

Опыт использования кладрибина в таблетках в лечении рассеянного склероза в центре рассеянного склероза Ханты-Мансийского автономного округа – Югры



Соколова А.А.^{1,2}, Анищенко Л.И.², Землянушин Л.С.², Рубцова Е.А.²

¹БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск;

²БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск

¹Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; ²Россия, 628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40

Кладрибин — таблетированный препарат для лечения ремиттирующего рассеянного склероза (РРС), применяемый в качестве терапии иммунореактивации. Проведено популяционное когортное исследование с участием 54 пациентов с РРС, получавших кладрибин в таблетках.

Цель исследования — оценка собственного опыта лечения пациентов с высокоактивным РРС (ВАРС) кладрибином в таблетках в реальной клинической практике центра РС Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО) — Югры.

Материал и методы. Источником данных является реестр пациентов с РС ХМАО-Югры. Таблетки кладрибина в дозе 3,5 мг/кг массы тела назначались двумя ежегодными курсами лечения, каждый из которых включает 2 нед лечения продолжительностью 4–5 дней — в начале первого месяца и в начале второго месяца. В 2021–2023 гг. терапию кладрибином в таблетках получили 54 пациента со средней частотой обострений за 12 мес до начала терапии 1,2 (62 обострения у 48 пациентов). До начала терапии и каждые последующие 6 мес пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, шейного и грудного отделов с контрастным усилением, оценку неврологического статуса по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), клинический анализ крови, контроль уровня лимфоцитов крови, биохимический анализ крови. После первого и второго курсов лечения кладрибином в таблетках оценивали уровень лимфоцитов через 2 мес и через 6 мес.

Результаты. Показано, что средняя частота обострений до начала терапии составляла 1,2 в год; после лечения кладрибином в таблетках она составила 0,05 в год, т. е. среднегодовая частота обострений снизилась на 92% уже на первом году лечения. До инициации терапии кладрибином в таблетках только шесть пациентов (11%) из 54 не имели обострений, после начала терапии кладрибином в таблетках обострений не было у 48 (89,5%) пациентов. Полученные результаты превосходят результаты исследования CLARITY, в котором доля пациентов без обострений в группе кладрибина составила 79,7%. При этом у всех пациентов после начала терапии кладрибином отсутствовала активность заболевания по данным МРТ по сравнению с исходными данными — до начала терапии кладрибином, когда у 50 (92,5%) пациентов были выявлены Gd+ очаги на T1-взвешенных изображениях. Также не отмечалось усиления инвалидизации. Средний балл EDSS оставался стабильным (медиана — 3,0) или уменьшился на 0,5–1 балл. К концу наблюдения у 49 (92%) из 54 пациентов, включенных в анализ, был достигнут статус NEDA-3. За время наблюдения за пациентами никаких нежелательных явлений не наблюдалось.

Заключение. Опыт применения кладрибина в ХМАО соответствует данным реальной клинической практики в мире по эффективности, безопасности и результатам рандомизированных клинических исследований. Кладрибин в таблетках является высокоэффективным и безопасным методом лечения ВАРС. Для оценки долгосрочной пользы и риска применения кладрибина необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами.

Ключевые слова: высокоактивный рассеянный склероз; ремиттирующее течение; кладрибин; иммунореактивация.

Контакты: Азалия Айсаровна Соколова; sokolovaaaz@mail.ru

Для ссылки: Соколова АА, Анищенко ЛИ, Землянушин ЛС, Рубцова ЕА. Опыт использования кладрибина в таблетках в лечении рассеянного склероза в центре рассеянного склероза Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):58–63. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-58-63

Experience of cladribine tablets usage in the treatment of multiple sclerosis in the Multiple Sclerosis Centre of the Khanty-Mansi Autonomous Area — Yugra

Sokolova A.A.^{1,2}, Anischenko L.I.², Zemlyanushin L.S.², Rubtsova E.A.²

¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia;

²Khanty-Mansiysk Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

¹40, Mira St., Khanty-Mansiysk 628011, Russia; ²40, Kalinina St., Khanty-Mansiysk 628012, Russia

Cladribine is a tablet preparation for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), which is used as an immune reconstitution therapy. A population-based cohort study was conducted in 54 patients with RRMS who received cladribine tablets.

Objective: to evaluate our own experience of treating patients with highly active MS (HAMS) with cladribine tablets in real-life clinical practice in the MS Centre of the Khanty-Mansi Autonomous Area (KhMAA) — Yugra.

Material and methods. The data source is the register of MS patients of the KhMAA — Yugra. Cladribine tablets at a dose of 3.5 mg/kg of body weight were prescribed in two annual treatment cycles, each comprising 2 weeks with a treatment duration of 4–5 days — at the beginning of the first month and at the beginning of the second month. In 2021–2023, 54 patients received therapy with cladribine tablets with an average frequency of exacerbations of 1.2 (62 exacerbations in 48 patients) within 12 months prior to therapy initiation. Before starting therapy and every 6 months thereafter, patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, cervical and thoracic regions MRI with contrast enhancement, assessment of neurological status using the Expanded Disability Status Scale (EDSS), complete blood count, monitoring of blood lymphocytes level and biochemical blood testing. After the first and second treatment courses with cladribine tablets, the lymphocyte level was assessed after 2 months and after 6 months.

Results. It was found that the average frequency of exacerbations before the start of treatment was 1.2 per year; after treatment with cladribine tablets it was 0.05 per year, i.e. the average annual frequency of exacerbations fell by 92% in the first year of treatment. Before starting treatment with cladribine tablets, only six (11%) out of 54 patients had no exacerbations; after starting the treatment with cladribine tablets, 48 (89.5%) patients had no exacerbations. The results obtained exceed the results of the CLARITY study, in which the proportion of patients without exacerbations in the cladribine group was 79.7%. In addition, all patients had no disease activity on MRI after starting cladribine therapy compared to the baseline data before starting cladribine therapy, when Gd+ lesions were detected on T1-weighted images in 50 (92.5%) patients. There was also no increase in disability. The mean EDSS score remained stable (median 3.0) or decreased by 0.5–1 point. At the end of follow-up period, 49 (92%) out of 54 patients included in the analysis achieved NEDA-3 status. No adverse events were observed during patient follow-up.

Conclusion. The experience with the use of cladribine in KhMAA is consistent with data from real-world clinical practice around the world in terms of efficacy, safety and results of randomized clinical trials. Cladribine tablets are a highly effective and safe treatment for HAMS. Further monitoring of patients is required to assess the long-term benefits and risks of cladribine.

Keywords: highly active multiple sclerosis; relapsing-remitting course; cladribine; immune reconstitution.

Contact: Azalia Aisarovna Sokolova; sokolovaaz@mail.ru

For reference: Sokolova AA, Anischenko LI, Zemlyanushin LS, Rubtsova EA. Experience of cladribine tablets usage in the treatment of multiple sclerosis in the Multiple Sclerosis Centre of the Khanty-Mansi Autonomous Area — Yugra. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):58–63. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-58-63

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы [1]. РС в настоящее время занимает одну из ведущих позиций среди причин инвалидизации людей молодого трудоспособного возраста [2, 3]. В случае высокоактивного ремиттирующего течения РС — при высокой частоте обострений и быстром прогрессировании инвалидизации — рекомендуется раннее использование высокоэффективных препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) [4, 5]. Существующие методы лечения РС включают использование требующих постоянного приема иммуномодулирующих препаратов и препаратов хронической иммуносупрессии, которые подавляют иммунную систему и уменьшают активность воспаления. Их клиническая эффективность сохраняется только во время применения. Особую группу представляют препараты, относящиеся к терапии иммунной реконституции. Они воздействуют на клетки иммунной системы короткими курсами. При этом их клиническая эффективность выходит далеко за рамки периода применения препарата [6–10]. Одним из таких препаратов является кладрибин в таблетках (торговое название — Мавенклад®).

В настоящее время кладрибин в таблетках — единственный пероральный препарат терапии иммунной реконституции, 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 то-

лерантности к собственному миелину, что обеспечивает длительную супрессию активности заболевания в отсутствие последующего приема препарата [11]. Кладрибин является пролекарством, аналогом дезоксиаденозина, который активируется фосфорилированием до его активной трифосфатной формы. Эта форма препарата аккумулируется преимущественно 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 [12, 13]. Вместе с тем остальные клетки, производимые костным мозгом, подвергаются воздействию меньше, что и приводит к селективной деплеции делящихся и неделящихся Т- и В-клеток. Согласно инструкции к препарату, кладрибин в таблетках показан при РС с высокой активностью (ВАРС) и при быстром прогрессировании (БПРС), которые устанавливались при наличии двух и более обострений за год без терапии (БПРС) или одного обострения, развившегося на фоне патогенетической терапии (ВАРС), а также при наличии соответствующих проявлений активности патологического процесса, определяемых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), — по крайней мере один гадолиний-контрастированный (Gd+) очаг на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) или ≥9 очагов на T2-ВИ.

Цель исследования — изучить в реальной клинической 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.

Материал и методы. В 2021–2023 гг. в Центре рассеянного склероза (ЦРС) Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО) наблюдались пациенты с ВАРС и БПРС, получавшие терапию кладрибином в таблетках. Мы оценили влияние кладрибина в таблетках на частоту обострений и инвалидизацию. Начиная с декабря 2021 г. терапию кладрибином в таблетках получили 54 пациента (34 женщины и 20 мужчин) с ВАРС в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст – 37,6 года). Длительность заболевания на момент начала лечения составляла от 0,5 до 21 года, медиана – 7 лет. Все пациенты на момент начала терапии имели высокоактивное течение болезни: у 89% пациентов было одно или два обострения болезни за 12 мес до начала терапии и у 92,5% пациентов выявлен как минимум один Gd+ очаг по данным МРТ до начала лечения кладрибином в таблетках. Оценка по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) перед началом терапии составляла от 0,5 до 6,5 балла (медиана EDSS – 3 балла). Срок наблюдения пациентов – от 5 до 24 мес от начала терапии кладрибином (медиана – 6 мес). Большинство (96%) пациентов до назначения кладрибина получали тот или иной ПИТРС (табл. 1).

Таблица 1. Демографические данные и клинические характеристики пациентов на момент начала приема кладрибина в таблетках

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients starting cladribine tablets

Характеристики	Когорта ЦРС ХМАО, получающая терапию кладрибином (n=54)
Возраст, годы, медиана (min–max)	37,6 (18–62)
Пол, n (%): женщины мужчины	34 (63) 20 (37)
Число ранее получавших ПИТРС, n (%): всего первая линия терапии вторая линия терапии	51 (94,4) 38 (76) 13 (24)
Число «наивных» пациентов, n (%)	3 (5,6)
Среднее время от начала заболевания, годы, медиана (min–max)	7 (0,5–21)
Число пациентов с обострениями до начала терапии кладрибином, n (%)	48 (89)
Среднее число обострений за 12 мес до начала терапии кладрибином*	1,2
Средний балл EDSS, медиана (min–max)	3 (0,5–6,5)
Пациенты с Gd+ очагами перед инициацией терапии кладрибином, n (%)	50 (92,5)
Срок наблюдения, мес, медиана (min–max)	6 (5–24)

Примечание. *Всего зарегистрировано 62 обострения у 48 пациентов: 12 обострений – у восьми пациентов на фоне терапии натализумабом, пять обострений – у двух «наивных» пациентов, 45 обострений – у 38 пациентов, получающих терапию первой линии.

У 54 (100%) пациентов наблюдалось высокоактивное течение болезни: три пациента (5,6%) имели БПРС с начала заболевания и не принимали ПИТРС ранее, остальные использовали интерферон бета-1b, пегилированный интерферон и натализумаб (табл. 2). Большая часть (78,5%) пациентов с ВАРС до назначения кладрибина получали два препарата и более.

До начала терапии и каждые последующие 6 мес пациентам проводили МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов с контрастным усилением, оценку по EDSS, клинический анализ крови, контроль уровня лимфоцитов крови, биохимический анализ крови. После первого и второго курсов лечения кладрибином в таблетках оценивали уровень лимфоцитов через 2 и 6 мес.

Результаты. Средняя частота обострений до начала терапии составляла 1,2 в год, т. е. на 54 больных за год суммарно приходилось 62 обострения. После перевода с интерферона бета-1b зарегистрировано только одно обострение у одного пациента, после перевода с пегилированного интерферона – три обострения.

При переводе с натализумаба зарегистрировано три обострения у трех пациентов с высоким риском прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии в период отмычки, который составил 12 нед, и одно обострение на первом году терапии кладрибином у пациента с неэффективностью натализумаба. В течение первого года терапии среди всех больных (n=54) было зарегистрировано пять клинических обострений. В целом лечение кладрибином в таблетках снизило частоту обострений в течение года в среднем на 92% (рис. 1).

Усредненно ежегодная частота обострений после перевода на кладрибин в таблетках составила 0,08 (уменьшение на 92%). У 89,5% пациентов после 1 года терапии кладрибином обострения отсутствовали.

По данным МРТ до начала терапии кладрибином в таблетках у 50 (92,5%) пациентов были выявлены Gd+ очаги на T1-ВИ. После первого курса кладрибина в таблетках радиологической активности не выявлено ни у одного пациента.

Таблица 2. Распределение пациентов (n=54), получавших кладрибин, в соответствии с предшествующей терапией (до назначения кладрибина в таблетках)

Table 2. Distribution of patients (n=54) receiving cladribine by prior therapy (before prescription of cladribine tablets)

Предшествующая терапия	Число пациентов, n (%)
Никаких ПИТРС	3 (5,6)
Последний препарат перед назначением кладрибина:	
интерферон бета-1b	16 (29,7)
пегилированный интерферон	22 (40,7)
натализумаб	13 (24)
всего	51 (94,4)
Два и более ПИТРС в анамнезе	30 (78,5)

До начала терапии средний результат оценки по EDSS составлял 3,0 балла. После первого курса кладрибина в таблетках прогрессирования инвалидизации не наблюдалось ни у одного пациента. Средний балл EDSS составил 3,0. У 47 (87%) пациентов был стабильный балл EDSS, у 7 (13%) пациентов отмечено уменьшение выраженности неврологического дефицита на 0,5–1 балл по EDSS (рис. 2).

Таким образом, отмечено снижение частоты обострений с 62 до пяти событий в год (на 92%), а также значительное уменьшение числа пациентов с Gd+ очагами (на 100%). Средний балл EDSS оставался стабильным (медиана – 3,0) или уменьшился на 0,5–1 балл. К концу наблюдения у 49 (92%) из 54 пациентов, включенных в анализ, был достигнут статус NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity – нет данных, свидетельствующих об активности заболевания).

На первом году лечения ни в одном случае у пациентов, получавших кладрибин в таблетках, не было нежелательных явлений, связанных с приемом препарата. Не отмечено повышения частоты инфекционных заболеваний, тошноты, усталости, головной боли. У большинства (98%) пациентов после первого курса через 2 мес после инициации терапии кладрибином в таблетках отмечалась деплеция лимфоцитов (снижение уровня лимфоцитов от исходного уровня) на 55% [исходно: медиана – $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ($3,0\text{--}4,9 \cdot 10^9$); через 2 мес после инициации терапии кладрибином: медиана – $1,75 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1,1\text{--}2,0 \cdot 10^9$)], но не зарегистрировано ни одного случая лимфопении ($<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$). У одного пациента (2%) не было деплеции лимфоцитов, но была очевидна клиническая эффективность терапии. К концу первого года уровень лимфоцитов был в норме у всех пациентов.

Полученные результаты продемонстрировали эффективность и безопасность кладрибина в таблетках в терапии пациентов с высокоактивным течением болезней.

Обсуждение. В проведенном когортном исследовании в условиях реальной клинической практики в ХМАО мы обнаружили, что у пациентов с ВАРС прием кладрибина в таблетках снижал частоту обострений в течение года на 92% по сравнению с исходными данными (за 12 мес до начала терапии). В настоящем исследовании средняя частота обостре-

ний в течение года во время лечения кладрибином в таблетках составила 0,08 и была сопоставима с таковой в исследовании CLARITY – 0,14 у пациентов, получавших кладрибин в кумулятивной дозе 3,5 мг/кг [14]. В когорте ХМАО у 89,5% пациентов отсутствовали обострения после 1 года терапии кладрибином. В исследовании CLARITY доли пациентов без обострений в группе кладрибина и плацебо (ПЛ) составляли 79,7 и 60,9% соответственно ($p < 0,001$). Мировые данные по применению кладрибина в реальной клинической практике свидетельствуют о высокой эффективности кладрибина в таблетках на первом году терапии. Были проанализированы 5059 пациентов, получавших кладрибин в таблетках, период наблюдения составил 2,3–16 мес. В результате у 78,1–98,9% пациентов в разных странах не регистрировалось обострений на первом году терапии кладрибином в таблетках [15]. Региональные данные об использовании кладрибина в таблетках для лечения пациентов с РРС в условиях реальной клинической практики превосходят результаты рандомизированных клинических исследований. На данный момент у всех наших пациентов после терапии кладрибином в таблетках отсутствует МРТ-активность, отмечено значительное уменьшение числа пациентов с Gd+ очагами (на 100%).

В исследовании CLARITY у пациентов, получавших кладрибин в дозе 3,5 мг/кг, отмечалось статистически значимое улучшение по показателям МРТ-активности по сравнению с группой ПЛ. У пациентов, принимавших кладрибин, наблюдалось уменьшение числа активных очагов на Т1-ВИ на 86% по сравнению с ПЛ. На 73% уменьшилось и число активных очагов на Т2-ВИ, на 74% – среднее число общих новых очагов по сравнению с ПЛ.

Усиления инвалидизации не наблюдалось ни у одного пациента. Балл EDSS оставался стабильным у 87% пациентов, у 13% отмечено уменьшение выраженности неврологического дефицита на 0,5–1 балл по EDSS.

Ретроспективный анализ данных исследования CLARITY, основанный на анализе исходов терапии у пациентов, соответствующих определению ВАРС и рандомизированных в группу кладрибина или ПЛ, продемонстрировал, что кладрибин снижал риск подтвержденного через 6 мес устойчивого усиления инвалидизации у пациентов

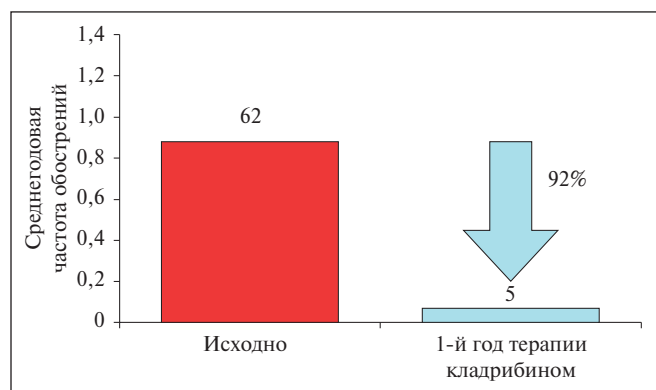


Рис. 1. Среднегодовая частота обострений до начала лечения и в течение 1 года терапии кладрибином в таблетках (n=54)

Fig. 1. Average frequency of exacerbations after 1 year of treatment with cladribine tablets (n=54)

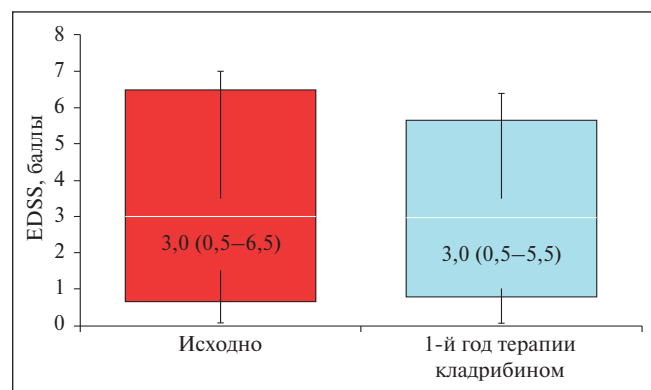


Рис. 2. Отсутствие прогрессирования инвалидизации по шкале EDSS на фоне терапии кладрибином (n=54)

Fig. 2. No progression of disability according to the EDSS scale on the background of treatment with cladribine tablets (n=54)

с высокой активностью заболевания на 82%, при этом снижение данного параметра в общей популяции пациентов с РС, получавших кладрибин в дозе 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 и БПРС была выше, чем в общей популяции пациентов с РС.

Статус отсутствия активности заболевания (NEDA-3) через 1 год был достигнут в нашем исследовании у 92% пациентов (для сравнения: в исследовании CLARITY через 1 год — у 54% пациентов, через 2 года — у 44% [16]).

В настоящем исследовании не зарегистрированы нежелательные явления, связанные с приемом препарата. Кладрибин подтвердил благоприятный профиль безопасности, продемонстрированный в клинических исследованиях CLARITY [14] и CLARITY Extension [9].

В исследовании CLARITY в группах пациентов, принимавших кладрибин, наблюдалась лимфопения как отражение механизма действия кладрибина [14]. Тем не менее у 86–89% пациентов уровень лимфоцитов восстанавливался до значений, соответствующих 0–1-й степени, к 48-й неделе каждого года лечения; среднее время до восстановления составило $41,0 \pm 33,5$ дня (от 14 до 85 дней). В исследовании CLARITY Extension 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%, «кладрибин — ПЛ (КП) 3,5 мг/кг» — 2,0%, «КП 5,25 мг/кг» — 1,1% и «КП 3,5 мг/кг» — 2,0% [9]. У пациентов, получавших кладрибин в таблетках, случаев прогрессирующей

мультифокальной лейкоэнцефалопатии не зарегистрировано [17].

В настоящем исследовании когорты ХМАО сообщений о злокачественных образованиях у пациентов, получавших кладрибин в таблетках, не поступало, что согласуется с клиническими и обсервационными исследованиями CLARITY [16, 18], CLARITY Extension [17], ORACLE-MS [19] и PREMIERE [20, 21]. В течение 10 лет наблюдения не было выявлено убедительных доказательств повышенного риска злокачественных новообразований при приеме кладрибина в таблетках. Заболеваемость злокачественными новообразованиями при приеме кладрибина ниже по сравнению с другими высокоэффективными ПИТРС. Уровень заболеваемости на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших кладрибин в таблетках в дозе 3,5 мг/кг (группа пероральной монотерапии), составил 0,29, кладрибин (вся наблюдаемая группа) — 0,37, алемтузумаб — 0,37, натализумаб — 0,32, финголимод — 1,19, диметилфумарат — 0,38, окрелизумаб — 0,40 соответственно [20].

Популяционное когортное исследование с участием 54 пациентов с РС, получавших кладрибин в таблетках, является источником важной информации о терапевтических результатах лечения пациентов ХМАО в реальной клинической практике.

Заключение. В нашем исследовании в условиях реальной клинической практики показаны высокие эффективность и безопасность кладрибина в таблетках для лечения РС с высокой активностью, 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 у пациентов с БПРС и ВАРС. Также не стоит забывать, что чем раньше начинается адекватное лечение, тем больше вероятность стабилизировать пациента и сохранить у него высокий уровень качества жизни [14].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1 [Clinical guidelines. Multiple sclerosis. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739_1 (In Russ.)].
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):169-80. doi: 10.1056/NEJMr1401483
3. Курушина ОВ, Рохас РС, Воробьева ЮС. Рассеянный склероз: механизмы нейропластичности и возможности терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(33):36-40. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-33-36-40 [Kurushina OV, Rojas RS, Vorobyova YuS. Multiple sclerosis: mechanisms of neuroplasticity and treatment options. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(33):36-40. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-33-36-40 (In Russ.)].
4. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014 Jun;27(3):246-59. doi: 10.1097/WCO.0000000000000096
5. Бойко АН. Выбор оптимального препарата для лечения рассеянного склероза. *Медицинский совет*. 2015;(5):78-86. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-7-18 [Boyko AN. Choosing the optimal drug for the treatment of multiple sclerosis. *Meditinskiy sovet*. 2015;(5):78-86. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-7-18 (In Russ.)].
6. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017 Dec;264(12):2351-74. doi: 10.1007/s00415-017-8594-9. Epub 2017 Sep 6. Erratum in: *J Neurol*. 2017 Dec;264(12):2375-7.
7. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2018 Jun;31(3):233-43. doi: 10.1097/WCO.0000000000000561
8. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, et al; CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017 Sep 12;89(11):1107-16. doi: 10.1212/WNL.0000000000004313. Epub 2017 Aug 23. Erratum in: *Neurology*. 2018 Apr 17;90(16):755.
9. 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.
10. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *J Clin Med Res*. 2018 Feb;10(2):88-105. doi: 10.14740/jocmr3168w. Epub 2017 Dec 30.
11. 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

12. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet*. 1992 Oct 17;340(8825):952-6. doi: 10.1016/0140-6736(92)92826-2
13. Leist TP, Vermersch P. The potential role for cladribine in the treatment of multiple sclerosis: clinical experience and development oral tablet formulation. *Curr Med Res Opin*. 2007 Nov;23(11):2667-76. doi: 10.1185/030079907x233142
14. 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/NEJMoa 0902533. Epub 2010 Jan 20.
15. 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*. 2023 Jan;69:104459. doi: 10.1016/j.msard.2022.104459. Epub 2022 Dec 7.
16. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329-37. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70023-0
17. Giovannoni G, Leist T, Jack D, et al. Post-Approval Safety of Cladribine Tablets in the Treatment of Patients with Multiple Sclerosis: 2023 Update. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;80:105151. doi: 10.1016/j.msard.2023.105309
18. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):874-87. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4
19. Leist TP, Comi G, Cree BA, et al; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):257-67. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70005-5. Epub 2014 Feb 4.
20. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01013350> (accessed 26.03.2024).
21. 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.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.03.2024/02.05.2024/03.05.2024

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.

The article is sponsored by Merck. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Соколова А.А. <https://orcid.org/0000-0001-5258-0017>

Анищенко Л. И. <https://orcid.org/0000-0003-2993-7828>

Землянушин Л.С. <https://orcid.org/0000-0003-2136-2919>

Рубцова Е.А. <https://orcid.org/0009-0002-3551-117X>