Вопросы контроля активности и безопасности при длительном наблюдении после применения кладрибина при рассеянном склерозе

Кукушкина А.Д.^{1,2}, Бойко А.Н.^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Рассеянный склероз (РС) является хроническим заболеванием, в основе патогенеза которого лежат аутоиммунно-нейровоспалительные и нейродегенеративные компоненты. Целью терапии РС является снижение риска обострений и прогрессирования заболевания. В последние годы возможности терапии значительно расширились с учетом появления большего количества высокоэффективных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), а также в связи с разработкой нового направления – терапии иммунной реконституции (ТИР). ТИР имеет ряд преимуществ, среди которых короткие курсы при долгосрочном воздействии на иммунные механизмы. Таблетки кладрибина представляют собой селективную, высокоэффективную пероральную форму ТИР для пациентов с РС с обострениями, которая нацелена на лимфоциты, но при этом сохраняет клетки врожденного иммунитета. С учетом увеличения количества пациентов, получающих терапию кладрибином, возникает все больше вопросов о дальнейшей тактике ведения таких больных, особенно в случаях сохранения активности заболевания несмотря на проводимую патогенетическую терапию. В этом обзоре мы публикуем результаты консенсусных мнений международных экспертов по анализу длительного опыта применения кладрибина.

Ключевые слова: кладрибин; рассеянный склероз; терапия иммунной реконституции; длительные наблюдения.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Кукушкина АД, Бойко АН. Вопросы контроля активности и безопасности при длительном наблюдении после применения кладрибина при рассеянном склерозе. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(Прил. 1):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-43-48

Prolonged observation after the use of cladribine in multiple sclerosis: efficacy and safety

Kukushkina A.D.^{1,2}, Boyko A.N.^{1,2}

¹Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease whose pathogenesis is based on autoimmune neuroinflammatory and neurodegenerative components. The goal of therapy of MS is to reduce the risk of exacerbations and progression of the disease. In recent years, treatment options have expanded significantly with the advent of a greater number of highly effective drugs that alter the course of MS (disease-modifying therapies, DMTs) and in the context of the development of a new direction – immune reconstitution therapy (IRT). IRT has a number of advantages, including short treatment courses with long-term effects on immune mechanisms. Cladribine tablets are a selective, highly effective oral form of IRT for MS patients with exacerbations that targets lymphocytes while preserving innate immune cells. Given the increasing number of patients receiving cladribine therapy, questions are increasingly being raised about further tactics for managing these patients, particularly in cases of persistent disease activity despite ongoing pathogenetic therapy. In this review, we publish the results of the consensus opinion of international experts on the analysis of long-term experience with cladribine.

Keywords: cladribine; multiple sclerosis; immune reconstitution therapy; long-term observations.

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Kukushkina AD, Boyko AN. Prolonged observation after the use of cladribine in multiple sclerosis: efficacy and safety. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(Suppl. 1):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1S-43-48

Принимая во внимание неуклонный рост распространенности рассеянного склероза (РС) в последние годы во всем мире, а также молодой трудоспособный возраст пациентов [1], своевременное назначение эффективной патогенетической терапии становится важным вопросом в тактике ведения больных с целью получения конт-

роля над заболеванием. Для снижения прогрессирования заболевания необходимо максимально раннее назначение препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). Однако далеко не во всех случаях удается достичь отсутствия активности и прогрессирования заболевания – так называемых критериев NEDA-3 (no evidence of disease activity,

или НДАЗ – «нет данных за активность заболевания») [2], которые используются во всем мире для оценки эффективности ПИТРС. В таких случаях необходим своевременный перевод пациентов с целью усиления терапии и восстановления контроля над патологией [3]. Однако на выбор препарата у каждого конкретного пациента влияют многие факторы. Безусловно, в первую очередь это коморбидная патология, которая может ограничивать применение того или иного препарата. Другой важный фактор – способ приема и режим дозирования, который должен быть сопоставим с образом жизни пациента с целью формирования максимальной приверженности терапии. И наконец, последний немаловажный аспект касается пациенток с РС, которые обладают репродуктивным потенциалом и имеют планы на деторождение в ближайшем будущем.

Механизм действия кладрибина в таблетках и его влияние на лимфоциты

Кладрибин в таблетках на сегодняшний день является первым и единственным пероральным препаратом, действующим по принципу селективной иммунной реконституции (терапии иммунореконституции – ТИР) и применяемым для лечения РС с обострениями. По своей химической структуре он является хлорсодержащим пуриновым производным (2-хлор-2-дезоксиаденозин), обладающим резистентностью к дезаминированию. После встраивания в клетки-мишени он превращается в активный метаболит (2-хлор-2-дезоксиаденозин-трифосфат), который подавляет иммунные процессы за счет избирательного угнетения активности лимфоцитов. В покоящихся клетках препарат вызывает разрывы одноцепочечной ДНК, которые приводят к апоптозу, тогда как в делящихся клетках кладрибин вызывает цитотоксичность, нарушая синтез ДНК [4]. При этом препарат избирательно действует на активированные Т- и В-клетки.

Стоит отметить, что максимальное истощение количества лимфоцитов достигается в среднем через 2 мес после применения первого курса, а также после второго курса, но уже с менее выраженным снижением. Быстрее всего истощается пул В-лимфоцитов (уменьшение на 90%), по сравнению с Т-клетками (уменьшение на 50%) [5]. Восстановление первых происходит достаточно медленно – в среднем в течение 12 мес [6]. Это, в свою очередь, не приводит к гиперпролиферации CD19⁺-клеток и превышению ими исходного уровня, а соответственно отсутствует потенциальный риск развития вторичной аутоиммунной патологии, который наблюдается при применении другого препарата ТИР – алемтузумаба – внутривенно [7]. Уникальной особенностью действия препарата является преимущественное влияние на уровень В-клеток иммунологической памяти (CD27⁺-клеток), уровень которых не восстанавливается даже через год после курса [8].

Важно отметить, что во время лечения абсолютное количество Т-клеток поддерживается на уровне, обеспечивающем общую иммунную компетентность Т-клеток [6], что в свою очередь может объяснить, почему при применении таблеток кладрибина не повышен риск развития оппортунистических инфекций. Среднее количество НК-клеток незначительно снижается, оставаясь в пределах нормы.

С учетом пополняемости знаний о патогенезе РС, на сегодняшний день известно, что помимо Т-клеточного звена в патогенезе РС также принимают участие и В-клетки, которые поддерживают активное воспаление не только на периферии, но и в центральной нервной системе (ЦНС) за счет формирования эктопических фолликулов в менингеальных оболочках и роста клона В-клеток иммунологической памяти [9]. Кладрибин значимо снижает содержание этих клеток, а также уровни провоспалительных цитокинов, хемокинов сыворотки крови и спинномозговой жидкости, экспрессию молекул адгезии и миграцию мононуклеарных клеток [10–14], а также обладает способностью проникать в ЦНС и достигать концентрации в спинномозговой жидкости до 25% от его содержания в плазме [15–17], что повышает вероятность снижения количества лимфоцитов в ЦНС [18, 19]. Помимо этого, непосредственно в ЦНС кладрибин уменьшает провоспалительную активность микроглии, снижая уровень экспрессии антигенов этими клетками [20].

Оценка долгосрочной эффективности терапии кладрибином

Результатом ТИР является долгосрочный ответ на лечение. Терапия кладрибином состоит из двух циклов лечения (каждый курс состоит из 2 нед в течение двух последовательных месяцев на 1-м и 2-м году). Доза подбирается с учетом массы тела, таким образом, чтобы кумулятивная доза составляла 3,5 мг/кг в течение 2 лет (т. е. 1,75 мг/кг в год). После завершения двух циклов дальнейшее лечение таблетками кладрибина в течение 3-го и 4-го года терапии обычно не рекомендуется [21]. Однако, поскольку растет число пациентов, которые начали курс препарата более чем 4 года назад (с момента получения в 2017 г. европейского разрешения на продажу препарата), актуален вопрос о дальнейшей тактике ведения таких пациентов.

В исследовании CLARITY [22] показано снижение среднегодовой частоты обострений на 58% в общей популяции пациентов и на 67% у пациентов с высокой активностью заболевания (≥ 2 обострений за прошедший год или ≥ 1 обострения за прошедший год и ≥ 1 очагов Gd⁺ или ≥ 9 гиперинтенсивных очагов в режиме T2 по данным магнитно-резонансной томографии – МРТ). Также оценивался показатель подтвержденного прогрессирования инвалидизации в течение 6 мес (confirmed disability progression, CDP), который был снижен на 47 и 82% соответственно для каждой из подгрупп. По данным МРТ-исследования отмечено уменьшение числа контраст-позитивных очагов на 86% и новых очаговых поражений в T2-режиме на 73%. Таким образом, у 47% пациентов в течение 2 лет выполнялись критерии NEDA-3.

В расширенном исследовании CLARITY Extension среди тех, кто получал в течение 3-го и 4-го года плацебо, обострений не было в течение как минимум 4 лет после начала лечения таблетками кладрибина (в 75% случаев). При этом достижение критериев NEDA-3 наблюдалось у 46% пациентов в течение последующих 3 и 4 лет. Согласно недавней оценке долгосрочных данных CLARITY и CLARITY Extension, 75% пациентов имели стабильные или улучшенные показатели по Расширенной шкале ста-

туса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) на 5-м году по сравнению с исходным уровнем [23]. Тем не менее во время или после основного периода лечения у части пациентов в исследовании CLARITY Extension отмечены обострения (24,4%) и/или прогрессирующее инвалидизации (27,6%) [23]. Кроме того, в исследовании CLARITY Extension в группе получавших дополнительную кумулятивную дозу кладрибина на 3-м и 4-м году (всего 7 мг) наблюдалось больше пациентов без активных контраст-позитивных очагов в режиме T1 (Gd+-очаги) по данным динамического МРТ-исследования.

Стратегия принятия решений в случае возвращения активности заболевания

Контроль за активностью заболевания необходимо проводить от момента начала терапии, а также в течение нескольких следующих лет после приема последнего курса. При выявлении активности целесообразно рассмотрение вопроса о проведении дополнительного цикла терапии кладрибином или же смене его на другой высокоэффективный ПИТРС с соблюдением сроков перехода [24], необходимых для репопуляции уровня лимфоцитов после проведенного курса ТИР (рекомендуемый срок — 6 мес, однако в случае восстановления активности заболевания сроки ожидания могут быть сокращены) [25]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение вопроса о смене терапии, чтобы предоставить доказательства для рекомендаций относительно того, какой высокоэффективный ПИТРС лучше всего подходит после кладрибина. Предварительные данные реального исследования CLASSIC-MS не выявили проблем ни с безопасностью, ни с эффективностью при переходе на другие ПИТРС [26].

Также в процессе принятия решения необходимо учитывать факторы, влияющие на терапевтические опции: время, прошедшее с момента приема последней дозы кладрибина, тяжесть обострения, активность заболевания в сравнении с исходной активностью (до начала терапии кладрибином) [27]. Немаловажным фактором является предшествующая кладрибину патогенетическая терапия [28]. Особенно это касается пациентов, которые до момента перехода на ТИР получали терапию модуляторами сфингозин-1-фосфатных рецепторов. Так, по результатам неинтервенционного когортного исследования в Финляндии установлено, что пациенты, которые получали до приема кладрибина терапию финголимодом, имели более ранние обострения [29], что, по всей видимости, связано с постепенным выходом лимфоцитов из лимфатических узлов и восстановлением их уровня в крови. Также, согласно консенсусному мнению, не рекомендуется переходить на таблетки кладрибина у высокоактивных пациентов, у которых наблюдаются нежелательные явления (НЯ), связанные с терапией моноклональными антителами, в связи с вероятным недостаточным контролем активности заболевания.

В связи с тем что у части пациентов имеет место сохранение активности заболевания, несмотря на проведенную высокоэффективную терапию, в настоящее время опубликован Консенсус относительно применения кладрибина в случае выявления активности заболевания [25,

30, 31]. Определены критерии выявления активности заболевания:

- ≥ 1 обострения;
- увеличение балла по шкале EDSS в течение 3 мес (подтвержденное прогрессирование инвалидизации — ППИ-3) на 1 балл и более при исходном уровне до 4 баллов включительно или на 0,5 балла и более при исходном уровне EDSS $>4,5$;
- появление двух и более очагов в T2-режиме или одного и более очага Gd+ в T1-режиме в течение 1 года после контрольной МРТ.

Кроме того, предложены дополнительные вспомогательные методы, которые помогут выявить неоптимальный ответ в отношении контроля активности заболевания — ухудшение когнитивных функций по данным Теста символично-цифрового кодирования (Symbol Digital Modality Test, SDMT), усиление утомляемости (по Модифицированной шкале утомляемости; Modified Fatigue Impact Scale, MFIS) или ухудшение качества жизни пациентов в соответствии с различными опросниками, используемыми для оценки качества жизни (SF-36, MSQoL-54, MusiQoL) [30]. Также отмечено, что высокой значимостью обладает выявление ухудшения состояния пациента с помощью дополнительных цифровых тестов, таких как дистанционный непрерывный мониторинг способности ходить с помощью цифровых приложений (например, приложения Floodlight Proof-of-Concept), которые продемонстрировали надежность тестирования и значительную корреляцию между тестовыми функциями приложения и стандартными клиническими показателями, а также результатами МРТ [32].

Ниже представлены возможные стратегии принятия решений на основании мнения экспертных групп [25, 30, 31, 33].

Активность РС на 1-м году терапии. Выявление активности на 1-м году терапии не является веской причиной для изменения терапевтической концепции, так как пациент не прошел полный рекомендованный курс. Необходимо тщательное наблюдение. При этом важно учитывать выраженность обострения, а также принимаемую ранее терапию ПИТРС. Если активность выше, чем до начала приема кладрибина, рекомендована смена терапии на другой высокоэффективный ПИТРС. Если активность заболевания связана с развитием ребаунд-эффекта или отмечается ближе к концу 1-го года терапии, эксперты рекомендуют проведение второго курса.

Активность на 2-м году терапии. Выявление активности на 2-м году терапии указывает на субоптимальный ответ и необходимость смены терапии. Однако в случае, если активность заболевания возникает почти через год после второго курса (22–24 мес) или менее выражена, чем в предыдущий год, и при этом число лимфоцитов $\geq 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$, необходимы оценка соотношения польза/риск и проведение дополнительного, третьего курса лечения кладрибином.

Активность на 3-м или 4-м году. При выявлении умеренной активности на 3-м (24–36 мес) или 4-м (36–48 мес) году терапии эксперты все чаще рекомендуют проведение дополнительного, третьего курса терапии кладрибином с соблюдением тех же условий безопасности, что и при проведении второго курса. В случае выраженной активности

РС рекомендовано рассмотрение вопроса о переводе на другой высокоэффективный ПИТРС.

Активность на 5-м году терапии. Пациентам с продолжительным ответом на терапию (более 4 лет) при возникновении активности на 5-м году или позднее можно назначить дополнительный курс кладрибина.

Оптимальный ответ на терапию. В случаях, когда пациент получил полный курс кладрибина (2 года) и остается стабильным (нет признаков активности на 5-м году терапии или позднее), рекомендуется тщательный мониторинг за его состоянием — проведение МРТ-исследования каждые 6–12 мес, оценка клинических показателей, в том числе усталости, качества жизни, функций мочевого пузыря и когнитивных функций [33].

Безопасность терапии кладрибином

Кладрибин обладает хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Согласно вышеупомянутым исследованиям, частота НЯ в группе пациентов, принимавших кладрибин, была сопоставима с таковой в группе плацебо, за исключением лимфопении [34].

В исследовании CLARITY Extension у большинства пациентов наблюдалась лимфопения 3-й степени, которая затем восстанавливалась до лимфопении 0–1-й степени к концу этого исследования (к концу 4-го года). При приеме более высоких кумулятивных доз процент пациентов с лимфопенией 3-й степени увеличивался вместе со временем до восстановления числа лимфоцитов. Также было показано, что у пациентов, получавших таблетки кладрибина 3,5 мг/кг в исследованиях CLARITY и CLARITY Extension, не было случаев лимфопении 4-й степени в конце любого года лечения. Кроме того, состояние более чем 85% пациентов восстановилось до лимфопении 0–1-й степени к концу каждого года лечения.

Взаимосвязь между степенью лимфопении и возникновением инфекций не проводился. В группе, которая получала наивысшую кумулятивную дозу (8,75 мг/кг), частота инфекций, вызванных опоясывающим герпесом, была самой высокой — 4,8%. Тем не менее частота опоясывающего герпеса была выше в период лечения, когда имела место лимфопения 3-й или 4-й степени, в сравнении со временем, когда у пациентов ее не было. Основываясь на этих данных, эксперты рекомендуют проводить тщательный скрининг на выявление активного инфекционного процесса до начала терапии кладрибином (в том числе на туберкулез, ВИЧ, гепатиты, сифилис) с последующим его купированием. Пациенты должны находиться под наблюдением и, при необходимости, быть переведены на другой ПИТРС с меньшим риском развития лимфопении.

С целью минимизации риска заражения во время лечения предлагают следовать национальному календарю прививок, в том числе с введением некоторых специфических вакцин, которые в этот календарь не входят [35]. Это важно еще и потому, что при старте иммуносупрессивной терапии проведение вакцинации живыми и полуживыми вакцинами противопоказано [36].

Учитывая механизм действия кладрибина, в исследовании тщательно оценивали риск малигнизации. На сегод-

няшний день убедительно доказано, что риск развития злокачественных новообразований после полного курса кладрибина не превышает популяционный не только на короткий период после приема терапии, но и при продолжительном наблюдении [37, 38]. Несмотря на это, в случае выявления активного злокачественного новообразования экспертами рекомендовано воздержаться от приема терапии кладрибином до момента удаления/купирования острого состояния [31, 38].

Если женщина планирует беременность, то это можно начинать через 6 мес после второго курса кладрибина, т. е. полного курса терапии. При соблюдении такого режима, по данным исследования, проведенного в Германии, сообщалось о 39 беременностях (на момент публикации статьи родилось 27 детей), отмечен как хороший исход беременностей, так и эффективный контроль над РС и во время беременности, и в послеродовой период, причем за каждый период было зарегистрировано только одно обострение [39].

Заключение

В последние годы произошло значительное расширение спектра патогенетической терапии ПИТРС, в том числе внедрение в клиническую практику нового препарата иммунной реконституции. Лечение таблетированным препаратом кладрибин является высокоэффективной терапией, которая имеет благоприятный профиль безопасности, а также достаточно понятный план управления рисками. Также, с учетом приема всего двух курсов, у пациенток, обладающих репродуктивным потенциалом и отсутствием активности заболевания, появляется окно для планирования беременности. Удобный режим дозирования и длительность действия препарата делают его хорошим вариантом для пациентов с проблемами приверженности, с другими сопутствующими заболеваниями, а также для пациентов, у которых постоянная иммуносупрессия нежелательна по соображениям безопасности. Предлагаемый алгоритм ведения пациентов учитывает различные сценарии ответа и направлен на предоставление рекомендаций на индивидуальном уровне для каждого пациента. Дополнительные курсы кладрибина переносятся хорошо, однако на сегодняшний день данных реальной клинической практики недостаточно, чтобы говорить об их безопасности. Также нет опасений относительно риска развития злокачественных новообразований и инфекций в долгосрочной перспективе у пациентов, получавших высокую дозу или дополнительные курсы препарата, по данным клинических исследований, тем не менее данных из реальной клинической практики в настоящее время еще недостаточно.

Все это способствует лучшему пониманию профилей пациентов-кандидатов, переключения между лекарствами (на кладрибин и с него) и стратегий мониторинга ответа, что в свою очередь в совокупности может привести к длительному прекращению активности заболевания и предотвращению прогрессирования заболевания у большего числа пациентов. Результаты, полученные при среднем сроке наблюдения 10,9 года после продления срока действия исследования CLARITY Extension, свидетельствуют о стойкой долгосрочной пользе таблеток кладрибина для улучшения мобильности и снижения инвалидизации [40].

- Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings Atlas of MS. 3rd ed. The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF); 2020.
- Nixon R, Bergvall N, Tomic D, et al. No evidence of disease activity: indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Adv Ther*. 2014 Nov;31(11):1134-54. doi: 10.1007/s12325-014-0167-z. Epub 2014 Nov 21.
- Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Utility of the rio score and modified rio score in korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2015 May 26;10(5):e0129243. doi: 10.1371/journal.pone.0129243
- Sigal DS, Miller HJ, Schram ED, Saven A. Beyond hairy cell: the activity of cladribine in other hematologic malignancies. *Blood*. 2010 Oct 21;116(16):2884-96. doi: 10.1182/blood-2010-02-246140. Epub 2010 Jul 15.
- 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.
- Stuve O, Soelberg Soerensen P, Leist T, et al. Effects of cladribine tablets on lymphocyte subsets in patients with multiple sclerosis: an extended analysis of surface markers. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019 Jun 18;12:1756286419854986. doi: 10.1177/1756286419854986
- Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, 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
- Wiendl H, Schmierer K, Hodgkinson S, et al. MAGNIFY-MS Study Group. Specific Patterns of Immune Cell Dynamics May Explain the Early Onset and Prolonged Efficacy of Cladribine Tablets: A MAGNIFY-MS Substudy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Nov 21;10(1):e200048. doi: 10.1212/NXI.0000000000000048
- Von Büdingen HC, Kuo TC, Sirota M, et al. B cell exchange across the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012 Dec;122(12):4533-43. doi: 10.1172/JCI163842. Epub 2012 Nov 19.
- Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet*. 1992 Oct 17;340(8825):952-6. doi: 10.1016/0140-6736(92)92826-2
- Bartosik-Psujek H, Belniak E, Mitosek-Szewczyk K, et al. Interleukin-8 and RANTES levels in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS) treated with cladribine. *Acta Neurol Scand*. 2004 Jun;109(6):390-2. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00259.x
- Kopadze T, Döbert M, Leussink VI, et al. Cladribine impedes *in vitro* migration of mononuclear cells: a possible implication for treating multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009 Mar;16(3):409-12. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02433.x
- Laugel B, Borlat F, Galibert L, et al. Cladribine inhibits cytokine secretion by T cells independently of deoxycytidine kinase activity. *J Neuroimmunol*. 2011 Dec 15;240-241:52-7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2011.09.010. Epub 2011 Oct 26.
- Effect of cladribine treatment on β -2 microglobulin and soluble intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in patients with multiple sclerosis. Request PDF. Available from: https://www.researchgate.net/publication/11794367_Effect_of_cladribine_treatment_on_b-2_microglobulin_and_soluble_intercellular_adhesion_molecule_1_ICAM-1_in_patients_with_multiple_sclerosis (accessed 09.04.2023).
- 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. Epub 2018 Jul 10.
- Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, et al. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Mar;58(3):283-97. doi: 10.1007/s40262-018-0695-9. Erratum in: *Clin Pharmacokinet*. 2018 Aug 1.
- Biernacki T, Sandi D, Bencsik K, Vecsei L. Medicinal Chemistry of Multiple Sclerosis: Focus on Cladribine. *Mini Rev Med Chem*. 2020;20(4):269-85. doi: 10.2174/1389557519666191015201755
- Baker D, Pryce G, Herrod SS, Schmierer K. Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:176-86. doi: 10.1016/j.msard.2019.02.018. Epub 2019 Feb 14.
- Ruggieri M, Gargano CD, Ferretta A, et al. Effect of Cladribine on Neuronal Apoptosis: New Insight of *In Vitro* Study in Multiple Sclerosis Therapy. *Brain Sci*. 2020 Aug 13;10(8):548. doi: 10.3390/brainsci10080548
- Aybar F, Julia Perez M, Silvina Marcora M, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine (Cladribine) preferentially inhibits the biological activity of microglial cells. *Int Immunopharmacol*. 2022 Apr;105:108571. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108571. Epub 2022 Jan 29.
- Mavenclad. European Medicines Agency. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mavenclad> (accessed 09.04.2023).
- 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, Comi G, Rammohan K, et al. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg for Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploratory Post Hoc Analysis of the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *Adv Ther*. 2021 Sep;38(9):4975-85. doi: 10.1007/s12325-021-01865-w. Epub 2021 Aug 9.
- 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):138-45. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-138-145 [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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):138-45. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-138-145 (In Russ.)].
- Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Nov;21(16):1965-9. doi: 10.1080/14656566.2020.1792885. Epub 2020 Jul 13.
- Giovannoni G, Aydemir A, Verdun Di Cantogno E, Leist T. CLASSIC-MS: Long-term Efficacy and Real-World Treatment Patterns for Patients with Relapsing Multiple Sclerosis who Received Cladribine Tablets in Phase III Parent Trials (1919). *Neurology*. 2021;96(15 Suppl).
- Giovannoni G, Leist T, Aydemir A, Verdun Di Cantogno E. Long-Term Efficacy for Patients Receiving Cladribine Tablets in CLARITY/CLARITY Extension: Primary Results from 9–15 Years of Follow-Up in the CLASSIC-MS Study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103633. doi: 10.1016/j.msard.2022.103633
- Pfeuffer S, Rolfes L, Hackert J, et al. Effectiveness and safety of cladribine in MS: Real-world experience from two tertiary centres. *Mult Scler*. 2022 Feb;28(2):257-68. doi: 10.1177/13524585211012227. Epub 2021 May 12.
- Rauma I, Viitala M, Kuusisto H, et al. Finnish multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: a nationwide registry study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 May;61:103755. doi: 10.1016/j.msard.2022.103755. Epub 2022 Mar 19.

30. Meuth SG, Bayas A, Kallmann B, et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets beyond year 4. *Expert Opin Pharmacother*. 2022 Sep;23(13):1503-10. doi: 10.1080/14656566.2022.2106783. Epub 2022 Aug 5.
31. Meca-Lallana V, Garcia Dominguez JM, Lopez Ruiz R, et al. Expert-Agreed Practical Recommendations on the Use of Cladribine. *Neurol Ther*. 2022 Dec;11(4):1475-88. doi: 10.1007/s40120-022-00394-0. Epub 2022 Sep 6.
32. Montalban X, Graves J, Midaglia L, et al. A smartphone sensor-based digital outcome assessment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2022 Apr;28(4):654-64. doi: 10.1177/13524585211028561. Epub 2021 Jul 14.
33. Oreja-Guevara C, Brownlee W, Celius EG, et al. Expert opinion on the long-term use of cladribine tablets for multiple sclerosis: Systematic literature review of real-world evidence. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Jan;69:104459. doi: 10.1016/j.msard.2022.104459. Epub 2022 Dec 8.
34. 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.
35. Otero-Romero S, Rodriguez-Garcia J, Vilella A, et al; en nombre del Grupo de enfermedades desmielizantes de la SEN. Recommendations for vaccination in patients with multiple sclerosis who are eligible for immunosuppressive therapies: Spanish consensus statement. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;36(1):50-60. doi: 10.1016/j.nrl.2020.02.006. Epub 2020 Jun 17.
36. Waubant E, Giovannoni G, Hawkes C, Levy M. Vaccines and disease-modifying treatments. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Nov;26:A1-A2. doi: 10.1016/j.msard.2018.10.017. Epub 2018 Oct 24.
37. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Oct 1;2(6):e158. doi: 10.1212/NXI.0000000000000158
38. 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.
39. Dost-Kovalsky K, Thiel S, Ciplea AI, et al. Cladribine and pregnancy in women with multiple sclerosis: The first cohort study. *Mult Scler*. 2023 Mar;29(3):461-5. doi: 10.1177/13524585221131486. Epub 2022 Oct 22.
40. Giovannoni G, Boyko A, Correale J, et al. Long-term follow-up of patients with relapsing multiple sclerosis from the CLARITY/CLARITY Extension cohort of CLASSIC-MS: An ambispective study. *Mult Scler*. 2023 May;29(6):719-30. doi: 10.1177/13524585231161494. Epub 2023 Apr 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.03.2023/16.06.2023/19.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерк». 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.

Кукушкина А.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>

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