. Таким образом, средняя частота всех обострений составляла 0,15 события в год.

До начала терапии средний результат оценки по EDSS составлял 2,3 балла, после первого курса — 2,11 балла, после второго курса — 2,0 балла. По данным МРТ, среднее количество Gd+-очагов на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) было 3,12 (всего 78 Gd+-очагов), после двух лет лечения — в среднем 0,2 в год (всего шесть Gd+-очагов, распределившихся следующим образом: три из них были выявлены у двух больных с клиническими обострениями, и у двух пациентов обнаружены соответственно один и два очага, которые клинически никак не проявлялись, т. е. имела место субклиническая активность). Через 6 мес после второго курса ни у одного пациента Gd+-очаги не выявлялись. Таким образом, отмечено снижение частоты обострений с 78 до двух событий в год (на 99%), отмечено значительное уменьшение числа Gd+-очагов (на 94%). После второго года терапии активности на МРТ не было выявлено ни у одного из 34 пациентов. У всех 10 (100%) повторно пунктированных пациентов сохранялись олигоклональные IgG, т. е. динамики этого показателя не отмечено.

Ни в одном случае у пациентов, получавших кладрибин в таблетках, не было серьезных нежелательных явлений. Не отмечено повышения частоты инфекционных заболеваний, за исключением двух случаев ОРВИ. У большинства пациентов (88%) после первого курса выявлялось снижение уровня лимфоцитов на треть от нижней границы референсных значений, у двух пациентов отмечалось снижение до $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$. К концу первого года уровень лимфоцитов нормализовался у всех пациентов. Сходная картина наблюдалась после второго курса. Более чем у 2/3 пациентов отмечалось снижение уровня CD19+: среднее значение через полгода после начала терапии составило $69,2 \cdot 10^6/\text{л}$ (при референсном значении от $100 \cdot 10^6/\text{л}$). Анти-В-клеточный эффект отмечался даже у пациентов, имевших нормальный уровень абсолютного значения лимфоцитов в клиническом анализе крови. Полученные результаты продемонстрировали эффективность и безопасность кладрибина в таблетках в терапии пациентов с ВАРС.

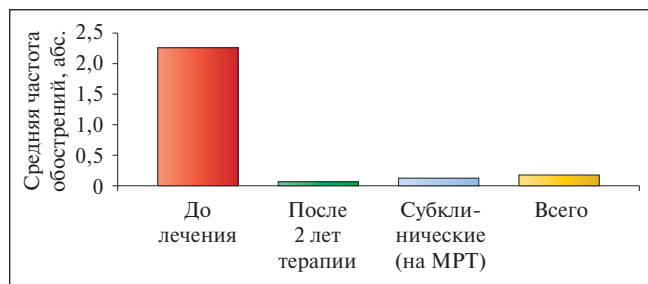
Обсуждение. После приема кладрибина в таблетках происходит умеренное (на 40–45%) уменьшение количества CD4+ Т-лимфоцитов. В меньшей степени (на 15–30%) снижается количество CD8+ Т-лимфоцитов и значительно (на 70–90%) снижается количество CD19+ В-лимфоцитов [10]. При этом не происходит какого-либо значительного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

Эффективность и безопасность препарата кладрибин в таблетках в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг были продемонстрированы в клинических исследованиях CLARITY и CLARITY Extension [11, 12]. В двухлетнее рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследова-

ние CLARITY были включены 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%; $p<0,001$). Доли пациентов без обострений в группе кладрибина и плацебо составляли 79,7 и 60,9% соответственно ($p<0,001$). Пациенты, получавшие кладрибин в дозе 3,5 мг/кг, продемонстрировали статистически значимое улучшение по показателям МРТ-активности по сравнению с плацебо. У пациентов, принимавших кладрибин, наблюдалось снижение количества Gd+-очагов на T1-ВИ на 86% по сравнению с плацебо. На 73% снизилось количество активных очагов на T2-ВИ и на 74% снизилось 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, имеющее целью оценку безопасности кладрибина в таблетках. Случаи лимфопении 3-й степени и выше были зарегистрированы во всех группах лечения, в том числе приблизительно у 6% пациентов, получавших плацебо. В группах лечения кладрибин → плацебо (КП) с дозой кладрибина 3,5 или 5,25 мг/кг ни один из пациентов не имел лимфопению 4-й степени. В группе лечения КП 3,5 мг/кг пять пациентов перенесли лимфопению 3-й степени и выше; у всех этих пациентов в продленном периоде количество лимфоцитов восстановилось до значений, соответствующих 0–1-й степени; среднее время до восстановления составило $41,0 \pm 33,5$ дня (от 14 до 85 дней). Явная корреляция между частотой инфекционных и паразитарных заболеваний и полученной полной дозой отсутствовала, за исключением частоты инфицирования вирусом *Herpes zoster*, которая в группе лечения КК (кладрибин → кладрибин) 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 в группе плацебо → кладрибин 3,5 мг/кг — 2,0%). Ежегодная частота обострений составляла 0,15 (95% ДИ 0,09–0,21) в группе пациентов ($n=98$), получивших кумулятивную дозу 3,5 мг/кг в исследовании CLARITY, и у получавших плацебо в исследовании CLARITY Extension; 75,6% пациентов не имели обострений к четвертому году терапии.

Ретроспективный анализ данных исследования CLARITY [13], основанный на анализе исходов терапии



Динамика средней частоты обострений до и на фоне двухлетней терапии кладрибином в таблетках
Mean frequency of exacerbations before and after two years of therapy with cladribine tablets

у пациентов, соответствующих определению ВАРС и рандомизированных в группу кладрибина или плацебо, продемонстрировал, что кладрибин снижал риск подтвержденного через 6 мес устойчивого прогрессирования инвалидизации у пациентов с высокой активностью заболевания на 82%, при этом снижение данного параметра в общей популяции пациентов с РРС, получавших кладрибин 3,5 мг/кг, составляло 47%. Относительный риск обострений снижался на 68% в группе высокой активности заболевания по сравнению с 58% в общей группе пациентов. Таким образом, эффективность кладрибина в таблетках в кумулятивной до-

зе 3,5 мг/кг у группы пациентов с высокой активностью заболевания была выше, чем в общей популяции пациентов с РРС.

Заключение. В нашем исследовании в общеклинической практике показаны высокие эффективность и безопасность кладрибина в таблетках для лечения ВАРС как у ранее не леченных пациентов с РС, так и у больных с неоптимальным ответом на ранее использованные курсы ПИТРС. Кладрибин в таблетках является препаратом выбора при ВАРС у пациентов с РРС и с вторично-прогрессирующем РС с обострениями [14, 15].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

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. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство в двух томах. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2021. Т. 2. С. 97–113. [Gusev EI, Boyko AN. *Rasseyannyi skleroz. Nauchno-prakticheskoye rukovodstvo v dvukh tomakh* [Multiple sclerosis. Scientific and practical guide in two volumes]. Moscow: ROOI «Zdorov'ye cheloveka»; 2021. Vol. 2. P. 97–113 (In Russ.)].
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. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство в двух томах. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2021. Т. 2. С. 224–36. [Gusev EI, Boyko AN. *Rasseyannyi skleroz. Nauchno-prakticheskoye rukovodstvo v dvukh tomakh* [Multiple sclerosis. Scientific and practical guide in two volumes]. Moscow: ROOI «Zdorov'ye cheloveka»; 2021. Vol. 2. P. 224–36 (In Russ.)].
6. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, et al. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Dec;89(12):1266–71. doi: 10.1136/jnnp-2017-317411
7. Karussis D, Petrou P. Immune reconstitution therapy (IRT) in multiple sclerosis: the rationale. *Immunol Res*. 2018 Dec;66(6):642–8. 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. Yildiz O, Mao Z, Adams A, et al. Disease activity in progressive multiple sclerosis can be effectively reduced by cladribine. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Aug;24:20–7. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.010. Epub 2018 Jun 1.
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. Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. *CNS Drugs*. 2018 Aug;32(8):785–96. doi: 10.1007/s40263-018-0562-0
13. 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):1594–604. doi: 10.1177/1352458517727603. Epub 2017 Sep 5.
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

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.12.2021/26.01.2022/28.01.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Merck. 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 Merck. 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>