

Раннее применение кладрибина в таблетках при ремиттирующем рассеянном склерозе: мнение экспертов

Е.В. Попова^{1,2,✉}, ani_retake1@mail.ru, М.В. Аброськина^{3,4}, К.З. Бахтиярова^{5,6}, Я.В. Власов⁷, М.В. Давыдовская^{1,2,8}, Е.П. Евдошенко⁹, Д.С. Коробко^{10,11,12}, А.И. Нилов¹³, М.В. Сутормин¹⁴, Ю.В. Тринитатский¹⁵, Ф.А. Хабилов^{16,17}, Г.Е. Шейко¹⁸, М.В. Шумилина⁹

¹ Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

⁴ Краевая клиническая больница; 660049, Россия, Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 346

⁵ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

⁶ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова; 450000, Россия, Уфа, ул. Достоевского, д. 132

⁷ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

⁸ Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области; 143403, Россия, Московская область, Красногорск, ул. Карбышева, д. 4, лит. А, пом. 20

⁹ Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

¹⁰ Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 126

¹¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

¹² Институт «Международный томографический центр Сибирского отделения РАН»; 630090, Россия, Новосибирск, ул. Институтская, д. 3а

¹³ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159

¹⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

¹⁵ Ростовская областная клиническая больница; 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170

¹⁶ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11

¹⁷ Республиканский неврологический центр; 420132, Россия, Казань, ул. Адоратского, д. 30а

¹⁸ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603155, Россия, Нижний Новгород, Верхневолжская набережная, д. 18/1

Резюме

Кладрибин в таблетках (Мавенклад®) был одобрен к применению в Российской Федерации в марте 2020 г. для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований. Спустя 3 года после регистрации были проанализированы практические аспекты применения кладрибина, включая данные исследований реальной клинической практики и собственный опыт. Обсуждались вопросы раннего начала терапии кладрибином в таблетках, назначение препарата как наивным пациентам, так и с неэффективностью предшествующих препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, возможность назначения данной терапии как препарата первого выбора при субоптимальном ответе на препараты, изменяющие течение рассеянного склероза умеренной эффективности (интерферон β-1а, интерферон β-1b, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид), а также изменение сроков отмычки при переводе пациентов с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на кладрибин в таблетках. В ходе обсуждения 13 ведущим специалистам федеральных и региональных неврологических клиник Российской Федерации, имеющих большой опыт диагностики и лечения пациентов с рассеянным склерозом, было предложено ответить на ряд вопросов относительно практического использования кладрибина в таблетках и прийти к общему мнению. Консенсус считался достигнутым, если более 75% соглашались с тем или иным заключением. Эксперты пришли к выводу относительно возможности перевода пациентов с препаратов умеренной эффективности на кладрибин в таблетках при отсутствии обострений, но с наличием МРТ-активности или нейтрализующих антител с целью лучшего контроля заболевания, влияния кладрибина в таблетках на прогрессирование заболевания, не связанного с обострениями, сокращения периода отмычки при смене терапии с натализумаба на кладрибин в таблетках до 4 нед. Консенсусное экспертное мнение поможет ответить на вопросы относительно практического применения препарата кладрибин в таблетках.

Ключевые слова: рассеянный склероз, кладрибин, субоптимальный ответ, изменяющие течение рассеянного склероза препараты, не связанное с обострениями прогрессирование, период отмычки

Для цитирования: Попова ЕВ, Аброськина МВ, Бахтиярова КЗ, Власов ЯВ, Давыдовская МВ, Евдошенко ЕП, Коробко ДС, Нилов АИ, Сутормин МВ, Тринитатский ЮВ, Хабилов ФА, Шейко ГЕ, Шумилина МВ. Раннее применение кладрибина в таблетках при ремиттирующем рассеянном склерозе: мнение экспертов. *Медицинский совет*. 2024;18(12):101–107. <https://doi.org/10.21518/ms2024-321>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Early use of cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Expert opinion

Ekaterina V. Popova^{1,2✉}, ani_retake1@mail.ru, Mariia V. Abroskina^{3,4}, Klara Z. Bakhtiyarova^{5,6}, Yan V. Vlasov⁷, Maria V. Davydovskaia^{1,2,8}, Evgeniy P. Evdoshenko⁹, Denis S. Korobko^{10,11,12}, Aleksey I. Nilov¹³, Maksim V. Sutormin¹⁴, Yuriy V. Trinitatskiy¹⁵, Farit A. Khabirov^{16,17}, Gennadii E. Sheiko¹⁸, Maria V. Shumilina⁹

¹ City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznaya St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

⁴ Regional Clinical Hospital; 34B, Karl Marx St., Krasnoyarsk, 660049, Russia

⁵ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

⁶ Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvатов; 132, Dostoevsky St., Ufa, 450000, Russia

⁷ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

⁸ Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of the Ministry of Health of the Moscow Region; 4, lit. A, room 20, Karbysheva St., Moscow Region, Krasnogorsk, 143403, Russia

⁹ City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia

¹⁰ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; 126, Nemirovich-Danchenko St., 630087, Novosibirsk, Russia

¹¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

¹² Institute "International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"; 3A, Institutskaya St., Novosibirsk, 630090, Russia

¹³ Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia

¹⁴ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia

¹⁵ Rostov Regional Clinical Hospital; 170, Blagodatnaya St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

¹⁶ Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

¹⁷ Republican Neurological Center; 30A, Adoratsky St., Kazan, 420132, Russia

¹⁸ Privolzhsky Research Medical University; 18/1, Verkhnevolzhskaya Emb., Nizhny Novgorod, 603155, Russia

Abstract

In March 2020, oral cladribine was licensed in Russian Federation for the treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis as defined by clinical or imaging features. Three years after the introduction into the Russian market, practical aspects in the use of cladribine tablets we evaluated, including data from real-world studies and the experience gained in the own routine clinical practice. Early initiation of cladribine therapy, use of cladribine in treatment naïve patients and patients with suboptimal response to previous disease-modifying therapy, use of cladribine as the treatment of choice in patients with suboptimal response to platform disease-modifying therapy and washout period while switching to cladribine from other disease-modifying therapy. During the discussion thirteen neurologists from federal and regional centers experienced in multiple sclerosis diagnosis and therapy were asked to answer several questions regarding the practical use of cladribine tablets and come to consensus opinion. Consent was reached if at least 75% of the experts agreed on a particular statement. The experts agreed on the possibility to switch patients to cladribine from platform disease-modifying therapy in case of MRI activity or neutralizing antibodies in the absence of relapses activity to achieve better disease control, potential cladribine effects on progression independent of relapses, washout period reduction while switching from natalizumab to cladribine. Consensus opinion will help to manage practical questions regarding cladribine usage

Keywords: multiple sclerosis, cladribine, suboptimal response, disease modifying therapy of multiple sclerosis, progression independent of relapses, washout period

For citation: Popova EV, Abroskina MV, Bakhtiyarova KZ, Vlasov YaV, Davydovskaia MV, Evdoshenko EP, Korobko DS, Nilov AI, Sutormin MV, Trinitatskiy YuV, Khabirov FA, Sheiko GE, Shumilina MV. Early use of cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Expert opinion. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(12):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-321>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, в механизмах развития рассеянного склероза (РС) основная роль отводится взаимодействию Т- и В-лимфоцитов. Кладрибин (2-хлоро-2'-дезоксиаденозин) является нуклеозидным аналогом 2'-дезоксиаденозина. За счет наличия хлора

в пуриновом кольце кладрибин обладает резистентностью к действию аденозиндезаминазы, что увеличивает время нахождения пролекарства кладрибин в клетке. Последующее фосфорилирование кладрибина в его активную трифосфатную форму 2-хлордезоксиаденозинтрифосфат (Cd-ATP) происходит преимущественно в лимфоцитах, так как для них характерен постоянно высокий

уровень дезоксицитидинкиназы (DCK) и относительно низкий уровень 5'-нуклеотидазы (5'-NTase). Высокое соотношение DCK и 5'-NTase способствует накоплению Cd-ATP в лимфоцитах, что приводит к гибели клеток. В результате более низкого соотношения DCK и 5'-NTase другие клетки, развивающиеся из костного мозга, меньше подвержены воздействию кладрибина, чем лимфоциты [1].

Механизм, с помощью которого кладрибин оказывает свои терапевтические эффекты при РС, полностью не выяснен, однако считается, что его преимущественное воздействие на Т- и В-лимфоциты прерывает каскад событий в иммунной системе, имеющих ключевое значение в развитии данного заболевания. Терапия кладрибином в таблетках вызывает стойкую деплецию В-клеток памяти, которые играют критически важную роль в поддержании патологического процесса при РС. Параллельно происходит менее выраженное, но более длительное снижение субпопуляций CD4⁺ Т-клеток. Напротив, Т-регуляторные клетки, CD8⁺ Т-клетки – супрессоры, плазматические клетки и регуляторные В-клетки деплецируются в меньшей степени и восстанавливаются быстрее [2].

Кладрибин может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), его концентрация в ликворе составляет 25% от концентрации в плазме [3]. Кладрибин, вероятно, снижает активность заболевания при РС за счет не только уменьшения числа циркулирующих В-клеток памяти и их миграции в центральной нервной системе (ЦНС) [2], но и деплеции ЦНС-резидентных иммунных клеток *in vivo*, так как было показано, что кладрибин вызывает апоптоз клеток микроглии, тормозит их пролиферацию и снижает продукцию провоспалительных цитокинов [4].

Кладрибин в таблетках относится к терапии иммунной реконституции (ТИР), вызывает преимущественное снижение уровня Т- и В-лимфоцитов с последующим восстановлением, не оказывая существенного влияния на клетки врожденного иммунитета. ТИР кладрибином вызывает снижение CD20⁺ В-клеток уже через 2 нед. от начала приема препарата [5]. Устойчивая деплеция В-клеток памяти сохраняется в течение 2 лет, тогда как другие субпопуляции лимфоцитов восстанавливаются.

Сегодня в Российской Федерации препарат получили более 2960 пациентов. Несмотря на наличие клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом России, и подробной инструкции по медицинскому применению, остаются вопросы, связанные с практическим применением препарата в реальной клинической практике [6].

ОБСУЖДЕНИЕ МЕСТА КЛАДРИБИНА В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

В конце мая 2024 г. состоялся совет экспертов в области РС, в котором приняли участие 13 ведущих специалистов федеральных и региональных неврологических клиник России, имеющих большой опыт диагностики и лечения пациентов с РС. Целью совета было получить мнение экспертов о подходах к терапии препаратом кладрибин пациентов с РС с учетом возможного последующего пересмотра клинических рекомендаций по лечению данного

заболевания и обеспечения большей доступности для пациентов высокоэффективной терапии (ВЭТ).

Задачей панельной дискуссии было обсудить несколько практических аспектов использования кладрибина в рутинной практике, учитывая данные международных исследований и собственный клинический опыт. На совете обсуждались следующие вопросы:

- нерешенные задачи терапии наивных пациентов с РС;
- потенциал влияния кладрибина на прогрессирование заболевания, не связанное с обострениями;
- первое переключение на кладрибин;
- место кладрибина в таблетках в парадигме терапии ремиттирующего РС (PPC);
- практические рекомендации по переводу пациентов на кладрибин / с кладрибина.

В ходе обсуждения экспертам было предложено ответить на ряд вопросов относительно практического использования кладрибина и прийти к общему мнению. Консенсус считался достигнутым, если более 75% соглашались с тем или иным заключением.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники дискуссии отметили, что РС является хроническим, высокоинвалидизирующим заболеванием, развивающимся у лиц молодого трудоспособного возраста, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных, воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих ко множественному очаговому и диффузному поражению ЦНС.

Большое внимание было уделено необходимости максимально раннего начала терапии пациентов, которым поставлен диагноз РС. Многочисленные исследования доказывают, что своевременно начатая терапия замедляет прогрессирование инвалидизации. Так, риск достижения необратимого EDSS (расширенная шкала нарушений жизнедеятельности) 4,0 увеличивался на 7,4% (95%-й доверительный интервал 4,8–10,1) с каждым годом отложенной терапии [7]. Отрадно, что в России, по мнению экспертов, с момента дебюта заболевания и до начала терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), в настоящее время в среднем проходит не более 3 мес., а при доступности необходимого препарата – не более 1,5 мес. Но также есть немногочисленные случаи отсроченного назначения терапии, что может быть связано как с несвоевременной постановкой диагноза в результате позднего обращения к специалисту, так и неготовностью самого пациента уже после постановки диагноза начинать длительную терапию. Среди нерешенных проблем РС было отмечено, что назначение ВЭТ, как правило, происходит позднее, чем это реально необходимо. Как показывает опыт зарубежных коллег, при начале ВЭТ в первые 2 года с момента дебюта заболевания существенно снижаются риски прогрессирования заболевания и инвалидизации в сравнении с поздним началом (через 4 года) [8]. Согласно действующей версии клинических рекомендаций по терапии РС, ВЭТ может быть назначена пациентам с высокоактивным РС не раньше, чем через год от начала

терапии ПИТРС умеренной эффективности или в случае быстропрогрессирующего РС – наивным пациентам [6].

Также было обращено внимание на тот факт, что к умеренно эффективной терапии интерферонами β могут вырабатываться нейтрализующие антитела (НАТ), являющиеся причиной отсутствия терапевтического эффекта от данной группы препаратов, проявляющегося в субоптимальном ответе (например, отсутствие обострений, но сохранение нейрорентгенологической активности), что не всегда своевременно диагностируется и, соответственно, может затягивать время перевода на ВЭТ [9–11].

По итогам первого блока обсуждения на вопрос «Считаете ли Вы возможным перевод с препаратов умеренной эффективности на кладрибин в таблетках в отсутствие обострений, но с наличием МРТ-активности с целью лучшего контроля заболевания?» был достигнут уровень согласия 100%. На вопрос «Считаете ли Вы возможным перевод с препаратов умеренной эффективности на кладрибин в отсутствие обострений, но с наличием НАТ с целью лучшего контроля заболевания?» был достигнут уровень согласия 91%.

Учитывая новые данные о роли не только периферического, но и центрального воспаления в патогенезе РС и тот факт, что каскад патологических реакций, приводящих к нейродегенерации, проходит по обе стороны ГЭБ, очень важно, чтобы препарат, назначаемый пациенту с РС, мог проникать в ЦНС. Не все зарегистрированные молекулы для терапии данного заболевания способны проникать в ЦНС. Препарат кладрибин в таблетках способен проникать через ГЭБ за счет низкой молекулярной массы (0,285 kDa) и липофильности [12]. *In vitro* было показано, что кладрибин воздействует на клетки микроглии (за счет высокой концентрации в них DCK), индуцирует апоптоз, ингибирует пролиферацию и снижает выработку провоспалительных цитокинов [13]. Доказательством действия кладрибина на центральное воспаление служит также динамика новых маркеров центрального воспаления на фоне терапии кладрибином (уровень NfL в сыворотке крови, олигоклональные IgG в спинномозговой жидкости, атрофия белого и серого вещества головного мозга), которые, однако, в настоящее время не считаются высокоспецифичными [14]. Тем не менее в исследовании MAGNIFY-MS было показано, что уровни NfL в сыворотке снижались через 12 и 24 мес. по сравнению с исходным уровнем после терапии кладрибином в таблетках, что свидетельствует о замедлении нейроаксонального повреждения [15, 16]. Также кладрибин может уменьшать выработку олигоклональных IgG у пациентов с РС: у 55% пациентов не определялись олигоклональные полосы в цереброспинальной жидкости после 1 года терапии кладрибином [17].

В завершение второго блока обсуждения на вопрос «Насколько Вы согласны с тем, что кладрибин способен замедлять прогрессирование заболевания, не связанное с обострениями (полностью согласен, согласен)» был достигнут уровень согласия 83%.

С учетом нарастания процессов нейродегенерации с самого начала болезни важно понимать, что окно возможностей воздействия на прогрессирование ограничено

временем. В связи с этим экспертами было отмечено, что необходимо назначать ВЭТ наивным пациентам с РС как можно раньше [18]. В случае старта с умеренно эффективной терапии необходимо проводить тщательный мониторинг эффективности для своевременного переключения на ВЭТ. Например, при первых признаках субоптимального ответа (одно обострение, или МРТ-активность, или НАТ) необходимо переводить пациента на ВЭТ-препарат. Экспертами обсуждалась разработка шкалы для оценки прогноза течения заболевания и обоснования назначения ВЭТ наивным пациентам.

Первое переключение по причине субоптимального ответа или резистентности к предшествующей терапии ставит врача перед выбором: хроническая иммуносупрессия или ТИР. Необходимо учитывать факторы, связанные с заболеванием (активность, длительность, прогностические факторы), препаратом (механизм действия, переносимость, эффективность и безопасность), пациентом (приверженность терапии, коморбидность, персональные потребности) [19].

Эксперты посчитали рациональным переключение на кладрибин в случае субоптимального ответа на умеренно эффективный ПИТРС, учитывая время, необходимое для проявления эффектов первого препарата. Рекомендация переключения на кладрибин обосновывается преимуществами ТИР: высокая эффективность при отсутствии рисков хронической иммунной супрессии, быстрое начало действия, низкое бремя терапии и низкая нагрузка на врача.

Экспертами активно обсуждалось место препарата кладрибин в таблетках в парадигме терапии РС. Было отмечено, что препарат начинает действовать достаточно быстро: снижение уровня CD20⁺ В-клеток достигается уже через 2 нед. от начала приема кладрибина [5], эффективность сохраняется в среднем в течение 3 лет, а именно 90,4% пациентов свободны от обострений, и достижение NEDA-3 (отсутствие признаков активности заболевания) отмечается в 80,56% случаев [20]. Также показано, что риск нежелательных явлений снижается с течением времени: так, у 53% пациентов они развивались в первые 45 дней после приема препарата [21].

Большая группа пациентов, получающих терапию препаратом натализумаб, после 2 и более лет с JCV-положительным статусом нуждается в переводе на другой ПИТРС из-за возрастания рисков развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Исследователи обсудили данные промежуточного анализа исследования CLADRINA, целью которого было собрать информацию в условиях реальной клинической практики относительно безопасности и эффективности переключения больных РС с натализумаба на кладрибин в течение 1 мес. с момента последней инфузии [22]. Анализ показал эффективность и безопасность переключения с натализумаба на кладрибин в течение 4 нед. после последней инфузии: среднегодовая частота обострений, балл по шкале EDSS и МРТ-параметры оставались стабильными, так же как и общая активность заболевания через 6, 9 и 12 мес. ($p < 0,05$). Внимания заслуживает и тот факт, что не было выявлено случаев ПМЛ или ребаунд-эффекта. Учитывая полученные результаты и международные

рекомендации [23, 24], эксперты пересмотрели текущие рекомендации Медицинской ассоциации врачей по РС по периоду отмывки в 12 нед. Все эксперты согласны, что период отмывки под контролем плана управления рисками развития ПМЛ должен быть сокращен до 4 нед. с целью минимизации рисков реактивации заболевания.

По итогам третьего блока обсуждения на вопрос «Считаете ли Вы возможным сократить период отмывки при переводе пациента на кладрибин с натализумаба до 4 нед.?» был достигнут уровень согласия экспертов 100%.

Опасения кумулятивного эффекта двух препаратов не обоснованы, что объясняется 6-недельным периодом полувыведения препарата натализумаба и началом действия препарата кладрибин через 2 нед. с момента старта терапии.

С практической точки зрения, в случае планируемого перевода пациента с натализумаба на кладрибин требуется заранее провести необходимые обследования в соответствии с критериями начала терапии кладрибином: МРТ в течение 3 мес., определение антител к вирусу ветряной оспы в случае отсутствия указания на перенесенное заболевание в анамнезе, анализ крови и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате панельной дискуссии эксперты пришли к выводу, что раннее назначение ВЭТ способствует снижению рисков прогрессирования заболевания и инвалидизации пациентов с РС. Под ранним назначением ВЭТ подразумевают не только своевременное переключение с препарата умеренной эффективности, но и высокую

доступность ВЭТ для наивных пациентов, в том числе препарата кладрибин в таблетках.

Экспертами сделаны следующие выводы:

- 1) возможен перевод с препаратов умеренной эффективности на кладрибин в отсутствие обострений, но с наличием МРТ-активности с целью лучшего контроля заболевания;
- 2) возможен перевод с препаратов умеренной эффективности на кладрибин в отсутствие обострений, но с наличием НАТ с целью лучшего контроля заболевания;
- 3) кладрибин способен замедлять прогрессирование заболевания, не связанное с обострениями;
- 4) возможно сократить период отмывки при переводе пациента с натализумаба на кладрибин до 4 нед.

Пересмотр показаний к назначению терапии препаратом кладрибин с возможностью назначения не только пациентам с высокой активностью заболевания, но и при первом эпизоде субоптимального ответа на терапию ПИТРС с умеренной эффективностью, а также наивным пациентам позволит успешно стабилизировать течение заболевания у пациентов и сохранить высокий уровень качества жизни.

Экспертами также была поднята важная тема – возможность определения прогноза заболевания для изначально правильного выбора терапии, стратификации пациентов в различные группы риска и оценки ответа на терапию.

Эксперты выражают надежду, что консенсусное экспертное мнение поможет ответить на вопросы относительно практического применения препарата кладрибин в таблетках, возникающие в рутинной практике.

Поступила / Received 30.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.07.2024
Принята в печать / Accepted 18.07.2024



Список литературы / References

1. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2011;34(1):28–35. <https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e318204cd90>.
2. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Zalewski L, Albor C, Schmierer K. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(4):e360. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000360>.
3. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(2):120–131. <https://doi.org/10.2165/00003088-199732020-00003>.
4. Aybar F, Perez JM, Marcora SM, Samman EM, Marrodan M, Pasquini MJ, Correale J. 2-Chlorodeoxyadenosine (Cladribine) preferentially inhibits the biological activity of microglial cells. *Int Immunopharmacol.* 2022;105:108571. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108571>.
5. Gingele S, Körner GM, Hümmert MW, Seeliger T, Schwenkenbecher P, Jacobs R, Skripuletz T. Rapid onset of effect on various immune cell subpopulations after treatment initiation with cladribine and ocrelizumab. In: *ECTRIMS*. 2022. Available at: <https://ectrims.conference2web.com/resources/rapid-onset-of-effect-on-various-immune-cell-subpopulations-after-treatment-initiation-with-cladribine-and-ocrelizumab>.
6. Хачанова НВ, Евдошенко ЕП, Скоромец АА, Пронин ИИ, Гузева ВИ, Алифиорова ВМ и др. *Рассеянный склероз: клинические рекомендации*. М.; 2022. 195 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1.
7. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(9):1233–1240. <https://doi.org/10.1177/1352458516675039>.
8. He A, Merkel B, Brown JW, Zhovits Ryerson L, Kister I, Malpas CB et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):307–316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3).
9. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Frederiksen JL, Jensen K et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 2003;362(9391):1184–1191. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14541-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14541-2).
10. Farrell R, Kapoor R, Leary S, Rudge P, Thompson A, Miller D, Giovannoni G. Neutralizing anti-interferon beta antibodies are associated with reduced side effects and delayed impact on efficacy of Interferon-beta. *Mult Scler.* 2008;14(2):212–218. <https://doi.org/10.1177/1352458507082066>.
11. Dunn N, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Spelman T. Long-Term Consequences of High Titer Neutralizing Antibodies to Interferon-β in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020;11:583560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583560>.
12. Yong HYF, Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(1):40–55. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00581-x>.
13. Jørgensen LØ, Hyrlov KH, Elkjaer ML, Weber AB, Pedersen AE, Svenningsen ÅF, Illes Z. Cladribine modifies functional properties of microglia. *Clin Exp Immunol.* 2020;201(3):328–340. <https://doi.org/10.1111/cei.13473>.
14. Ning L, Wang B. Neurofilament light chain in blood as a diagnostic and predictive biomarker for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2022;17(9):e0274565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274565>.
15. Wiendl H, De Stefano N, Barkhof F, Montalban X, Achiron A, Derfuss T et al. 006 Blood Biomarker Dynamics in Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis Patients Treated With Cladribine Tablets: Results of the 2-Year MAGNIFY-MS Study. In: *2023 ANN Annual Meeting, 22–27 April, 2023, Denver, 2023*. Available at: <https://www.aan.com/MSA/Public/Events/AbstractDetails/52939>.
16. Schmierer K, Wiendl H, Barkhof F, Montalban X, Achiron A, Derfuss T. 598/P1385 Reduction of Neuroaxonal Damage in Patients With Highly Active Relapsing MS Treated With Cladribine Tablets. In: *MSMilan2023 9th Joint ECTRIMS-ACRIMS Meeting, 11–13 October 2023*. Milan, Italy; 2023. Available at: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.congrex/abstracts_ectrims2023/146083.pdf.
17. Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P. Cladribine induces long lasting oligoclonal bands disappearance in relapsing multiple sclerosis patients: 10-year observational study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:117–120. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.006>.
18. Bose G, Freedman MS. Precision medicine in the multiple sclerosis clinic: Selecting the right patient for the right treatment. *Mult Scler.* 2020;26(5):540–547. <https://doi.org/10.1177/1352458519887324>.
19. Apóstolos SLP, Boaventura M, Mendes NT, Teixeira LS, Campana IG. How to choose initial treatment in multiple sclerosis patients: a case-based approach. *Arg Neuropsiquiatr.* 2022;80(5 Suppl. 1):159–172. <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S128>.

20. Hodgkinson S, Wiendl H, Barkhof F, Montalbán X, Achiron A, Derfuss T et al. P073. Clinical Efficacy of Cladribine Tablets in Patients With Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis: 36-Month Interim Results From the Extension Trial to the MAGNIFY-MS Study. In: *ACTRIMS Forum 2024, West Palm Beach, February 29 – March 2, 2024*. Middleton: ACTRIMS; 2024. Available at: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/20258/presentation/240>.
21. Ziemssen T, Posevitz-Fejfar, Wagner T, Übler S, Richter J, Müller B, Penner IK. P772 Treatment Emergent Adverse Events Experienced Early and Transiently in the Treatment Course with Cladribine Tablets: Data from the CLEVER Real-World Study. *Mult Scler*. 2022;28(3 Suppl.):674. <https://doi.org/10.1177/13524585221123687>.
22. Sguigna PV, Hussain RZ, Okai A, Blackburn KM, Tardo L, Madinawala M et al. Cladribine tablets after treatment with natalizumab (CLADRINA) – rationale and design. *Ther Adv Neural Disord*. 2024;17:17562864241233858. <https://doi.org/10.1177/17562864241233858>.
23. Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, Maillart E, Planque E, Zephir H et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103076. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103076>.
24. Meca-Lallana V, García Domínguez JM, López Ruiz R, Martín-Martínez J, Arés Luque A, Hernández Pérez MA et al. Expert-Agreed Practical Recommendations on the Use of Cladribine. *Neurol Ther*. 2022;11(4):1475–1488. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00394-0>.

Информация об авторах:

Попова Екатерина Валериевна, д.м.н., заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Аброськина Мария Васильевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; руководитель Центра рассеянного склероза, Краевая клиническая больница; 660049, Россия, Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 346; <https://orcid.org/0000-0002-1454-1807>; mabroskina@yandex.ru

Бахтиярова Клара Закиевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; руководитель Республиканского центра рассеянного склероза, Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова; 450000, Россия, Уфа, ул. Достоевского, д. 132; <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>; bsmu-neuro@yandex.ru

Власов Ян Владимирович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; член СПЧ при Президенте РФ, сопредседатель Всероссийского союза пациентов, руководитель Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Росздравнадзоре; <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>; sams99@inbox.ru

Давыдовская Мария Вафаевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель главного внештатного специалиста невролога Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель директора по науке, Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области; 143403, Россия, Московская область, Красногорск, ул. Карбышева, д. 4, лит. А, пом. 20; врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.ru

Евдошенко Евгений Петрович, к.м.н., руководитель Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdoshenko@centremsc.com

Коробко Денис Сергеевич, к.м.н., заведующий Областным центром рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы, Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 126; ассистент кафедры клинической неврологии и нейрогерииатрии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории нейронаук Института «Международный томографический центр Сибирского отделения РАН»; 630090, Россия, Новосибирск, ул. Институтская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>; denis.s.korobko@gmail.com

Нилов Алексей Иванович, врач-невролог высшей категории, Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина; 443095, Россия, Самара, ул. Ташкентская, д. 159; <https://orcid.org/0000-0003-4489-3800>; colueram@yandex.ru

Сутормин Максим Викторович, главный внештатный специалист невролог Московской области, руководитель службы неврологии и реабилитации, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>; nevromoniki@mail.ru

Тринитатский Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, врач высшей категории, заслуженный врач Российской Федерации, директор Центра неврологии, Ростовская областная клиническая больница; 344015, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170; <https://orcid.org/0000-0001-9680-7308>; trinitatskiy.rch@gmail.com

Хабилов Фарит Ахатович, д.м.н., заслуженный деятель науки Республики Татарстан, заслуженный врач Российской Федерации, руководитель, Республиканский неврологический центр; 420132, Россия, Казань, ул. Адоратского, д. 30а; профессор, заведующий кафедрой неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштары, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>; faritkhabirov@yandex.ru

Шейко Геннадий Евгеньевич, к.м.н., главный внештатный невролог г. Нижний Новгород, доцент кафедры медицинской реабилитации, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603155, Россия, Нижний Новгород, Верхневолжская набережная, д. 18/1; <https://orcid.org/0000-0003-0402-7430>; sheikogennadii@yandex.ru

Шумилина Мария Васильевна, к.м.н., руководитель поликлинического отделения Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Городская клиническая больница №31; 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; maria_shumillina@yahoo.com

Information about the authors:

Ekatereina V. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistovaya St., Moscow, 127015, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Mariia V. Abroskina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases with a Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of the Multiple Sclerosis Center, Regional Clinical Hospital; 34B, Karl Marx St., Krasnoyarsk, 660049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1454-1807>; mabroskina@yandex.ru

Klara Z. Bakhtiyarova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Head, Republican Center for Multiple Sclerosis, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov; 132, Dostoevsky St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0982-4324>; bsmu-neuro@yandex.ru

Yan V. Vlasov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Member of the Human Rights Council under the President of the Russian Federation, co-chairman of the All-Russian Union of Patients, head of the Council of Public Organizations for the Protection of Patients' Rights under Roszdravnadzor; <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>; sams99@inbox.ru

Maria V. Davydovskaia, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Deputy Chief Freelance Neurologist of the Moscow Department of Health, Deputy Director for Science, Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis of the Ministry of Health of the Moscow Region; 4, lit. A, room 20, Karbysheva St., Moscow Region, Krasnogorsk, 143403, Russia; Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.ru

Evgeniy P. Evdoshenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the St Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8006-237X>; e.evdoshenko@centremms.com

Denis S. Korobko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Regional Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; 126, Nemirovich-Danchenko St., 630087, Novosibirsk, Russia; Assistant of the Department of Clinical Neurology and Neurogeriatrics, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Senior Researcher of the Laboratory of Neurosciences, Institute "International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"; 3A, Institutskaya St., Novosibirsk, 630090, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7938-3782>; denis.s.korobko@gmail.com

Aleksej I. Nilov, Neurologist of the Highest Category, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; 159, Tashkentskaya St., Samara, 443095, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4489-3800>; colueram@yandex.ru

Maksim V. Sutormin, Chief Freelance Specialist Neurologist of the Moscow Region, Head of the Neurology and Rehabilitation Service, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-8742-6182>; neuromoniki@mail.ru

Yuriy V. Trinitatskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Doctor of the Highest Category, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Center for Neurology, Rostov Regional Clinical Hospital; 170, Blagodatnaya St., Rostov-on-Don, 344015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9680-7308>; trinitatskiy.rch@gmail.com

Farit A. Khabirov, Dr. Sci. (Med.), Honored Scientist of the Republic of Tatarstan, Honored Doctor of the Russian Federation, Head, Republican Neurological Center; 30A, Adoratsky St., Kazan, 420132, Russia; Professor, Head of the Department of Neurology, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2572-6970>; faritkhabirov@yandex.ru

Gennadii E. Sheiko, Cand. Sci. (Med.), Chief Freelance Neurologist of Nizhny Novgorod, Associate Professor of the Department of Medical Rehabilitation, Privolzhsky Research Medical University; 18/1, Verkhnevolzhskaya Emb., Nizhny Novgorod, 603155, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0402-7430>; sheikogennadii@yandex.ru

Maria V. Shumilina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Outpatient Department of the St Petersburg City Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital No. 31; 3, Dynamo Ave., St Petersburg, 197110, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7439-2690>; maria_shumillina@yahoo.com