

Терапія імунної реконституції: від теорії до практики

22 листопада 2019 р. у межах II Регіонального українського конгресу «Дебати в неврології» (CONY) відбувся сателітний симпозиум компанії «Мерк»/«Сона-Фарм». Провідні фахівці з розсіяного склерозу (РС) обговорювали сучасні тактики ведення пацієнтів, особливості медикаментозного лікування та виникнення нових терапевтичних опцій. Зокрема, доповіді були присвячені появі інноваційного лікарського засобу Мавенклад®, який зареєстровано в Україні у липні 2019 р.



Завідувачка кафедри неврології Львівського національного університету імені Данила Галицького, д. мед. н., професор **Тетяна Іванівна Негрич** представила останні рекомендації

Європейського комітету з дослідження й лікування розсіяного склерозу та Європейської академії неврології (ECTRIMS/EAN, 2018) щодо фармако-терапії пацієнтів з активним рецидивуючо-ремітуючим РС. Згідно з цими настановами, існує широкий вибір препаратів від менш ефективних до високо-ефективних, що здійснюється залежно від характеристик пацієнта, супутніх захворювань, тяжкості/активності патології, профілю безпеки ліків та наявності доступу до них: інтерферон бета-1b/-1a для підшкірного або внутрішньом'язового введення, пегінтерферон бета-1a, глатирамеру ацетат, терифлуномід, диметилфумарат, кладрибін, фінголімод, даклізумаб, наталізумаб, окрелізумаб і алетузумаб. Професор зазначила, що на сьогодні із переліку, вказаного

у рекомендаціях, в Україні зареєстровано новий лікарський засіб Мавенклад® – кладрибін у таблетованій формі, показаний для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючими формами РС з високою активністю, встановленою на підставі клінічних або нейровізуалізаційних досліджень.

До пацієнтів із високоактивним РС можна віднести:

- осіб із щонайменше одним рецидивом протягом року та принаймні одним вогнищем T1 Gd+ або ≥9 T2-вогнищами незважаючи на застосування терапії, що модифікує перебіг захворювання;
- осіб із ≥2 рецидивами протягом року та щонайменше одним вогнищем T1 Gd+, які отримують терапію або є нелікованими.

Станом на 2019 р. Мавенклад® зареєстрований у більш ніж 65 країнах світу. Історія винайдення молекули кладрибіну розпочалася 1972 р., коли у двох дітей було виявлено тяжкий вторинний імунodefіцит внаслідок зменшення кількості лімфоцитів. Причиною виявився спадковий дефіцит ферменту аденозиндезамінази, що спричинив накопичення дезоксиаденозину та апоптоз В- і Т-лімфоцитів. Спершу кладрибін почали

застосовувати в онкології, замінивши в дезоксиаденозині один атом хлору на атом водню для захисту від розщеплення аденозиндезаміназою.

Завдяки механізму дії кладрибін належить до терапії імунної реконституції (ТР), яка, на відміну від терапії імунomodуляції та імуносупресії, не потребує безперервного прийому, призначається короткими курсами та характеризується збереженням ефекту після припинення застосування. Як було зазначено вище, терапевтичною мішенню для кладрибіну є як Т-, так і В-лімфоцити, які відіграють ключову роль у каскаді аутоімунних запальних реакцій, що призводять до руйнування мієліну у центральній нервовій системі (ЦНС). Так, автореактивні імунні клітини, сенсibilізовані до антигенів мієліну, активно проникають через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) у тканини мозку. Зокрема, Т-клітинна імунна відповідь полягає у продукції Т-хелперами (як-то CD4+ Th1, Th17) прозапальних цитокінів, які, з одного боку, чинять місцеву пошкоджувальну дію, а з іншого – викликають та підтримують цілий каскад запальних реакцій.

Усе більше зацікавлення останніми роками викликає вивчення гуморальної імунної відповіді, значення якої підтверджується клінічною ефективністю анти-В-клітинної терапії при РС. Роль В-лімфоцитів при РС пов'язана із продукцією антитіл до мієліну. Крім того, участь В-лімфоцитів у патогенезі РС може полягати у продукції цитокінів (як про-, так і протизапальних) та презентації антигенів.

Певна кількість ЦНС-резидентних клонально розмножених плазматичних В-клітин виробляє олігоклональні антитіла, що у вигляді олігоклональних смуг наявні в лікворі у >87% пацієнтів із РС. Перехресні популяції клональних В-клітин, включно із В-клітинами пам'яті, присутні як у периферичній нервовій системі, так і в ЦНС. В-клітини пам'яті складають переважну більшість В-клітин у ЦНС при РС (містяться у лікворі, паренхімі, мозкових оболонках). Вважається, що деплеція В-клітин пам'яті за допомогою медикаментозної терапії опосередковує зменшення уражень на магнітно-резонансній томографії (МРТ) та кількості рецидивів РС.

З огляду на зазначені факти, важливою характеристикою кладрибіну є здатність проникати через ГЕБ. Встановлено, що концентрація препарату в лікворі складає 25% від концентрації у плазмі. Ще однією важливою особливістю кладрибіну є вибірковий вплив на Т-лімфоцити CD4+, CD8+ та В-лімфоцити CD19+, що забезпечується завдяки потребі у внутрішньоклітинному фосфорилуванні для активації діючої речовини. Даний процес відбувається через специфічне співвідношення кіназ та фосфатаз усередині саме цих клітин. Після активації метаболіт кладрибіну чинить цитотоксичну дію шляхом інгібування синтезу ДНК і основних мітохондріальних функцій клітини.

Професор Т.І. Негрич навила дані клінічних досліджень, завдяки яким сформоване чітке уявлення про те, як відбувається зниження та відновлення кількості лімфоцитів під час лікування. Кладрибін приводить до швидкого зменшення кількості В-лімфоцитів CD19+ та Т-лімфоцитів CD4+ із наступним швидким відновленням: середня кількість CD4+ Т-лімфоцитів відновлюється до порогових значень приблизно на 70-му тижні після застосування останньої дози кладрибіну на другий рік лікування, а середня кількість CD19+ В-лімфоцитів – орієнтовно на 30-му тижні після приймання останньої дози.

У дослідженні CLARITY кладрибін також впливав на кількість Т-лімфоцитів CD8+, яка знижувалася меншою мірою порівняно із Т-лімфоцитами CD4+, але не падала нижче за пороговий рівень. Окрім того, виявлено незначний вплив на кількість нейтрофілів та натуральних кілерів, яка коливалася у межах нормальних значень.

Дані низки досліджень вказують на додаткову іммуномодулювальну дію кладрибіну, яка полягає у посиленні впливу протизапальних цитокінів IL-4, IL-5, IL-10, сприянні нормалізації рівня прозапальних TNF-α та IL-6 та у зменшенні рівня прозапальних цитокінів та медіаторів: IL-2, IL-8, CCL5, TGF-β₁, основного фактора росту фібробластів.



Керівниця відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи та центру розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (Харків),

д. мед. н., професор **Наталія Петрівна Волошина** представила дані з ефективності кладрибіну на основі результатів дослідження CLARITY. Серед дослідницьких центрів 32 країн світу були й українські центри Вінниці, Києва, Львова та Харкова. Саме тому професор має власний досвід спостереження за пацієнтами під час та після закінчення дослідження CLARITY.

Кладрибін у таблетованій формі добре вивчений при РС і налічує понад 13 років досвіду застосування у більш ніж 2 тис. пацієнтів, що брали участь у дослідженнях CLARITY, CLARITY Extension, ONWARD, ORACLE-MS та реєстрі PREMIERE. Зокрема, мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження CLARITY включало 1326 осіб із рецидивуючо-ремітуючим РС. За отриманими результатами, приймання кладрибіну в кумулятивній дозі 3,5 мг/кг двома курсами, розподіленими на два роки, асоціювалося з відсутністю рецидивів у 8 із 10 пацієнтів (80% пацієнтів при застосуванні кладрибіну не мали рецидивів порівняно із 61% групи плацебо, p<0,001). Зниження річної частоти рецидивів було значимим незалежно від попередньої терапії та активності захворювання: так, у підгрупі високоактивного РС рецидивів не мали 77% хворих.

У 91% пацієнтів групи кладрибіну в дозі 3,5 мг/кг не відмічалася підтвердженого протягом шістьох місяців прогресування інвалідності за шкалою EDSS.



МАВЕНКЛАД®
(КЛАДРИБІН, ТАБЛЕТКИ)

ІННОВАЦІЙНО ПРОСТИЙ* ПІДХІД
ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ* З ВИСОКОАКТИВНИМ РС

МАВЕНКЛАД® забезпечує стійкий 4-річний контроль рецидивів[†] при максимум 20-денному пероральному прийомі в перші 2 роки^{1-4††}

РС – рецидивуючий розсіяний склероз.
†† – максимум 20 днів перорального прийому в перші 2 роки без потреби в прийомі препаратів наступних 2 років.
† – щорічний контроль рецидивів. Заб. пацієнтів без рецидивів та подальшого лікування на 3, 4 роки.
* Максимум 20 днів перорального прийому за 2 роки без подальшої потреби у прийомі в наступні 2 роки.
* МАВЕНКЛАД® показаний для лікування дорослих, показаних в рецидивуючій формі РС з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізаційних досліджень.
† Використання для медичного застосування лікарського засобу МАВЕНКЛАД®: Пр. ІЛ/1755/01/01 Назва МОВ України від 17 липня 2019 №1925. Вказано приклад: перед прийомом препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Склад: діюча речовина: кладрибін, 1 таблетка містить 30 мг кладрибіну. Показання: лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючою формою розсіяного склерозу (РС) з високою активністю захворювання, встановленою на підставі клінічних або візуалізаційних досліджень. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин препарату; інфекція з ВІЛ, острий хронічний інфекційний туберкульоз або гепатит; початок лікування кладрибіном пацієнта з ослабленим імунітетом, включно пацієнта, що приймає імуносупресивну або мієлосупресивну терапію; активні лейкопні захворювання; подана або тяжка ураження нерва (лінійна швидкість <50 м/с); період вагітності та годівлення груддю. Особливості застосування: кількість лімфоцитів необхідно виміряти перед початком прийому у рік 1, перед початком прийому у рік 2, через 2 та 6 місяців після початку лікування у кожну річку лікування, якщо кількість лімфоцитів нижче 500 клітин/мм³; цей параметр слід щільно контролювати поки значення не збільшиться знову; ВПІ, активний туберкульоз та активний гепатит мають бути виключені до початку лікування; перед початком терапії у рік 1 та рік 2 необхідно провести перевірку щодо наявності латентних інфекцій, зокрема туберкульозу та гепатитів В і С; перед початком терапії кладрибіном рекомендується провести вакцинацію пацієнта з відсутніми антитілами до атропіної кислоти, якщо кількість лімфоцитів падає нижче 200 клітин/мм³; під час лікування 4-ступінь слід вжити заходів щодо профілактики. У пацієнтів з кількістю лімфоцитів нижче 500 клітин/мм³ слід проводити щільний моніторинг ознак та симптомів інфекції, зокрема операційного герпесу; перед початком лікування (в межах 3 місяців) слід провести базове МРТ-сканування у пацієнтів з попереднім захворюванням на розсіяний склероз; лікування слід проводити індивідуальною оцінку; перед та після застосування Мавенкладу; жінки та пацієнтки повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування кладрибіном і шість місяців після закінчення прийому останньої дози; для пацієнтів, які потребують парентерального харчування, рекомендується проводити промивку окремих клітинних компонентів крові перед введенням; при лікарях 2-го лікаря лікарського засобу для лікування РС необхідно провести базове МРТ-сканування; кладрибін не рекомендується пацієнтам з попереднім або тяжким ураженням печінки (індекс Чайлда-Пью <8); пацієнти зі складними проблемами з феросисистемою функції не слід приймати цей лікарський засіб. Застосування у період вагітності або годування груддю: перед початком лікування у роки 1 та 2 потрібно виключити вагітність; слід застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом щонайменше 6 місяців після прийому останньої дози. Жінки, які завагітнали під час лікування Мавенкладом, повинні припинити терапію. Годування груддю протипоказане під час лікування і протягом 1 тижня після прийому останньої дози. Слід застосовувати та дозу: рекомендовано кумулятивна доза Мавенкладу становить 3,5 мг/кг маси тіла протягом 2 років і призначається у вигляді 1 курсу лікування дозою 175 мг/кг щорічно. Кожний курс лікування складається з 2 тижнів лікування, один – на початку першого місяця, а інший – на початку другого місяця відповідного року лікування. Кожний лікувальний тиждень складається з 4 або 5 днів, в які пацієнт приймає 10 мг або 20 мг (1 або 2 таблетки) у вигляді розової дозової дози, залежно від маси тіла. Після завершення 2 курсів лікування подальшого лікування кладрибіном у роки 3 та 4 не потрібно. Повторний початок лікування через 4 роки не виводився. Для пацієнтів з легким ураженням нерва (лінійна швидкість 50-99 м/с) корекція дози не потрібна. Не рекомендується пацієнтам з попереднім або тяжким ураженням печінки (індекс Чайлда-Пью <8). Пацієнти літнього віку: застосовувати з обережністю, враховуючи потенційно більшу частоту випадків зниження лейкоцитів або ниркової функції; супутні захворювання та інші види терапії, що проводяться. Побічні реакції: дуже поширені (> 1/10): лімфопенія, поширені (від > 1/100 до < 1/10): оральний герпес, дерматит, операційний герпес, зменшення кількості нейтрофілів, виснаження, апатія; Упаковка: по 1, 4 або 6 таблеток в алюмінієвому блистері, запечатаному у картонну оболонку, яку вставляють у картонну чаркуватку у упаковку та вкладають у картонну коробку із захистом від доступу дітей. Виробник: NeuroPharma S.P.A./NeuroPharma S.R.L., Віале Гастер 10 (Ін-Нерваро), 20016 Мілан (Італія), Італія. Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація надає загальні особисті застереження/додатковий інформаційний фон сфери охорони здоров'я. Поширення даної інформації: будь-якими способами, які надають доступ до неї невідомою особі, заборонено.

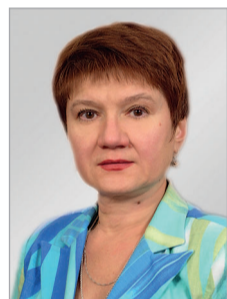
Ексклюзивний дистрибутор біофармацевтичного портфелю Мерк в Україні: ТОВ «СОНА-ФАРМ», м. Київ, вул. М.Грінченка, 4Б, тел.: (044) 495-10-14, office@sona-pharm.com, www.sona-pharm.com.ua

Так, 87,2% пацієнтів не мали нових вогнищ T1 Gd+ порівняно із 47,4% групи плацебо; 61,8% не мали нових або активних T2-вогнищ порівняно із 27,6% тих, що отримували плацебо.

За результатами CLARITY, 1 із 2 пацієнтів не мав ознак активності захворювання: показник NEDA наприкінці другого року в групі кладрибіну 3,5 мг/кг склав 47% в загальній популяції та 44% у підгрупі пацієнтів із ВАРС.

Лікування препаратом Мавенклад® складається із двох курсів, розподілених на два роки: максимум 10 днів перорального приймання впродовж першого року та максимум 10 днів за другий рік залежно від маси тіла пацієнта. Протягом наступних двох років лікувальний ефект зберігається, і у застосуванні препарату немає потреби.

У зв'язку із цим професор Н.П. Волощина додатково навела дані власного досвіду лікування та наступного спостереження за пацієнтом із високоактивним РС, який 2006 р. був включений у дослідження CLARITY та приймав кладрибін. За отриманими із 2007 по 2012 рр. даними, хворий не мав загострень та нових вогнищ T1 Gd+, оцінка за EDSS становила 3 бали, тоді як на момент початку дослідження 2006 р. пацієнт мав 3,5 бали за EDSS. При візитах із 2014 по 2017 рр. загострень та нових вогнищ T1 Gd+ також не було, оцінка за EDSS – 3,5 бали. Спостереження із 2018 по 2019 рр. продовжують демонструвати відсутність загострень та нових вогнищ T1 Gd+, показник за EDSS становить 4 бали. Подібні дані подальшого спостереження за пацієнтами після завершення лікування кладрибіном отримані, зокрема, і в інших центрах, де проходило дослідження CLARITY.



Завідувачка кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор **Лариса Іванівна Соколова** акцентувала увагу присутніх на особливостях ТІР. Як вважає спікер, на відміну від терапії імунотерапії та імуносупресії, ТІР не потребує безперервного приймання, а застосовується короткими курсами, при цьому клінічний ефект зберігається після припинення застосування.

Так, кладрибін забезпечує стійкий 4-річний вплив на клінічні та МРТ-показники активності РС. Припускають, що механізм його дії полягає у впливі на імунореактивні клітини, якими є автореактивні лімфоцити. Відбувається їхня деплеція, кількість суттєво знижується, але надалі поновлюється пул клітин без автореактивної інформації. Саме тому ефект лікарського засобу Мавенклад®, що є представником ТІР, тривало зберігається попри короткий період приймання.

Селективність дії кладрибіну дозволяє вибірково зменшувати кількість Т-лімфоцитів CD4+, CD8+ та В-лімфоцитів CD19+ з їхнім наступним відновленням. При цьому вплив на моноцити, нейтрофіли, натуральні кілери є мінімальним та короткотривалим, що дозволяє підтримувати функції вродженого імунітету. Разом із коротким курсом застосування це дозволяє знизити ризики, пов'язані з тривалою імуносупресією: бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції, зменшення

ефективності вакцинації, вірогідність розвитку злоякісних новоутворень.

Варто зауважити, що тривала ефективність кладрибіну після короткого курсу застосування утримується незалежно від відновлення кількості лімфоцитів, про що свідчать результати дослідження CLARITY Extension. Так, 73% пацієнтів, які були залучені до 2-річного дослідження CLARITY, включили у CLARITY Extension на наступні 2,5 роки. Учасники, що у дослідженні CLARITY отримували кладрибін у кумулятивній дозі 3,5 мг/кг за два роки, у CLARITY Extension були переведені на плацебо протягом наступних 2,5 років. За результатами CLARITY, у 77,8% хворих даної групи загострення під час активного лікування були відсутні, та при переведенні на плацебо в межах CLARITY Extension цей результат зберігався – 75,6% не мали подальших загострень.

У пацієнтів, що приймали кладрибін 3,5 мг/кг у дослідженні CLARITY та були переведені на плацебо на наступні два роки у CLARITY Extension, бал за EDSS лишався стабільним упродовж п'ятих років спостереження. У 20-30% хворих цієї групи спостерігалось покращення балу EDSS порівняно з вихідним.

Окрім того, за даними ретроспективного аналізу P. Vermersch et al. (2019), застосування кладрибіну в дозі 3,5 мг/кг дозволило знизити ризик переходу у вторинне прогресування РС протягом двох років лікування. Ймовірність підвищення бала за EDSS до $\geq 6,0$ зменшилася порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, незалежно від вихідного показника за EDSS ($\leq 3,0$ або $\geq 3,5$). Вторинне прогресування РС спостерігалось у 6,7% хворих, які застосовували кладрибін по 3,5 мг/кг порівняно із 13,5% групи плацебо ($p=0,0024$).

Про збереження впливу терапії на МРТ-активність захворювання свідчить те, що більшість пацієнтів (73,3%), переведених на плацебо у дослідженні CLARITY Extension, не мали вогнищ T1 Gd+ після двох років попереднього лікування кладрибіном у межах CLARITY. Показник відсутності ознак активності захворювання (NEDA-3) також утримувався: у CLARITY він становив 47% та до кінця четвертого року в дослідженні CLARITY Extension лишався на рівні 46%.

Отже, для досягнення тривалої ремісії після застосування ТІР достатньо кумулятивної дози кладрибіну в таблетованій формі 3,5 мг/кг упродовж двох років. Після закінчення двох курсів лікування у перші два роки немає потреби продовжувати застосування препарату протягом наступних двох років.



Завідувач кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д. мед. н., професор **Сергій Петрович Московко** детально розглянув питання

безпеки застосування кладрибіну в таблетованій формі. Профіль безпеки кладрибіну представлений у таблиці.

Загалом небажані явища були легкими або помірно тяжкими. Найбільш клінічно значущими за два роки дослідження CLARITY у групі кладрибіну були лімфопенія (26,7%) та оперізуючий герпес (2,3%). Однак лімфопенія є очікуваним небажаним явищем, пов'язаним із механізмом дії кладрибіну. Більшість випадків були 1-2-го ступеня і лише 11% пацієнтів, що приймали кладрибін по 3,5 мг/кг, мали лімфопенію 3-4-го ступеня за перший рік лікування. Серед осіб із лімфопенією 3-4-го ступеня 88,9% ($n=279$) повернулися до ≤ 2 ступеня або нормалізації кількості лімфоцитів до кінця дослідження.

Як усі високоефективні препарати, що модифікують перебіг РС, кладрибін має свої вимоги до моніторингу. Перед початком другого року лікування слід визначити кількість лімфоцитів: якщо вона становитиме менш ніж 800 клітин/мм³, початок курсу терапії на другий рік можна відтермінувати до шести місяців із метою відновлення їхньої кількості. Якщо протягом шести місяців відновлення не відбувається, подальше лікування кладрибіном слід відмінити.

Об'єднаний аналіз даних із безпеки, який включає 10 років спостереження, показав, що частота виникнення всіх інфекцій та інвазій при застосуванні кладрибіну ($n=923$) зрівняна із плацебо ($n=641$): 27,05 випадків

на 100 пацієнто-років проти 24,93 відповідно. Частота виникнення тяжких інфекцій склала 0,9 та 0,8 відповідно. Поширеність тяжких інфекцій склала 0,9 та 0,8 відповідно. Окремо слід відмітити, що за 10 років спостереження не було жодного випадку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ).

Серед інфекцій за частотою виникнення виключення становив лише оперізуючий герпес: у згаданому об'єднаному аналізі відмічалось 0,83 випадків на 100 пацієнто-років у групі кладрибіну та 0,2 у групі плацебо – тобто 0,6 додаткових випадків оперізуючого герпесу на 100 пацієнто-років. У дослідженні CLARITY у 20 (2,3%) хворих при застосуванні кладрибіну зафіксовано 21 випадок *Herpes zoster*; усі були локалізованого дерматомного характеру, жодного дисемінованого не спостерігалось. Більшість випадків асоціювалися з лімфопенією, тому в пацієнтів із кількістю лімфоцитів менш ніж 200 клітин/мм³ слід проводити протигерпесну профілактику. Для мінімізації ризику вакцинація у пацієнтів із негативним тестом на антитіла до *Herpes zoster* рекомендована до початку терапії. У разі вакцинації розпочинати лікування можна через 4-6 тижнів.

Окремим питанням для всіх високоефективних препаратів, що модифікують перебіг РС, є ризик злоякісних новоутворень. У метааналізі J. Rакroog et al. (2015) показано, що кладрибін у дозах, які застосовували в дослідженні CLARITY, не підвищує ризик злоякісних новоутворень: частота їхнього виникнення становила 0,34% для кладрибіну та 0,6% для інших груп лікування ($p=0,4631$). За даними 10-річного спостереження, стандартизований коефіцієнт захворюваності для злоякісних новоутворень при застосуванні кладрибіну зрівняний з очікуваним у референтній популяції та складає 0,97 (95% довірчий інтервал 0,44-1,85).

Профіль безпеки кладрибіну із плином часу не змінився. Оновлений 2019 р. аналіз безпеки застосування кладрибіну S. Cook et al. (2019), який включає дані реєстру PREMIERE, а також пост-реєстраційні дані з безпеки країн ЄС, не виявив нових ризиків та відповідає раніше опублікованій інформації.

Професор С.П. Московко додатково зазначив, що Мавенклад® характеризується простими вимогами до скринінгу до призначення та моніторингу під час терапії. До початку лікування у перший і другий рік необхідно визначити кількість лімфоцитів та виключити активні й латентні інфекції, такі як туберкульоз, гепатити В і С, ВІЛ, вірус JC. Моніторинг як у 1-й, так і у 2-й рік лікування складається з визначення кількості лімфоцитів через 2 та 6 місяців від початку лікування. Завдяки механізму дії препарату Мавенклад®, планування вагітності можна розпочинати через шість місяців після закінчення прийому останньої дози на другий рік терапії, при цьому лікувальний ефект зберігатиметься протягом наступних двох років.

Таким чином, короткий курс перорального застосування, доведена тривала ефективність, добре вивчений профіль безпеки та простий моніторинг забезпечують комфортне лікування препаратом Мавенклад®, що дозволяє пацієнтам вести звичний спосіб життя.

Підготувала **Маргарита Марчук**

Таблиця. Частота виникнення небажаних явищ при застосуванні кладрибіну в таблетованій формі 3,5 мг/кг або плацебо у дослідженні CLARITY

Небажані явища, %	Плацебо (n=435)	Кладрибін		
		3,5 мг/кг (n=430)	5,25 мг/кг (n=454)	Всі дозування (n=884)
Будь-яке небажане явище	319 (73,3)	347 (80,7)	381 (83,9)	728 (82,4)
Найбільш часті небажані явища¹				
Головний біль	75 (17,2)	104 (24,2)	94 (20,7)	198 (22,4)
Лімфопенія ²	8 (1,8)	93 (21,6)	143 (31,5)	236 (26,7)
Назофарингіт	56 (12,9)	62 (14,4)	58 (12,8)	120 (13,6)
Інфекції верхніх дихальних шляхів	42 (9,7)	54 (12,6)	52 (11,5)	106 (12,0)
Нудота	39 (9,0)	43 (10,0)	50 (11,0)	93 (10,5)
Побічні явища, що призвели до відміни лікування	9 (2,1)	15 (3,5)	36 (7,9)	51 (5,8)
Побічні явища, що призвели до виходу з дослідження	5 (1,1)	5 (1,2)	10 (2,2)	15 (1,7)
Серйозні небажані явища	28 (6,4)	36 (8,4)	41 (9,0)	77 (8,7)
Смерть ³	2 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,4)	4 (0,5)

Примітки: ¹ Спостерігалися у $\geq 10\%$ пацієнтів будь-якої групи; ² у 74,4% хворих мала місце лімфопенія 0-2-го ступеня (>500 клітин/мм³), у 24,9% – 3-го ступеня (500-200 клітин/мм³), 0,7% – 4-го ступеня (<200 клітин/мм³); ³ чотири летальні випадки: два під час і два після виходу з дослідження; причини: суїцид та геморагічний інсульт (у групі плацебо), гострий інфаркт міокарда, метастатична панкреатична карцинома (у групі кладрибіну по 3,5 мг/кг) та утоплення і кардіопульмональна зупинка внаслідок загострення латентного туберкульозу (в групі кладрибіну по 5,25 мг/кг; препарат міг стати причиною реактивації латентного туберкульозу).
Адаптовано за S. Cook et al., 2011.