



Революция в лечении высокоактивного рассеянного склероза: новые возможности

Последнее время специалисты все больше внимания уделяют своевременному лечению активных форм рассеянного склероза. В ходе симпозиума эксперты рассмотрели практические аспекты применения кладрибина в таблетках (Мавенклад®) у пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом.



Профессор, д.м.н.
А.Н. Бойко

Трансформация подходов к лечению высокоактивного рассеянного склероза

склероза, президента Российского комитета исследователей рассеянного склероза (RUCTRIMS), д.м.н., заслуженного деятеля науки РФ, новая схема использования препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), учитывает современную классификацию РС. Согласно этой классификации, РС подразделяют на РС с обострениями и прогрессирующий РС. Для лечения РС с обострениями, представленного ремиттирующим РС (РРС) и вторично-прогрессирующим РС с обострениями, могут применяться интерфероны (ИФН) бета, глатирамера ацетат, терифлуномид, диметилфумарат, кладрибин в таблетках, натализумаб, финголимод, алемтузумаб, окрелизумаб и сипонимод. При прогрессирующем РС, представленном вторично-прогрессирующим РС без обострений и первично-прогрессирующим РС, могут использоваться сипонимод и окрелизумаб.

В российском исследовании оценивали качество жизни 518 больных ВАРС из 14 российских центров с помощью неспецифической шкалы опросника SF-36 и специфической шкалы опросника MSQoL. Согласно результатам, почти все показатели были ниже контрольных.

У пациентов с ВАРС по сравнению с пациентами с обычным течением РРС были более выражены изменения дневной активности, влияние клинических симптомов на качество жизни. Соответственно у таких больных отмечались более негативное отношение к системе здравоохранения и низкий общий индекс здоровья. Корреляционный анализ по Питерсу продемонстрировал негативное влияние частоты обострений на качество жизни больных ВАРС. Поэтому, по мнению эксперта, самая актуальная задача врачей – своевременно предупредить подобные обострения. Важное место в схеме лечения ВАРС отводится кладрибину в таблетках, выпускаемому под торговым названием Мавенклад®. Кладрибин является аналогом 2'-дезоксиаденозина. Замещение водорода атомом хлора в пуриновом кольце защищает кладрибин от распада, увеличивая время его пребывания внутри клеток. Такими клетками преимущественно являются лимфоциты. Накопление кладрибина в лимфоцитах приводит к их апоптозу. Исследование L.O. Jorgensen и соавт. (2020) продемонстрировало способность кладрибина снижать воспалительную



Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

активность активированной микроглии. Высокая эффективность монотерапии кладрибином в таблетках показана в двух рандомизированных исследованиях III фазы – CLARITY и CLARITY Extension. Установлено, что после двух годовых курсов кладрибина в таблетках эффективность сохраняется в течение последующих двух лет, в то время как число лимфоцитов возвращается к нормальному уровню^{1, 2}. После лечения кладрибином популяции В-клеток памяти остаются истощенными, но происходит репопуляция наивных В-клеток³.

Новым механизмом воздействия на иммунную систему при РС считается терапия иммунореконтитуции, когда после короткой иммуносупрессии происходит восстановление субпопуляций Т-и В-клеток с новыми функциональными характеристиками. В итоге наблюдается смена «репертуара» иммунного ответа на длительное время. Кладрибин в таблетках – единственный пероральный препарат группы селективной иммунореконтитуции. Ретроспективный анализ показал, что терапия кладрибином в таблетках у пациентов с высокой активностью РС и наличием двух и более обострений способствует более эффективно снижению средней частоты обострений и времени до прогрессирования инвалидизации по сравнению с плацебо⁴.

Рекомендуемая кумулятивная доза кладрибина – 3,5 мг/кг массы тела в течение двух лет.

Кладрибин в таблетках назначается двумя короткими курсами в первые два года лечения с последующим периодом без приема препарата на третий и четвертый год. Годовой курс терапии составляет две недели, а каждая неделя лечения состоит из четырех-пяти дней.

Долгосрочная высокая эффективность терапии препаратом кладрибин в таблетках у 662 больных РС продемонстрирована в исследовании CLASSIC-MS⁵. За медианный десятилетний период наблюдения были получены следующие результаты: 94,6% пациентов сохраняли мобильность и не нуждались в инвалидной коляске, 83,7% не нуждались в поддерживающем устройстве при ходьбе, 63,3% пациентов не требовалось дальнейшее лечение ПИТРС.

Профессор А.Н. Бойко представил данные наблюдательного исследования больных РС, прошедших курс лечения кладрибином в таблетках в Московском центре рассеянного склероза. За период с 2018 по 2021 г. полный курс лечения кладрибином в таблетках получили 34 пациента с ВАРС, еще 22 пациента пока прошли только первый курс терапии.

Все 34 пациента, в большинстве своем женщины (70%) (средний возраст – 34 года), имели достаточно активный рассеянный склероз (в среднем 2,42 обострения в год). У 13 (38%) больных отмечался ВАРС с самого начала заболевания, и кладрибин в таблетках стал для них первой линией терапии. Предшеству-

ющее лечение 62% пациентов включало финголимод, терифлуномид, глатирамера ацетат (ГА), ИФН-бета. До начала терапии и каждые последующие шесть месяцев проводились МРТ, оценка EDSS, исследование субпопуляций лимфоцитов крови.

Согласно полученным данным, имели место только два клинических обострения у двух пациентов на шестой и восьмой месяцы терапии, в одном случае – после коронавирусной инфекции. У 94% пациентов обострения отсутствовали. Зафиксировано значительное снижение среднегодовой частоты обострений – с 2,42 до 0,06. Субклиническая активность в виде новых активных Gd+ очагов на T1-ВИ выявлена у двух больных на 12-м и 18-м месяцах. Средний уровень EDSS статистически достоверно снизился с 2,3 до 2,0 балла. У десяти пациентов оценивали присутствие олигоклональных иммуноглобулинов (ОКИ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в динамике. ОКИ на фоне курса кладрибина сохранялись.

Показана хорошая переносимость препарата. Нежелательные явления (НЯ) в виде лимфопении 2-й степени тяжести отмечались у трех больных, 3-й степени – у одного пациента. В одном случае имела место переходящая сыпь, в другом – реактивация герпеса лабиалис. Все НЯ совпадали с описанными в клинических исследованиях. Таким образом, данные повседневного использования кладри-

¹ Giovannoni G., Comi G., Cook S. et al. Durable efficacy of cladribine tablets in patients with multiple sclerosis: analysis of relapse rates and relapse-free patients in the CLARITY and CLARITY Extension studies // ECTRIMS. 2016. Abstr. 554.

² Giovannoni G., Sorensen P.S., 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. Vol. 24. № 12. P. 1594–1604.

³ Moser T., Schwenker K., Seiberl M. et al. Long-term peripheral immune cell profiling reveals further targets of oral cladribine in MS // Ann. Clin. Transl. Neurol. 2020. Vol. 7. № 11. P. 2199–2212.

⁴ Giovannoni G., Sorensen P.S., Cook S. et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study // Mult. Scler. 2019. Vol. 25. № 6. P. 819–827.

⁵ Giovannoni G., Leist T., Aydemir A. et al. CLASSIC-MS: long-term efficacy and real-world treatment patterns for patients receiving cladribine tablets – interim data with 8–14 years follow-up // Merck to showcase new data at ACTRIMS-ECTRIMS MS virtual 2020 meeting, furthering innovation in multiple sclerosis. 2020. LB 1229.



4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

бина в таблетках продемонстрировали высокую эффективность препарата при хорошей переносимости.

Эффективность кладрибина в таблетках (Мавенклад®) в рутинной практике профессор А.Н. Бойко рассмотрел на клинических примерах.

Клинический случай 1. Пациентка Ш., 1989 года рождения. В марте 2018 г. почувствовала онемение правой руки, которое регрессировало самостоятельно в течение недели. В сентябре 2018 г. возникли слабость в левой ноге, шаткость при ходьбе. После проведенного курса сосудисто-метаболического лечения нарушения регрессировали в течение месяца. В декабре 2018 г. появились двоение по вертикали, головокружение, неловкость в левой руке, слабость в левой ноге. После обращения к неврологу была проведена МРТ головного мозга, шейного и грудного отдела. Выявлены активные очаги в головном мозге, по данным анализа ЦСЖ определен олигоклональный (2-й тип) синтез иммуноглобулинов. После пульс-терапии метилпреднизолоном внутривенно 1 г в течение пяти дней остались неловкость в руке и слабость в левой ноге. За последние девять месяцев случились три обострения. Оценка EDSS – 2,5 балла. Отмечалось высокоактивное течение РС.

В 2019 г. после гормонотерапии пациентке Ш. назначили курс лечения препаратом Мавенклад® с расчетом по массе тела (64 кг). Суммарная доза препарата за два года терапии составила 240 мг. Состояние больной стабилизировалось. Проведенный через четыре месяца после окончания первого курса лечения анализ крови продемонстрировал значимое снижение количества В-лимфоцитов (CD-19+-клеток). Лабораторные показатели через год перед началом второго курса

лечения показали практически отсутствие лимфопении.

В феврале 2020 г. после второго курса терапии препаратом Мавенклад® МРТ головного мозга с контрастом выявила уменьшение размеров очагов и отсутствие контраст-позитивных очагов. В неврологическом статусе – глазодвигательные нарушения отсутствуют, парезов конечностей нет, мышечная сила достаточная, объем движений полный. EDSS – 1,5 балла. Пациентка вышла замуж и планирует беременность.

Клинический случай 2. Пациент К., 1976 года рождения. В 2011 г. развился оптический неврит. После лечения под наблюдением офтальмолога зрение полностью восстановилось. В 2013 г. отмечалась слабость правых конечностей. Нарушение купировалось самостоятельно. В 2015 г. вновь появились онемение и слабость правых конечностей с последующим восстановлением силы и чувствительности в течение шести месяцев. С середины 2016 г. получал терапию ГА 20 мг в день подкожно. В июне 2018 г. – нарушение речи, в ноябре 2018 г. – оптический неврит справа. В январе 2019 г. возникли двоение, нарушение координации, пошатывание при ходьбе. МРТ головного мозга и шейного отдела показала активные очаги в белом веществе обоих полушарий, накапливающие контраст на T1-ВИ, а также очаг С2–С3 в шейном отделе без накопления контраста. В ЦСЖ – олигоклональные иммуноглобулины, 2-й тип синтеза. Пациенту назначили пульс-терапию (7 г Солу-Медрол), после которой отмечались восстановление остроты зрения, уменьшение двоения и атаксии при ходьбе. Оценка EDSS – 3,5 балла.

Три обострения за последние семь месяцев, неэффективность ГА, отказ родственников от курса натализумаба (работа пациента связана с поездками по

стране) послужили основанием для отказа от ГА и назначения курса терапии препаратом Мавенклад® с расчетом дозы в соответствии с весом (88 кг). Суммарная доза препарата Мавенклад® за два года терапии составила 300 мг. Лабораторное исследование крови, проведенное через шесть месяцев после окончания первого курса, показало преимущественное уменьшение количества Т-лимфоцитов и уровень В-лимфоцитов в пределах нормы. Эта тенденция сохранялась через год после первого курса – перед началом второго курса терапии препаратом Мавенклад®.

В феврале 2020 г., по завершении курса терапии препаратом Мавенклад®, проведенная МРТ не выявила активных очагов. EDSS – 2,0 балла. Пациент К. вернулся к активной трудовой деятельности.

Резюмируя сказанное, профессор А.Н. Бойко констатировал, что Мавенклад® показан больным ВАРС, как впервые диагностированным, так и требующим смены терапии ПИТРС, поскольку препарат:

- ✓ обеспечивает высокую длительную эффективность при максимальной продолжительности приема 20 дней в течение двух лет – к концу четвертого года терапии 75,6% пациентов не имеют обострений, 73,5% не нуждаются в ПИТРС;
- ✓ характеризуется благоприятным соотношением «польза – риск», подтвержденным результатами 15-летнего применения в клинических исследованиях при РС;
- ✓ требует минимального мониторинга по сравнению с другими ПИТРС для лечения ВАРС;
- ✓ контроль над заболеванием после завершения приема кладрибина позволяет планировать беременность (через шесть месяцев после приема последней дозы).



Сателлитный симпозиум компании «Мерк»

Старт, продолжение и дальнейшая тактика терапии ВАРС в условиях пандемии

Как отметил Дмитрий Сергеевич КАСАТКИН, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославского государственного медицинского университета, реализация стратегии лечения до цели (treatment to target) предполагает применение максимально эффективной терапии для достижения остановки патологического процесса при обеспечении достаточного уровня безопасности⁶. Целью же современной терапии РС являются контроль над активностью заболевания и недопущение инвалидизации⁷.

Разнообразие доступных ПИТРС позволяет более селективно подходить к выбору терапии, учитывая активность заболевания, соотношение «польза – риск» препаратов, индивидуальные особенности пациента, в том числе наличие коморбидной патологии. Между тем важно помнить, что даже на фоне высокоэффективной терапии у 1/5 пациентов может быть обострение, а у 1/10 – признаки прогрессирования в течение двух лет^{8,9}. Помимо этого существуют ограничительные факторы в виде нежелательных явлений, длительного мониторинга безопасности, необходимости госпитализации, транспортировки, премедикации. Коморбидность и планируемая

беременность считаются ключевыми аспектами при выборе ПИТРС. Следует также учитывать некоторые различия в базовом обследовании до назначения препарата. Решить эти проблемы позволяют новые методы терапии, в частности кладрибин в таблетках.

Перед назначением терапии иммуносупрессивными препаратами необходимо оценить статус иммунизации. Например, перед назначением кладрибина, алемтузумаба, финголимода в отсутствие документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе (AVZ) или полном курсе вакцинации от нее пациент должен пройти обследование на наличие антител. Вакцинация против вируса ветряной оспы у серонегативных пациентов до начала лечения проводится с учетом соотношения «польза – риск». Предпочтительны инактивированные вакцины^{10,11}.

Курс терапии ВАРС кладрибином в таблетках имеет ряд преимуществ. Пероральный прием один раз в сутки двумя короткими курсами – пять дней в начале первого месяца и пять дней в начале второго месяца соответствующего года позволяет пациенту проходить лечение кладрибином в домашних условиях, а не в стационаре, минимизируя контакты.

Терапия больных ВАРС алемтузумабом, окрелизумабом,



Профессор, д.м.н.
Д.С. Касаткин

финголимомом, натализумабом осуществляется только в условиях стационара. Так, применение алемтузумаба требует сложной подготовки в виде премедикации и постмедикации, окрелизумаба – достаточно длительного пребывания пациента в стационаре, финголимода – мониторинга безопасности.

Не менее важен и последующий мониторинг показателей крови с целью предупреждения возможного развития побочных реакций. Во время терапии кладрибином в таблетках проводят развернутый общий анализ крови через два и шесть месяцев после начала терапии в первые два года лечения. Более длительный ежемесячный мониторинг показателей крови требуется во время терапии алемтузумабом. Достаточно часто (один раз в три месяца) выполняется развернутый общий анализ крови при использовании финголимода и натализумаба.

⁶ Smith A.L., Cohen J.A., Hua L.H. et al. Therapeutic targets for multiple sclerosis: current treatment goals and future directions // Neurotherapeutics. 2017. Vol. 14. № 4. P. 952–960.

⁷ Linker R.A., Chan A. Navigating choice in multiple sclerosis management // Neurol. Res. Pract. 2019. Vol. 1. ID 5.

⁸ Tramacere I., Giovane C., Filippini G. et al. Association of immunotherapies with outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis // JAMA. 2016. Vol. 315. № 4. P. 409–410.

⁹ Contentti E.C., Pettinichchi J.P., López P.A. et al. Access and unmet needs to multiple sclerosis care in a cohort of Argentinean patients // Mult. Scler. Relat. Disord. 2019. Vol. 33. P. 88–93.

¹⁰ Papp K.A., Haraoui B., Kuma D. et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies // J. Cutan. Med. Surg. 2019. Vol. 23. № 1. P. 50–74.

¹¹ Zrzavy T., Kollaritsch H., Rommer P.S. et al. Vaccination in multiple sclerosis: friend or foe? // Front. Immunol. 2019. Vol. 10. ID 1883.



4-й Конгресс Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием «Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания»

Повышенный риск инфекций, обусловленных хронической иммуносупрессией, характерен для многих высокоэффективных ПИТРС. Для алемтузумаба специфическими инфекциями являются туберкулез, кандидоз и листериоз, для финголимода – криптококковый менингит, для окрелизумаба, натализумаба и кладрибина – *Herpes zoster*. По словам профессора Д.С. Касаткина, у пациентов, получающих кладрибин в таблетках, тип ответа на терапию позволяет определить соответствующие подходы к дальнейшему лечению. Пациенты с оптимальным и отсроченным ответом (типы I и II) не нуждаются в дополнительной терапии в течение четырех лет после начала курса лечения кладрибином в таблетках¹². Отсутствие ответа или среднесрочный ответ предполагают назначение дополнительного курса или переключения на другой ПИТРС между вторым и четвертым годами. Пока подходы к терапии, предусматривающие дополнительные курсы кладрибина после четырех лет, в клинических исследованиях не изучены. «На мой взгляд, нет никаких препятствий для повторного курса кладрибина через четыре года. Надеюсь, со временем мы получим этому подтверждение, в том числе в клинических и наблюдательных исследованиях», – пояснил эксперт. Препарат Мавенклад® можно рассматривать как наиболее оптимальный ПИТРС при ВАРС в период пандемии коронавирусной инфекции. Профессор Д.С. Касаткин перечислил основные преимущества кладрибина в таблетках, которые

обосновывают его применение в период пандемии COVID-19:

- ✓ транзиторный характер иммуносупрессии;
- ✓ максимальное влияние на клетки врожденного иммунитета;
- ✓ отсутствие данных о повышении риска тяжелого течения COVID-19 на фоне лечения;
- ✓ формирование иммунного ответа на вакцинацию против COVID-19;
- ✓ возможность использования в домашних условиях;
- ✓ простой мониторинг;
- ✓ отсутствие необходимости в частом посещении лечебно-профилактического учреждения.

Актуальным в период пандемии остается вопрос вакцинации больных рассеянным склерозом. По данным ряда зарубежных авторов, потенциально безопасными считаются белковые/субъединичные вакцины и вакцины, основанные на мРНК. В израильском исследовании 555 пациентов с РС были вакцинированы РНК-вакциной, из них 74,6% получали ПИТРС¹³. Зафиксирован один летальный исход у пациентки с оценкой по EDSS 9,0 балла. Ухудшение состояния в течение двух дней после введения первой дозы вакцины наблюдалось у 2% пациентов, после введения второй дозы – у 4,8% пациентов, что, по мнению авторов, ассоциировалось с повышением температуры тела. Обострения РС после введения первой дозы отмечались в 2,1% случаев, после введения второй дозы – в 1,6% случаев. После вакцинации наблюдалось некоторое снижение эффективно-

сти анти-В-клеточной терапии. По мнению экспертов, терапию окрелизумабом, алемтузумабом и кладрибином можно начинать не ранее чем через четыре недели после введения последней дозы вакцины¹⁴. Положение о том, что при использовании ряда ПИТРС, потенциально снижающих иммунный ответ, возникает необходимость ревакцинации (бустера), активно обсуждается. Эксперты сходятся во мнении, что пациенты, получавшие модуляторы сфингозин-1-рецепторов (финголигод, сипонимод), анти-CD52 (алемтузумаб), анти-CD20 (окрелизумаб, ритуксимаб и аналоги), должны быть вакцинированы дополнительной дозой вакцины. Бустер вводится не ранее чем через 28 дней после второго введения вакцины.

Пациенты, планирующие или получающие терапию кладрибином в таблетках, имеют определенные преимущества в отношении проведения вакцинации против COVID-19. Согласно международным рекомендациям, последнюю дозу вакцины следует вводить за четыре недели до начала терапии и в любое время после курса кладрибина. Следующий курс кладрибина в таблетках рекомендуется не ранее чем через четыре недели после введения последней дозы вакцины.

Таким образом, использование кладрибина в таблетках (Мавенклад®) безопасно и эффективно, в том числе в период инфекционных заболеваний. Между тем вакцинация пациентов, в частности от SARS-CoV-2, требует адекватной оценки рисков и выполняется после консультации со специалистом по РС.

¹² Meuth S.G., Bayas A., Kallmann B. et al. Long-term management of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets: an expert opinion // Expert Opin. Pharmacother. 2020. Vol. 21. № 16. P. 1965–1969.

¹³ Achiron A., Dolev M., Menascu S. et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021 // Mult. Scler. 2021. Vol. 27. № 6. P. 864–870.

¹⁴ Khachanova N.V., Totolyan N.A., Vlasov Ya.V. et al. COVID-19 vaccination guidelines for patients with multiple sclerosis // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021. Vol. 13. № 2. P. 157–163.



Особенности планирования семьи у пациенток с РС, выбор терапии

По данным, представленным Екатериной Валериевной ПОПОВОЙ, д.м.н., заведующей межклубным отделением рассеянного склероза Городской клинической больницы № 24, ассистентом кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, РС у женщин регистрируется в два раза чаще, чем у мужчин¹⁵. С учетом того что чаще дебют заболевания отмечается в молодом возрасте, вопросы о влиянии беременности и родов на течение заболевания, здоровье плода, использовании ПИТРС после родоразрешения крайне актуальны для пациенток с РС репродуктивного возраста^{16, 17}.

В период беременности имеет место более благоприятное течение заболевания. Полученные в ряде наблюдательных исследований данные показали постепенное снижение активности РС к третьему триместру беременности и увеличение частоты обострений к третьему месяцу после родоразрешения. Можно предположить, что в основе этого лежат специфические иммунные реакции, происходящие в организме женщины во время беременности, а также значительные гормональные сдвиги. Несмотря на позитивные данные в отношении беременности при РС, не стоит забывать, что каждый

конкретный случай следует рассматривать индивидуально. Так, у пациенток с высокой активностью заболевания беременность может оказаться недостаточной для контроля над ним.

По имеющимся оценкам, долгосрочные эффекты беременности в отношении РС скорее всего являются благоприятными. В ретроспективных исследованиях скорости прогрессирования инвалидизации у рожавших и нерожавших пациенток с РС показано, что у рожавших женщин для достижения уровня EDSS 4,0 и 6,0 балла требовалось значительно больше времени. Кроме того, женщины, рожавшие два раза и более, имели лучший прогноз в отношении прогрессирования.

Риск обострений после родов определяется рядом факторов, к которым относятся высокая частота обострений за два года до наступления беременности, высокие значения EDSS на момент зачатия, применение ПИТРС перед зачатием, отсрочка возобновления терапии РС после родов, несмотря на возможное усиление активности заболевания.

Беременные с РС, отмечающие ухудшение исходных нарушений или явно новые проявления РС, должны проходить неврологический осмотр с оценкой EDSS¹⁸. В случае новой активности заболевания во втором и третьем триместрах (но не в первом) воз-



Д.м.н.
Е.В. Попова

можно применение гормональной пульс-терапии метилпреднизолоном короткими курсами (3–5 дней)¹⁹.

По мнению Е.В. Поповой, МРТ целесообразно проводить лишь при дебюте заболевания во время беременности со второго триместра без введения контрастного вещества. Следует избегать введения контраста на протяжении всей беременности^{19, 20}.

Наличие РС у беременной не влияет на выбор анестезии при родоразрешении¹⁹. Безусловно, метод обезболивания выбирает анестезиолог. Кроме того, наличие РС не исключает возможность самопроизвольных родов. Другие методы родоразрешения назначаются акушером-гинекологом по акушерским показаниям.

Дискутабельным остается вопрос о грудном вскармливании. Общепринятая тактика раннего прикладывания ребенка к груди должна применяться и у женщин с РС. В недавно опубликованном руководстве

¹⁵ Koch-Henriksen N., Sørensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. № 5. P. 520–532.

¹⁶ Coyle P.K. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016. Vol. 9. № 3. P. 198–210.

¹⁷ Kamm C.P., Muehl S., Mircsof D. et al. Role of family planning in women with multiple sclerosis in Switzerland: results of the women with multiple sclerosis patient survey // *Front. Neurol.* 2018. Vol. 9. ID 821.

¹⁸ Stuart M., Bergstrom L. Pregnancy and multiple sclerosis // *J. Midwifery Womens Health.* 2011. Vol. 56. № 1. P. 41–47.

¹⁹ Amato M.P., Bertolotto A., Brunelli R. et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach // *Neurol. Sci.* 2017. Vol. 38. № 10. P. 1849–1858.

²⁰ Kaplan T.B. Management of demyelinating disorders in pregnancy // *Neurol. Clin.* 2019. Vol. 37. № 1. P. 17–30.



Ассоциации британских неврологов для женщин с РС рекомендовано грудное вскармливание²¹. Но необходимо учитывать, что длительное грудное вскармливание не страшает больную РС от восстановления частоты обострений к третьему месяцу после родов. В связи с этим с больными РС надо обсуждать возможность раннего перевода ребенка на искусственное вскармливание и необходимость раннего начала приема ПИТРС.

Подбирать ПИТРС женщинам с РС, планирующим беременность, следует с учетом особенностей препаратов. Речь идет о механизме действия (некоторые ПИТРС вызывают изменение функции иммунной системы более широкого спектра), способе применения (низкомолекулярные препараты способны проникать через плаценту), периоде полувыведения и периоде отмывки (ПИТРС могут обладать долгосрочными эффектами, несовместимыми с беременностью), противопоказаниями (большинство ПИТРС противопоказаны во время беременности), рисках для плода и матери, применении в период лактации.

Согласно рекомендациям по применению ПИТРС, только два препарата первой линии терапии показаны к использованию при планировании и во время беременности – высокодозный ИФН-бета и ГА. Основанием для изменения инструкции по применению ИФН-бета с разрешением использования при беременности и грудном вскармливании послужили европейский, скандинавский, германский регистры случаев беременности и глобальная база данных безопасности препаратов компании «Мерк»^{22, 23}. Следует отметить, что данные были получены в отношении оригинальных препаратов. Были сделаны выводы, что прием высокодозного ИФН-бета во время беременности не влияет на массу тела и рост новорожденных, не повышает риск невынашивания беременности, врожденных пороков, преждевременных родов и преждевременного прерывания беременности. ИФН-бета в отличие от большинства ПИТРС можно использовать в период лактации.

Среди ПИТРС второй линии, представленных в рекомендациях, только натализумаб

можно применять до 30 недель беременности при высокой активности РС. Остальные препараты (финголимод, алетузумаб, окрелизумаб, кладрибин) при планировании беременности предусматривают разные периоды отмывки. Так, для кладрибина в таблетках он составляет шесть месяцев.

Кладрибин в таблетках, действующий по принципу селективной иммунной реконституции, назначается коротким курсом и сохраняет клиническую эффективность после прекращения приема. Следовательно, период без терапии дает возможность планировать беременность при высокоактивном РС под контролем активности заболевания. Терапию препаратом Мавенклад® проводят двумя короткими курсами в год в течение первых двух лет, на третьем и четвертом годах терапия препаратом не требуется. Через шесть месяцев после приема последней дозы препарата Мавенклад® на втором году лечения можно приступать к планированию беременности. Если беременность наступила во время терапии, лечение кладрибином в таблетках прекращают.

Заключение

Выбор оптимальной терапии, которая изменит течение РС и позволит больным ВАРС продлить период без значительной физической инвалидности, – задача непростая. В данном аспекте особый интерес представляет кладрибин в таблетках (Мавенклад®). Результаты иссле-

дований и клинический опыт применения показывают, что Мавенклад® – новый высокоэффективный препарат для патогенетического лечения ВАРС с хорошо изученным профилем безопасности и наиболее благоприятным соотношением «польза – риск» среди современных высокоэффективных

ПИТРС. Препарат Мавенклад®, эффективность которого сохраняется и после прекращения приема, представляет «окно возможностей» пациентам с ВАРС для планирования беременности. Удобная схема мониторинга и схема приема препарата способствуют снижению нагрузки на врача и пациента, что позволяет повысить приверженность терапии РС. *

²¹ Dobson R., Dassan P., Megan R. et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines // Pract. Neurol. 2019. Vol. 19. № 2. P. 106–114.

²² Thiel S., Langer-Gould A., Rockhoff M. et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis – a prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry // Mult. Scler. 2016. Vol. 22. № 6. P. 801–809.

²³ Sandberg-Wollheim M., Alteri E., Moraga M.S., Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy // Mult. Scler. 2011. Vol. 17. № 4. P. 423–430.

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАКТИВНЫМ РС

ВЕРНИТЕ ЖИЗНЬ БЕЗ ГРАНИЦ

- **75,6% пациентов без обострений в течение 4-х лет^{1,2,4}**
- **Благоприятный профиль безопасности на протяжении более 15 лет²**
- **Минимальный* мониторинг и удобство перорального приёма³⁻¹⁰**



1. Comi G et al. Mult Scler Relat Disord. 2019;29:168-174. 2. Giovannoni G et al. Mult Scler. 2018;24(12):1594-1604. 3. Cook S et al. Mult Scler Relat Disord 2019; 29: 157-167. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата МАВЕНКЛАД®. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Текфидера®. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Гиления®. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Тизабри®. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Окревус®. 9. Инструкция по медицинскому применению препарата Абаджио®. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Лемтрада®.

ПРИМЕЧАНИЯ * Под «минимальным мониторингом» понимается сравнение количества необходимых обследований до и после начала лечения препаратом МАВЕНКЛАД® по сравнению с другими высокоэффективными препаратами для лечения рассеянного склероза по состоянию на январь 2021 года.

Сокращённая* инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МАВЕНКЛАД®

Мавенклад® (кладрибин). Регистрационный номер: ЛП-006137. Лекарственная форма и дозировка: таблетки, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты, селективные иммунодепрессанты. Показания к применению: препарат МАВЕНКЛАД® показан для лечения взрослых пациентов с высокоактивным рецидивирующим рассеянным склерозом, подтвержденным данными клинических или радиологических исследований (см. раздел «Фармакодинамика»). Противопоказания: повышенная чувствительность к кладрибину или другим компонентам препарата; обострение хронической инфекции (туберкулез, гепатит); ВИЧ-инфекция; начало терапии кладрибином у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе пациентов, получающих иммуносупрессивную или миелосупрессивную терапию (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); средняя и тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) (см. раздел «Особые указания»); средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности; непереносимость фруктозы; совместное применение с интерфероном бета; вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных). С осторожностью: у пациентов пожилого возраста, старше 65 лет; при комбинированной терапии с препаратами, обладающими гематотоксическими свойствами; индукторами транспортных белков BCRP и P-гликопротеина. Способ применения и дозы*. Способ применения. Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая водой. Рекомендуемая доза. Рекомендуемая суммарная доза препарата МАВЕНКЛАД® составляет 3,5 мг/кг массы тела пациента в течение 2 лет: 1,75 мг/кг на 1 курс лечения в год. Годовой курс терапии состоит из 2 недель лечения. Критерии начала и продолжения лечения. Число лимфоцитов должно быть: в норме перед началом 1-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®; - $\geq 0,8 \times 10^9$ /л перед началом 2-го года лечения препаратом МАВЕНКЛАД®. Особые группы пациентов. Пациенты с почечной недостаточностью. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 60 до 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Побочное действие*. Опоясывающий лишай, герпес слизистой оболочки полости рта, туберкулез, снижение числа нейтрофилов, кожная сыпь, алопеция, лимфопения, реакции гиперчувствительности, включая кожный зуд, крапивницу, кожную сыпь и единичный случай ангионевротического отека. Чтобы уменьшить риск развития тяжелой лимфопении, необходимо определять число лимфоцитов до начала терапии кладрибином, во время терапии и после ее окончания (см. раздел «Особые указания»), а также строго соблюдать критерии начала и продолжения лечения кладрибином (см. раздел «Способ применения и дозы»). Особые указания*. Гематологический мониторинг. Число лимфоцитов должно определяться: перед началом лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на первом году терапии; перед началом 2-ого года лечения препаратом МАВЕНКЛАД® на втором году терапии; через 2 и 6 месяцев после начала лечения на первом и втором годах терапии. Если число лимфоцитов составляет менее $0,5 \times 10^9$ /л, то контроль должен проводиться до восстановления числа лимфоцитов. Инфекционные заболевания. До начала терапии на первом и втором годах лечения необходимо провести скрининг на латентные инфекции, в особенности на туберкулез и гепатит В и С. Опоясывающий лишай. Серонегативным к вирусу ветряной оспы пациентам до начала терапии кладрибином рекомендуется проводить вакцинацию. В случае обнаружения симптомов инфекции необходимо начать соответствующую терапию. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Перед началом терапии препаратом МАВЕНКЛАД® необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ), это особенно важно, если пациент уже получал препараты для лечения рассеянного склероза, которые имеют риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Злокачественные новообразования. Препарат МАВЕНКЛАД® не рекомендован пациентам с рассеянным склерозом с активными злокачественными новообразованиями. Нарушения функции печени. Перед началом терапии во время первого и второго года лечения у пациентов должны быть определены уровни аминотрансферазы, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови (см. раздел «Способ применения и дозы»). Если у пациента возникают клинические признаки или симптомы, указывающие на печеночную недостаточность, следует незамедлительно определить уровень трансаминаз и общего билирубина в сыворотке крови и, в случае необходимости, прекратить терапию препаратом МАВЕНКЛАД®. Контрацепция у мужчин и женщин. У женщин с детородным потенциалом беременность должна быть исключена до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД® на первом и втором годах терапии. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом МАВЕНКЛАД® и как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции для предупреждения беременности у своих партнеров во время терапии препаратом МАВЕНКЛАД® и в течение как минимум 6 месяцев после приема последней дозы препарата каждого года лечения. Переливание крови. Рекомендуется консультация специалиста-гематолога. Смена терапии, переход с других препаратов на кладрибин и с кладрибина на другие препараты. У пациентов, получавших ранее терапию иммуномодулирующими и иммуносупрессорными препаратами, механизм их действия и продолжительность терапевтического эффекта должны быть рассмотрены до начала терапии препаратом МАВЕНКЛАД®. Возможное аддитивное влияние на иммунную систему должно быть также принято во внимание при приеме таких препаратов пациентами, получающими препарат МАВЕНКЛАД®. Перечень всех особых указаний приведен в инструкции по медицинскому применению. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35, тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 05; E-mail: safety@merck.ru. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная краткая версия инструкции по медицинскому применению действительно с 03 июня 2021. Соответствует CCDS cladribine v 11.1.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) сотрудников.

ООО «Мерк», 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35,
тел.: + 7 495 937 33 04; факс: + 7 495 937 33 05;
E-mail: safety@merck.ru