

Эффективность и безопасность кладрибина в таблетках при рассеянном склерозе в реальной клинической практике



Пешкин А.Н., Котов С.В., Тония Г.Т., Сутормин М.В., Элтайури А.Ф.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Кладрибин обладает четко определенной активностью в отношении лимфоцитов, которая приводит к их селективному истощению.

Цель исследования — определение эффективности и безопасности кладрибина в терапии рассеянного склероза (РС) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 82 пациента (57 женщин и 25 мужчин, средний возраст — $36,4 \pm 9,3$ года) с длительностью заболевания $2,2 \pm 1,5$ года. У 7 (9%) пациентов был вторично-прогрессирующий тип РС (ВПРС), у 6 (7%) — быстропрогрессирующий РС (БПРС), у 69 (84%) — высокоактивный РС (ВАРС). Согласно инструкции по применению, проводилась пероральная терапия кладрибином двумя короткими курсами (до 10 дней 1 раз в год) для оказания последующего долгосрочного воздействия на иммунную систему. Доза кладрибина рассчитывалась исходя из массы тела.

Результаты. Средняя частота обострений в год до начала терапии составила 1,6, на фоне терапии кладрибином она снизилась до 0,2. У 18 (22%) пациентов наблюдалось обострение по окончании первого курса терапии кладрибином, у одного пациента (2,6%) — после второго курса. Таким образом, число обострений снизилось на 78% к концу первого года наблюдения и на 97,4% — к концу второго года. До начала терапии нарушения по шкале EDSS составили $3,2 \pm 2,5$ балла, после первого курса — $3,6 \pm 2,5$ балла, после второго курса — $3,4 \pm 2,5$ балла ($p > 0,05$). По результатам МРТ отмечено снижение активности заболевания на 83% после первого курса терапии кладрибином и на 97,4% после второго курса. Ни у одного из наблюдавшихся нами пациентов не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

Заключение. В условиях реальной клинической практики в популяции больных РС с частыми обострениями и быстрым нарастанием инвалидизации (ВПРС, БПРС, ВАРС) были продемонстрированы эффективность и безопасность кладрибина.

Ключевые слова: кладрибин; рассеянный склероз; NEDA; иммуносупрессия.

Контакты: Александр Николаевич Пешкин; a.peshkin@monikiweb.ru

Для ссылки: Пешкин АН, Котов СВ, Тония ГТ, Сутормин МВ, Элтайури АФ. Эффективность и безопасность кладрибина в таблетках при рассеянном склерозе в реальной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(5):54–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-54-59

Efficacy and safety of cladribine tablets in multiple sclerosis in real-world clinical practice

Peshkin A.N., Kotov S.V., Toniya G.T., Sutormin M.V., Eltayoury A.F.
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Cladribine has a well-defined activity against lymphocytes, leading to their selective depletion.

Objective: to determine the efficacy and safety of cladribine in the treatment of multiple sclerosis (MS) in real-world clinical practice.

Material and methods. The study involved 82 patients (57 women and 25 men, mean age 36.4 ± 9.3 years) with a disease duration of 2.2 ± 1.5 years. Seven (9%) patients had secondary progressive MS (SPMS), 6 (7%) had rapidly progressive MS (RPMS) and 69 (84%) had highly active MS (HAMS). According to the instructions for use, oral therapy with cladribine was administered in two short courses (up to 10 days per year) to achieve a long-term effect on the immune system. The dose of cladribine was calculated based on the body weight.

Results. The average frequency of exacerbations per year before starting therapy was 1.6, while it decreased to 0.2 during cladribine therapy. An exacerbation was observed in 18 patients (22%) at the end of the first course of cladribine treatment and in one patient (2.6%) after the second treatment course. Thus, the number of exacerbations decreased by 78% after the first year of treatment and by 97.4% after the second year of treatment. The mean EDSS score was 3.2 ± 2.5 points before the start of treatment, 3.6 ± 2.5 points after the first course of treatment and 3.4 ± 2.5 points after the second course ($p > 0.05$). MRI results showed a decrease in disease activity by 83% after the first course of cladribine therapy and by 97.4% after the second course. No serious adverse events occurred in any of the patients.

Conclusion. We demonstrated efficacy and safety of cladribine in real-life clinical practice in MS patients with frequent exacerbations and rapid disability progression (SPMS, RPMS, HAMS).

Keywords: cladribine; multiple sclerosis; NEDA; immunosuppression.

Contact: Aleksandr Nikolaevich Peshkin; a.peshkin@monikiweb.ru

For reference: Peshkin AN, Kotov SV, Tonya GT, Sutormin MV, Eltayuri AF. Efficacy and safety of cladribine tablets in multiple sclerosis in real-world clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(5):54–59. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-5-54-59

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которое развивается у генетически предрасположенных людей под воздействием ряда экзогенных факторов. Это одно из самых часто встречающихся неврологических заболеваний, поражающее молодых людей, с распространенностью более 2,8 млн человек в мире [1].

Заболевание характеризуется эпизодами воспаления, демиелинизации и аксональной дегенерации в ЦНС. Согласно действующим клиническим рекомендациям, выделяют три типа РС: ремиттирующий, первично-прогрессирующий и вторично-прогрессирующий (ВППРС). С учетом особенностей течения выделяют особые формы РС.

Быстропрогрессирующий РС (БПРС) — тип течения РС на фоне отсутствия терапии («наивные» пациенты). При данном типе в течение одного года наблюдения имеют место два или более обострения с подтвержденным усилением инвалидизации и выявлением одного или нескольких контрастируемых очагов на T1-взвешенных изображениях или увеличением количества очагов на T2-взвешенных изображениях по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием. Ключевым моментом данного определения является инвалидизирующий характер обострений.

Высокоактивный РС (ВАРС) — тип течения РС с характеристиками, возникающими на фоне проводимой терапии, на основании которых необходимо принятие решения об эскалации терапии.

Лечение РС претерпело существенные изменения за последние два десятилетия благодаря разработке высокоэффективных препаратов, изменяющих течение РС (ВЭ-ПИТРС). Эти методы лечения направлены на уменьшение частоты обострений, замедление прогрессирования и предотвращение поражения ЦНС, выявляемого на МРТ [2]. Среди новейших препаратов можно выделить кладрибин в таблетках, 2-хлоро-2'-дезоксиденозин — нуклеозидный аналог 2'-дезоксиденозина, обладающий четко определенной активностью в отношении лимфоцитов, которая приводит к их селективному истощению [3]. И, что наиболее важно, кладрибин воздействует преимущественно на адаптивную иммунную систему, щадя клетки врожденного иммунитета и тем самым снижая риск инфекций.

Механизм действия кладрибина основан на его способности нарушать синтез ДНК в лимфоцитах, что приводит к избирательному уменьшению числа В- и Т-клеток, которые являются ключевыми в патогенезе РС. Кладрибин назначается перорально по схеме дозирования, состоящей из двух коротких ежегодных курсов, каждый из которых длится несколько дней, с последующими длительными периодами без терапии [4]. Такой пульсовый подход направлен на максимизацию эффективности при минимизации риска побочных эффектов, особенно инфекций, которые представляют собой известный класс-специфический побочный эффект иммуносупрессивной терапии.

Эффективность кладрибина была первоначально продемонстрирована в ключевых клинических исследованиях, в частности, в исследовании CLARITY (Cladribine Tablets Treating MS Orally) и CLARITY Extension [5, 6]. У большинства пациентов не наблюдалось обострений и они не нуждались в терапии по прошествии двух лет [7], что подтверждает долговременную эффективность кладрибина в снижении частоты обострений [8].

Тем не менее, хотя результаты клинических исследований являются многообещающими, они не всегда непосредственно переносятся в реальную клиническую практику. Клинические исследования часто включают тщательно отобранные группы пациентов и контролируемые условия, которые могут не отражать более широкую и разнообразную популяцию, встречающуюся в повседневной практике. Пациенты в клинических испытаниях обычно моложе, имеют меньше сопутствующих заболеваний и тщательнее следуют режиму лечения по сравнению с теми, с кем сталкиваются врачи в рутинной практике. Относительно короткая продолжительность большинства клинических испытаний также ограничивает возможность полной оценки долгосрочной безопасности и эффективности терапии, особенно при хроническом заболевании, таком как РС.

Дополнительные данные необходимы для понимания того, как такие препараты, как кладрибин, работают в сложных условиях повседневной клинической практики. Также они предоставляют информацию об эффективности, безопасности и переносимости препаратов в более широкой и разнообразной популяции пациентов.

Существуют две стратегии лечения РС: метод эскалации и индукции. Метод эскалации предусматривает первичное назначение ПИТРС из группы умеренной эффективности (первой линии). При недостаточном ответе на данную терапию происходит перевод на ВЭ-ПИТРС (второй линии) [9].

Метод индукции предусматривает использование ВЭ-ПИТРС в качестве препаратов первого выбора у пациентов с РС на момент постановки диагноза, независимо от их возраста или уровня инвалидизации [10]. Использование ВЭ-ПИТРС на ранних стадиях РС направлено на уменьшение высокой воспалительной активности, приводящей к потере нейронов и атрофии мозга, сохранение тканей мозга и неврологического резерва в долгосрочной перспективе. Эта стратегия аналогична ранним агрессивным подходам к лечению других иммуноопосредованных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, что, как известно, улучшает долгосрочные клинические результаты.

ВЭ-ПИТРС отличаются от умеренно эффективных тем, что они более действенно снижают активность РС [11]. Это привело к сдвигу в лечении заболевания в сторону достижения оценки результатов, известной как отсутствие признаков активности заболевания (no evidence of disease activity, NEDA) [12].

NEDA — это комплексная оценка, основанная как на клинических, так и на рентгенологических критериях для оценки эффективности лечения у пациентов с РС. Наиболее распространенное определение NEDA — NEDA-3 — представляет собой совокупность трех взаимосвязанных показателей, а именно: отсутствие клинических рецидивов, отсутствие устойчивого прогрессирования инвалидизации [определяемого как отсутствие увеличения показателя по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS)] и отсутствие активности, наблюдаемой на МРТ, в течение определенного периода времени, обычно 12 мес [13].

Концепция NEDA изучалась преимущественно в клинических исследованиях, но растет интерес к ее использованию в качестве инструмента, помогающего пациентам и медицинским работникам принимать решения о тактике лечения и оценке эффективности проводимой терапии.

Целью нашего исследования было определение эффективности и безопасности кладрибина в терапии ВАРС в рутинной практике.

Материал и методы. На базе Центра рассеянного склероза МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

в 2022–2024 гг. было выполнено открытое наблюдательное проспективно-ретроспективное исследование, проведение которого было одобрено Независимым комитетом по этике МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол №8 от 13.06.2022). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследовании приняли участие 82 пациента с активным течением заболевания. В соответствии с инструкцией по применению проводилась пероральная терапия кладрибином двумя короткими курсами (до 10 дней 1 раз в год) для оказания последующего долгосрочного воздействия на иммунную систему. Доза кладрибина рассчитывалась исходя из массы тела.

Критерии включения:

- пациенты, подписавшие информированное согласие;
- пациенты с ВАРС.

Критерии исключения:

- добровольный отказ пациента от исследования;
- нарушение протокола исследования.

Всем пациентам проведено клинико-неврологическое обследование с целью отбора в соответствии с критериями включения/исключения. Оценка неврологических нарушений выполнялась с использованием шкалы EDSS.

До начала терапии и через последующие 6 мес всем пациентам выполнялась МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением и проводились оценка по шкале EDSS. Шесть пациентов (7%) не принимали ПИТРС до назначения кладрибина, остальные получали препараты интерфероновой группы, терифлуномид или глатирамера ацетат, один пациент (1%) был переведен на кладрибин после завершения курса натализумаба.

Эффективность терапии определяли по трем основным показателям: динамика неврологического статуса, число обострений, показатели МРТ (наличие новых и/или «активных» очагов) до начала лечения и через 1 год после смены терапии.

В исследовании приняли участие 82 пациента (57 женщин и 25 мужчин; средний возраст — $36,4 \pm 9,3$ года); длительность заболевания составила $2,2 \pm 1,5$ года, у 7 (9%) пациентов был ВПРС с активностью, у 6 (7%) — БПРС, у 69 (84%) — ВАРС (табл. 1). Средний балл EDSS составил $3,2 \pm 1,7$. Завершили полный двухгодичный курс терапии кладрибином 38 (46%) пациентов, прошли первый курс менее 1 года назад — 44 (54%).

Состав пациентов в зависимости от предшествующей терапии представлен в табл. 2.

Для статистической обработки данных использовали программу StatPlus Pro 7.6.5.0. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные порядковые данные — в виде медианы и квартилей (Me [25-й; 75-й перцентили]). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия д'Агостино–Пирсона. При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от закона нормального распределения, для попарного сравнения зависимых выборок применяли непараметрический тест Вилкоксона, для сравнения независимых выборок — тест Манна–Уитни. Для сравнения бинарных показателей использовали критерий χ^2 .

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Значение
Число пациентов, n (%):	
всего	82 (100)
женщины	57 (69,5)
мужчины	25 (30,5)
Средний возраст пациентов, годы, $M \pm SD$	$36,4 \pm 9,3$
EDSS, баллы, $M \pm SD$	$3,2 \pm 2,5$
Средняя длительность РС, годы, $M \pm SD$	$2,2 \pm 1,5$
Тип РС, n (%):	
БПРС	6 (7)
ВАРС	69 (84)
ВПРС с активностью	7 (9)

Таблица 2. Распределение пациентов ($n=82$), получавших терапию кладрибином, в зависимости от предшествующей терапии

Table 2. Distribution of patients ($n=82$) treated with cladribine according to previous therapy

Предшествующая терапия	Число пациентов, n (%)
Без ПИТРС	6 (7)
Последний препарат перед назначением кладрибина:	
интерфероны	57 (70)
глатирамера ацетат	10 (12)
терифлуномид	8 (10)
натализумаб	1 (1)

Результаты. Средняя частота обострений до начала терапии составила 1,6. У 18 (22%) пациентов наблюдалось обострение по окончании первого года наблюдения, у одного больного (2,6%) — после второго года. Таким образом, среднегодовая частота всех обострений на фоне кладрибина составила 0,2 события в год.

До начала терапии средний балл по EDSS составил $3,2 \pm 2,5$, после первого курса — $3,6 \pm 2,5$, после второго курса — $3,4 \pm 2,5$ ($p > 0,05$).

По результатам МРТ, после окончания первого курса кладрибина у 14 (17%) пациентов наблюдалась активность, при этом у четырех пациентов выявлены очаги с накоплением гадолиния, у 10 больных были новые «неактивные» очаги. После второго курса у одного пациента (2,6%) наблюдалась Gd+ очаги на T1-взвешенных изображениях. Таким образом, отмечено снижение активности заболевания по данным МРТ на 83% после первого курса кладрибина и на 97,4% после второго курса (рис. 1).

Пациенты, принимавшие кладрибин в таблетках, не испытывали серьезных побочных эффектов. Не было отмечено увеличения частоты инфекционных заболеваний. У 73% пациентов отмечено снижение уровня лимфоцитов после первого курса лечения (максимальное снижение до 0,4). Однако к концу первого года уровень лимфоцитов вернулся к норме у всех пациентов. Подобные результаты были получены и после второго курса лечения.

Далее нами была проанализирована эффективность терапии кладрибином в зависимости от типа течения РС (табл. 3). В процессе терапии не произошло существенных изменений уровня инвалидизации по показателю EDSS у всех пациентов, поэтому здесь отражены только данные о числе обострений и показателей активности по МРТ в течение года до начала терапии кладрибином, через 1 и 2 года после ее начала. Хотя число пациентов с БПРС, ВАРС и ВПРС было несопоставимо и поэтому статистическую значимость отличий учесть было невозможно, однако можно отметить, что наиболее выраженное улучшение состояния отмечено у «наивных» пациентов. К концу второго года терапии наличие обострения и активность на МРТ, но без существенного изменения уровня инвалидизации, было зарегистрировано только у одного пациента с ВАРС. Для большей наглядности данные представлены на рис. 2.

Далее мы проанализировали эффективность терапии кладрибином в зависимости от предшествующей терапии

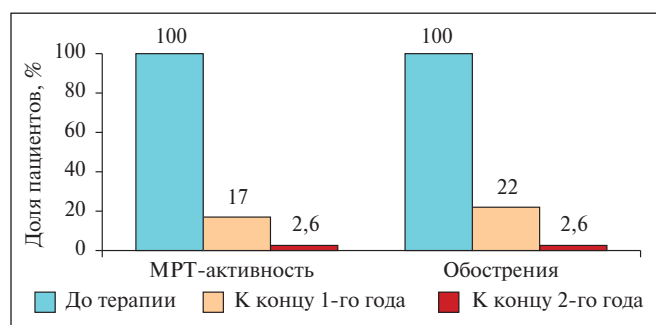


Рис. 1. Динамика показателей NEDA на фоне терапии кладрибином, %

Fig. 1. Dynamics of NEDA during cladribine therapy, %

(табл. 4). Число пациентов, получавших предшествующую терапию различными препаратами интерферонов, глатирамера ацетатом или терифлуномидом, также было различным, но положительный эффект вплоть до полного прекращения обострений и отсутствия активности на МРТ отмечен у всех пациентов, получавших терапию вышеперечисленными препаратами, за исключением одного пациента с ВАРС. Балл EDSS существенно не менялся.

Обсуждение. Таким образом, в результате проведенного исследования в условиях реальной клинической практики в популяции больных РС с частыми обострениями и нарастанием инвалидизации были продемонстрированы эффективность и безопасность кладрибина в лечении пациентов с БПРС, ВАРС и ВПРС с обострениями. Эффективность в отношении снижения числа обострений достигла 78% в конце первого года наблюдения, 97,4% — в конце второго года, в отношении снижения активности

Таблица 3. Динамика показателей NEDA в зависимости от типа течения РС
Table 3. Dynamics of No Evidence of Disease Activity (NEDA) status depending on the type of MS course

Показатель	Тип течения РС		
	БПРС (n=6)	ВАРС (n=69)	ВПРС (n=7)
Обострения, n (%):			
до терапии	6 (100)	68 (99)	7 (100)
после первого курса	0	15 (22)	3 (43)
после второго курса	0	1 (1,4)	0
МРТ-активность, n (%):			
до терапии	6 (100)	42 (61)	7 (100)
после первого курса	1 (17)	10 (14)	3 (43)
после второго курса	0	1 (1,4)	0

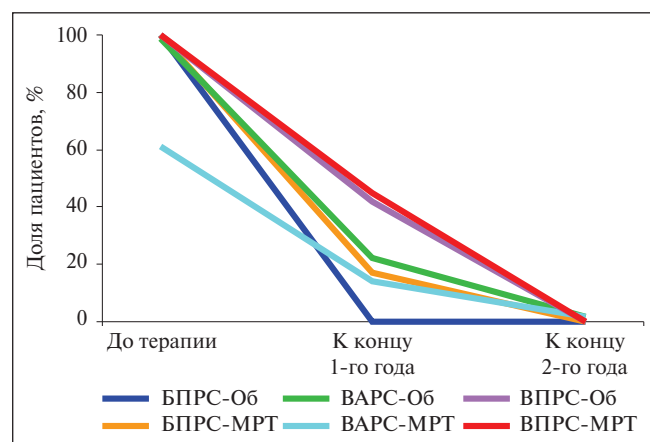


Рис. 2. Динамика числа пациентов, у которых были отмечены обострения и активность на МРТ, в течение курса терапии кладрибином, %.

Об — доля больных с зафиксированными обострениями; МРТ — доля больных, у которых выявлена активность на МРТ

Fig. 2. Dynamics of the number of patients with exacerbations and activity on MRI during cladribine therapy

Таблица 4. Достижение показателей NEDA в зависимости от предшествующего ПИТРС
Table 4. Achievement of NEDA criteria depending on previous disease-modifying therapies (DMTs)

Показатель	Предшествующая терапия		
	интерфероны (n=57)	глатирамера ацетат (n=10)	терифлуноמיד (n=8)
Обострения, n (%):			
до терапии	57 (100)	10 (100)	8 (100)
после первого курса	12 (21)	2 (20)	4 (50)
после второго курса	1 (2)	0	0
МРТ-активность, n (%):			
до терапии	43 (75)	2 (20)	4 (50)
после первого курса	11 (19)	2 (20)	0
после второго курса	1 (2)	0	0

на МРТ – 87 и 97,4% соответственно. Статистически значимых изменений EDSS за весь период терапии не зарегистрировано. Ни у одного из наблюдавшихся нами пациентов не зарегистрировано также серьезных нежелательных явлений.

К сожалению, нами не проводились исследования динамики атрофических изменений головного мозга, что отражает действие ПИТРС на процессы нейродегенерации. Полученный нами небольшой объем наблюдений за уровнем фракционной анизотропии пирамидного тракта в процессе терапии кладрибином продемонстрировал отсутствие статистически значимого снижения этого показателя в динамике, что косвенно указывает на торможение процессов нейродегенерации, однако это исследование требует продолжения.

Развивающийся спектр средств лечения РС, включая терапию иммунной реконституции кладрибином, представляет ряд высокоэффективных вариантов лечения РС. Терапия иммунной реконституции предпочтительнее поддерживающей терапии, потому что она проводится в виде коротких курсов, с последующей долгосрочной ремиссией, и не связана с хронической иммуносупрессией. У 73% наблюдавшихся нами пациентов было отмечено снижение общего числа лимфоцитов после первого и второго курсов терапии кладрибином с последующим восстановлением показателей. В данном случае следует рассматривать появление лимфопении после приема кладрибина как проявление эффективности действия препарата. Дальнейшие исследования в области изучения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в процессе восстановления иммунитета после

окончания курса представляют практический интерес, особенно в отношении пулов с высоким активационным потенциалом.

Дальнейшая оценка долгосрочной ремиссии заболевания после лечения кладрибином в исследованиях CLARITY и CLARITY Extension показала, что балл EDSS оставался стабильным в течение 5 лет с начала приема более чем у 50% пациентов [14]. В отсутствие сравнительных испытаний один на один, сетевой метаанализ, включая данные исследования CLARITY и клинических испытаний других пероральных ПИТРС, показал, что кладрибин был более эффективен в достижении NEDA, чем диметилфу-

марат и терифлуноמיד [15]. В нашем исследовании мы лишь увидели драматическое убывание активности прогрессирующего РС с обострениями при переходе на терапию кладрибином после неоптимального ответа на терапию интерферонами, глатирамера ацетатом и терифлуномидом.

В целом, терапия иммунной реконституции связана с более низким риском кумулятивных нежелательных явлений, которые часто наблюдаются при хронической иммуносупрессии, что соответствовало и результатам наших наблюдений. Об отсутствии существенных нежелательных явлений свидетельствует и то, что все пациенты, начавшие курс лечения кладрибином, завершили его или близки к завершению.

Заключение. В результате проведенного исследования в процессе рутинной клинической практики были продемонстрированы высокая эффективность и безопасность применения кладрибина в терапии пациентов с активно протекающим РС, причем терапия этим препаратом оказалась эффективной как у пациентов с ВАРС и больных с ВПРС с обострениями, так и у «наивных» пациентов с БПРС, у которых отмечены исходно высокая частота обострений и прогрессирующее нарастание инвалидизации по данным EDSS. Учитывая тенденцию к обратной корреляции между длительностью заболевания, частотой обострений и эффектом от терапии кладрибином, представляется целесообразным рассматривать старт терапии кладрибином или перевод на такую терапию пациентов с прогрессирующим РС с обострениями в ранние сроки, не дожидаясь накопления инвалидизации в процессе перебора ПИТРС первой линии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014 Sep 9;83(11):1022-4. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768

2. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*. 2023 Feb;13(1):47-70. doi: 10.2217/nmt-2021-0058. Epub 2022 Oct 31.

3. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23(7):19. doi: 10.1007/s11940-021-00677-1. Epub 2021 May 15.

4. Giovannoni G, Mathews J. Cladribine Tablets for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Clinician's Review. *Neurol Ther*. 2022 Jun;11(2):571-95. doi: 10.1007/s40120-022-00339-7. Epub 2022 Mar 23.

5. Giovannoni G. Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2017 Oct;14(4):874-87. doi: 10.1007/s13311-017-0573-4

6. 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.

7. 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.
8. De Stefano N, Sormani MP, Giovannoni G, et al. Analysis of frequency and severity of relapses in multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets or placebo: The CLARITY and CLARITY Extension studies. *Mult Scler*. 2022 Jan;28(1):111-20. doi: 10.1177/13524585211010294. Epub 2021 May 10.
9. Бойко АН, Бойко ОВ, Гусев ЕИ. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2014;114(10-2):77-91. [Boyko AN, Boyko OV, Gusev EI. The choice of the optimal drug for pathogenic treatment of multiple sclerosis: a current state of the problem (a review). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(10-2):77-91 (In Russ.)].
10. Котов СВ, Якушина ТИ, Новикова ЕС и др. Применение моноклональных антител в лечении больных высокоактивным рассеянным склерозом в реальной клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2023;123(7-2):77-83. [Kotov SV, Yakushina TI, Novikova ES, et al. The use of monoclonal antibodies in the treatment of patients with high-active multiple sclerosis in real clinical practice. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(7-2):77-83. doi: 10.17116/jnevro202312307277 (In Russ.)].
11. Елисеева ДД, Васильев АВ, Абрамова АА и др. Терапия моноклональными антителами быстро прогрессирующего и высокоактивного рассеянного склероза в эпоху пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(7-2):31-6. doi: 10.17116/jnevro202112107231 [Eliseeva DD, Vasilyev AV, Abramova AA, et al. Monoclonal antibody therapies for rapidly progressive and highly active multiple sclerosis in the era of the COVID-19 pandemic. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(7-2):31-6. doi: 10.17116/jnevro202112107231 (In Russ.)].
12. Журавлева МВ, Давыдовская МВ, Лучинина ЕВ и др. Сравнение клинических преимуществ препаратов второй линии, изменяющих течение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):148-53. doi: 10.17116/jnevro2020120081148 [Zhuravleva MV, Davydovskaya MV, Luchinina EV, et al. Comparison of the clinical benefits of second-line drugs modifying the course of multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8):148-53. doi: 10.17116/jnevro2020120081148 (In Russ.)].
13. Бойко АН, Гусева МР, Хачанова НВ, Гусев ЕИ. Вопросы современной терминологии при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(8-2):121-7. doi: 10.17116/jnevro2018118082121 [Boyko AN, Guseva MR, Khachanova NV, Gusev EI. Issues of the current terminology in multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8-2):121-7. doi: 10.17116/jnevro2018118082121 (In Russ.)].
14. 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.
15. Bartosik-Psujek H, Kaczynski L, Gorecka M, et al. Cladribine tablets versus other disease-modifying oral drugs in achieving no evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis-A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Apr;49:102769. doi: 10.1016/j.msard.2021.102769. Epub 2021 Jan 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.07.2024/26.09.2024/27.09.2024

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 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.

Пешкин А.Н. <https://orcid.org/0009-0009-9726-7679>
Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>
Тония Г.Т. <https://orcid.org/0009-0003-3973-5362>
Сутормин М.В. <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>
Элтайური А.Ф. <https://orcid.org/0009-0004-7263-3533>