

Опыт применения кладрибина в таблетках в реальной клинической практике: независимый анализ данных 12 российских клиник



Бойко А.Н.^{1,2}, Алифирова В.М.³, Пашковская Д.В.³, Кучина Е.И.³, Сиверцева С.А.⁴, Турова Е.Л.⁵, Гончарова З.А.⁶, Руденко О.Ю.⁶, Погребнова Ю.Ю.⁶, Хабиров Ф.А.^{7,8}, Хайбуллин Т.И.^{7,8}, Бабичева Н.Н.^{7,8}, Хорошилова Н.Л.⁹, Дзундза О.В.¹⁰, Солдатова О.А.¹¹, Белова А.Н.^{12,13}, Шейко Г.Е.^{12,13}, Макарова А.Е.^{12,13}, Главинская Н.Г.¹⁴
¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ⁴Тюменский областной центр рассеянного склероза, АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень; ⁵ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ⁶ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону; ⁷Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; ⁸Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям Минздрава Республики Татарстан, Казань; ⁹ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел; ¹⁰КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. проф. С.И. Сергеева», Хабаровск; ¹¹БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр», Омск; ¹²ФГБНУ «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ¹³БУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 3», Нижний Новгород; ¹⁴БУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ³Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ⁴Россия, 625000, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8, стр. 1; ⁵Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ⁶Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119; ⁷Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36; ⁸Россия, 420137, Казань, ул. Адоратского, 30А; ⁹Россия, 302026, Орел, ул. Комсомольская, 95; ¹⁰Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; ¹¹Россия, 644024, Омск, ул. Ильинская, 9; ¹²Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; ¹³Россия, 603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 21; ¹⁴Россия, 693004, Южно-Сахалинск, проспект Мира, 430

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. В статье анализируется способность кладрибина, который благодаря своему избирательному лимфотоксическому действию на активированные клетки и центральному эффекту на иммуномодуляцию в ткани мозга прошел успешные клинические исследования в 2010 г., когда и был зарегистрирован в России (временно).

Целью данного исследования был анализ влияния кладрибина в таблетках в повседневной практике на течение РС при наблюдении на протяжении 3–4 лет после курса терапии иммуnoreконституции (ТИР) в нескольких неврологических клиниках из разных регионов Российской Федерации.

Материал и методы. Была собрана информация о 235 пациентах из 12 неврологических клиник и региональных центров РС, которых наблюдали в среднем 3,4 года после начала курса терапии кладрибином.

Результаты. Независимый анализ случаев назначения кладрибина в таблетках показал, что причинами назначения кладрибина были течение РС, определенное как высокоактивное, — у 159 (67,7%) пациентов, быстропрогрессирующий РС — у 20 (8,5%), активный ремиттирующий РС — у 50 (21,3%) и вторично-прогрессирующий РС с обострениями — у 6 (2,5%). Среди них ранее препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), не получали только 12 (5,1%) пациентов, т. е. в этих случаях препарат назначался как первый ПИТРС. Среди пациентов, которые до перевода на кладрибин получали ПИТРС второй линии, 22 человека ранее получали натализумаб, пять — окрелизумаб и только один — финголимод. Остальные пациенты (n=195) были переведены с ПИТРС первой линии. Во всех случаях отмечено снижение частоты обострений во время и после завершения курса ТИР. Обострения между первым и вторым курсами кладрибина отмечены у 36 пациентов (15,3% от всех пролеченных), среди них почти половина случаев касались тех, кого переводили с натализумаба (17 обострений, или 47,2% от числа всех обострений, развившихся между первым и вторым курсами терапии), и в трех случаях — с окрелизумаба (8,3% обострений, развившихся между первым и вторым курсами терапии, или 60% от числа всех переведенных с окрелизумаба на кладрибин). После окончания полного курса кладрибина в течение 4 лет наблюдения обострения отмечены у 14 пациентов (6% от числа всех пациентов, включенных в анализ), из них в шести случаях — после перевода с натализумаба.

Закключение. Полученные данные в целом соответствуют результатам метаанализов и обзоров, опубликованных в последнее время, но обращает на себя внимание высокая вероятность обострений у пациентов, которых переводили с таких препаратов второй линии, как натализумаб и окрелизумаб. Оба препарата назначаются при агрессивных типах течения РС с обострениями (высоко-

активным и быстро прогрессирующим), у которых до назначения этих препаратов наблюдались высокая частота обострений и нарастание балла по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Перевод с натализумаба осуществляется чаще всего из-за повышения риска развития прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии при высоком титре антител к JC-вирусу и длительности приема натализумаба более 2 лет. Вероятно, возобновление активности РС после отмены натализумаба является достаточно выраженным и замена на курс таблетированного кладрибина не в полной мере способна это предотвратить. В связи с этим такой перевод представляется не оптимальным, в отличие от случаев перевода на кладрибин с препаратов первой линии.

Ключевые слова: реальная клиническая практика; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; наблюдательное исследование; кладрибин.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для ссылки: Бойко АН, Алифирова ВМ, Пашковская ДВ, Кучина ЕИ, Сиверцева СА, Турова ЕЛ, Гончарова ЗА, Руденко ОЮ, Погребнова ЮЮ, Хабиров ФА, Хайбуллин ТИ, Бабичева НН, Хорошилова НЛ, Дзундза ОВ, Солдатова ОА, Белова АН, Шейко ГЕ, Макарова АЕ, Главинская НГ. Опыт применения кладрибина в таблетках в реальной клинической практике: независимый анализ данных 12 российских клиник. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-44-50

Experience with the use of cladribine tablets in real-life clinical practice: independent analysis of data from 12 Russian clinical centres

Boyko A.N.^{1,2}, Alifirova V.M.³, Pashkovskaya D.V.³, Kuchina E.I.³, Sivertseva S.A.⁴, Turova E.L.⁵, Goncharova Z.A.⁶, Rudenko O.Yu.⁶, Pogrebнова Yu.Yu.⁶, Khabirov F.A.^{7,8}, Khaibullin T.I.^{7,8}, Babicheva N.N.^{7,8}, Khoroshilova N.L.⁹, Dzundza O.V.¹⁰, Soldatova O.A.¹¹, Belova A.N.^{12,13}, Sheiko G.E.^{12,13}, Makarova A.E.^{12,13}, Glavinskaya N.G.¹⁴

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow; ³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk; ⁴АО “Neftyanik” Primary Healthcare Unit, Tyumen Regional Center for Multiple Sclerosis, Tyumen; ⁵Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No 1, Yekaterinburg; ⁶Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ⁷Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁸Republican Clinical and Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; ⁹Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel; ¹⁰Regional Clinical Hospital named after prof. S.I. Sergeev, Khabarovsk; ¹¹Clinical Diagnostic Centre, Omsk; ¹²Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ¹³City Clinical Hospital No. 3, Nizhny Novgorod; ¹⁴Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk
¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia; ³2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia; ⁴8, Yuriya Semovskikh St., Build. 1, Tyumen 625000, Russia; ⁵185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia; ⁶119, Suvorova St., Rostov-on-Don 344022, Russia; ⁷36, Butlerova St., Kazan 420012, Russia; ⁸30A, Adoratskogo St., Kazan 420137, Russia; ⁹95, Komsomol'skaya St., Orel 302026, Russia; ¹⁰9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009, Russia; ¹¹9, Ilinskaya St, Omsk 644024, Russia; ¹²10/1, Minina and Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; ¹³21, Verhne-Volzhsкая Amb., Nizhny Novgorod 603155, Russia; ¹⁴430, Mira Prosp., Yuzhno-Sakhalinsk 693004, Russia

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune-inflammatory and neurodegenerative disease of the central nervous system. The article analyses the ability of cladribine, which due to its selective lymphotoxic effect on activated cells and central effect on immunomodulation in brain tissue underwent successful clinical trials in 2010, when it was (temporarily) approved in Russia.

Objective: to analyse the effect of cladribine tablets in daily practice on the course of MS over 3–4 year observational period after immune reconstitution therapy (IRT) in several neurological clinics from different regions of Russia.

Material and methods. We collected data on 235 patients from 12 neurological clinics and regional MS centres who were followed for an average of 3.4 years after starting cladribine treatment.

Results. An independent analysis of cases in which cladribine tablets were prescribed showed that the reason for prescribing cladribine was highly active MS (HARS) in 159 (67.7%) patients, rapidly progressive MS (RPMS) in 20 (8.5%), active relapsing-remitting MS – in 50 (21.3%) and secondary progressive MS with exacerbations – in 6 (2.5%). Only 12 (5.1%) of these patients had not previously received disease-modifying therapies (DMTs), i.e. in these cases the drug was the first DMT prescribed. Among patients who had received a second-line DMTs before switching to cladribine, 22 had previously received natalizumab, 5 had received ocrelizumab and only 1 had received fingolimod. Remaining patients (n=195) were switched from first-line DMTs. In all cases, a decrease in the frequency of exacerbations was observed during and after completion of the IRT course. Exacerbations between the first and second course of cladribine were observed in 36 patients (15.3% of all treated patients), including in almost half of the cases those who were switched from natalizumab (17 exacerbations or 47.2% of all exacerbations, that developed between the first and second course of therapy) and in three cases – from ocrelizumab (8.3 % of exacerbations that developed between the first and second course of therapy, or 60 % of all those switched from ocrelizumab to cladribine). After completion of full cladribine treatment during the four-year observation period, exacerbations occurred in 14 patients (6% of all patients included in the analysis), six of which occurred after switching from natalizumab.

Conclusion. The results are generally consistent with the results of recently published meta-analyses and reviews, but the high likelihood of exacerbations in patients switched from second-line therapies such as natalizumab and ocrelizumab is noteworthy. Both drugs are prescribed for aggressive types of MS with exacerbations (highly active and rapidly progressive) who had a high frequency of exacerbations and an increase in Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores prior to being prescribed these drugs. The switch from natalizumab is usually due to an increased risk of developing progressive multifocal encephalopathy with a high titre of antibodies against the JC-virus and the duration of natal-

izumab use of more than 2 years. It is likely that the resumption of MS activity after discontinuation of natalizumab is quite pronounced, and replacement with treatment with cladribine in tablet form is not able to completely prevent this. In this respect, such a switch does not appear to be optimal, in contrast to cases where first-line drugs are switched to cladribine.

Keywords: real-world clinical practice; multiple sclerosis disease-modifying treatment; observational study; cladribine

Contact: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For reference: Boyko AN, Alifirova VM, Pashkovskaya DV, Kuchina EI, Sivertseva SA, Turova EL, Goncharova ZA, Rudenko OYu, Pogrebnova YuYu, Khabirov FA, Khaibullin TI, Babicheva NN, Khoroshilova NL, Dzundza OV, Soldatova OA, Belova AN, Sheiko GE, Makarova AE, Glavinskaya NG. Experience with the use of cladribine tablets in real-life clinical practice: independent analysis of data from 12 Russian clinical centres. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl.2):44–50. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-44-50

Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, при котором адаптивные иммунные клетки, особенно лимфоциты, как передовая линия разрушения нервной ткани, независимо друг от друга и за счет привлечения клеток врожденного иммунитета, вызывают локальное и диффузное воспаление, демиелинизацию, повреждение аксонов и нейронов [1]. Присутствие антиген-презентирующих клеток в нервной ткани и последующая активация CD4⁺ Т-клеток и их пролиферация до энцефалитогенных фенотипов Th1 или Th17 характеризуют патогенез обострений РС [2]. Кроме того, молекулы, высвобождаемые из CD8⁺ Т-клеток, присутствующие в активных и неактивных тканях при хронических поражениях, играют важную роль в повреждении аксонов, разрушении тканей и гибели клеток [3]. Активность хронического («тлеющего») воспаления связана также с В-клетками, которые играют важную роль в прогрессировании изменений, не всегда связанных с обострением (вторичное прогрессирование), что объясняют в первую очередь участием В-клеток иммунологической памяти [4]. В то же время наличие зрелых В-лимфоцитов важно для реализации противовоспалительной активности с участием интерлейкина 10 (ИЛ10), их уничтожение может привести к недостаточности супрессорных механизмов, что и было показано в клиническом исследовании препарата атасисепт (Atacisept), блокировавшего рецептор фактора созревания В-клеток (B cell maturation antigen, BCMA) и вызывавшего обострения РС [5]. Такая двойная роль прослеживается для многих компонентов патологического процесса при РС, не говоря уже о репарационном влиянии ряда воспалительных факторов, без которых прогрессирует нейродегенеративный процесс [6].

В связи с этим, помимо ограниченных во времени клинических исследований, важно и наблюдение за пациентами в повседневной практике, которая позволяет оценить эффективность и безопасность препаратов не в «лабораторных» условиях кратковременного клинического исследования, а в реальной клинической практике [7, 8]. Такие анализы, особенно не спонсируемые фармакологическими компаниями — производителями препаратов, вызывают сейчас повышенный интерес.

В начале этого века одним из наиболее перспективных из группы препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), был кладрибин в таблетках. Кладрибин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин) — хлорированный аналог дезоксиаденозина [9], который благодаря своему избирательному лимфотоксическому действию на активированные клетки был впервые

предложен в 1977 г. в качестве перспективного средства для лечения лимфоидных новообразований и аутоиммунных заболеваний. На основе экспериментальных данных, указывающих на снижение продукции провоспалительных активационных цитокинов, хемокинов, уменьшение инфильтрации ткани мозга воспалительными клетками, было предложено использовать его в лечении аутоиммунных заболеваний, в том числе РС [10, 11]. Также было показано, что препарат может проникать через гематоэнцефалический барьер, причем его концентрация в цереброспинальной жидкости составляет до 25% от содержания в крови, достигая в ней максимальной концентрации 0,019–0,025 мМ [12]. В связи с этим в дальнейшем было показано и локальное действие препарата (т. е. непосредственно в ткани мозга, регулируя местный иммунитет) в виде снижения количества активированной микроглии, снижения продукции воспалительных активирующих цитокинов — интерферона гамма и ИЛ17 [12, 13].

После исследований I и II фазы было проведено большое многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование влияния кладрибина в таблетках на частоту обострений и ряд других вторичных точек при ремиттирующем РС в качестве терапии иммуно-реконституции (ТИР) [14]. В результате были получены убедительные данные о высокой эффективности и безопасности кладрибина в таблетках при ремиттирующем течении РС [14] и после первого клинического эпизода (клинически изолированного синдрома) [15]. На основании этих результатов кладрибин в 2011–2012 гг. был разрешен к применению для лечения РС в Российской Федерации и Австралии, но по косвенным причинам отложен для регистрации в Северной Америке и Европейском союзе. Окончательное разрешение на использование кладрибина в таблетках как эффективного и безопасного метода ТИР во всем мире произошло в 2017–2020 гг., после ряда дополнительных исследований [16–20]. Недавно были опубликованы данные 10-летнего наблюдения за пациентами, участвовавшими в клинических исследованиях, подтвердивших долгосрочную эффективность и безопасность препарата, а также важность раннего начала ТИР [21, 22].

Целью данного исследования был анализ влияния ТИР с применением кладрибина в таблетках в повседневной практике на течение РС при наблюдении на протяжении 3–4 лет после ТИР в нескольких неврологических клиниках из разных регионов Российской Федерации.

Материал и методы. С помощью специально разработанного короткого опросника была собрана информация

о 235 пациентах (из них 164 женщины, 69,8% от общего числа; средний возраст — $36,0 \pm 0,25$ года; средняя длительность РС — $10,0 \pm 0,11$ года) из 12 неврологических клиник и региональных центров РС, которых наблюдали в среднем 3,4 года после начала курса кладрибина. Анкету заполняли неврологи, специалисты по РС, которые непосредственно курировали этих пациентов. Анализировались показания к назначению курса кладрибина в таблетках, предшествующая терапия до курса ТИР, течение РС в последующие годы после проведения полного курса, анализировалась ежегодная частота обострений.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием возможностей программы SPSS 21. Исследование проводилось независимо, без финансовой или организационной поддержки фармакологической компании — производителя препарата.

Результаты. Независимый анализ случаев назначения кладрибина в таблетках показал, что наиболее часто он назначался как второй или третий препарат при клинической неэффективности или проблемах с безопасностью ранее проводимой терапии ПИТРС, например при невозможности продолжения курса натализумаба из-за высокого уровня антител к JC-вирусу в соответствии с планом управления рисками нежелательных явлений (ПУР), в частности прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Реже кладрибин назначался при агрессивных (злокачественных) формах РС как препарат первой линии.

Причинами назначения кладрибина были: течение РС, определенное как высокоактивное, — у 159 (67,7%) пациентов, быстропрогрессирующий РС — у 20 (8,5%), активный ремиттирующий РС — у 50 (21,3%) и вторично-прогрессирующий РС с обострениями — у 6 (2,5%). Среди них ранее ПИТРС не получали только 12 (5,1%) пациентов, т. е. в этих случаях препарат назначался как первый ПИТРС. До кладрибина получали один препарат больше половины больных — 120 (51,1%) пациентов, уже получали два препарата 82 пациента (34,8%), три и более препаратов — 21 пациент (8,9%). Подтвержденное прогрессирование инвалидизации за 6 мес до начала терапии отмечено у большинства пациентов — в 186 случаях (79,1%).

Среди пациентов, которые до перевода на кладрибин получали ПИТРС второй линии ($n=28$; 12,6%), ранее получали натализумаб 22 пациента (9,4% от числа всех пациентов и 78,6% от числа пациентов, переведенных со второй линии терапии), окрелизумаб — пять пациентов (2,1 и 17,9% соответственно), финголимод — только один пациент (0,4 и 3,6% соответственно). Остальные 195 пациентов были переведены с ПИТРС первой линии: интерферонов бета ($n=112$; 57,4%), глатирамера ацетата ($n=42$; 21,5%) или терифлуномида ($n=41$; 21%).

Во всех случаях отмечено снижение частоты обострений во время и после завершения курса ТИР (62 обострения за все время наблюдения, в среднем $0,26 \pm 0,02$ на одного пациента в год) по сравнению с показателями до курса (325 на протяжении наблюдения, в среднем $1,38 \pm 0,05$ в год на одного пациента). Тем не менее обострения между первым и вторым курсами кладрибина отмечены у 36 пациентов (15,3% от всех пролеченных), среди них почти половина случаев касались тех, кого переводили с натализумаба (17 обострений, или 47,2% от числа всех обострений, раз-

вившихся между первым и вторым курсами терапии, причем 77,3% этих обострений наблюдались у пациентов, которых переводили с натализумаба на кладрибин из-за риска развития ПМЛ), и в трех случаях — с окрелизумаба (8,3% обострений, развившихся между первым и вторым курсами терапии, у 60% от числа всех переведенных с окрелизумаба на кладрибин). У пациентов, переведенных на кладрибин с ПИТРС первой линии, обострения были зарегистрированы в 9,2% случаев, всего за период наблюдения было 19 обострений.

После окончания полного курса кладрибина в течение 4 лет наблюдения обострения отмечены у 14 пациентов (6% от числа всех пациентов, включенных в анализ), из них в шести случаях — после перевода с натализумаба. В четырех случаях (1,7% пациентов, имевших ремиттирующее течение РС до начала курса) наблюдалась смена типа течения РС с ремиттирующего на вторично-прогрессирующий. У большинства пациентов (80,4%) была отмечена стабилизация или даже снижение балла по Расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Обсуждение. Полученные данные в целом соответствуют результатам метаанализов и обзоров, опубликованных в последнее время [23–25] (см. таблицу). На фоне в целом позитивного эффекта курса кладрибина в таблетках, проявляющегося в значительном снижении частоты обострений и низком уровне прогрессирования инвалидизации между курсами, а также в течение первых лет после полного двухлетнего курса, обращает на себя внимание высокая вероятность обострений у пациентов, которых переводили с таких ПИТРС второй линии, как натализумаб и окрелизумаб. Приведенные данные недавних исследований [26–35] подтверждают, что перевод на кладрибин после курса натализумаба сопровождается риском развития обострения РС, как между курсами, так и после курсов. Такие же риски влияния синдрома отмены, по данным регистра MSBase, отмечены при переводе с финголимода на другие препараты по сравнению с переводом на натализумаб или окрелизумаб [36].

Оба препарата назначаются при агрессивных типах течения РС с обострениями (высокоактивном и быстропрогрессирующем) пациентам, у которых до назначения этих препаратов наблюдались высокая частота обострений и нарастание EDSS.

Перевод с натализумаба чаще всего происходит из-за повышения риска развития ПМЛ при высоком титре антител к JC-вирусу и длительности курса натализумаба свыше 2 лет. Но в нашем наблюдении при таком переводе у 77,3% пациентов развились обострения между первым и вторым курсами кладрибина, а у 42,9% — в первые годы после полного курса кладрибина. Вероятно, возобновление активности РС после отмены натализумаба является достаточно частым и выраженным, и замена на ТИР (курс таблетированного кладрибина) не в полной мере способна это предотвратить. В связи с этим подобный перевод представляется не оптимальным.

Причины перевода на кладрибин с препарата анти-В-клеточной терапии (окрелизумаб), показавшего значимо более высокую активность по сравнению с высокодозным интерфероном бета [37], остается неясной. Возможно, в этих случаях сохранялись обострения РС, несмотря на проводимый курс ТИР.

Результаты некоторых независимых исследований по оценке эффективности кладрибина в реальной клинической практике

Results of some independent studies assessing the efficacy of cladribine in real-world clinical practice

Страна, исследование	Общее число включенных пациентов	Доля ранее не получавших ПИТРС (кладрибин — первый выбор), %	Переведены с натализумаба, %	Обострения во время 1-го года, %	Обострения во время 3–4-го года, %	Отмена кладрибина из-за неэффективности, %
Россия (данное исследование)	235 (в среднем 3,4 года)	5,2	9,9	15,5	6,0	
Германия [26]	270 (все — более 6 мес)	35,9	Значимый риск обострений после перевода с натализумаба, выравненный ОР — 4,771 (95% ДИ 2,074–10,972; $p < 0,001$)			
Регистр MSBase [27]	513 (все переведены с других ПИТРС)		Значимый риск обострений после перевода с натализумаба, выравненный ОР — 4,08 (95% ДИ 1,35–12,33; $p < 0,01$)			
Регистр MSBase [28]	633 (не менее 6 мес после полного курса, в среднем 1,14 года)	21,7		7,1		
Дания [29]	268 (80% — полный курс)	12,7				4,5
Польша [30]	140 (47% — полный курс)	14,8		16,3	10,4	
Финляндия [31]	179 (наблюдение 19 мес)	16,4				5,0
Израиль [32]	128 (3–4 года, только 35 — 4 года)	20,5			31,1 (3-й год) 17,1 (4-й год)	
Великобритания [33]	1934 (только 52% — 2 года)	36,0		9,0	4,0	4,0
Бельгия [34]	84 (до 3 лет)	27,5		16,7		
Португалия [35]	182 (до 3 лет)	14,9				5,5

Примечание. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Большинство сообщений, представленных в литературе и на международных конференциях в 2019–2021 гг., были инициированы компанией-производителем и содержали общий анализ первого опыта использования препарата в повседневной практике (35 сообщений). Все они были обобщены и проанализированы группой авторов в специальном обзоре, также при поддержке компании-производителя [38]. Этот анализ данных повседневной практики подтвердил высокую эффективность препарата как при прекращении с ПИТРС первой линии, так и при назначении его ранее не леченным пациентам с высокоактивным РС с обострениями. В то же время в разных сообщениях обострения после первого курса кладрибина наблюдались в 4,8–21,9% случаев, а на протяжении 1–2-го года после полного двухлетнего цикла — у 10,1–18,7% пациентов [38]. Разброс показателей авторы связывали с разными популяциями пациентов, которым назначался кладрибин. Авторами обзора был сделан вывод, что при переводе на кладрибин в таблетках с препаратов второй линии ПИТРС (натализумаб, финголимод) результаты не столь позитивны. Отмечено, что у определенного числа пациентов при переводе с натализумаба возобновлялась активность РС до момента наступления оптимального эффекта от полного курса кладрибина [38]. Например, в одном из сообщений син-

дром отмены (т. е. развитие обострений) после прекращения терапии натализумабом и перевода на кладрибин наблюдался в среднем через 66 дней и был зарегистрирован у 18 из 23 таких пациентов, т. е. в 78,3% случаев [26] (в нашем исследовании — 77,3%). Авторы обзора оценивают перевод с натализумаба на кладрибин как рискованный и полагают, что период между завершением введения натализумаба и началом курса кладрибина не должен превышать 66 дней [38].

Ряд независимых исследований, касавшихся анализа данных использования кладрибина в повседневной практике, подтвердили эти заключения. В специальном исследовании, оценивающем вероятность развития обострений после смены других ПИТРС на кладрибин [27] на основе данных международного регистра MSBase (513 случаев перевода на кладрибин с других ПИТРС), наиболее значимым фактором, влияющим на вероятность развития обострения РС в первый год после перевода, оказался перевод с натализумаба: по отношению к инъекционным препаратам ПИТРС первой линии ОР составил 4,08 (95% ДИ 1,35–12,33). На втором месте, со значительно меньшим эффектом, оказался возраст пациента к моменту начала курса терапии кладрибином (ОР 0,96; 95% ДИ 0,91–0,99) [27].

Особенностью нашего исследования является относительно низкий процент случаев, когда кладрибин в российских клиниках назначался как первый препарат при агрессивном течении РС (5,2% в России против 12,7–36,0% в других странах [26–35]). Это указывает на необходимость более активного назначения ТИР при активном течении РС с обострениями.

Заключение. Кладрибин является препаратом первого выбора при активном течении РС с обострениями на фоне применения ПИТРС первой линии. В России относительно редко используется раннее назначение кладрибина при аг-

рессивных формах РС (высокоактивный и быстро прогрессирующий РС) в качестве препарата первого выбора. В то же время практика перевода на кладрибин после курса лечения агрессивного РС натализумабом влечет за собой повышенный риск обострения заболевания из-за более поздних сроков наступления оптимального эффекта таблетированного препарата в отношении В- и Т-клеток. Вопрос перевода с натализумаба на кладрибин требует дальнейшего изучения и выработки рекомендаций с целью минимизации рисков обострений в первый и второй год лечения ТИР. Одним из решений может быть сокращение периода отмычки до 4 нед.

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

- Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Aug 1;28(4):988–1005. doi: 10.1212/CON.0000000000001136
- Hedegaard CJ, Krakauer M, Bendtzen K, et al. T helper cell type 1 (Th1), Th2 and Th17 responses to myelin basic protein and disease activity in multiple sclerosis. *Immunology*. 2008 Oct;125(2):161–9. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02837.x. Epub 2008 Apr 4. Erratum in: *Immunology*. 2008 Nov;125(3):438.
- Denic A, Wootla B, Rodriguez M. CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2013 Sep;17(9):1053–66. doi: 10.1517/14728222.2013.815726. Epub 2013 Jul 6.
- Kumar G, Axtell RC. Dual Role of B Cells in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 25;24(3):2336. doi: 10.3390/ijms24032336
- Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, et al; ATAMS Study Group. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):353–63. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70028-6. Epub 2014 Mar 6.
- Yang L, Zhou R, Tong Y, et al. Neuroprotection by dihydrotestosterone in LPS-induced neuroinflammation. *Neurobiol Dis*. 2020 Jul;140:104814. doi: 10.1016/j.nbd.2020.104814. Epub 2020 Feb 19.
- Costa-Frossard L. Real-life clinical practice studies in multiple sclerosis. *Farm Hosp*. 2021 Mar 8;45(2):51–2. doi: 10.7399/fh.11663
- Fox RJ, Mehta R, Pham T, et al. Real-world disease-modifying therapy pathways from administrative claims data in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2022 Jun 7;22(1):211. doi: 10.1186/s12883-022-02738-7
- Kraus SH, Luessi F, Trinschek B, et al. Cladribine exerts an immunomodulatory effect on human and murine dendritic cells. *Int Immunopharmacol*. 2014 Feb;18(2):347–57. doi: 10.1016/j.intimp.2013.11.027. Epub 2013 Dec 5.
- 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
- Sipe JC. Cladribine for multiple sclerosis: review and current status. *Expert Rev Neurother*. 2005 Nov;5(6):721–7. doi: 10.1586/14737175.5.6.721
- Jorgensen LO, Hyrlov KH, Elkjaer ML, et al. Cladribine modifies functional properties of microglia. *Clin Exp Immunol*. 2020 Sep;201(3):328–40. doi: 10.1111/cei.13473. Epub 2020 Jul 6.
- Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):874–87. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4
- 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.
- 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.
- 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.
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, 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.
- Leist T, Cook S, Comi G, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102572. doi: 10.1016/j.msard.2020.102572. Epub 2020 Oct 8.
- Freedman MS, Leist TP, Comi G, et al. The efficacy of cladribine tablets in CIS patients retrospectively assigned the diagnosis of MS using modern criteria: Results from the ORACLE-MS study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017 Oct 9;3(4):2055217317732802. doi: 10.1177/2055217317732802
- 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
- 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.
- Giovannoni G, Boyko A, Correale J, et al. A plain language summary on assessing the long-term effectiveness of cladribine tablets in people living with relapsing multiple sclerosis: The CLASSIC-MS study. *Neurodegener Dis Manag*. 2023 Oct;13(5):261–68. doi: 10.2217/nmt-2023-0018. Epub 2023 Aug 3.
- Rammohan K, Coyle PK, Sylvester E, et al. The Development of Cladribine Tablets for the Treatment of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2020 Dec;80(18):1901–28. doi: 10.1007/s40265-020-01422-9
- Nabizadeh F, Mohamadi M, Rahmani S, et al. Safety and efficacy of cladribine in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2023 Sep;44(9):3045–57. doi: 10.1007/s10072-023-06794-w. Epub 2023 Apr 17.
- Clavelou P, Castelnovo G, Pourcher V, et al. Expert Narrative Review of the Safety of Cladribine Tablets for the Management of Relapsing Multiple Sclerosis. *Neurol Ther*. 2023 Oct;12(5):1457–76. doi: 10.1007/s40120-023-00496-3. Epub 2023 Jun 29. Erratum in: *Neurol Ther*. 2024 Feb;13(1):255–6. doi: 10.1007/s40120-023-00564-8

26. 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.
27. Zhong M, van der Walt A, Monif M, et al. Prediction of relapse activity when switching to cladribine for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2023 Jan;29(1):119-29. doi: 10.1177/1352458522111677. Epub 2022 Jul 27.
28. Spelman T, Ozakbas S, Alroughani R, et al. Comparative effectiveness of cladribine tablets versus other oral disease-modifying treatments for multiple sclerosis: Results from MSBase registry. *Mult Scler*. 2023 Feb;29(2):221-35. doi: 10.1177/13524585221137502. Epub 2022 Nov 26.
29. Sorensen PS, Pontieri L, Joensen H, et al. Real-world experience of cladribine treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: A Danish nationwide study. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Feb;70:104491. doi: 10.1016/j.msard.2022.104491. Epub 2022 Dec 28.
30. Stepień A, Pogoda-Wesolowska A, Tokarz-Kupczyk E, et al. Cladribine tablets for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in Poland: a real-world, multi-centre, retrospective, cohort study during the COVID-19 pandemic. *Neurol Neurochir Pol*. 2023;57(4):371-8. doi: 10.5603/PJNNS.a2023.0050. Epub 2023 Jul 25.
31. 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.
32. Magalashvili D, Mandel M, Dreyer-Alster S, et al. Cladribine treatment for highly active multiple sclerosis: Real-world clinical outcomes for years 3 and 4. *J Neuroimmunol*. 2022 Nov 15;372:577966. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577966. Epub 2022 Sep 6.
33. Brownlee W, Amin A, Ashton L, Herbert A. Real-world use of cladribine tablets (completion rates and treatment persistence) in patients with multiple sclerosis in England: The CLARENCE study. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Nov;79:104951. doi: 10.1016/j.msard.2023.104951. Epub 2023 Aug 21.
34. Aerts S, Khan H, Severijns D, et al. Safety and effectiveness of cladribine tablets for multiple sclerosis: Results from a single-center real-world cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Jul;75:104735. doi: 10.1016/j.msard.2023.104735. Epub 2023 Apr 25.
35. Santos M, Sequeira J, Abreu P, et al. Safety and Effectiveness of Cladribine in Multiple Sclerosis: Real-World Clinical Experience From 5 Tertiary Hospitals in Portugal. *Clin Neuropharmacol*. 2023 May-Jun 01;46(3):105-11. doi: 10.1097/WNF.0000000000000552. Epub 2023 Apr 11.
36. Zhu C, Kalincik T, Horakova D, et al; MSBase Study Group. Comparison Between Dimethyl Fumarate, Fingolimod, and Ocrelizumab After Natalizumab Cessation. *JAMA Neurol*. 2023 Jul 1;80(7):739-48. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1542.
37. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-34. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21.
38. 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.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.04.2024/16.06.2024/17.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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 investigation has not been sponsored. There are no conflict of interest. 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.

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>
 Алифорова В.М. <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>
 Пашковская Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-0471-5084>
 Кучина Е.И. <https://orcid.org/0009-0009-1836-1131>
 Сиверцева С.А. <https://orcid.org/0000-0002-9293-5932>
 Турова Е.Л. <https://orcid.org/0000-0002-4910-5204>
 Гончарова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>
 Руденко О.Ю. <https://orcid.org/0009-0000-0220-1656>
 Погребнова Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7112-767X>
 Хабилов Ф.А. <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>
 Хайбуллин Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-5009-6683>
 Бабичева Н.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5562-5065>
 Хорошилова Н.Л. <https://orcid.org/0009-0000-5583-9442>
 Дзундза О.В. <https://orcid.org/0009-0002-3441-5039>
 Солдатова О.А. <https://orcid.org/0009-0009-3617-6108>
 Белова А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>
 Шейко Г.Е. <https://orcid.org/0000-0003-0402-7430>
 Макарова А.Е. <https://orcid.org/0009-0006-6539-9181>
 Главинская Н.Г. <https://orcid.org/0009-0005-1899-7835>