

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ КЛАДРИБИНА В ТАБЛЕТКАХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА — CLARITY

Татьяна Валерьевна Сидоренко

*Российский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии
лечебного факультета на базе ГКБ №1, 119049, г. Москва, Ленинский пр., д. 8, к. 8,
e-mail: t.v.sidorenko@rambler.ru*

Реферат. Представлен обзор зарубежных публикаций 2009 года о результатах исследования клинической эффективности кладрибина в таблетках для лечения рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, новые лекарственные формы, исследования III фазы, кладрибин в таблетках.

ТАРКАУ СКЛЕРОЗНЫ Д• ВАЛАУ ӨЧЕН
ТАБЛЕТКАДАГЫ КЛАДРИБИННЫ? III ФАЗАСЫН
ИКЕЛЕ СУКЫР ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬЛЕ ТИКШЕРҮ
Н• Т И •• Л• РЕН• КУЗ• ТҮ — CLARITY (ЧИТ ИЛ
БАСМАЛАРЫ БУЕНЧА)

Сидоренко Татьяна Валерьевна

Россия д•үлт медицина университеты, д•валау
факультетыны• №1 ш•һр клиник хастахан•се
базасындагы неврология һ•м нейрохирургия кафедрасы,
119049, М•ск•ү ш•һре, Ленин проспекты, 8-йорт,
8-бүлм•, e-mail: t.v.sidorenko@rambler.ru

Чит ил галимн•рене• таркау склерозны д•валау өчен
таблеткадагы кладрибинны• клиник н•ти••легеги тикшерү
н•ти••л•ре хакындагы 2009 елгы публикацияларен• күз•тү
т•кьдим ител•.

Төп төшенч•л•р: таркау склероз, я•а дару формалары,
III фаза тикшеренүл•р, таблеткадагы кладрибин.

REVIEW OF RESULTS OF DOUBLE BLIND PLACEBO-
CONTROLLED STUDY OF PHASE III CLADRIBINE
IN TABLETS FOR TREATING MULTIPLE SCLEROSIS —
CLARITY (ON MATERIALS OF FOREIGN PRESS)

Tatyana Valerjevna Sidorenko

Russian State Medical University, chair of neurology and
neurosurgery of therapeutic faculty on the basis of City
Clinical Hospital №1, 119049, Moscow, Leninsky prospect,
house 8, building 8, e-mail: t.v.sidorenko@rambler.ru

There was presented a review of foreign publications of 2009
about the investigation results of clinical effectiveness of
Cladribine (in tablets) for treating Multiple Sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, new pharmaceutical forms,
investigation of phase III, Cladribine in tablets.

Наиболее важной задачей в лечении рассеянного склероза (РС) является разработка новых более эффективных препаратов, которые позволили бы лучше контролировать течение этого хронического прогрессирующего заболевания ЦНС. Наряду с открытием новых мишеней для терапевтического воздействия крайне важна разработка лекарственных форм и схем лечения, которые могли бы позволить повысить приверженность лечению и эффективность проводимой терапии. В настоящее время компания «Мерк Сероно» ожидает регистрацию таблетированной формы кладрибина как препарата для лечения больных РС.

Кладрибин (2-хлордеоксиаденозин) является синтетическим аналогом деоксиаденозина, который действует как пролекарство и активируется путем внутриклеточного фосфорилирования. Механизм действия кладрибина заключается в замещении естественного деоксиаденозина в молекуле ДНК, что приводит к нарушению синтеза и репарации ДНК с последующим разрывом нитей ДНК. В норме концентрация нуклеозидов в клетке регулируется ферментом аденозин-деаминазой (АДА), но кладрибин устойчив к действию АДА из-за наличия атома хлора в молекуле. Кладрибин избирательно накапливается в лимфоцитах, что обусловлено особым соотношением концентрации ферментов деоксицитидин-киназы и 5'-нуклеотидазы. В результате действия кладрибина снижается количество CD⁴⁺ и CD⁸⁺- клеток, которые играют важную роль в патогенезе РС, при этом эффект в отношении количества лимфоцитов сохраняется до 12 месяцев после окончания лечения [5].

Для оценки эффективности и безопасности кладрибина в таблетках при РС проводится ряд

клинических исследований, среди которых недавно завершившееся исследование CLARITY (*CLAdRibine tablets for Treating MS orally*). В международном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 96 недель принимали участие 1326 пациентов с ремиттирующим РС, установленным по критериям Макдональда. Пациенты были распределены по 3 группам лечения: 3,5 мг/кг, 5,25 мг/кг и плацебо. В первый год лечения проводилось два (в дозе 3,5 мг/кг) или четыре (в дозе 5,25 мг/кг) курса лечения, каждый из которых состоял из ежедневного приема препарата в течение последовательных четырех или пяти дней, т.е. пациенты принимали кладрибин в таблетках от 8 до 20 дней за год. Во второй год лечения все пациенты получили два курса лечения в течение 8-10 дней [4].

В результате лечения кладрибином в таблетках отмечалось быстрое уменьшение частоты обострений, вплоть до их отсутствия. Эффект в отношении среднегодовой частоты обострений отмечался уже через 4 недели от начала лечения и сохранялся на протяжении всего 96-недельного периода наблюдения [8]. У пациентов, получавших кладрибин в дозе 3,5 мг/кг, среднегодовая частота обострений была на 57,6% ниже, чем в группе плацебо (0,14 vs 0,33; $p < 0,001$). В группе, получавшей препарат в дозе 5,25 мг/кг, этот показатель составлял 54,5% (0,15 vs 0,33; $p < 0,001$) [4]. Статистически значимые различия между группами лечения кладрибином в таблетках и плацебо по среднегодовой частоте обострений были отмечены через 12 недель для группы, принимавшей 3,5 мг/кг препарата и через 16 недель — для группы с дозой 5,25 мг/кг. После окончания 96-недельного периода наблюдения у 79,7% пациентов, получавших кладрибин в дозе 3,5 мг/кг, и у 78,9% пациентов с дозой 5,25 мг/кг не было отмечено ни одного обострения, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 60,9% ($p < 0,001$) [4]. Лечение кладрибином в таблетках привело к значительному замедлению темпов нарастания инвалидности в течение 96 недель исследования — до 33% и 31% в группах 3,5 мг/кг и 5,25 мг/кг соответственно [4]. Преимущество лечения кладрибином в таблетках было показано и в отношении МРТ-параметров активности заболевания. Уже при первом МРТ-сканировании через 24 недели от начала лечения отмечалось уменьшение МРТ активности по следующим

параметрам: число активных Т1 очагов, накапливающих контраст, число активных Т2 очагов и число комбинированных уникальных — КУ очагов на пациента на снимок в сравнении с таковыми в группе плацебо. На 96-й неделе отмечалось значительное снижение МРТ активности (73—88%) по всем трем указанным выше параметрам [1], которое сохранялось в течение всего периода наблюдения в обеих группах активного лечения ($p < 0,001$ для всех сравнений). Эти изменения клинических и МРТ-характеристик заболевания в результате терапии кладрибином в таблетках сопровождались быстрым и стойким снижением количества Т-клеток ($CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$) и быстрым, хотя и менее стойким, снижением количества В-клеток ($CD19^+$) при относительно сохранном количестве нейтрофилов, эозинофилов и тромбоцитов [7]. Доля пациентов без признаков активности заболевания (отсутствие обострений, подтвержденного прогрессирования инвалидности и отсутствие активных Т1 очагов, накапливающих контраст, и активных Т2 очагов) в группах лечения дозами 3,5 и 5,25 мг/кг была значительно выше, чем в группе плацебо (44,3% и 43,0% vs 16,0% соответственно) [3]. Быстрое наступление терапевтического эффекта и стойкие преимущества по сравнению с плацебо свидетельствуют в пользу режима дозирования кладрибина в таблетках короткими ежегодными курсами [2, 8].

Из 1326 пациентов, принимавших участие в исследовании, 92%, 89% и 87% завершили исследование в группах, леченных кладрибином в дозах 3,5 и 5,25 мг/кг и плацебо соответственно [4]. Общая частота нежелательных явлений на фоне лечения была сравнимой во всех группах лечения, кроме эффектов, обусловленных непосредственно механизмом действия кладрибина в таблетках (лимфопения, лейкопения, инфекция *herpes zoster*, инфекции верхних дыхательных путей). В группах лечения кладрибином в таблетках доля пациентов, у которых развились серьезные нежелательные явления, была низкой и сравнимой с таковой в группе плацебо (8,4%, 9% и 6,4% для групп с дозами 3,5 и 5,25 мг/кг, а также плацебо соответственно). Частота инфекций была сравнимой во всех группах лечения, что свидетельствует о сохранности первой линии иммунной защиты, в частности нейтрофилов [2]. Пациенты, завершившие все процедуры исследования CLARITY, имели возможность продолжить лечение кладрибином в таблетках в

рамках расширенного исследования CLARITY, которое продлится до 96 недель [9].

Для оценки безопасности длительного применения кладрибина в таблетках создается регистр с долгосрочным (8-летним) периодом наблюдения, в который будут включены пациенты, получавшие кладрибин в рамках клинических исследований [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Comi, G.* Reduction in MRI activity in relapsing-remitting multiple sclerosis achieved with cladribine tablets in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study / G. Comi, S. Cook, G. Giovannoni et al. // *Multiple Sclerosis*. — Vol. 15, suppl.2. — S. 136.

2. *Cook, S.* Safety and tolerability of short-course oral treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study / S. Cook, P. Vermersch, G. Comi et al. // *Journal of the neurological sciences*. — Vol. 285, suppl.1. — S. 206.

3. *Giovannoni, G.* Disease activity-free results for cladribine tablets in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / G. Giovannoni, G. Comi, S. Cook et al. // *Multiple Sclerosis*. — Vol. 15, suppl. 2. — S. 137.

4. *Giovanonni G.* Clinical outcomes with cladribine tablets in the 96-week, phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / G. Giovanonni, G. Comi, S. Cook et.al. // *Multiple Sclerosis*. — Vol. 15, suppl. 2. — S. 136—137.

5. *Leist, T.P.* Mode of action (MoA) of cladribine tablets: activity in lymphocytes and implications for treatment of multiple sclerosis (MS) / T.P. Leist, M. Migliaccio, R. Weissert. // *Journal of the neurological sciences*. — Vol. 285, suppl.1. — S. 206—207.

6. *Miret, M.* Evaluation of the long-term safety of cladribine tablets: design of a prospective 8-year safety registry / M. Miret, L. Perez-Gutthann, V. Vigiuetta et al. // *Multiple Sclerosis*. — Vol. 15, suppl. 2. — S. 239.

7. *Soelberg-Surensen, P.* Effect of cladribine tablets on haematological profiles in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study / P. Soelberg-Surensen, G. Comi, S. Cook et al. // *Multiple Sclerosis*. — Vol. 15, suppl. 2. — S. 137.

8. *Vermersch, P.* Early onset of effects of treatment with cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis in the 96-week, Phase III, double-blind, placebo-controlled CLARITY study / P. Vermersch, G. Comi, S. Cook et al. // *Multiple Sclerosis*. — Vol. 15, suppl. 2. — S. 249.

9. *Viglietta, V.* Clinical development plan for cladribine tablets, an oral immunomodulator, for the treatment of multiple sclerosis / V. Vigiuetta, S. Greenberg, D. Mikol et al. // *Multiple Sclerosis*. Vol. 15, suppl. 2. — S. 126—127.

Поступила 19.02.10.

