

Кладрибин в таблетках в реальной клинической практике: результаты лечения 267 пациентов с рассеянным склерозом в Москве

Е.В. Попова¹, ani_retake1@mail.ru, В.Б. Сосина¹, С.Н. Шаранова¹, С.Н. Золотова¹, И.М. Шалабанова¹, Н.В. Хачанова^{1,2}, М.В. Давыдовская¹, Л.Ю. Горшкова³, Д.М. Фехретдинова³, Н.Ф. Смирнова³, Е.В. Поневежская⁴, А.Д. Кукушкина⁴, Е.В. Лысогорская⁴, Е.А. Дубченко⁵, Е.В. Вещунова⁵, С.Е. Белов⁵, Н.Ш. Арзуманян⁶, Д.М. Якушин⁶, А.И. Татаренко⁶

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 Научно-практический центр клинко-экономического анализа; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, д. 4, лит. А, пом. 20

⁴ Городская клиническая больница №15; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

⁵ Городская клиническая больница №71; 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д. 14

⁶ Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10

⁶ Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26

Резюме

Введение. За последние 30 лет в мире произошли кардинальные изменения в подходах к терапии рассеянного склероза (РС), что обусловлено разработкой большого количества лекарственных средств с разными механизмами действия для лечения данного заболевания.

Цель. Сформировать на основе анализа полученных данных оптимальный алгоритм ведения пациентов с РС, получающих кладрибин в таблетках, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В конце 2024 г. на базе межкрупных отделений города Москвы, специализирующихся на лечении РС, проведен ретроспективный анализ данных пациентов с РС, полученных на фоне терапии препаратом кладрибин. В качестве материала исследования использовались данные амбулаторных карт пациентов с РС, получавших терапию кладрибином с 2021 по 2023 г. Сбор данных проводился по исходным клинко-демографическим характеристикам пациентов, а также по показателям эффективности проводимой терапии (среднегодовая частота обострений, активность по данным МРТ и прогрессирование по шкале EDSS) и наличию нежелательных реакций на фоне проводимой терапии кладрибином.

Результаты. В данной публикации представлен опыт применения препарата кладрибин в реальной клинической практике у 267 пациентов с РС в городе Москве в период с 2021 по 2023 г. У пациентов, прошедших два полных годовых курса терапии, отмечалось значимое снижение среднегодовой частоты обострений и активности по данным МРТ головного мозга уже после первого года терапии. Также не отмечалось значимого нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS. В ходе анализа безопасности была отмечена хорошая переносимость препарата. Спектр нежелательных явлений и их частота были сопоставимы с данными инструкции по медицинскому применению.

Заключение. Для эффективного лечения больных с РС требуется соблюдение оптимизации терапии, баланса между пользой и рисками, а также долгосрочное планирование лечения, начиная с момента постановки диагноза. Все данные принципы можно соблюсти при понимании механизма действия препаратов и четком следовании рекомендациям по длительности отмывочных периодов при переходе с одного препарата, изменяющего течение РС, на другой.

Ключевые слова: рассеянный склероз, кладрибин, натализумаб, EDSS, оптимизация терапии

Для цитирования: Попова ЕВ, Сосина ВБ, Шаранова СН, Золотова СН, Шалабанова ИМ, Хачанова НВ, Давыдовская МВ, Горшкова ЛЮ, Фехретдинова ДМ, Смирнова НФ, Поневежская ЕВ, Кукушкина АД, Лысогорская ЕВ, Дубченко ЕА, Вещунова ЕВ, Белов СЕ, Арзуманян НШ, Якушин ДМ, Татаренко АИ. Кладрибин в таблетках в реальной клинической практике: результаты лечения 267 пациентов с рассеянным склерозом в Москве. *Медицинский совет.* 2025;19(12):120–127. <https://doi.org/10.21518/ms2025-280>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cladribine in tablets in real clinical practice: Results of treatment of 267 patients with multiple sclerosis in Moscow

Ekaterina V. Popova¹, ani_retake1@mail.ru, Veronika B. Sosina¹, Svetlana N. Sharanova¹, Svetlana N. Zolotova¹, Irina M. Shalabanova¹, Natalia V. Khachanova^{1,2}, Maria V. Davydovskaya¹, Lyudmila Yu. Gorshkova³, Dinya M. Fekhetdinova³, Nino F. Smirnova³, Ekaterina V. Ponevezhskaia⁴, Anna D. Kukushkina⁴, Elena V. Lysogorskaia⁴, Ekaterina A. Dubchenko⁵, Ekaterina V. Veshchunova⁵, Stanislav E. Belov⁵, Narine Sh. Arzumanyan⁶, Denis M. Yakushin⁶, Alena I. Tatarenko⁶

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 Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis; 4, Letter A, Room 20, Karbyshev St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia

³ City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 71; 14, Mozhayskoye Shosse, Moscow, 121374, Russia

⁵ Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresaev; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia

⁶ Buyanov Moscow Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia

Abstract

Introduction. Over the past 30 years, there has been a dramatic change in approaches to the treatment of multiple sclerosis (MS), due to the development of a large number of drugs with different mechanisms of action for the disease-modifying treatment (DMT) of MS.

Aim. To form, based on the analysis of the obtained data, an optimal algorithm for the management of patients with MS receiving cladribine tablets in the conditions of real clinical practice.

Materials and methods. A retrospective analysis of the data obtained on the background of therapy with cladribine in MS patients at the end of 2024 was conducted on the basis of the Moscow inter-district departments of MS. The data from out-patient records of MS patients treated with cladribine from 2021 to 2023 were used as research material. Data collection was carried out on the initial clinical and demographic characteristics of patients, as well as indicators of the effectiveness of therapy (average annual frequency of exacerbations, activity according to MRI data and progression according to the EDSS scale) and the presence of adverse reactions against the background of therapy with cladribine.

Results. This publication presents the experience of using the drug cladribine in real clinical practice in 267 MS patients in Moscow in the period from 2021 to 2023. Patients who underwent two full annual courses of therapy showed a significant reduction in the mean annual frequency of exacerbations and brain MRI activity after the first year of therapy. There was also no significant increase in neurological deficits according to the EDSS scale. During the safety analysis, good tolerability of the drug was noted. The spectrum of adverse events and their frequency were comparable to the data of the instructions for medical use.

Conclusion. Effective treatment of MS patients requires optimizing therapy, balancing benefits and risks, and long-term treatment planning from the moment of diagnosis. All these principles can be met with an understanding of the mechanism of action of the drugs and clear adherence to recommendations for monitoring the duration of washout periods when switching from one MS-modifying drug to another.

Keywords: multiple sclerosis, cladribine, natalizumab, EDSS, optimization of therapy

For citation: Popova EV, Sosina VB, Sharanova SN, Zolotova SN, Shalabanova IM, Khachanova NV, Davydovskaia MV, Gorshkova LY, Fekhetdinova DM, Smirnova NF, Ponevezhskaya EV, Kukushkina AD, Lysogorskaia EV, Dubchenko EA, Veshchunova EV, Belov SE, Arzumanyan NSh, Yakushin DM, Tatarenko AI. Cladribine in tablets in real clinical practice: Results of treatment of 267 patients with multiple sclerosis in Moscow. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(12):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-280>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Начало XXI в. в неврологии ознаменовалось разработкой и внедрением в рутинную практику разнообразных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), которые воздействуют на разные точки патогенеза заболевания. Столь обширный выбор среди лекарственных средств диктует необходимость формирования современного подхода к терапии рассеянного склероза (РС), который подразумевает соблюдение трех принципов: оптимизация терапии, соблюдение баланса между пользой и риском и долгосрочное планирование [1, 2]. Оптимизация терапии основана на быстром распознавании неадекватного ответа на ПИТРС, возникшего из-за недостаточной эффективности или плохой переносимости, и переключении на более подходящее лечение при необходимости. Новые ПИТРС предлагают большую эффективность, но также сопряжены с потенциальными рисками в отношении безопасности. Соблюдение баланса между пользой и риском является основополагающим принципом при выборе лечения, особенно последовательной терапии. Также с самого начала терапии необходимо придерживаться принципа долгосрочного планирования, а именно выбор

ПИТРС должен учитывать потенциальную будущую потребность в другом виде терапии в случае неэффективности или непереносимости. В соответствии с этими тремя принципами в настоящее время практикуется назначение в качестве первого ПИТРС препарата с наилучшим соотношением пользы и риска с учетом индивидуальных характеристик заболевания пациента [1]. Терапевтический ответ следует оценивать на максимально ранних стадиях, чтобы определить пользу от терапии в течение первых 2 лет [2]. При возникновении потребности перевода на другой препарат необходимо соблюдать минимальный отмывочный период для снижения рисков повышения как активности заболевания, так и кумулятивного эффекта от назначаемых препаратов.

В настоящей публикации представлены результаты проведенного анализа терапии кладрибином в таблетках с целью описания подхода к назначению препарата в реальной клинической практике на московской популяции пациентов с РС.

Цель – на основе проведенного анализа полученных данных сформировать оптимальный алгоритм ведения пациентов с РС, получающих кладрибин в таблетках, в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В конце 2024 г. на базе межклубных отделений города Москвы, специализирующихся на лечении РС, проведен ретроспективный анализ данных пациентов с РС, полученных на фоне терапии препаратом кладрибин. В качестве материала исследования использовались данные амбулаторных карт пациентов с РС, получавших терапию кладрибином с 2021 по 2023 г. Сбор данных проводился по исходным клиничко-демографическим характеристикам пациентов, а также по показателям эффективности проводимой терапии (среднегодовая частота обострений (СЧО), активность по данным МРТ и прогрессирование по шкале EDSS) и наличию нежелательных реакций на фоне проводимой терапии кладрибином.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2021 по 2023 г. в Москве 267 пациентов с РС получили терапию препаратом кладрибин в таблетках. Из них 174 пациента (63,7%) закончили полный курс терапии (2 года), 89 пациентов (32,6%) закончили 1-й годовой курс терапии и 4 пациента (1,5%) прервали терапию. Терапия препаратом кладрибин в таблетках назначалась в следующих случаях: высокоактивное течение РС (ВАРС) – 31,5% (86 пациентов); перевод с терапии препаратом натализумаб в связи с высокими рисками развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) – 23,4% (64 пациента); резистентность к терапии ПИТРС 1-й линии – 15,8% (43 пациента); исходное быстро прогрессирующее течение РС (БПРС) – 12,5% (34 пациента); субоптимальный ответ на терапию ПИТРС 1-й линии – 8,1% (22 пациента); иные причины (отсутствие информации об исходной терапии или перевод с исследуемого препарата в рамках клинического исследования) – 8,7% (24 пациента). В анализ были включены данные 267 пациентов (6 пациентов на момент обработки данных проходили только 1-й цикл терапии). Пациенты в ходе проведенного анализа были распределены на 3 группы: наивные, переведенные с ПИТРС 1-й линии и переведенные с ПИТРС 2-й линии. Исходные клиничко-демографические характеристики всех 267 пациентов представлены в *табл. 1*.

Пациенты, переведенные на терапию препаратом кладрибин в таблетках с ПИТРС 1-й линии, ранее получали лечение следующими препаратами: высокодозные интерфероны (63 пациента), диметилфумарат (35 пациентов), глатирамера ацетат (27 пациентов), терифлуномид (13 пациентов) и низкодозные интерфероны (4 пациента). Большая часть пациентов, переведенных на терапию препаратом кладрибин в таблетках с ПИТРС 2-й линии, получала лечение препаратом натализумаб (66 пациентов), однако были и пациенты, которые до перевода принимали финголимод (9 пациентов), алемтузумаб (3 пациента), окрелизумаб (2 пациента) и сипонимод (1 пациент, после завершения участия в клиническом исследовании при отсутствии доступности лекарственного обеспечения).

Во всех 3 группах пациентов, прошедших полных 2 годовых курса терапии (174 пациента), отмечалось

● **Таблица 1.** Исходные клиничко-демографические характеристики пациентов

● **Table 1.** Baseline clinical and demographic characteristics of patients

Характеристики	Пациенты n = 267
Пол, М:Ж	64:203
Предшествующая терапия ПИТРС, n (%)	
Отсутствие приема ПИТРС	44 (16,47%)
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	142 (53,18%)
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	81 (30,33%)
Средний возраст на момент начала терапии кладрибином ± SD, годы	
Отсутствие приема ПИТРС	30,97 ± 8,45
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	32,87 ± 9,22
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	30,09 ± 9,07
Средняя длительность заболевания на момент начала терапии кладрибином ± SD, годы	
Отсутствие приема ПИТРС	3,46 ± 4,08
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	8,30 ± 5,69
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	10,06 ± 5,01
Число предшествующих ПИТРС	
Отсутствие приема ПИТРС	0
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	1,63 ± 0,85
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	2,16 ± 0,91
СЧО на момент начала терапии кладрибином ± SD	
Отсутствие приема ПИТРС	1,4651 ± 0,8549
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	1,2286 ± 0,9004
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	0,6173 ± 1,2705
Средний балл EDSS на момент начала терапии кладрибином ± SD	
Отсутствие приема ПИТРС	1,8553 ± 0,8375
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	2,3221 ± 1,0262
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	2,525 ± 1,0123
Доля пациентов с МРТ-активностью в течение 6 мес. до начала терапии кладрибином, %	
Отсутствие приема ПИТРС	84%
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	74%
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	36%
Завершение полного курса терапии (2 года), n	
Отсутствие приема ПИТРС	10
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	104
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	60
Выбыли из исследования, n	
Отсутствие приема ПИТРС	1
Перевод с других ПИТРС 1-й линии	0
Перевод с других ПИТРС 2-й линии	3

Примечание. ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; СЧО – среднегодовая частота обострений.

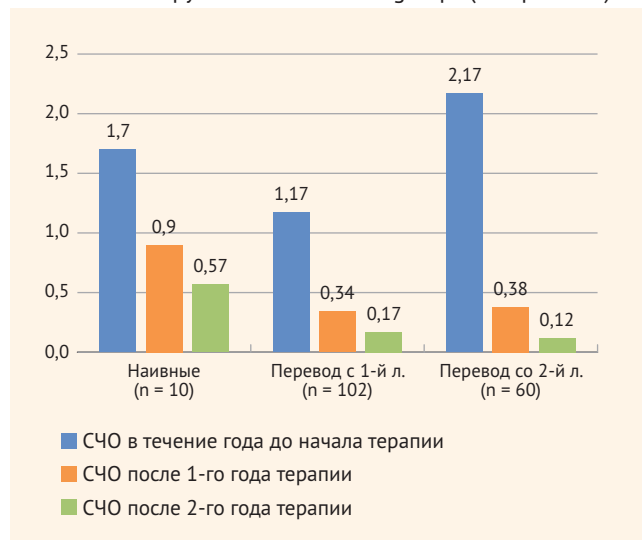
значимое снижение СЧО и активности по данным МРТ головного мозга как после первого, так и после второго года терапии (рис. 1, 2). Также не отмечалось значимого нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS (рис. 3). Однако у нескольких пациентов после терапии препаратами финголимод и натализумаб были зарегистрированы инвалидизирующие обострения в период отмывки, что еще раз акцентирует внимание на том, что необходимо четко следовать протоколу перевода и не затягивать с началом последующей терапии. Именно за счет данных пациентов и отмечался небольшой прирост среднего балла по шкале EDSS.

Отдельно был проведен анализ данных группы пациентов (66 человек, из них 49 прошли полных 2 года терапии препаратом кладрибин), переведенных на терапию препаратом кладрибин после завершения лечения препаратом натализумаб (перевод осуществлялся в целях безопасности – высокие риски развития ПМЛ). Исходные клинико-демографические характеристики данной группы пациентов представлены в табл. 2.

При анализе данных обращает на себя внимание высокая частота активности РС по данным МРТ головного мозга (в 83% случаев) в течение 6 мес. до начала терапии кладрибином и небольшое увеличение СЧО после первого года лечения. При более детальном рассмотрении возможных причин увеличения СЧО было отмечено, что в среднем пациент начинал терапию кладрибином не ранее чем через 12 нед. после завершающей инфузии натализумаба. Учитывая период полувыведения натализумаба, уже начиная с 8-й нед. после завершения терапии возможно возобновление активности заболевания, что и объясняет полученные данные. В последующем отмечается значимое снижение как клинической, так и нейрорентгенологической активности заболевания (рис. 4, 5), а также стабилизация инвалидизации по шкале EDSS (рис. 6).

● **Рисунок 1.** Среднегодовая частота обострений в течение 2 лет терапии кладрибином снизилась во всех подгруппах (174 пациента)

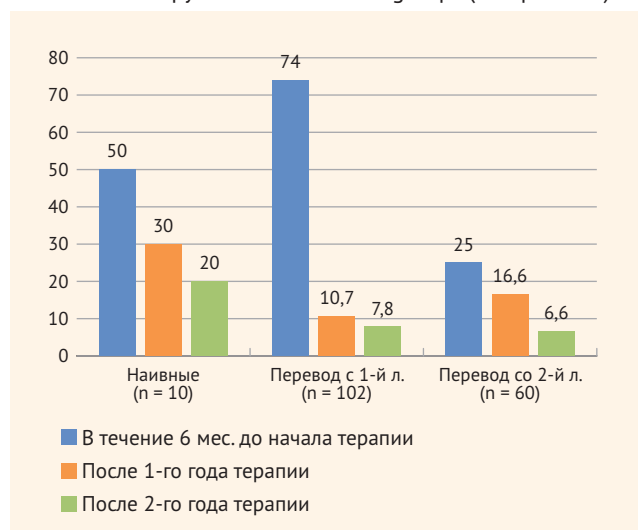
● **Figure 1.** Annualized relapse rate during the 2-year cladribine therapy reduced in all sub-groups (174 patients)



СЧО – среднегодовая частота обострений.

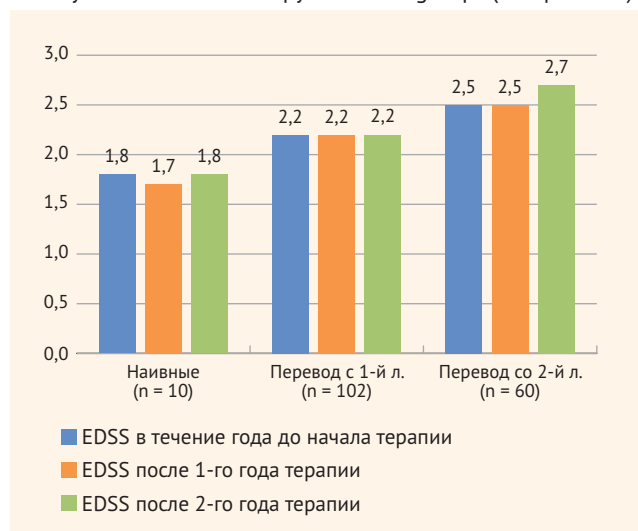
● **Рисунок 2.** Активность на МРТ (% пациентов) в течение 2 лет терапии кладрибином снизилась во всех подгруппах (174 пациента)

● **Figure 2.** MRI activity (% of patients) during the 2-year cladribine therapy reduced in all sub-groups (174 patients)



● **Рисунок 3.** Средний балл EDSS в течение 2 лет терапии кладрибином оставался стабильным во всех подгруппах (174 пациента)

● **Figure 3.** Median EDSS scores remained stable during the 2-year cladribine therapy in all sub-groups (174 patients)



Проведен анализ безопасности терапии препаратом кладрибин, в ходе которого была отмечена хорошая переносимость. У большинства пациентов отмечалась лимфопения и лейкопения 1-й и 2-й степени, что обусловлено механизмом действия препарата (табл. 3). Нейтропения, тромбоцитопения и повышение печеночных трансаминаз в основном наблюдались в рамках 1-й степени, что не требовало какой-либо медикаментозной коррекции. Было зарегистрировано 2 (0,7%) случая тяжелой инфекции и 1 (0,3%) случай злокачественного новообразования почки, который не связывают с применением препарата кладрибин (выявлен в первые месяцы после начала терапии). Спектр выявленных нежелательных явлений и их частота сопоставимы с данными инструкции по медицинскому

- **Таблица 2.** Базовые характеристики пациентов, переведенных с натализумаба (n = 66)
- **Table 2.** Basic characteristics of patients switched from natalizumab (n = 66)

Характеристики	Пациенты n = 66
Пол, М:Ж	18:48
Средний возраст на момент начала терапии кладрибином ± SD, годы	30,39 ± 8,68
Средняя длительность заболевания на момент начала терапии кладрибином ± SD, годы	9,84 ± 4,89
Число предшествующих ПИТРС	2,09 ± 0,88
Завершение 2 лет терапии (полный курс), n	49
Завершение 1 года терапии, n	16
Выбывание из исследования	1
Среднее число обострений на момент начала терапии кладрибином ± SD	0,54 ± 1,35
Средний балл EDSS на момент начала терапии кладрибином ± SD	2,53 ± 0,94
Доля пациентов с МРТ-активностью в течение 6 мес. до начала терапии кладрибином, %	83%

Примечание. ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

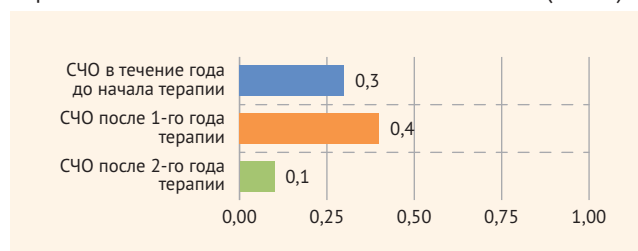
применению лекарственного средства кладрибин в таблетках¹. Также было зарегистрировано 4 беременности в период терапии кладрибином в таблетках (все наступили по истечении 6 мес. после приема последней дозы препарата в годовом цикле лечения). Все беременности протекали без осложнений как со стороны женщин, так и со стороны плодов и завершились родами в срок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как было сказано выше, уже на этапе выбора стартовой терапии необходимо придерживаться принципа долгосрочного планирования, а именно выбор ПИТРС должен учитывать потенциальную потребность в смене препарата в случае неэффективности или непереносимости. Если пациенту с РС показан препарат натализумаб, лечащий врач должен продумать дальнейший алгоритм ведения при необходимости отмены данного лечения, чтобы минимизировать риски возможных осложнений и максимально сохранить достигнутый эффект за время лечения натализумабом. Обсуждается несколько гипотез возобновления активности заболевания после прекращения терапии препаратом натализумаб. Так, например, считается, что на фоне терапии натализумабом лимфоциты в периферическом русле приобретают более воспалительный фенотип, а именно в 2–3 раза увеличивается количество CD19⁺ зрелых В-клеток в периферической крови (по сравнению с уровнем до начала терапии) [3].

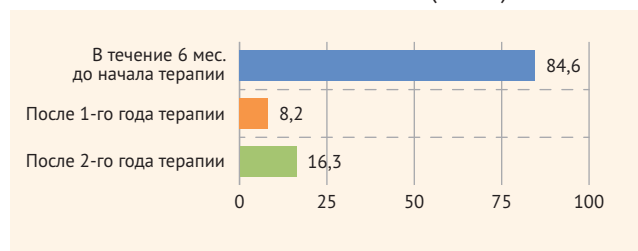
Предполагается, что механизм действия кладрибина заключается в истощении лимфоцитов за счет накопления

- **Рисунок 4.** Динамика среднегодовой частоты обострений в течение 2 лет у пациентов, переведенных с натализумаба на кладрибин (n = 49)
- **Figure 4.** Changes in annualized relapse rate over 2 years in patients switched from natalizumab to cladribine (n = 49)

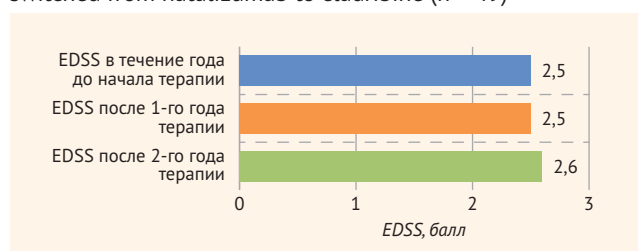


СЧО – среднегодовая частоты обострений.

- **Рисунок 5.** Активность на МРТ в течение 2 лет у пациентов, переведенных с натализумаба на кладрибин, снижалась (n = 49)
- **Figure 5.** MRI activity decreased over 2 years in patients switched from natalizumab to cladribine (n = 49)



- **Рисунок 6.** Динамика EDSS в течение 2 лет у пациентов, переведенных с натализумаба на кладрибин (n = 49)
- **Figure 6.** Changes in EDSS scores over 2 years in patients switched from natalizumab to cladribine (n = 49)



дезоксиаденозиновых нуклеотидов внутри лимфоцитов. Кладрибин имитирует тот же процесс, что и синтетический аналог пуринового нуклеозида, нацеливаясь преимущественно на лимфоциты, поскольку для его активации требуется внутриклеточное фосфорилирование дезоксицитидинкиназой и 5'-нуклеотидазой для его инактивации [4–6]. Попад внутрь клетки, кладрибин подвергается первоначальному фосфорилированию дезоксицитидинкиназой, чтобы в конечном итоге стать активным 2-хлордезоксиаденозинтрифосфатом [7]. По сравнению с другими типами клеток покоящиеся и активированные лимфоциты имеют высокие уровни дезоксицитидинкиназы, но низкие уровни 5'-нуклеотидазы. Таким образом, кладрибин становится активной формой в лимфоцитах, делая эти типы клеток преимущественно уязвимыми для его воздействия [6, 8, 9]. Накопление нуклеотидов кладрибина ведет к разрывам в цепях ДНК, препятствует синтезу ДНК и в конечном итоге приводит к устойчивому снижению

¹ Инструкция по применению лекарственного средства кладрибин в таблетках. Рег. уд. №: ЛП-№(006088)-(PF-RU). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e25edb7f-1a52-4158-807b-f1da77511d62.

- **Таблица 3.** Профиль безопасности кладрибина соответствовал данным, полученным в клинических исследованиях
 ● **Table 3.** Cladribine's safety profile was consistent with the findings from clinical trials

Нежелательное явление	n = 267 (%)			
Показатели крови	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Лимфопения (%)	67 (24,5)	53 (19,4)	17 (6,2)	0
Лейкопения (%)	81 (29,6)	11 (4,0)	2 (0,7)	0
Нейтропения (%)	34 (29,6)	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,3)
Тромбоцитопения (%)	57 (20,8)	2 (0,7)	0	0
Повышение трансаминаз	50 (18,3)	0	0	0
Другие				
Тяжелые инфекции	2 (0,7)			
Онкология	1 (0,3) злокачественное новообразование почки			

количества лимфоцитов в течение 4–8 нед. после начала терапии с восстановлением к 6 мес. у большинства пациентов [10–13]. Учитывая временной интервал, через который отмечается устойчивое снижение лимфоцитов на фоне терапии кладрибином, и период полувыведения натализумаба, становится очевидной недопустимость выдерживать интервал отмывки более 4 нед. при переходе с натализумаба на кладрибин.

Хотя восстановление общего пула CD19⁺ В-клеток происходит за счет наивных и регуляторных В-клеток, уровни В-клеток памяти остаются сниженными в течение как минимум 12 мес. [14–19], что обеспечивает долгосрочный эффект кладрибина в борьбе с заболеванием. Тот факт, что негематологические клетки менее чувствительны к кладрибину, может объяснить низкую частоту побочных эффектов, наблюдаемых при данной терапии [8, 20, 21]. Поиск альтернативных натализумабу методов лечения пациентов с высокоактивным рецидивирующим РС и высоким индексом антител к JCV является очень важной темой. Понимание механизмов действия ПИТРС может помочь сформировать оптимальную терапевтическую стратегию при переводе с одного препарата на другой. Перспективным препаратом-кандидатом является пероральный синтетический аналог пурина – кладрибин. В июне 2023 г. на совете экспертов по вопросу раннего назначения кладрибина в таблетках при ремиттирующем РС обсуждались возможные периоды отмывки после прекращения терапии натализумабом [22]. Было высказано стопроцентное согласие с необходимостью сокращения периода отмывки до 4 нед. под контролем плана управления рисками

развития ПМЛ с целью снижения рисков возможных обострений. 15 мая 2025 г. Научно-практический совет Министерства здравоохранения РФ одобрил обновленные клинические рекомендации по рассеянному склерозу, в которых отмывочный период между последней инфузией препарата натализумаб и началом терапии кладрибином сокращен до 4 нед.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всех 3 группах пациентов, прошедших два полных годовых курса терапии (174 пациента), отмечалось значимое снижение СЧО, активности по данным МРТ головного мозга как после первого, так и после второго года терапии. Также не отмечалось значимого нарастания неврологического дефицита по шкале EDSS. При переводе пациентов с натализумаба на кладрибин отмечается значимое снижение как клинической, так и нейрорентгенологической активности заболевания, а также стабилизация инвалидизации по шкале EDSS. Рекомендуемый период отмывки между последней инфузией препарата натализумаб и началом терапии кладрибином составляет не более 4 нед.

В ходе анализа безопасности терапии препаратом кладрибин выявлена хорошая переносимость. У большинства пациентов отмечалась лимфопения и лейкопения 1-й и 2-й степени, что обусловлено механизмом действия препарата.



Поступила / Received 26.05.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2025
 Принята в печать / Accepted 02.07.2025

Список литературы / References

- Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020;47(4):437–455. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.66>.
- Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017;264(12):2351–2374. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8594-9>.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A et al. Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2012; 366(20):1870–1880. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107829>.
- Sipe JC. Cladribine for multiple sclerosis: review and current status. *Exp Rev Neurother.* 2005;5(6):721–727. <https://doi.org/10.1586/14737175.5.6.721>.
- Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmieder K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(12):1266–1271. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317411>.
- Warnke C, Wiendl H, Hartung HP, Stüve O, Kieseier BC. Identification of targets and new developments in the treatment of multiple sclerosis – focus on cladribine. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:117–126. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6627>.
- Carson DA, Wasson DB, Taetle R, Yu A. Specific toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward resting and proliferating human lymphocytes. *Blood.* 1983;62(4):737–743. <https://doi.org/10.1182/blood.V62.4.737.737>.

8. Sipe JC. Cladribine tablets: a potential new short-course annual treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(3):365–375. <https://doi.org/10.1586/ern.10.12>.
9. Manouchehri N, Salinas VH, Rabi Yeganeh N, Pitt D, Hussain RZ, Stuve O. Efficacy of Disease Modifying Therapies in Progressive MS and How Immune Senescence May Explain Their Failure. *Front Neurol.* 2022;13:854390. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.854390>.
10. Baker D, Marta M, Pryce G, Giovannoni G, Schmierer K. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *EBioMedicine.* 2017;16:41–50. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.042>.
11. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(2):120–131. <https://doi.org/10.2165/00003088-199732020-00003>.
12. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, Terranova N, Fluck M, Munaf A. The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(3):283–297. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0695-9>.
13. Fissolo N, Calvo-Barreiro L, Eixarch H, Boschert U, Villar LM, Costa-Frossard L et al. Molecular signature associated with cladribine treatment in patients with multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1233546. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1233546>.
14. Ceronie B, Jacobs BM, Baker D, Dubuisson N, Mao Z, Ammoscato F et al. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *J Neurol.* 2018;265(5):1199–1209. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8830-y>.
15. Wiendl H, Schmierer K, Hodgkinson S, Derfuss T, Chan A, Sellebjerg F et al. Specific Patterns of Immune Cell Dynamics May Explain the Early Onset and Prolonged Efficacy of Cladribine Tablets: A MAGNIFY-MS Substudy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023;10(1):e200048. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200048>.
16. Kawasaki H, Carrera CJ, Piro LD, Saven A, Carson DA. Relationship of deoxycytidine kinase and cytoplasmic 5'-nucleotidase to the chemotherapeutic efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood.* 1993;81(3):597–601. <https://doi.org/10.1182/blood.V81.3.597.597>.
17. Griffing J, Koob R, Blakley RL. Mechanisms of inhibition of DNA synthesis by 2-chlorodeoxyadenosine in human lymphoblastic cells. *Cancer Res* 1989; 49(24 Pt 1):6923–6928. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2573423/>.
18. Laugel B, Borlat F, Galibert L, Vicari A, Weissert R, Chvatchko Y, Bruniquel D. Cladribine inhibits cytokine secretion by T cells independently of deoxycytidine kinase activity. *J Neuroimmunol.* 2011;240-241:52–57. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.09.010>.
19. Mitosek-Szewczyk K, Tabarkiewicz J, Wilczynska B, Lobejko K, Berbecki J, Nastaj M et al. Impact of cladribine therapy on changes in circulating dendritic cell subsets, T cells and B cells in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013;332(1-2):35–40. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.06.003>.
20. 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>.
21. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRiBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler.* 2011;17(5):578–593. <https://doi.org/10.1177/1352458510391344>.
22. Попова ЕВ, Аброськина МВ, Бахтиярова КЗ, Власов ЯВ, Давыдовская МВ, Евдошенко ЕП и др. 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>.
Попова ЕВ, Аброськина МВ, Бахтиярова КЗ, Власов ЯВ, Давыдовская МВ, Евдошенко ЕП et al. Early use of cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Expert opinion. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(12):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-321>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Попова

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Попова

Написание текста – Е.В. Попова

Сбор и обработка материала – Е.В. Попова, В.Б. Сосина, С.Н. Шаранова, С.Н. Золотова, И.М. Шалабанова, Н.В. Хачанова, М.В. Давыдовская, Л.Ю. Горшкова, Д.М. Фехретдинова, Н.Ф. Смирнова, Е.В. Понежевская, А.Д. Кукушкина, Е.В. Лысогорская, Е.А. Дубченко, Е.В. Вещунова, С.Е. Белов, Н.Ш. Арзуманян, Д.М. Якушин, А.И. Татаренко

Обзор литературы – Е.В. Попова

Анализ материала – Е.В. Попова

Статистическая обработка – Е.В. Попова

Редактирование – Е.В. Попова, М.В. Давыдовская, Е.В. Лысогорская

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Попова, М.В. Давыдовская

Contribution of authors:

Concept of the article – Ekaterina V. Popova

Study concept and design – Ekaterina V. Popova

Text development – Ekaterina V. Popova

Collection and processing of material – Ekaterina V. Popova, Veronika B. Sosina, Svetlana N. Sharanova, Svetlana N. Zolotova, Irina M. Shalabanova, Natalia V. Khachanova, Maria V. Davydovskaia, Lyudmila Yu. Gorshkova, Dinya M. Fekhretdinova, Nino F. Smirnova, Ekaterina V. Ponevezhskaya, Anna D. Kukushkina, Elena V. Lysogorskaia, Ekaterina A. Dubchenko, Ekaterina V. Veshchunova, Stanislav E. Belov, Narine Sh. Arzumanyan, Denis M. Yakushin, Alena I. Tatarenko

Literature review – Ekaterina V. Popova

Material analysis – Ekaterina V. Popova

Statistical processing – Ekaterina V. Popova

Editing – Ekaterina V. Popova, Maria V. Davydovskaia, Elena V. Lysogorskaia

Approval of the final version of the article – Ekaterina V. Popova, Maria V. Davydovskaia

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; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Сосина Вероника Борисовна, к.м.н., врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0006-6130-5360>; vibis1980@gmail.com

Шаранова Светлана Николаевна, врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0000-8014-5813>; sharanova@mail.ru

Золотова Светлана Николаевна, врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0004-7312-5565>; snzolotova@gmail.com

Шалабанова Ирина Михайловна, врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0009-0003-7490-7748>; ishal2004@mail.ru

Хачанова Наталья Валерьевна, к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва, ул. Писцовая, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>; voroba.nat@mail.ru

Давыдовская Мария Вафаевна, д.м.н., заместитель главного внештатного специалиста-невролога Департамента здравоохранения города Москвы; врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №24; 127015, Россия, Москва,

ул. Писцовая, д. 10; заместитель директора по науке, Научно-практический центр клинко-экономического анализа; 143403, Россия, Московская обл., Красногорск, ул. Карбышева, д. 4, лит. А, пом. 20; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com

Горшкова Людмила Юрьевна, заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №15; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0009-0001-9321-9305>; ludmila.166@mail.ru

Фехретдинова Дина Менсуровна, врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №15; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0009-0007-2298-5399>; dinyayunusova@yandex.ru

Смирнова Нина Феликсовна, к.м.н., врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №15; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-2506-0371>; n.f.smirnova2020@mail.ru

Поневежская Екатерина Владимировна, к.м.н., заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница №71; 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д. 14; <https://orcid.org/0000-0002-3718-2608>; ponevej@gmail.com

Кукушкина Анна Дмитриевна, врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №71; 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д. 14; <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>; dr_kukushanna@mail.ru

Лысоговская Елена Владимировна, врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница №71; 121374, Россия, Москва, Можайское шоссе, д. 14; <https://orcid.org/0000-0002-7253-4736>; e.lysogorskaia@gmail.com

Дубченко Екатерина Александровна, заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>; katya.dubchenko@gmail.com

Вещунова Екатерина Владимировна, врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10; <https://orcid.org/0009-0003-0290-9349>; t1-h2@yandex.ru

Белов Станислав Евгеньевич, врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева; 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10; <https://orcid.org/0000-0002-4373-2215>; staswhite@yandex.ru

Арзуманян Нарине Шагеновна, к.м.н., заведующая межклубным отделением рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-7952-9390>; naraar@yandex.ru

Якушин Денис Михайлович, врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0001-9540-1859>; darthdenis@icloud.com

Татаренко Алена Игоревна, врач-невролог межклубного отделения рассеянного склероза, Городская клиническая больница имени В.М. Буянова; 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-2849-8846>; Jakubasz.aliona@gmail.com

Information about the authors:

Ekaterina V. Popova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2676-452X>; ani_retake1@mail.ru

Veronika B. Sosina, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-6130-5360>; vibis1980@gmail.com

Svetlana N. Sharanova, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8014-5813>; sharanova@mail.ru

Svetlana N. Zolotova, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-7312-5565>; snzolotova@gmail.com

Irina M. Shalabanova, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-7490-7748>; ishal2004@mail.ru

Natalia V. Khachanova, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4943-4630>; voroba.nat@mail.ru

Maria V. Davydovskaia, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Freelance Neurologist, Moscow City Health Department; Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 24; 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia; Deputy Director for Science, Scientific and Practical Center for Clinical and Economic Analysis; 4, Letter A, Room 20, Karbyshev St., Krasnogorsk, Moscow Region, 143403, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8294-0893>; mdavydovskaya@gmail.com

Lyudmila Yu. Gorshkova, Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-9321-9305>; ludmila.166@mail.ru

Dinya M. Fekhetredinova, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-2298-5399>; dinyayunusova@yandex.ru

Nino F. Smirnova, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2506-0371>; n.f.smirnova2020@mail.ru

Ekaterina V. Ponevezhskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 71; 14, Mozhayskoye Shosse, Moscow, 121374, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3718-2608>; ponevej@gmail.com

Anna D. Kukushkina, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 71; 14, Mozhayskoye Shosse, Moscow, 121374, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9964-8103>; dr_kukushanna@mail.ru

Elena V. Lysogorskaia, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, City Clinical Hospital No. 71; 14, Mozhayskoye Shosse, Moscow, 121374, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7253-4736>; e.lysogorskaia@gmail.com

Ekaterina A. Dubchenko, Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresaev; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2503-355X>; katya.dubchenko@gmail.com

Ekaterina V. Veshchunova, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Buyanov Moscow Clinical Hospital named after V.V. Veresaev; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0290-9349>; t1-h2@yandex.ru

Stanislav E. Belov, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresaev; 10, Lobnenskaya St., Moscow, 127644, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4373-2215>; staswhite@yandex.ru

Narine Sh. Arzumanyan, Cand. Sci. (Med.), Head of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Buyanov Moscow Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7952-9390>; naraar@yandex.ru

Denis M. Yakushin, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Buyanov Moscow Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9540-1859>; darthdenis@icloud.com

Alena I. Tatarenko, Neurologist of the Interdistrict Department of Multiple Sclerosis, Buyanov Moscow Clinical Hospital; 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2849-8846>; Jakubasz.aliona@gmail.com