

## **Recent Clinical Trials of Cladribine in Hematological Malignancies and Autoimmune Disorders**

Tadeusz Robak, Agnieszka Wierzbowska and Ewa Robak

Источник: **Reviews on Recent Clinical Trials, 2006, 1, 15-34**

### **Последние клинические испытания кладрибина, применяемого при лечении злокачественных гематологических заболеваний и аутоиммунных нарушений**

Тадеуш Робак, Агнешка Вержбовска и Ева Робак

*Отделение гематологии, Медицинский университет г. Лодзь и Мемориальная клиника Коперника, 93-315 Лодзь, Пабяника 62, Польша*

*Отделение дерматологии, Медицинский университет г. Лодзь, 94-017 Лодзь, Кржеменека 5, Польша*

**Аннотация:** Аналог пуринового нуклеозида – кладрибин (2-хлордезоксиаденозин, 2-CdA) – цитотоксический препарат, обладающий высокой активностью при лечении злокачественных лимфоидных и миелоидных заболеваний. Он также является эффективным средством при некоторых аутоиммунных нарушениях. 2-CdA обычно вводится внутривенно в виде непрерывной либо двухчасовой инфузии. Однако недавно была разработана новая форма этого препарата для подкожного и перорального введения. 2-CdA широко используется в качестве стандартной первой линии терапии при волосатоклеточной лейкемии. Кроме того, ряд клинических испытаний показал, что данный препарат, применяемый в монорежиме или в сочетании с другими цитотоксическими препаратами, продемонстрировал хорошую эффективность и приемлемый профиль токсичности при лечении хронического лимфоидного лейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема, неходжкинской лимфоме низкой степени злокачественности и острого миелоидного лейкоза. Более того, некоторые исследования показывают, что 2-CdA обладает некоторой активностью при лечении прогрессирующего рассеянного склероза и других аутоиммунных нарушений, включая аутоиммунную гемолитическую анемию, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, псориаз, а также у пациентов с ингибиторами рефракторного фактора VIII. В данной обзорной статье обобщены результаты последних клинических испытаний использования 2-CdA при лечении злокачественных гематологических заболеваний, рассеянного склероза и других аутоиммунных нарушений.

**Ключевые слова:** Кладрибин, клинические испытания, лейкоз, лимфома, рассеянный склероз, аутоиммунные болезни

### **ВВЕДЕНИЕ**

Кладрибин (2-хлордезоксиаденозин, 2-CdA) - аналог пуринового нуклеозида (PNA), устойчивый к дезаминированию аденозиндезаминазой (ADA) [1,2]. Он был синтезирован в 1980 г. Карсоном *и др.* [3] и позднее Казимирчук *и др.* [4] простым замещением атома хлора атомом водорода в позиции 2 пуринового кольца дезоксиаденозина. 2-CdA является пропрепаратом, и для появления цитостатического эффекта необходимо его внутриклеточное фосфорилирование. Он фосфорилируется

дезоксцитидинкиназой (dCK) и накапливается в виде трифосфата 2-хлордезоксиаденозина (2-CdATP) [5]. Высокая активность этого фермента в лимфоцитах в сочетании с их низкой 5-нуклеотидазной (5'-NT) активностью возможно объясняет его относительно высокую избирательность по отношению к лимфоидным клеткам. Образующийся нуклеозид плохо выходит из клеток через клеточную мембрану и поэтому накапливается внутри клетки. Этот метаболит нарушает клеточный метаболизм, встраиваясь в ДНК активно делящихся клеток, и замораживает клеточные циклы в фазе S [6].

В отличие от других противоопухолевых препаратов, 2-CdA цитотоксичен как к пролиферирующим, так и к покоящимся клеткам. В покоящихся клетках 2-CdA-TP препятствует нормальному восстановлению ДНК и ведет к полному разрушению клеточного метаболизма посредством накопления разрывов в нити ДНК, что, в свою очередь, приводит к экспрессии p53 и, соответственно, вызывает апоптоз [7,8]. Апоптоз, индуцированный 2-CdA, может осуществляться либо через нарушение ДНК и экспрессию протеина p53, либо непосредственно через переходную пору с митохондриальной проницаемостью (mtPTS) [9]. Торможение восстановления ДНК и накопление разрывов ДНК ведет к экспрессии p53, что играет ключевую роль в регулировании апоптоза и клеточного цикла и оказывает влияние на семейство протеинов bcl-2, обладающих антиапоптотическими свойствами, а также на подобные bcl-2 протеины, такие как bax, bcl-x<sub>s</sub> и bak, обладающие проапоптотическим действием [7,11].

Наиболее оптимальный способ введения 2-CdA еще предстоит определить. В большинстве исследований пациентов с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ) препарат вводился посредством непрерывной двухчасовой внутривенной инфузии из расчета 0,14 мг/кг в день в течение 7 дней [12]. Дальнейшие наблюдения позволили предположить, что схожие результаты могли бы быть получены после введения 2-CdA двухчасовыми инфузиями на протяжении 5 или 7 дней [13,14]. В предварительном нерандомизированном исследовании нами ранее было показано, что не наблюдалось статистически значимых различий в проценте ремиссии и токсичности между двухчасовой и двадцатичетырехчасовой инфузией данного препарата у пациентов с классической формой ВКЛ [14]. Фармакокинетические данные также позволяют предположить, что 2-CdA может вводиться в виде двухчасовой инфузии, и что курс терапии может быть сокращен до 5 дней [15]. На основании данного исследования мы вводили препарат из расчета 0,12 мг/кг ежедневно в виде двухчасовой внутривенной инфузии на протяжении 5 дней подряд в большинстве наших исследований [16-20]. Такой способ введения препарата не причиняет неудобства, обычно связанной с непрерывной инфузией и редко вызывает тромботические осложнения. Кроме того, двухчасовая инфузия может назначаться амбулаторным больным. 2-CdA также может вводиться в виде подкожных инъекций и перорально [21, 22]. Эти способы приводят к существенному улучшению качества жизни при нарушениях, требующих повторных курсов терапии, таких как хронический лимфоидный лейкоз (ХЛЛ) и неходжкинская лимфома (НХЛ). К сожалению, нет данных рандомизированных контролируемых исследований относительно различий между непрерывной и прерывающейся инфузией, а также пяти- или семидневной терапией.

2-CdA был одобрен FDA (Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и медикаментами, США) в качестве препарата для лечения ВКЛ, а в некоторых европейских странах для лечения рефракторного/рецидивирующего ХЛЛ. Однако в последнее время было проведено несколько клинических испытаний с целью подтверждения значимости данного препарата при лечении других вялотекущих злокачественных лимфоидных заболеваний, включая неходжкинскую лимфому низкой степени злокачественности (НХЛ-НСЗ) и макроглобулинемию Вальденстрема (МВ). Также проводилось исследование действия 2-CdA у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), особенно в сочетании со стандартной терапией. Кроме того, некоторые

клинические данные позволяют предположить, что 2-CdA может с некоторым успехом применяться при лечении рассеянного склероза (РС) и других аутоиммунных нарушений. Данная обзорная статья посвящена последним клиническим испытаниям, направленным на установление активности 2-CdA, применяемого в монорежиме или в сочетании с другими препаратами, при лечении злокачественных гематологических заболеваний и аутоиммунных нарушений.

### Волосатоклеточный лейкоз

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) является ярко выраженным В-клеточным лимфопролиферативным заболеванием с четко определенными диагностическими критериями, обычно характеризующимся анемией, гранулоцитопенией, моноцитопенией, тромбоцитопенией и спленомегалией [23]. Лечение ВКЛ должно рассматриваться для симптоматических пациентов. Новые пуриновые аналоги, 2-CdA и пентостатин (DCF), составляют новую группу препаратов с высокой активностью при ВКЛ [24-27]. В 1987 *Piro и соавт.* [28] впервые привели описание двух пациентов с ВКЛ, подвергшихся спленэктомии и получивших однократную непрерывную внутривенную инфузию 2-CdA в течение 7 дней. У обоих пациентов наблюдалась устойчивая полная ремиссия (CR).

Дальнейшие многочисленные исследования, проводимые на группах из большого числа пациентов, показали, что 2-CdA вызывает продолжительные и неподдерживаемые полные ремиссии приблизительно у 80% пациентов после однократного курса терапии [24-27]. 2-CdA вводился либо в виде непрерывной внутривенной инфузии из расчета 0,09 мг/кг в течение 5-7 дней, либо в виде двухчасовой внутривенной инфузии из расчета 0,12 мг/кг также в течение 5-7 дней. Однако аналогичные результаты были достигнуты при подкожном введении препарата [29].

Предварительные наблюдения показали, что полная ремиссия, наступавшая после введения 2-CdA, была продолжительной даже без поддерживающей терапии, поэтому этот препарат считался потенциальным средством лечения ВКЛ [30-31]. Однако в ходе длительного последующего наблюдения за пациентами, вступившими в стадию полной ремиссии (CR) также после однократного курса 2-CdA, обнаружилось, что примерно у 20% из них возникал рецидив (Таблица 1) [32-39].

**Таблица 1. Результаты крупных клинических испытаний 2-CdA при ВКЛ:**

Авторы и характер исследования	Лечение	Кол-во пациентов	Полная ремиссия, %	Продолжительность полной ремиссии (медиана безрецидивного периода)	Процент рецидивов при последующем наблюдении
Saven et al. 1998 [38], проспективное	c.i.	349	91	96% выживаемость при 48 месяцах	26% при медиане 29 месяцев
Goodman et al. 2003 [33], проспективное	c.i.	207	95	98 месяцев	37% при медиане 44 месяца
Hoffman et al. 1997 [35], проспективное	c.i.	49	76	RFS 80% при медиане 55 месяцев последующего наблюдения	N/A
Cheson et al. 1998 [25], проспективное, многоцентровое	c.i.	861	50	Медиана не сообщается	N/A
Robak et al. 1996 [27],	2-часовая внутривенная	41	76%	N/A	N/A

ретроспективное, многоцентровое	инфузия/5 дней или с.и./7 дней				
Jehn et al. 2004 [30], проспективное	с.и.	44	98%	DSF 36% - 12 лет OS 79% - 12 лет	N/A
Von Rohr et al. 2002 [29], многоцентровое, стадия II	с.с. болюсные инъекции/5 дней	62	76%	N/A	N/A
Lauria et al. 1999 [40], проспективное, стадия II	0,15 мг/кг еженедельно в течение 6 недель	25	76%	N/A	N/A
Robak et al. 1999 [37], проспективное, многоцентровое	2-часовая внутривенная инфузия/5 дней	97	77,3%	37,4 месяца	26,7%
Chahda et al. 2005 [24], проспективное, стадия II	0,1мг/кг/день x7, с.и.	86	79%	RFS 54% - 12 лет	
Zinzani et al. 2004 [39], ретроспективное	0,14 мг/кг/день в течение 5 дней или раз в неделю 5 циклов	37	81%	27% - 122 месяца	52% за 13 лет
Juliusson et al. 1995 [43], проспективное, многоцентровое	с.с. инъекции в течение 7 дней	73	81%	N/A	N/A

Сокращения: CR – полная ремиссия, DFS – безрецидивная выживаемость без клинических проявлений, OS – общий эффект (общая выживаемость), RFS – безрецидивная выживаемость, 2-CdA- 2-хлордезоксиденозин, NA – не определен, i.v. – внутривенная, s.c. – подкожная, с.и. – непрерывная инфузия, d - день, yr. – год

Пациенты с явной клинической и гематологической ремиссией, наступившей после однократного курса введения 2-CdA, могут иметь остаточное заболевание, обнаруживаемое с помощью проточной цитометрии или молекулярного анализа [26,36]. Эти данные, по-видимому, показывают, что однократный курс 2-CdA может оказаться недостаточным для устранения всего лейкомиического клона.

2-CdA также эффективен при введении из расчета 0,15 мг/кг двухчасовой инфузией раз в неделю шестью курсами. В исследовании *Lauria и соавт.* [40] 22 из 30 (73%) пациентов с ВКЛ достигли полной ремиссии (CR) и 8 (27%) – частичной ремиссии (PR) при введении 2-CdA в таком режиме. Такой способ введения препарата может быть менее токсичным и снижает риск инфекционных осложнений в сравнении со стандартной схемой ежедневного введения 2-CdA. В нашем рандомизированном исследовании мы сравнили еженедельное введение 2-CdA (0,12 мг/кг в виде двухчасовой внутривенной инфузии раз в неделю в течение 6 недель) и ежедневное введение препарата (0,12 мг/кг в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 5 дней) [41]. Уточненные результаты данного исследования показывают, что процент полной ремиссии (CR) и общий эффект (OR) в обеих группах были приблизительно одинаковы (Таблица 2). При этом между двумя группами не было установлено статистически значимых различий в токсичности, за исключением тромбоцитопении. Однако, по-видимому, ежедневное введение 2-CdA может чаще вызывать тромбоцитопению и нейтропению и приводить к более частым инфекциям.

Исследование *Liliermark и соавт.* [42] показало, что 2-CdA может также вводиться в виде подкожных инъекций. Была продемонстрирована 100% биодоступность 2-CdA

после подкожного введения с кратковременными высокими пиковыми концентрациями в площади под кривой (AUC), аналогичными концентрациям, достигнутыми в результате внутривенных часовых инфузий. После подкожного введения препарата из расчета 3,4 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела, медиана AUC в плазме после первых инъекций составляла 567,5 ммол/Л/ч. Это значение аналогично соответствующим данным, полученным в результате внутривенных непрерывных или двухчасовых болюсных инфузий. Средний период полураспада 2-CdA в плазме составлял 7,9 часов (диапазон 3,6-39,8) после подкожной инъекции по сравнению с  $9,9 \pm 4,6$  часа после болюсных инфузий [42]. Следует отметить, что локальных побочных эффектов при подкожном введении препарата не наблюдалось.

В нерандомизированном исследовании стадии II, проводимом *Juliusson и соавт.* [42], 73 пациентам вводили 2-CdA в виде подкожной инъекции один раз в день в течение 7 дней. Пятьдесят девять пациентов (81%) достигли устойчивой полной ремиссии после одного (n=55) или двух курсов терапии, и у 10 наблюдалась частичная ремиссия (PR). При средней продолжительности последующего наблюдения 20 месяцев ни у одного из пациентов не наблюдалось клинических рецидивов. Аналогичное исследование было проведено *von Rohr и др.* [29]. В этом многоцентровом исследовании больных в стадии II 62 пациента прошли первый цикл терапии 2-CdA из расчета 0,14 мг/кг/день в виде подкожных болюсных инъекций в течение 5 дней подряд. Полные и частичные ремиссии наблюдались у 47 (76%) и 13 (21%) пациентов, соответственно. Большинство ремиссий наступали в течение 10 недель с момента начала 2-CdA терапии. При средней продолжительности последующего наблюдения 3,8 лет прогрессия после частичной ремиссии наблюдалась у 7 пациентов, а рецидив после полной ремиссии – у 8 пациентов. Два вышеуказанных исследования показывают, что 2-CdA, вводимый в виде подкожных болюсных инъекций, является очень эффективным средством лечения ВКЛ, к тому же более удобным для пациентов, чем непрерывные внутривенные инфузии. Однако сравнительные рандомизированные исследования больных в стадии III с целью оценить эффективность внутривенного и подкожного введения 2-CdA при ВКЛ пока не проводились.

**Таблица 2. Рандомизированное сравнение еженедельного и ежедневного введения 2-CdA у пациентов с волосатоклеточным лейкозом ([41]).**

Пациенты	Количество пациентов	CR	OR	Тромбоцитопения Gr. 3/4	Нейтропения Gr. 3/4	Инфекции Gr. 3/4	Рецидивы	Смертность
Ежедневное введение	59	43 (73%)	50 (85%)	8 (13,6%)	21 (35,6%)	14 (24%)	5 (8,5%)	6 (10,5%)
Еженедельное введение	59	44 (76%)	49 (85%)	2 (3,4%)	12 (20,3%)	6 (10,2%)	5 (8,5%)	4 (6,8%)
Значение p		0,8	0,8	0,04	0,07	0,05	1,0	0,5

Сокращения: CR – полная ремиссия, OR – общий эффект, Gr. - степень

### Хронический лимфоидный лейкоз

ХЛЛ – клоновое гемопоэтическое нарушение, характеризующееся пролиферацией и накоплением малых лимфоцитов. ХЛЛ – наиболее распространенный лейкоз в пожилом возрасте в Европе и Северной Америке с ежегодной заболеваемостью 3-5 случаев на 100 000 человек [44,45]. Средний возраст больных с диагнозом ХЛЛ составляет около 65 лет, при этом лишь 10-15% пациентов находятся в возрасте до 55 лет. Диагноз ХЛЛ не означает необходимости немедленной терапии, и организация лечения пациентов с ХЛЛ определяется стадией и активностью заболевания.

Данные об активности 2-CdA у пациентов с ХЛЛ, резистентных к традиционной терапии, были впервые представлены в 1988 *Piro и соавт.* [46]. Из 18 пациентов общего ответа удалось достичь у 10. Позднее та же группа исследователей сообщила данные о

44% ремиссии, наблюдавшейся у 90 пациентов, ранее леченных и находящихся в более поздней стадии болезни [47]. Однако лишь 4% пациентов достигли полной ремиссии. В этом исследовании курс терапии 2-CdA состоял из введения препарата из расчета от 0,05 до 0,2 мг/кг/день в течение 7 дней непрерывной инфузией. Пациентам назначалось от одного до четырех курсов 2-CdA, и ремиссии были достигнуты в среднем после двух курсов терапии. Аналогичные результаты были получены другими исследователями (Таблица 3) [46-53]. В нашем исследовании 184 пациентов с ХЛЛ, находящихся в стадии рецидива или рефрактерных к предыдущей терапии, мы зафиксировали общий процент ремиссии 48,4%, включая 12,5% полных ремиссий [30]. 2-CdA вводился из расчета 0,12 мг/кг/день в виде двухчасовых внутривенных инфузий в течение 5 дней подряд. Аналогичные результаты были получены *Betticher и коллегами* при подкожном введении препарата [22]. В этом исследовании пациентам вводилась сокращенная доза 2-CdA, составляющая 0,6 мг/кг/цикл, в виде подкожных болюсных инъекций в течение 5 дней. Коэффициент общей ремиссии (OR) составил 40%, аналогично OR, полученной в группе из 20 пациентов, леченых 2-CdA дозировкой 0,7 мг/кг/цикл в виде непрерывных внутривенных инфузий на протяжении 7 дней. Более того, снижение дозы препарата на 29% привело к значительному снижению миелотоксичности и риска инфекции.

**Таблица 3. 2-CdA у ранее леченных пациентов с ХЛЛ**

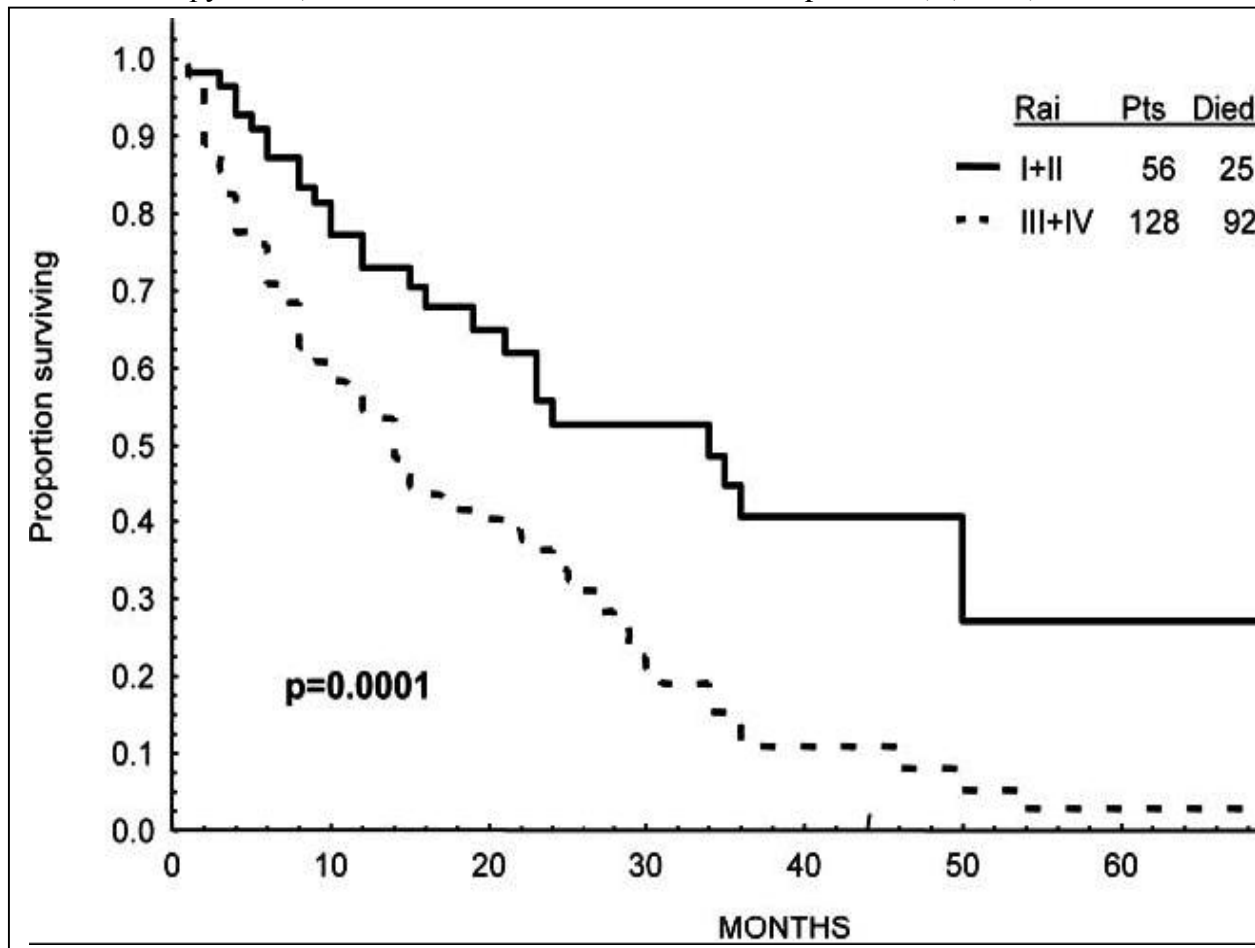
Авторы и характер исследования	Количество пациентов	OR (%)	CR (%)	Медиана продолжительности ремиссии (месяцы)
Saven et al. [47] проспективное, стадия II	90	44	4	4
Tallman et al. [49] проспективное, стадия II	26	31	0	16
Robak et al. [52] ретроспективное	92	36	5	NA
Juliusson et al. [50] проспективное, стадия II	52	58	31	20
Rondelli et al. [51] проспективное, стадия II	19	68	11	CR 9+
Robak et al. [48], проспективное, многоцентровое	184	48,4	12,5	10
Betticher et al. [53], проспективное, стадия II	55	38	5	6

Сокращения: NA – нет данных; OR – общий ответ; CR – полная ремиссия

Несмотря на высокий процент ремиссии, влияние 2-CdA на продолжительность выживаемости при ХЛЛ до сих пор остается неопределенным. Однако в результате нашего ретроспективного анализа мы обнаружили, что продолжительность жизни пациентов, получавших высокую дозу хлорамбуцила с преднизолоном в качестве первой линии терапии, за которой следовал 2-CdA с преднизолоном или без в качестве второй линии, значительно превышала продолжительность жизни пациентов, получавших хлорамбуцил в меньших дозах в качестве первой линии терапии и COP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон) и/или CNOP (COP + доксорубицин) в качестве второй линии терапии и никогда не леченных 2-CdA [54]. Необходимо подчеркнуть, что это различие в продолжительности жизни наблюдалось только у пациентов, находящихся в более

поздних стадиях ХЛЛ (стадиях III и IV по классификации Рея), в то время как на более ранних стадиях (0, I, II по Рею) выживаемость в обеих группах была схожей.

Клинические стадии ХЛЛ являются одним из самых полезных прогностических факторов. В нашем исследовании мы обнаружили более высокий коэффициент общей ремиссии у пациентов в стадиях I и II (62,5%), чем в стадиях III и IV (42,2%) ( $p=0,01$ ) по Рею [48]. Также наблюдалось значительное различие в продолжительности жизни в обеих группах (15,0 и 10,0 месяцев соответственно;  $p=0,0001$ ) (Рис.1).



**Рис.1** Выживаемость ранее леченных пациентов с В-ХЛЛ, прошедших курс терапии кладрибином (2-CdA), в зависимости от стадии по Рею; оценка осуществлялась с момента начала 2-CdA –терапии [48].

Proportion surviving – пропорциональная выживаемость

Pts = patients – количество пациентов

Died – летальный исход

Median time – средняя продолжительность

Months – месяцы

Была установлена более высокая эффективность 2-CdA у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ, чем у пациентов при рецидивах заболевания или рефрактерности к традиционной терапии алкилирующими препаратами. В различных исследованиях коэффициент общей ремиссии (OR) составил от 75 до 85%, а полной ремиссии (CR) – от 10 до 47 % (Таблица 4) [48, 53-59]. В нашем исследовании, проводившемся на 194 ранее не леченных пациентов во второй стадии ХЛЛ, полная ремиссия (CR) наблюдалась у 88 (45,4%) пациентов и частичная ремиссия (PR) – у 72 (37,1%), составив коэффициент общего ответа 82,5% [48]. Средняя продолжительность (медиана) общего ответа OR (полной CR или частичной PR ремиссии) в этой группе пациентов составила 12,0 месяцев, а полной ремиссии – 13 месяцев. Медиана продолжительности жизни была больше у пациентов, отреагировавших на 2-CdA-терапию, чем у не ответивших на лечение (Рис.2).

**Таблица 4. Активность 2-CdA в качестве первой линии терапии у пациентов с ХЛЛ**

Авторы и характер исследования	Количество пациентов	Способ введения препарата	OR (%)	CR (%)	Медиана продолжительности ремиссии (месяцы)
Saven et al. [56] проспективное, стадия II	20	0,1 мг/кг/день с.і.v. в течение 7 дней каждые 28; 35 дней	85	10	8+
Juliusson et al. [57] проспективное, стадия II	63	10 мг/м <sup>2</sup> /день р.о. в течение 5 дней каждый месяц	75	10	14
Tallman et al. [58] перспективное, стадия II	54	0,14 мг/кг/день 2-час. і.v. каждые 28 дней	81	26	NA
Delannoy et al. [59] проспективное, стадия II	19	0,12 мг/кг/день 2-час. і.v. в течение 7 дней ежемесячно	74	47	NA
Robak et al. [48] проспективное, многоцентровое, стадия II	194	0,12 мг/кг/день 2-час. і.v. в течение 5 дней каждые 28 дней	82,5	45	12,0
Karlson et al. [21] проспективное, многоцентровое, стадия II	61	10 мг/м <sup>2</sup> /день р.о. в течение 3 дней каждые 3 недели	81	15	20

Сокращения: CLL – хронический лимфолейкоз (ХЛЛ); OR –общий ответ; CR – полная ремиссия; с.і.v. – непрерывная внутривенная инфузия; р.о. – перорально; і.v. - внутривенная инфузия; d – день; NA – данные не получены



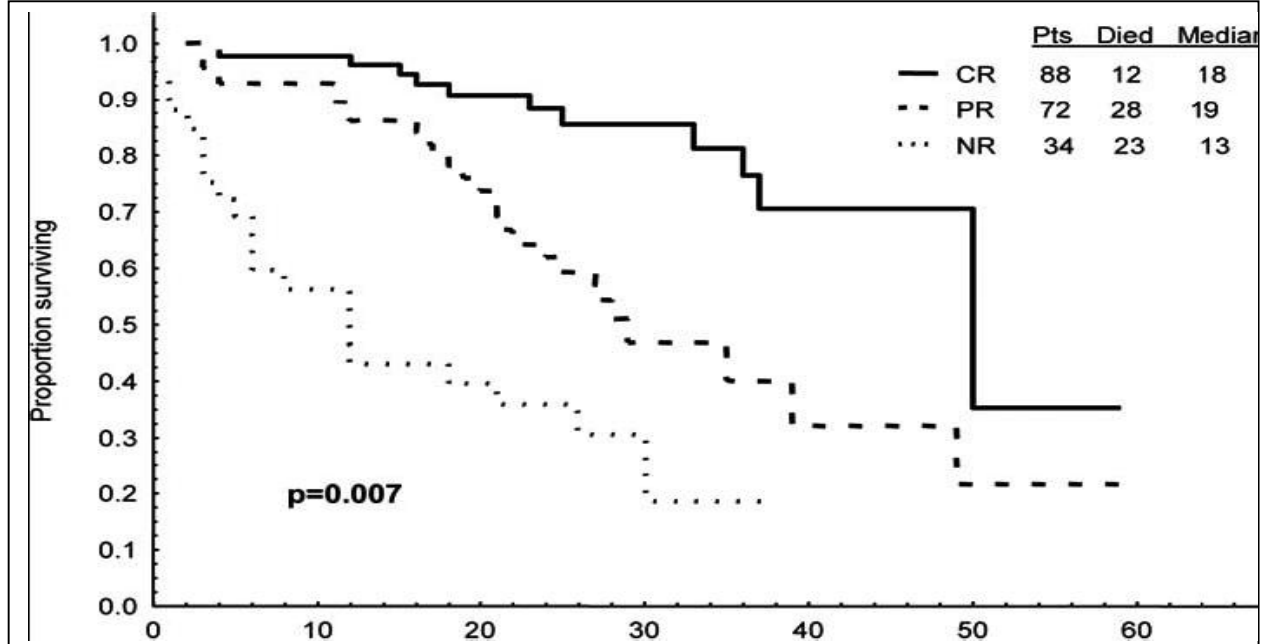


Рис.2

**Выживаемость ранее не леченных пациентов с В-ХЛЛ, прошедших курс лечения кладрибином 2-CdA, в зависимости от эффекта; оценка осуществлялась с момента начала 2-CdA –терапии [48].**

Proportion surviving – пропорциональная выживаемость

Pts = patients – количество пациентов; died – летальный исход; median time – средняя продолжительность; CR – полная ремиссия; PR – частичная ремиссия; NR – не ответившие на лечение

Также проводились исследования эффективности и токсичности пероральной формы 2-CdA у пациентов с ХЛЛ [55, 57]. *Juliusson и соавт.* [57] проводили лечение 63 пациентов с симптоматическим, но ранее не леченным ХЛЛ, раствором 2-CdA из расчета 10 мг/м<sup>2</sup>/в день перорально в течение 5 дней подряд ежемесячными курсами. Общий ответ был получен у 47 (75%) пациентов, включая полную ремиссию у 24 (38%). Медиана продолжительности ремиссии для периода 2 года не была получена, а общая выживаемость на временном отрезке 2 года составила 82%. Однако при этом токсичность в связи с инфекциями 3/4 степени наблюдалась у 22 (35%) пациентов. Позднее та же группа исследователей представила результаты исследования пероральной формы 2-CdA в терапии не леченных и ранее леченных пациентов в стадии II, осуществляемой по 3-дневной, 3-недельной схеме [55]. В группе из 63 ранее не леченных пациентов общий ответ был достигнут у 81% больных, включая полные ремиссии у 20% пациентов. Результаты ранее не леченных больных были ретроспективно сопоставлены с результатами 63 пациентов из предыдущего исследования [57], проходившем по 5-дневной ежемесячной схеме. Доза вводимого перорально препарата соответствовала внутривенному введению из расчета 5 мг/м<sup>2</sup>. При этом значительных различий в проценте ремиссии в этих двух контингентах пациентов не наблюдалось. Вышеупомянутое исследование показывает, что эффективность и безопасность пероральной и внутривенной форм 2-CdA схожи. К сожалению, пероральной формы данного препарата пока еще нет на рынке.

Высокие показатели общего ответа и полной ремиссии у пациентов с ХЛЛ при использовании 2-CdA в качестве первой линии терапии были подтверждены в многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании. В данном исследовании мы сравнили эффективность и токсичность 2-CdA в сочетании с преднизолоном и хлорамбуцила с преднизолоном у ранее не леченных пациентов с прогрессирующим ХЛЛ в поздних стадиях [60]. 2-CdA вводился из расчета 0,12 мг/кг в день в виде двухчасовых инфузий в течение 5 дней в сочетании с пероральным применением преднизолона из расчета 30 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в дни с 1 по 5 одновременно с началом курса 2-CdA. Хлорамбуцил вводился из расчета 12 мг/м<sup>2</sup> в день на протяжении 7 дней подряд, а преднизон - 30 мг/м<sup>2</sup> в день с 1 по 7 день. Оба цикла повторялись с интервалами в месяц или дольше при развитии гематологических осложнений или тяжелых инфекций. Оценка эффекта терапии проводилась по принципам, разработанным NCI (National Cancer Institute, Национальный институт рака), финансируемой рабочей

группой [61]. Оценка реагирования (ремиссии) осуществлялась после 3 курсов. Лечение прерывалось, если была достигнута полная ремиссия. При частичной ремиссии (PR) пациенты проходили до 3 дополнительных курсов. Пациентов без ремиссии после трех курсов или больных с рецидивами, наступившими ранее чем через 12 месяцев после завершения химиотерапии, переключали на альтернативную схему. Пациенты с рецидивами, наступившими через 12 месяцев или позже после достижения ремиссии, проходили повторное лечение по той же схеме, которая вызвала предыдущую ремиссию. Из 229 исследуемых пациентов 126 получали 2-CdA в сочетании с преднизолоном, а 103 – хлорамбуцил с преднизолоном в качестве первой линии терапии. Данные, полученные в результате нашего исследования, показывают, что общий ответ (OR) после терапии 2-CdA в сочетании с преднизолоном значительно превышал общий ответ после хлорамбуцила с преднизолоном (87 и 57% соответственно,  $p < 0,001$ ). Процент полных ремиссий (CR) после 2-CdA с преднизолоном также значительно превышал CR после лечения хлорамбуцилом и преднизолоном (47 и 12% соответственно,  $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе пациентов, леченных 2-CdA, беспрогрессивная выживаемость (PFS) была значительно дольше ( $p = 0,01$ ) (Рис.3). Вероятность PFS, рассчитанная с помощью кривой Каплана-Майера на временном отрезке в 24 месяца для пациентов, получавших 2-CdA с преднизолоном или хлорамбуцил с преднизолоном, составила 46% и 33%, соответственно ( $p = 0,01$ ). Важная часть нашего исследования заключалась в оценке бессобытийной выживаемости (EFS) и общей выживаемости (OS). Бессобытийная выживаемость EFS определялась как период времени с начала первой линии терапии до первого отрицательного события (смерти, прогрессии, требующей изменения терапии, инфекций или тромбоцитопении, кровотечения, требующего госпитализации, или аутоиммунной гемолитической анемии). EFS была аналогичной в обеих группах пациентов (логарифмический ранговый критерий log-rank test,  $p = 0,09$ ) (Рис. 4). На момент анализа уровень смертности также был схожим у пациентов, леченных 2-CdA (20%) и хлорамбуцилом (17%). Уточненная вероятность общей выживаемости, рассчитанная по кривой Каплана-Майера, была также схожей в обеих группах (Рис.5). Однако необходимо подчеркнуть, что наше исследование планировалось как перекрестное, и большинство пациентов из хлорамбуцильной группы получали 2-CdA в качестве второй линии терапии при рефрактерности заболевания или ранних рецидивах [60].

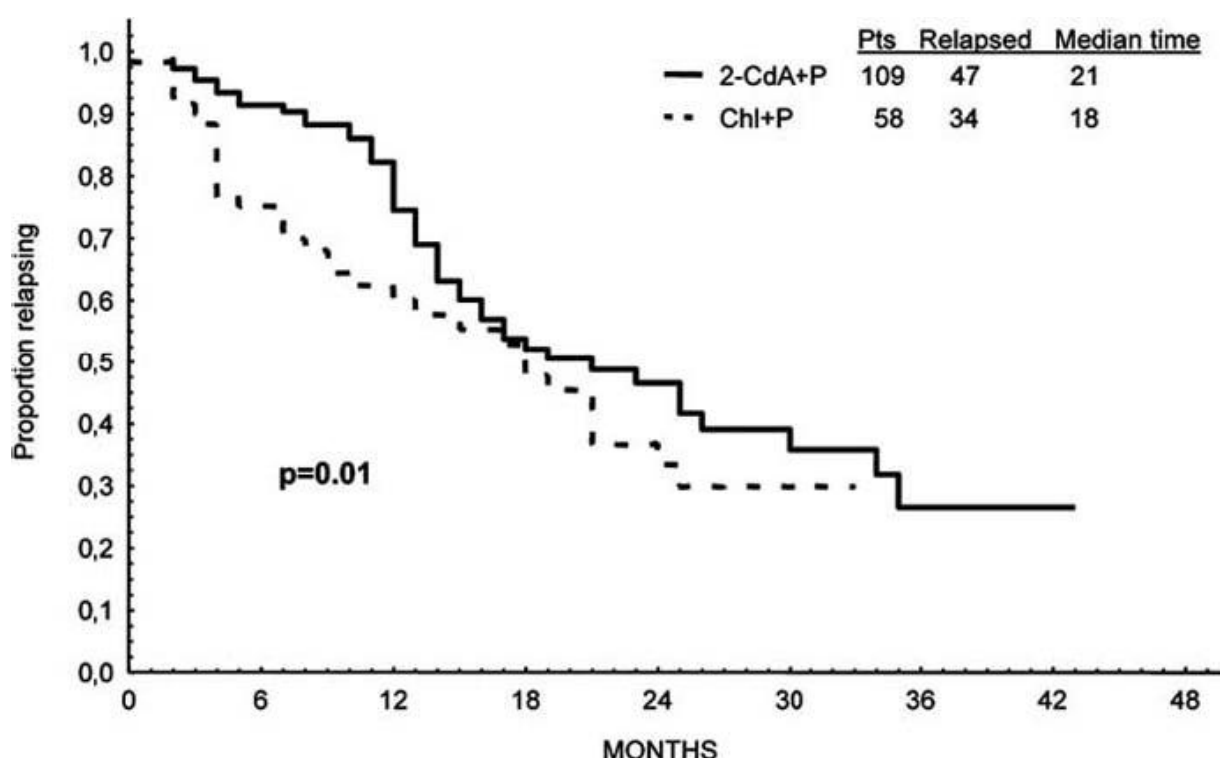


Рис.3 Беспрогрессивная выживаемость (PFS), определяемая как период времени с момента окончания первой линии терапии до прогрессии заболевания или смерти у пациентов с ХЛЛ в стадии полной или частичной ремиссии после лечения кладрибином (2-CdA) + преднизон (P) (сплошная линия) или хлорамбуцилом (Chl+P) (пунктирная линия) ([60]).

Proportion relapsing– пропорциональное количество рецидивов

Pts = patients – количество пациентов; relapsed– рецидивы; median time – средняя продолжительность

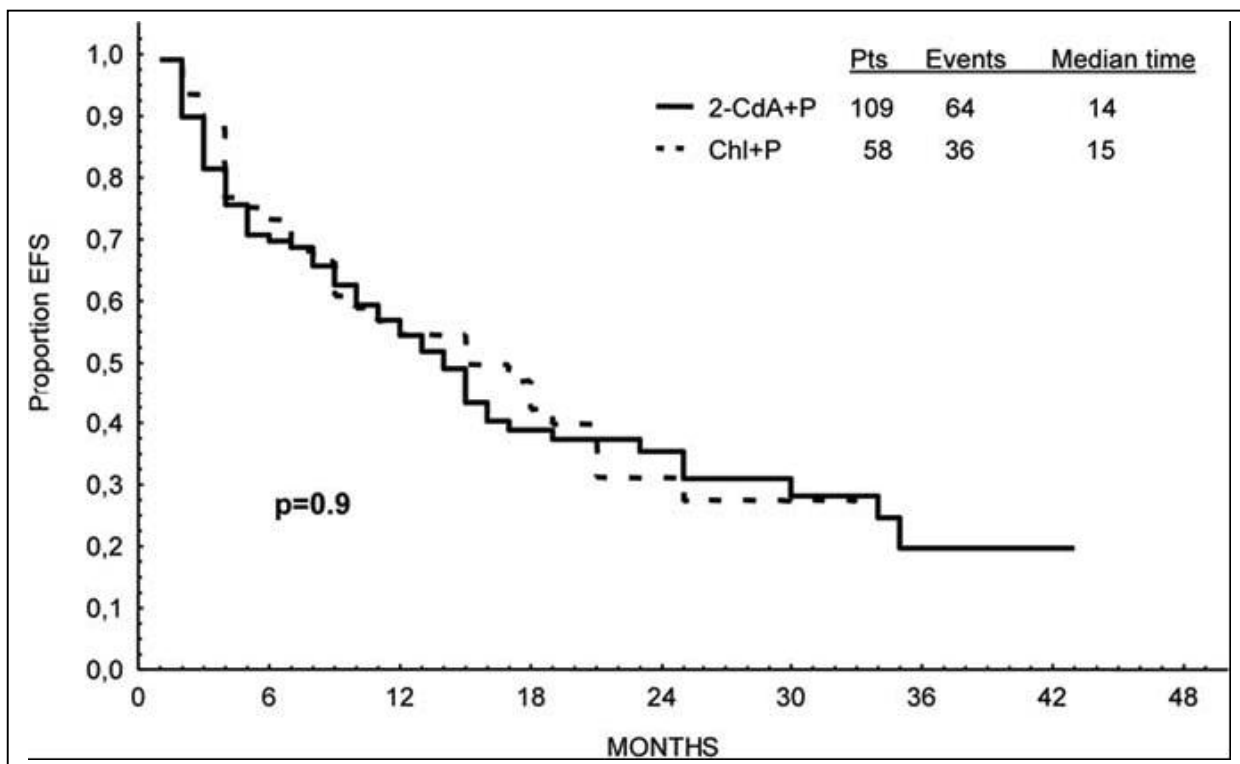
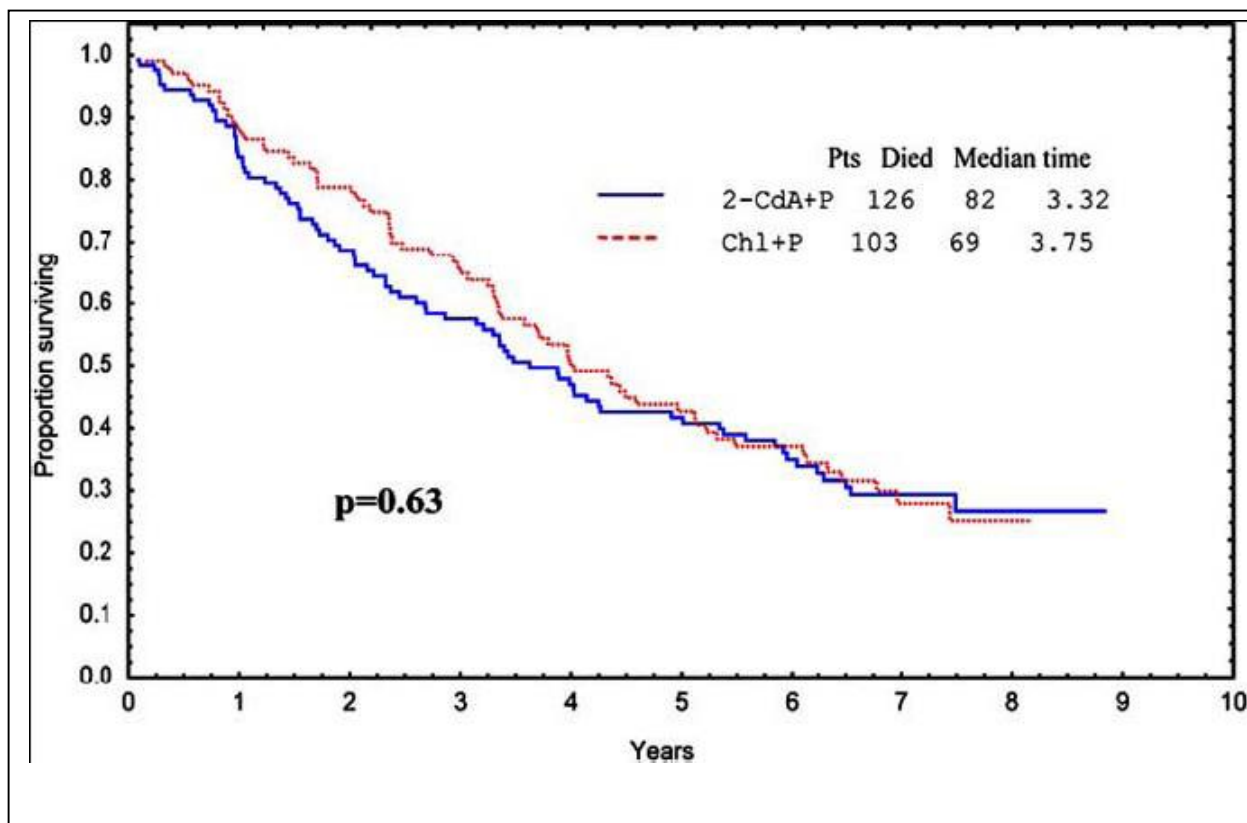


Рис.4.

Бессобытийная выживаемость (EFS), определяемая как период времени с начала первой линии терапии до первого отрицательного события: смерти, прогрессии, требующей изменения терапии, инфекций или тромбоцитопенического кровотечения, требующих госпитализации, и аутоиммунной гемолитической анемии у пациентов, ответивших на первую линию терапии кладрибином (2-CdA) + преднизон (P) (сплошная линия) или хлорамбуцилом (Chl+P) (пунктирная линия) ([60]).

events – эпизоды (события)



**Рис. 5** Продолжительность общей выживаемости, рассчитываемой с первого дня первой линии терапии до последнего дня врачебного наблюдения или смерти пациентов, проходивших курс лечения 2-CdA + P (сплошная линия) или Chl+P (пунктирная линия) в рандомизированном многоцентровом исследовании. Видоизмененный и обновленный из [60].

Proportion surviving – пропорциональная выживаемость

Pts – количество пациентов

Died – летальный исход

Median time – средняя продолжительность

Years – годы

Международное рандомизированное сравнительное исследование 2-CdA, флударабина (FA) и хлорамбуцила у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ было предпринято *Karlson и коллегами* [62]. Предварительные результаты этого многоцентрового исследования показывают, что эффективность и токсичность 2-CdA и FA, применяемых в качестве первой линии терапии, схожи. Исследование проводилось на 150 пациентах, при этом производилась оценка состояния у 139. Общий ответ по критериям NCI и intention to treat (анализ всех пациентов, вошедших в исследование) был зафиксирован у 57% пациентов из группы хлорамбуцила, 67% в группе флударабина и 74% в 2-CdA группе. Также не наблюдалось различий в показателях миелотоксичности и инфекций в этих трех группах.

Недавно нами был осуществлен промежуточный анализ рандомизированного исследования по сравнению активности и токсичности 2-CdA и циклофосфида (CY) (программа CC) с одной стороны и FA и CY (программа FC) с другой стороны у ранее не леченных пациентов с прогрессирующим или симптоматическим ХЛЛ [63]. Предварительные результаты этого исследования показывают, что программы CC и FC, используемые в качестве первой линии терапии, дали близкие значения полных ремиссий CR (36,7% и 56,3,  $p=0,1$ ) и общего ответа OR (93,3% и 87,5%,  $p=0,37$ ), а также сопоставимую токсичность. (Таблица 5).

**Таблица 5.** Кладрибин+циклофосфамид и флударабин+циклофосфамидом в качестве первой линии терапии при ХЛЛ: данные ранее проводимого перспективного рандомизированного исследования (PALG CLL3) (Адапт. из [63])

Лечение	Количество пациентов n=172		OR (%)	CR (%)	Тромбоцитопения 3/4 степени	Нейтропения 3/4 степени	Инфекции	Смертность
	задействовано	оценивалось						
CC	87	30	28 93,3%	11 36,7%	5 16,7%	11 36,7%	21 70%	2 6,7%
FC	85	32	28 87,5%	18 56,3%	3 9,4%	10 31,2%	16 50%	2 6,2%
значение p			0,37	0,1	0,32	0,43	0,09	0,67

Сокращения: CC – кладрибин + циклофосфамид; FC – флударабин + циклофосфамид; OR – общий ответ; CR – полная ремиссия

Последние данные показывают, что в результате использования 2-CdA в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами и/или моноклональными антителами (MoAb) можно достичь более высокий процент ремиссий, включая CR и молекулярные CR, по сравнению с применением 2-CdA в режиме монотерапии или других режимах.

В 1993 мы продемонстрировали синергизм действия 2-CdA и CY на мышинных лейкомиях L1210 и P388 [64]. Кроме того, *Van Den Neste и коллеги* [65] в своем недавнем исследовании в лабораторных условиях (in vitro) установили, что 2-CdA потенцирует антиопухолевое действие производных CY на В-ХЛЛ клетках. Результаты этих

экспериментов были подтверждены клиническими исследованиями 2-CdA в сочетании с СУ, которые продемонстрировали значительную активность у ранее не леченных и леченных пациентов с ХЛЛ [66 - 68].

*Montillo и коллеги* [67] проводили лечение 29 пациентов с рефрактерным или рецидивирующим ХЛЛ или пролимфоцитарной лейкемией (PLL) 2-CdA (4 мг/м<sup>2</sup>/день) и СУ (350 мг/м<sup>2</sup>/день) в течение 3 дней каждые 4 недели. У одиннадцати пациентов (38%) наблюдалась ремиссия с медианой продолжительности 12 месяцев. Нейтропения была наиболее распространенной формой гематологической токсичности и наблюдалась после 25% 84 курсов. Мы определили эффективность и токсичность 2-CdA в сочетании с СУ у пациентов с ранее не леченым ХЛЛ [68]. 2-CdA вводился из расчета 0,12 мг/кг 3 дня подряд, а СУ – из расчета 650 мг/м<sup>2</sup> в первый день. Циклы повторялись с интервалом в четыре недели или дольше, при возникновении острой миелосупрессии. В анализируемой группе из 82 пациентов был достигнут общий ответ OR 87,8%, включая CR у 29,3% пациентов, медиана продолжительности ремиссии (MRD) была определена только у шести из 24 (25%) пациентов с полной ремиссией. Тромбоцитопения 3/4 степени наблюдалась у 4 пациентов (5%) и нейтропения у 10 (12%). Сильные инфекции были отмечены у 21 (25%) пациента. По всей вероятности, эффективность такой схемы выше, чем наблюдаемая ранее после монотерапии 2-CdA, и аналогична результатам терапии FA в сочетании с СУ.

После этого мы определили эффективность и токсичность комбинированной химиотерапии, состоящей из 2-CdA, митоксантрона (MIT) и СУ (программа СМС) при лечении рефрактерных или рецидивирующих индолентных лимфопролиферативных заболеваниях [69,70]. Курс лечения состоял из 2-CdA, вводимого из расчета 0,12 мг/кг/день в виде двухчасовых внутривенных инфузий в течение 5 (СМС5) или 3 (СМС3) дней подряд, MIT 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в первый день и СУ 650 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в первый день. Общий ответ составил 48,6%. Различий в частоте ремиссий между группами СМС3 и СМС5 не было. Однако инфекционные осложнения и лихорадка неизвестного происхождения осложняли курс лечения СМС5 чаще, чем СМС3. Программа СМС является активной комбинированной схемой лечения как ранее леченных, так и первичных пациентов с ХЛЛ. Недавно нами было проведено рандомизированное многоцентровое исследование с целью сравнить схему лечения СМС3 с 2-CdA в монорежиме и в сочетании с СУ (программа СС) [71]. Все схемы повторялись каждые 28 дней или через большие промежутки времени при появлении гематологических осложнений. Оценка минимального остаточного заболевания (MRD) осуществлялась методом проточной цитометрии. Обновленные результаты данного исследования приводятся в Таблице 6 и, по всей видимости, свидетельствуют о том, что программа СМС, используемая в качестве первой линии терапии, дает более высокий процент полных ремиссий CR (39,6%), чем 2-CdA в монорежиме (25,9 %) или 2-CdA в сочетании с СУ (28,3%) (p=0,03). Однако общий ответ OR был схожим во всех трех группах (79,1%, 74,1%, 82,2% соответственно, p=0,1). Более того, программы 2-CdA и СС оказались менее миелотоксичными, чем СМС. В наших лабораторных исследованиях, проводимых на молодых ХЛЛ-клетках, мы показали, что сочетание ритуксимаба (RIT) с 2-CdA вызывает совокупный проапоптотический эффект [72]. В клиническом исследовании мы изучали эффективность и токсичность комбинированной терапии, состоящей из RIT и 2-CdA (программа RC) у пациентов с рефрактерными или рецидивирующими индолентными лимфопролиферативными заболеваниями [73]. Схема RC состояла из RIT, вводимого из расчета 375 мг/м<sup>2</sup> в виде 6-часовой инфузии в первый день, и 2-CdA из расчета 0,12 мг/кг в виде двухчасовой инфузии в дни 2-6. Курсы RC повторялись с четырехнедельными интервалами или реже, при возникновении острой миелосупрессии. В исследовании участвовали двадцать шесть пациентов – 15 с ХЛЛ и 11 с НХЛ-НС3. Все пациенты прошли 5 или более курсов химиотерапии перед началом RC – терапии. После предшествующей химиотерапии у 12 пациентов наблюдался рецидив, а у 14 –

рефрактерность. Среднее количество курсов РС было 3 в диапазоне от 1 до 5. Ремиссии наблюдались у 18 пациентов – у 69% в группе НХЛ-НСЗ и у 73% в группе ХЛЛ. Четыре пациента достигли полной ремиссии CR и 14 – частичной PR. У оставшихся 8 пациентов болезнь либо прогрессировала, либо оставалась в устойчивом состоянии. Статистических различий в безрецидивной выживаемости (failure free survival, FFS) между группами пациентов с ХЛЛ и НХЛ-НСЗ не было. Медиана безрецидивной выживаемости для ответивших на лечение равнялась 6,5 месяцам. При этом было зафиксировано значительное различие в общей выживаемости OS между ответившими и не ответившими на лечение. Сильная нейтропения (3 степени) наблюдалась у 3 пациентов, тромбоцитопения была только I/II степени и наблюдалась у 2 пациентов. Гиперчувствительность к RIT с лихорадкой, простудами и гипотонией была главным образом обусловлена токсичностью программы РС и наблюдалась у 9 пациентов. Она в основном наблюдалась в ходе первого цикла. Только в одном случае лечение было остановлено после первого цикла ввиду сильной аллергической реакции во время второго введения RIT. Также наблюдалось четыре эпизода инфекций 3/4 степени. Связанной с терапией смертности зарегистрировано не было.

**Таблица 6. Рандомизированное сравнение 2-CdA в монорежиме и в сочетании с циклофосфамидом или циклофосфамидом и митоксантроном в качестве первой линии терапии у пациентов с ХЛЛ [71].**

Лечение	2-CdA	СС	СМС	Значение p
Участвующие пациенты	167	169	163	
Оцениваемые пациенты	143	152	139	
CR	37 (25,9%)	43 (28,3%)	55 (39,6%)	0,03
OR	106 (74,1%)	125 (82,2%)	110 (79,1%)	0,2
Медиана продолжительности OR (годы)	1,67	1,81	1,43	0,1
Рецидивы	48 (45,3%)	45 (29,6%)	43 (30,9%)	0,2
АНА	10 (7,0%)	10 (6,6%)	5 (3,6%)	0,4
Тромбоцитопения III/IV степени	25 (17,5%)	25 (16,4%)	32 (23,0%)	0,3
Нейтропения III/IV степени	27 (18,9%)	43 (30,9%)	52 (37,4%)	0,01
Инфекции	39 (27,3%)	47 (30,9%)	53 (38,1%)	0,07
Смертность	39 (27,3%)	30 (19,7%)	37 (26,6%)	0,4

Сокращения: 2-CdA-кладрибин; СС - 2-CdA+циклофосфамид; СМС - 2-CdA+циклофосфамид+митоксантрон; CR – полная ремиссия; OR – общий ответ; АНА – аутоиммунная гемолитическая анемия

Учитывая наблюдение, что сочетание 2-CdA с циклофосфамидом (программа СС) может быть более эффективным, чем 2-CdA в монорежиме, привлекательной видится возможность комбинированного использования RIT со схемами СС. Недавно нами был разработан протокол RCC, по которому RIT вводится из расчета 375 мг/м<sup>2</sup> в первый день, 2-CdA- из расчета 0,12 мг/м<sup>2</sup>/день в виде двухчасовой внутривенной инфузии в дни 2 -4, и циклофосфамид вводится в количестве 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно также в дни 2-4. Курсы повторяются с интервалами в 28 дней или дольше, при развитии миелосупрессии и/или инфекций; максимальное количество курсов – 6. Предварительные результаты нашего текущего исследования могут также свидетельствовать, что сочетание 2-CdA с СС (программа RCC) является более эффективным, чем программа РС.

Наконец, несколько исследований стадий II и III позволяют высказываться в поддержку использования 2-CdA в монорежиме или в сочетании с другими препаратами у пациентов с ХЛЛ. Однако этот препарат не применяется в качестве первой линии терапии в большинстве учреждений, и лишь в некоторых странах Европы 2-CdA официально зарегистрирован для использования в этом качестве. В нескольких центрах

алкилирующий агент, хлорамбуцил, все еще является препаратом выбора в первой линии терапии. Поскольку большинство пациентов пожилого возраста и терапия алкилирующими препаратами и флударабином либо 2-CdA не дает преимуществ в продолжительности жизни, хлорамбуцил является безопасным препаратом, обладает низким уровнем связанной с терапией токсичности, может назначаться амбулаторным больным и, самое главное, стоимость такого лечения низкая. Однако, аналоги пуриновых нуклеозидов, флударабин или 2-CdA, предпочтительнее использовать у пациентов более молодого возраста. В этой группе пациентов процент и качество полных ремиссий CR, определяемые по оценке остаточного заболевания, могут иметь особое значение. Это обуславливает ранее использование флударабина или 2-CdA. Тем не менее в Западной Европе зарегистрированным препаратом первой линии терапии является флударабин, а не 2-CdA.

### **Макроглобулинемия Вальденстрема**

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – ярко выраженное хроническое лимфопролиферативное заболевание с характерной костномозговой морфологией и фенотипом и наличием значительного количества парапротеина IgM. При этом заболевании активность 2-CdA была отмечена у 64% - 100% ранее не леченных пациентов и у 14%-78% рефрактерных больных или больных с рецидивами [74-81]. Количество циклов введения препарата в этих исследованиях существенно различалось, но значительное уменьшение опухоли наблюдалось уже после двух курсов 2-CdA. Медиана времени до начала ответа на терапию в различных исследованиях составляла от 1,2 до 5,8 месяцев. Медиана времени до начала ответа на терапию 2-CdA у ранее не леченных пациентов варьировалась от 13 до 28 месяцев [82,83]. Более длительные ремиссии были зафиксированы у пациентов, получавших большее число курсов терапии. 2-CdA также вводился пациентам, у которых первичное лечение алкилирующими препаратами оказалось неэффективным. В различных исследованиях процент объективного ответа составил от 14% до 53% [74, 75, 78,80]. Процент ремиссий и продолжительность ремиссий были больше, когда 2-CdA вводили пациентам с первичным рефрактерным заболеванием, нежели пациентам, находящимся в стадии устойчивого рецидива [82].

В большинстве исследований 2-CdA вводился в виде непрерывных внутривенных инфузий из расчета 0,1 мг/кг/день в течение 7 дней [74-76] или 0,12-0,14 мг/кг/день в виде двухчасовой инфузии в течение 5 дней [79, 80]. Однако в одном исследовании препарат вводился в виде подкожных болюсных инъекций из расчета 0,1 мг/кг/день в течение 5 дней [78]. Двадцать пять ранее леченных пациентов с рефрактерным или рецидивирующим заболеванием получали терапию каждые 4 недели или с более длительными интервалами на протяжении максимум 6 циклов. Общий ответ составил 68%, а медиана продолжительности ремиссии – 8 месяцев. Однако на данный момент нет сравнительных данных, позволяющих рекомендовать использование 2-CdA или FA в качестве препарата выбора в терапии PNA.

### **Другие индолентные злокачественные лимфоидные заболевания**

2-CdA продемонстрировал высокую активность как у ранее леченных, так и первичных больных с неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности (НХЛ-НСЗ). У пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НХЛ-НСЗ 2-CdA вызывал длительные ремиссии с общим ответом (OR) от 32% до 76% и процентом полных ремиссий (CR) от 10% до 38% (Таблица 7) [84-91]. 2-CdA продемонстрировал даже более высокую активность у ранее не леченных пациентов [92-94]. Общий ответ был достигнут

у 64-88%, а полные ремиссии – у 25-32%. 2-CdA был эффективен в сочетании с алкилирующими препаратами и MIT (митоксантроном) при лечении рефрактерной или рецидивирующей НХЛ-НСЗ на продвинутой стадии [95-98]. Сочетание 2-CdA с MIT и CY (циклофосфамид) (программа СМС) оказалось очень активным у ранее леченных, долгое время проходивших интенсивную терапию пациентов с НХЛ-НСЗ, но ввиду высокой токсичности, рекомендовалось сократить период введения 2-CdA с 5 до 3 дней [69].

Недавно проводилось исследование 2-CdA в малых дозах (5 мг/м<sup>2</sup>/в неделю) как в качестве монотерапии, так и в сочетании с MIT [100]. Полученные результаты показывают, что такие сокращенные дозы 2-CdA имеют высокую активность и возможно лучше переносятся пациентами, чем стандартные дозы препарата при лечении индолентных злокачественных лимфоидных заболеваний.

Недавно был опубликован промежуточный анализ данных рандомизированного многоцентрового исследования, в котором сравнивался 2-CdA в монорежиме с его сочетанием с CY (программа СС) и со стандартной комбинированной схемой COP (CY, винкристин, преднизолон) у ранее не леченных пациентов с НХЛ-НСЗ [101]. Первый промежуточный анализ включал 105 из 165 пациентов, рандомизированных в 17 центрах в Польше. По сравнению с 2-CdA и СС, программа COP вызвала более низкий общий ответ (75%, 85% и 51% соответственно,  $p=0,005$ ), включая полные ремиссии (43%, 62,5% и 5,5% соответственно,  $X^2$  тест  $p<0,001$ ). При медиане наблюдения 10 месяцев медиана беспрогрессивной выживаемости (PFS) была больше у пациентов, получавших 2-CdA-содержащие программы (8, 11, 6 месяцев соответственно;  $p<0,001$ ). Однако различия в медиане общей выживаемости установлено не было (9, 12, 7 месяцев соответственно,  $p=0,56$ ). В результате первого промежуточного анализа набор пациентов в группу COP был прерван.

**Таблица 7. Результаты клинических испытаний 2-CdA в монорежиме при лечении неходжинской лимфомы низкой степени злокачественности**

Авторы и вид исследования	Кол-во пациентов	Предыдущее лечение	OR (%)	CR (%)	Медиана продолжительности ремиссии	OS
Kau et al. [84] стадия II	40	+	43	20	5 месяцев	NR
Betticher et al. [85] многоцентровое, стадия II	104	+	54	15	9 месяцев	NR
Liliemark et al. [86] стадия II	36	+	42	14	9 месяцев	16 мес.
Robak et al. [87] многоцентровое, стадия II	94	+	51	13	CR – 12 месяцев PR – 6 месяцев	NR
Tulpul et al. [88] стадия II	28	+	32	14	CR – 12 месяцев PR – 28 месяцев	273 мес.
Ogura et al. [89] многоцентровое, стадия II	43	+	58	14	28 месяцев	NR
Rummel et al. [90] многоцентровое, стадия II	66	+	76	38	23 месяца	72% в течение 48 мес.
Kong et al. [91] стадия II	22	+	45	36	NR	28 мес.
Saven et al. [92] стадия II	28	-	82	32	10 мес.	60% в течение 48 мес.
Fridrik et al. [93] перспективное	50	-	88	28	51% после 21 мес.	85% после 92 недель



многоцентровое						
Liliemark et al. [94] стадия II	44	-	64	25	NR	Медиана не достигнута после 40 мес.

Сокращения: OR – общий ответ, CR – полные ремиссии, PR – частичные ремиссии, OS – общая выживаемость, NR – не сообщается

2-CdA по структуре схож с FA. Оба препарата продемонстрировали более высокую эффективность у ранее не леченных пациентов с НХЛ-НСЗ, чем у рефрактерных пациентов или больных с рецидивами заболевания после традиционной терапии. Недавно в одном рандомизированном исследовании стадии II, проводившемся на ранее леченных пациентах с НХЛ-НСЗ, было продемонстрировано, что 2-CdA и FA давали схожие процент и продолжительность ремиссий [102]. Шестьдесят пациентов с рецидивирующей или рефрактерной НХЛ-НСЗ были рандомизированы для первоначального лечения либо FA из расчета 25 мг/м<sup>2</sup>, либо 2-CdA из расчета 0,14 мг/кг; каждый в течение 5 дней подряд с интервалом 4 недели. При неэффективности лечения подходящих пациентов переводили на другой препарат исследования. Общий ответ с FA составил 68%, с 2-CdA - 72%; полные ремиссии составили 48% и 38 % соответственно. Для ответивших пациентов актуарная трехлетняя беспрогрессивная выживаемость (PFS) составила 58% с FA и 52% с 2-CdA. Лечение обоими препаратами хорошо переносилось пациентами. Однако 2 пациента (8%) в FA-группе и 15 пациентов (47%, p=0,001) в 2-CdA-группе были исключены из исследования ввиду стойкой гематологической токсичности. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации дозировки и графика введения 2-CdA, чтобы провести анализ гематологической токсичности и поддерживающей противоопухолевой активности у пациентов с НХЛ-НСЗ.

2-CdA продемонстрировал некоторую активность у пациентов на продвинутых стадиях кожной Т-клеточной лимфомы (КТКЛ), включая синдром Сезари (СС) и микоз (mucosis fungicides). Препарат вызвал 24% общего ответа у пациентов с (КТКЛ) с большим числом септических осложнений и высокой связанной с лечением смертностью [103, 104]. Более того, в исследовании II стадии рецидивирующей или рефрактерной Т-клеточной лейкемии/лимфомы у пожилых пациентов, проводимом *Tobinai и коллегами* [105], 2-CdA оказался неэффективным, и набор пациентов был прекращен.

### Острый миелоидный лейкоз

Также проводились исследования 2-CdA в качестве монопрепарата у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), как у детей, так и у пожилых больных (Таблица 8) [106-111]. Первый отчет о применении 2-CdA при ОМЛ поступил от педиатров. *Santana и коллеги* [106] проводили исследование I стадии на 18 пациентах, проходивших ранее интенсивное лечение, с рефрактерным или рецидивирующим ОМЛ и 13 пациентах с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). 2-CdA вводился в виде непрерывных 5-дневных инфузий из расчета 3-10,7 мг/м<sup>2</sup>/день. При уровне дозировки свыше 6,2 мг/м<sup>2</sup>/день у всех пациентов наблюдался значительный онколитический ответ. Была установлена значимая корреляция как между ответом по клеточному типу, так и дозировкой 2-CdA. При этом больше онколитических ответов наблюдалось у пациентов с ОМЛ, чем у пациентов с ОЛЛ. Полная ремиссия была получена у двух ОМЛ-пациентов, получавших 2-CdA из расчета 5,2 и 10,7 мг/м<sup>2</sup>/день, соответственно. Единственной токсичностью, ограничивающей дозировку, была миелосупрессия. Максимальная переносимая доза была установлена на уровне 8,9 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 5 дней. Такая доза использовалась в исследовании II стадии, включавшем 17 педиатрических пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ и 7 с ОЛЛ [107]. Общий ответ в группе ОМЛ составил 59%, при

этом полная ремиссия наблюдалась у 8 из 17 (47%) пациентов после одного или двух циклов 2-CdA. Гематологическая токсичность с нейтропенией и тромбоцитопенией 3 или 4 степени по классификации Национального института рака (NCI) развивалась в 34 из 36 курсах 2-CdA. Однако смертей, вызванных токсичностью, зафиксировано не было. Недавно та же группа опубликовала обновленные результаты этого исследования [108]. Семьдесят три ребенка с впервые диагностированным первичным ОМЛ и 20 детей с вторичным ОМЛ или миелодиспластичным синдромом (МДС) прошли лечение из одного или двух пятидневных курсов 2-CdA (8,9 мг/м<sup>2</sup>/день) в виде непрерывной инфузии. У оцениваемых пациентов с первичным ОМЛ количество полных ремиссий составило 24% после одного курса и 40% после двух курсов 2-CdA. Самый высокий процент полных ремиссий наблюдался у пациентов с FAB M5 ОМЛ (45% после одного курса и 70,6% после двух курсов). У 7 из 14 пациентов с вторичным ОМЛ или МДС частичная ремиссия была получена после одного курса 2-CdA. Препарат хорошо переносился и демонстрировал приемлемую токсичность.

К сожалению, обнадеживающие результаты, которые показал 2-CdA при детском ОМЛ, не подтвердились на взрослых пациентах [109, 111-113]. *Vahdat и соавт.* [109] опубликовали предварительные результаты 2-CdA-терапии у 30 взрослых пациентов с рецидивом ОМЛ. 2-CdA вводился из расчета 5-21 мг/м<sup>2</sup>/день непрерывной инфузией в течение 5 дней. Максимальная переносимая доза была установлена на уровне 17 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 5 дней. Полная ремиссия была достигнута у 3 пациентов. Ее продолжительность составила 3, 2 и 3 месяца, соответственно. Самым значительным отрицательным событием было развитие прогрессирующей периферической сенсомоторной нейропатии. Другие побочные эффекты включали длительную миелосупрессию, реактивацию вызванной вирусом Эпштейн-Барра пост-трансплантантной лимфомы у одного пациента и синдром распада опухоли у трех из них.

**Таблица 8. Крупные исследования, оценивающие эффективность 2-CdA при ОМЛ**

Авторы и вид исследования	Доза 2-CdA	Характеристика пациентов	Кол-во пациентов	Возраст (лет)	CR	Медиана продолжительности CR
Santana et al. 1994 [106, 107] стадия II	2-CdA 8,9 мг/м <sup>2</sup> /д 5 дней (CI)	не леченные	22	7 (0,6-18,9)	6 (27%)	NR
Krance et al. 2001 [108] стадия II	2-CdA 8,9 мг/м <sup>2</sup> /д 5 дней (CI)	ранее не леченный первичный ОМЛ	73	4,9 (0-18,8)	37 (51%)	NR
Vahdat et al. 1994 [109]	2-CdA 5-21 мг/м <sup>2</sup> /д 5 дней (CI)	рецидив./рефрактерные	36	47 (14-84)	3 (8%)	3 месяца
Wrzesien-Kus et al. 2003 [120] стадия II	2-CdA 5 мг/м <sup>2</sup> /д x 5 + Ara-C 2 г/м <sup>2</sup> x 5 д. + G-CSF 300 мг/день sc x 6	рецидив./рефрактерные	58	45 (18-67)	29 (50%)	17 недель
Juliusson et al. 2001 [115] стадия II	2-CdA 5 мг/м <sup>2</sup> /д x 4 + Ara-C 61 г/м <sup>2</sup> /д x 4 + IDA (10мг/м <sup>2</sup> /день x 2)	первичное лечение	34	71 (60,5-84,5)	24 (71%)	NR
Holowiecki et al. 2004 [116, 117] рандомизиров. стадия III	2-CdA 5 мг/м <sup>2</sup> /д x5 Ara-C 200 мг/м <sup>2</sup> /д x7+DNR 60 мг/м <sup>2</sup> /д x3	не леченные	200	45 (16-60)	144 (72%)	NR
Wrzesien-Kus et al. 2005 [121] стадия II	2-CdA 5 мг/м <sup>2</sup> /д x5 + Ara-C 2г/м <sup>2</sup> /д x5 + MIT 10 мг/м <sup>2</sup> /д1 +G-CSF 300 мг/д sc x6	рецидив./рефрактерные	43	44 (20-66)	21 (49%)	NR

Сокращения: AML – острый миелоидный лейкоз (ОМЛ); 2-CdA- 2-хлордезоксиденозин; Ara-C – цитарабин; IDA – идарубицин; DNR – даунорубицин; MIT – митоксантрон; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; CI- непрерывная инфузия; CR – полные ремиссии, d (д) – день; wk – неделя; NR – не сообщается

В исследовании II стадии 2-CdA, проводившемся ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) на пожилых пациентах с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ (медиана 60 лет), препарат вводился 15 пациентам из расчета 17 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 5 дней [110]. Второй курс терапии проходили пациенты, не достигшие аплазии к двадцать первому дню. 2-CdA был хорошо переносим. Длительная панцитопения с костномозговой гипоплазией наблюдались почти у всех пациентов. Однако полных ремиссий получено не было, несмотря на то, что у восьми пациентов наблюдалась костномозговая аплазия.

Представленные выше результаты свидетельствуют о том, что 2-CdA, применяемый в монорежиме, является активным препаратом у детей с ОМЛ, даже с рецидивирующей или рефрактерной формой заболевания. Однако он демонстрирует малую активность у пожилых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ. В исследовании, проводившемся *Van den Neste и коллегами* [111], оценивалась эффективность 2-CdA из расчета 0,1 в течение 7 дней, вводимого с даунорубицином (ДНР) из расчета 50 мг/м<sup>2</sup>/день в дни 5, 6 и 7, при лечении 14 пожилых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОМЛ. В результате лечения не было достигнуто ни одной полной ремиссии, и только у одного пациента наблюдалась частичная ремиссия. По сравнению с 2-CdA в монорежиме, добавление ДНР к 2-CdA не изменило ни процент ремиссий, ни уровень токсичности. Такие неудовлетворительные результаты можно объяснить, по крайней мере, частично, составом испытуемых. У пациентов с рецидивами заболевания была очень короткая продолжительность первой полной ремиссии, у более чем 36% была рефрактерная лейкемия, и все пациенты проходили предыдущее лечение антрациклинами. Более того, пациенты были пожилыми (средний возраст 57 лет), и лишь 5% из них имели кариотипические аномалии с благоприятным прогнозом.

Фармакологические исследования в лабораторных и естественных условиях (*in vitro* и *in vivo*), проводимые с целью определить воздействие предварительной 2-CdA-терапии на аккумуляцию Ara-CTP в лейкоцитах, показали 50-65% увеличение Ara-CTP-аккумуляции [112, 113]. На основе этих наблюдений, *Kornblau и коллеги* [113] проводили лечение 17 пациентов с рецидивами заболевания (15 с ОМЛ и 2 с МДС) 2-CdA из расчета 12 мг/м<sup>2</sup>/день и Ara-C из расчета 1г/м<sup>2</sup> двухчасовой инфузией /день в течение 5 дней подряд. Два пациента с ОМЛ достигли полных ремиссий, длившихся 10 и 17 недель, соответственно. Для определения оптимального графика инфузии Ara-C *Crews и коллеги* [114] рандомизировали 49 педиатрических пациентов с впервые диагностированным первичным ОМЛ для 5-дневного индукционного курса 2-CdA из расчета 9 мг/м<sup>2</sup> и Ara-C из расчета 500 мг/м<sup>2</sup>, вводимого либо в виде 2-часовой (группа А), либо в виде непрерывной инфузии (группа В). Процент полных ремиссий в группе В был значительно выше (63%) по сравнению с группой А (42%) (p=0,045). Однако никаких различий в увеличении внутриклеточной Ara-CTP-аккумуляции, зависящих от графика, не наблюдалось. *Juliusson и коллеги* [115] проводили исследование 2-CdA с высокой дозой Ara-C (HDAC) или HDAC и IDA. В группе проходивших лечение с IDA шесть из восьми пациентов (75%) достигли полной ремиссии без чрезмерной токсичности. Однако такие многообещающие результаты с программой из трех препаратов были получены у относительно молодых ОМЛ-пациентов и пожилых пациентов с благоприятными прогностическими факторами.

Недавно были опубликованы результаты самого многочисленного рандомизированного исследования, в котором оценивались эффективность и токсичность 2-CdA в сочетании с Ara-C и DNR (DAC-7) [116]. В общей сложности 400 ранее не леченных ОМЛ-пациентов (<60 лет) были рандомизированы либо для программы DAC-7, либо DA-7. Протокол DAC-7 состоит из DNR 60 мг/м<sup>2</sup>/день в дни 1-3, Ara-C 200

мг/м<sup>2</sup>/день в дни 1-7 и 2-CdA 5 мг/м<sup>2</sup> в виде 2-часовой инфузии в дни 1-5. При DA-7 терапии пациенты получали такие же дозы Ara-C и DNR, но без 2-CdA. Общий процент полных ремиссий составил 72% в группе DAC-7 и 69% в группе DA-7 (p=NS). После одного курса введения DAC-7 процент полных ремиссий составил 64% и был значительно выше по сравнению с 47% в группе DA-7 (p=0,0009). Медиана периода госпитализации во время введения была на 7 дней короче для DAC-7 по сравнению с группой DA-7 (33 против 40 дней, p=0,002). Токсичность в обеих группах была сопоставимой. Вероятность трехлетней выживаемости без лейкемии (LFS) в группах DAC-7 и DA-7 равнялась 43 и 34%, соответственно (p=NS). Также наблюдался тренд к более высокому проценту LFS у пациентов старше 40 лет, получавших DAC-7 по сравнению с программой DA-7 (44 против 28%, p=0,05). Недавно та же группа представила обновленные результаты данного исследования [117]. У пациентов старше 40 лет пятилетняя LFS была значительно больше в группе DAC-7 (26%) по сравнению с группой DA-7 (19%) (p=0,02). Более того, тренд к более высокой общей выживаемости наблюдался у пациентов, проходивших лечение DAC-7 (23%) по сравнению с программой DA-7 (16%) (p=0,05). Это исследование доказывает, что добавление 2-CdA увеличивает антилейкемическую активность программы DNR+Ara-C, приводя к большему количеству полных ремиссий после одного цикла, по сравнению с DA-7, без дополнительной токсичности. Это сокращает период госпитализации и может увеличить долговременную выживаемость у пациентов старше 40 лет.

Обнадеживающие результаты использования комбинированной программы, включающей 2-CdA, Ara-C и IDA, также были получены на пожилых пациентах. *Juliusson и коллеги* [118] проводили рандомизированное исследование стадии II на ранее не леченных ОМЛ-пациентах старше 60 лет. Все пациенты получали Ara-C 1г/м<sup>2</sup>/день в течение 4 дней и IDA 10 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 2 дней. Две третьих были рандомизированы для получения дополнительно 2-CdA из расчета 5 мг/ м<sup>2</sup>, вводимого перед Ara-C, в течение 4 дней (программа CCI). Общий процент полных ремиссий составил 62%. Значительно более высокий процент полных ремиссий был получен после одного курса CCI (51%) по сравнению с группой пациентов, проходивших лечение без 2-CdA (35%) (p=0,014). Более того, 2-CdA не вызывал роста преждевременной смертности, не увеличивал периода восстановления после нейтропении и тромбоцитопении или средней продолжительности лихорадки с температурой > 38<sup>0</sup>С, а также периода внутривенного лечения антибиотиками. Также думается, что добавление G-CSF может в дальнейшем повысить эффективность 2-CdA в сочетании с Ara-C. В нашем предварительном исследовании мы оценивали как эффективность, так и токсичность сочетания 2-CdA с высокой дозой Ara-C и G-CSF (программа CLAG) на 58 пациентах с рефрактерным или рецидивирующим ОМЛ [119,120]. Протокол состоял из ежедневной 2-часовой инфузии 2-CdA из расчета 5 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней подряд, 4-часовой инфузии Ara-C (2г/м<sup>2</sup>) через 2 часа после каждой инфузии 2-CdA и G-CSF из расчета 300 мг подкожно в течение 6 дней с началом за 24 часа до первой дозы химиотерапии. Процент полных ремиссий составил 50%. Безрецидивная выживаемость (DSF) на временном отрезке в 1 год составила 29%. Программа CLAG была более эффективной у первичных резистентных пациентов, не получавших 2-CdA в качестве первой линии индукционной терапии по сравнению с пациентами, ранее леченными 2-CdA. Впоследствии мы оценивали эффективность и токсичность индукционного лечения, состоящего из 2-CdA (5мг/м<sup>2</sup>), Ara-C (2 г/м<sup>2</sup>), MIT (10 мг/м<sup>2</sup>) и G-CSF (CLAG-M), на 42 рефрактерных ОМЛ-пациентах [121]. Полные ремиссии были получены у 21 (49%) пациента. Эффективность CLAG-M была схожей у пациентов, проходивших лечение с участием 2-CdA и без в первой линии индукционной терапии. Гематологическая токсичность была самой значительной токсичностью этой программы. Общая выживаемость через 1 год для всех 42 пациентов составила 43%, тогда как общая выживаемость для 20 пациентов с полной ремиссией составила 73%. Безрецидивная выживаемость (для 1 года) составила 68,6%. Мы пришли к выводу, что

CLAG-M является высоко эффективной программой при лечении рефрактерного ОМЛ. Тем не менее, до настоящего времени не проводилось рандомизированных исследований, доказывающих действительное превосходство данной программы у ОМЛ-пациентов, рефрактерных к стандартной терапии.

## Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся фокальными Т-клеточными и макрофаговыми инфильтратами, ведущими к лимфоцит-зависимому процессу демиелинизации и потере неврологической функции [122]. Его протекание обычно сопровождается чередованием рецидивов и ремиссий (ремитирующий рассеянный склероз, РРС) . Однако свыше половины пациентов с РРС вступают в прогрессивную стадию, определяемую как вторичный прогрессирующий рассеянный склероз (ВПРС) [123]. Приблизительно у 10% пациентов наблюдается первичный прогрессирующий РС (ППРС), характеризующийся непрерывной накоплением неврологического дефицита с начала заболевания, без рецидивов или ремиссий [124]. За последнее десятилетие появляется все больше доказательств тому, что повреждение ЦНС опосредовано аутоиммунологическими механизмами [122,125]. В связи с этим иммунодепрессия является рациональным подходом к лечению этого заболевания. Как уже упоминалось выше, было установлено, что 2-CdA вызывает гибель лимфоцитов посредством апоптоза и обладает относительно низкой токсичностью по отношению к другим тканям [8,10]. Его длительная лимфоцитотоксическая активность позволяет предположить, что 2-CdA мог бы оказаться полезным при модулировании аутоиммунных процессов, вызывающих anomalies лимфоцитов при РС.

В этом десятилетии лишь в нескольких клинических испытаниях производилась оценка влияния 2-CdA на течение РС (Таблица 9). *Shelby и коллеги* [126] изучали воздействие 2-CdA-терапии на подмножества лимфоцитов у 19 пациентов с тяжелым хроническим прогрессирующим РС (ХПРС). 2-CdA вводился подкожно из расчета 0,07 мг/кг ежедневно в течение 5 дней в цикл, повторяющийся каждые 4 недели, на протяжении 6 циклов. Лечение хорошо переносилось, при этом не отмечалось клинически значимых побочных эффектов. Между базисной линией (исходное состояние) и концом шестого цикла наблюдалось высокосignificant снижение уровня абсолютного числа лимфоцитов (АЧЛ), числа CD19, CD4 ( $p < 0,0001$ ) и CD8 ( $p = 0,005$ ). Супрессия АЧЛ, подмножеств CD4 и CD8 была глубокой и длилась более года после окончания терапии. Численность тромбоцитов, гранулоцитов и красных кровяных клеток осталась без изменений.

Таблица 9. Отдельные клинические испытания по оценке эффективности 2-CdA при РС

Авторы	Вид исследования	Вид РС	Кол-во пациентов	Схема терапии 2-CdA	Эффективность по проценту рецидивов	Эффективность по прогрессии заболевания	Результаты MRI	Комментарии
Sipe et al. [128] Beutler et al. [129]	RCT (дважды слепое, перекрестное через 1 год)	CPMS > 2 лет	48	2,8 мг/кг i.v. в год 1; 1,4 мг/кг i.v. в год 2 против плацебо	NA	Улучшение по шкале EDSS (F=10,19; $p=0,0026$ ) и SNRS (F=23, 46; $p < 0,0001$ ) на основе 2-летнего перекрестного исследования	Стабилизация или улучшение среднего демиелинизированного объема у получавших кладрибин	
Rice et al. [130] Filippi et	RCT (дважды слепое, плацебо-контролируемое)	PPMS, SPMS >1 года	159	0,7 мг/кг s.c. или 2,1	NA	Не установлено значимых различий EDSS	Значительное сокращения наличия, количества и объема	Очень продвинутая стадия болезни

al. [131]				мг/кг s.c против плацебо		и SNRS между программами лечения. Тренд к более благоприятному клиническому ответу у SPMS пациентов, получавших кладрибин по сравнению с плацебо	T1-лезий мозга, усиленных глadioлиниумом	исходном состоянии (Me EDSS 6,0) Расхождение между MRI и клиническим эффектом; возможно, не воздействует на повреждение ткани
Romain et al. [132]	RCT (дважды слепое, плацебо-контролируемое)	RRMS >1 года, 2 или более рецидива за последние 2 года	52	2,1 мг/кг против плацебо	Не обнаружено значительного воздействия кладрибина на процент рецидивов	Нет значимых различий между группами терапии	Супрессия MRI-усиленных лезий в результате 6-месячной терапии у получавших кладрибин	Снижение комбинированного показателя частоты и тяжести рецидивов у получавших кладрибин
Stelmasiak et al. [133]	Пилотное, нерандомизированное	RRMS	10	5 мг/д s.c x 5 дней x 8 курсов или 10 мг/д п.о. x 5 дней x 8 курсов	Снижение процента рецидивов у 7 пациентов	Улучшение по шкале EDSS (F=18,07; p<0,02)	NA	

Сокращения: Кладрибин – 2-CdA; MS – рассеянный склероз (РС), MRI – магнитный резонанс; RCT – рандомизированное клиническое испытание; CPMS – хронический прогрессирующий рассеянный склероз (ХПРС); PPMS – первичный прогрессирующий РС (ППРС); SPMS – вторичный прогрессирующий РС (ВПРС); RRMS – ремитирующий РС (PPC) ; i.v.- внутривенно; s.c. – подкожно; p.o. – перорально; д.-день;

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании *Janiес и коллеги* [127] оценивали воздействие иммуносупрессивного лечения кладрибином с общей дозой 2,1 мг/кг, вводимым 7 циклами в течение 12 месяцев, на уровень сывороточных лейкоцитов, а также сывороточного интерлейкина -2 (IL-2) и растворимого IL-2-рецептора (рИЛ-2Р), измеряемый до и сразу после лечения. Исследование охватывало 69 пациентов с хроническим прогрессирующим рассеянным склерозом (ХПРС), 34 из которых проходили лечение кладрибином и 35 – плацебо. У пациентов, леченных кладрибином, статистически значимое постепенное снижение уровня лимфоцитов наблюдалось с 7-ой недели (p=0,05) до 12-ого месяца (p<0,0001) после начала лечения. Как и в предыдущем исследовании, уровень лимфоцитов оставался пониженным по сравнению с исходным состоянием (baseline) на протяжении последующих 12 месяцев наблюдения. Более того, средние значения уровней ИЛ-2 и сыворотки сИЛ-2Р были значительно ниже (p=0,01 и p=0,0005, соответственно) после завершения лечения кладрибином по сравнению с исходным состоянием. Схожих результатов не наблюдалось в группе плацебо. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что 2-CdA-терапия может оказывать воздействие на иммунологический процесс у пациентов с РС.

Эффективность и безопасность терапии кладрибином у пациентов с РС впервые оценивались в рандомизированном дважды слепом перекрестном исследовании, проводившемся *Sire и коллегами* [128]. Исследование включало 51 пациента (48 парных) с хроническим прогрессирующим РС (ХПРС) на протяжении более двух лет. Пациенты прошли четыре ежемесячных курса 2-CdA, вводимого в виде непрерывной 7-дневной внутривенной инфузии из расчета 0,1 мг/кг/день (общая доза кладрибина была 2,8 мг/кг), или плацебо (солевой раствор). Оценка производилась по двум неврологическим шкалам – the Scripps Neurologic Rating Scale (SNRS) и the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS, шкала Курцке), а также посредством анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) и магнитно-резонансной томографии мозга (MRI). После первого года исследования количество баллов по обоим неврологическим шкалам свидетельствовало о небольшом улучшении у 2-CdA-пациентов и прогрессивном ухудшении у плацебо-

рандомизированных пациентов ( $p < 0,004$  для EDSS и  $p < 0,001$  для SNRS). Кроме того, средние демиелинизированные объемы по MRI и концентрации олигоклональных полос в СМЖ были стабильными либо улучшались у пациентов, получавших 2-CdA, но продолжали ухудшаться у пациентов, получавших плацебо. 2-CdA в целом хорошо переносился, и клинически значимая токсичность (сильная костномозговая супрессия с последующим полным выздоровлением) наблюдалась только у одного пациента. Один пациент умер от скоротечного гепатита В, что, вероятнее всего, не было связано с кладрибином. Кроме того, случаи опоясывающего лишая в слабой форме наблюдались у двух пациентов.

Эти предварительные данные были подтверждены обновленными результатами данного исследования [129]. В течение второго года исследования пациентам, принимавшим плацебо, давали активный препарат, но в количестве половины от общей дозы (1,4 мг кладрибина на кг), введяшейся в первый год. Пациенты, первоначально получавшие кладрибин, были переключены на плацебо. У пациентов, получавших 2,8 мг кладрибина на кг, пик улучшения по шкале SNRS пришелся на 18 месяцев и поддерживался в течение 24 месяцев последующего наблюдения. У пациентов, получавших меньшую общую дозу кладрибина (1,4 мг на кг), только на втором году исследования также наблюдалась стабилизация заболевания. Однако период улучшения был короче, с пиком на отметке 8 месяцев после начала лечения. Более того, лечение с меньшей дозой кладрибина также смогло существенно сократить появление лезий на MRI-томограммах ( $p < 0,001$ , тест Мак Немара). Токсичность была мягкой и соответствующей дозировке.

Недавно *Rice и коллеги* [130] провели исследование по оценке безопасности и эффективности двух доз 2-CdA на 159 пациентах с прогрессирующим РС (30% с первичным и 70% со вторичным). Пациентам произвольно (в случайном порядке) назначали либо плацебо, либо 2-CdA из расчета 0,07 мг/кг/день 5 дней подряд каждые 4 недели в течение двух (общая доза 0,7 мг/кг) или шести (общая доза 2,1 мг/кг) циклов, после которых следовало плацебо, всего 8 циклов. Оба 2-CdA-режима были безопасными и хорошо переносились пациентами. Исследование не показало значительного эффекта лечения кладрибином после одного года наблюдения в плане изменений по шкалам EDSS и SNRS. Однако у пациентов с ВППС, получавших 2-CdA, увеличение по шкале EDSS со временем (0,0) было меньше, чем в группе плацебо (0,3;  $p = NS$ ). В отличие от этого, у пациентов с ПППС во всех схемах лечения наблюдались очень незначительные изменения по шкале EDSS. Аналогичным образом, несмотря на то, что не было обнаружено значимых различий во времени до начала прогрессии по группам терапии для всех пациентов, у пациентов с ВППС наблюдался тренд к более благоприятному клиническому ответу на 2-CdA, чем плацебо. Незначительные различия в общих результатах терапии можно частично объяснить очень продвинутой стадией заболевания в исходном состоянии (медиана по шкале EDSS во всех трех схемах была 6,0). Однако, в этих испытаниях было расхождение между клиническими результатами и данными MRI. Оба режима 2-CdA-терапии превосходили группу плацебо по количественному соотношению пациентов с усиленными гадолинием T1-режимами, а также по среднему объему и числу таких лезий ( $p < 0,003$ ) на MRI. Кроме того, отмечалось небольшое улучшение T2-режимов заболевания в 2-CdA-группах и ухудшение в группе плацебо. Чтобы лучше понять эту проблему, *Filippi и коллеги* [131] сравнили изменения в целом объеме мозга, измеряемом с помощью MRI, и оценили корреляции между изменением в целом объеме мозга и изменением других стандартных MRI измерений в той же группе из 159 пациентов с прогрессирующим РС, вовлеченных в исследование. Значительное уменьшение объема мозга со временем наблюдалось как во всей совокупности пациентов ( $p < 0,001$ ), так и в группе плацебо ( $p < 0,04$ ). Значительного влияния 2-CdA-терапии на изменения в объеме мозга установлено не было. Авторы предполагают, что MRI-видимое воспаление и новообразование лезии играет незначительную роль в развитии атрофии мозга у

пациентов с прогрессирующим РС. Расхождение между воздействием 2-CdA на различные параметры, определяемые с помощью MRI, вероятно, объясняется неспособностью препарата видоизменять механизмы, ведущие к сильному разрушению тканей при прогрессирующем РС.

Доказательства эффективности 2-CdA при ремитирующем рассеянном склерозе были получены в результате двух небольших исследований [132,133]. *Romine и коллеги* [132] сообщили о влиянии 2-CdA на процент рецидивов у 52 RRMS пациентов, принимавших участие в дважды слепом, плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании. Пациенты получали либо плацебо, либо 2-CdA из расчета 0,07 мг/кг/день в виде подкожных инъекций в течение 5 дней подряд на протяжении 6 ежемесячных курсов; общая кумулятивная доза препарата составила 2,1 мг/кг. Сравнение комбинированного измерения частоты и тяжести рецидивов по методу Мантеля-Хензеля показало уменьшение в группе 2-CdA по сравнению с плацебо. Однако значимого различия в количестве рецидивов между группами установлено не было. У 2-CdA-пациентов MRI-усиливаемые режимы были полностью остановлены шестимесячной терапией. Лечение хорошо переносилось без каких-либо серьезных событий. Только у двух 2-CdA-пациентов наблюдалась слабая форма сегментного опоясывающего лишая.

Во втором пилотном испытании 10 пациентов с РРС проходили лечение шестью курсами 2-CdA с интервалами в месяц, за которыми следовали два дополнительных курса с интервалами в три месяца [133]. Каждый курс состоял из 2-CdA, вводимого либо подкожно из расчета 5 мг/день (6 пациентов) или перорально 10 мг/день (4 пациента) в течение 5 последующих дней. Такие режимы дозировки дают равную площадь под концентрационно-временной кривой препарата. В результате лечения было получено значительное улучшение неврологического состояния (в полуколичественном выражении по шкале EDSS) ( $p < 0,02$ ). Количество рецидивов по сравнению с двухлетним периодом непосредственно перед лечением уменьшилось почти в пять раз в среднем у 7 пациентов, и осталось без изменений у 3 пациентов. У пациентов с сократившимся количеством рецидивов наблюдалось более длительное и более выраженное улучшение неврологического состояния. Терапия хорошо переносилась пациентами, а побочные гематологические эффекты были слабыми. Отмечалось среднее снижение числа лимфоцитов до 1/3 от первоначального значения.

В заключение, полученные на сегодняшний день результаты клинических испытаний показывают, что 2-CdA может быть эффективным в лечении РС, особенно ремитирующего и вторичного прогрессирующего. Роль 2-CdA в терапии первичного прогрессирующего склероза на более поздних стадиях кажется менее значительной. Тем не менее, нужны дальнейшие клинические испытания, чтобы лучше определить роль кладрибина в лечении этого заболевания.

## **Другие аутоиммунные заболевания**

Лечение кладрибином ведет к уменьшению соотношения CD4+/CD8+ на большой период времени, превышающий даже 24 месяца [134]. Более того, у пациентов с ВКЛ в течение 3-5 лет после окончания лечения 2-CdA наряду с уменьшением абсолютного числа CD4+ Т клеток наблюдалось устойчивое и значительное снижение пропорции и абсолютного числа CD4+/CD45 RA+ клеток как по сравнению с ранее не лечеными ВКЛ-пациентами, так и группой контроля [135]. Однако 2-CdA также приводит к значительному снижению CD3+ и CD8+ Т лимфоцитов и одновременно значительному увеличению пропорции клеток - естественных убийц и нормализации повышенного уровня сыворотки растворимого IL-2 [136]. Человеческие моноциты также чувствительны к 2-CdA, как и лимфоциты. Моноциты, подверженные в лабораторных условиях (in vitro) воздействию 2-CdA, быстро развивали разрывы в нити ДНК. Низкие концентрации 2-CdA



(5-20 мМ) ингибировали фагоцитоз моноцитов, а повышенные концентрации приводили к зависящей от дозы и времени потере жизнеспособности моноцитов. Более того, *Carrera и коллеги* [137] установили, что циркулирующие моноциты исчезали в течение 1 недели у пациентов с ревматическим артритом или кожной Т-клеточной лимфомой во время непрерывной инфузии 2-CdA. Эти наблюдения позволяют предположить возможную терапевтическую роль 2-CdA в лечении пациентов с некоторыми рефрактерными аутоиммунными нарушениями. Однако опыт применения данного препарата у пациентов с аутоиммунными заболеваниями гораздо меньше, чем у пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями, и, за исключением РС, хорошо спланированных перспективных исследований проводится не достаточно.

Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что 2-CdA может быть полезен при лечении аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА), как первичной, так и вторичной при ХЛЛ [46, 138-140]. Другие недавно проведенные исследования позволили предположить, что 2-CdA может вызывать аутоиммунную гемолитическую анемию (АИГА) у пациентов с ХЛЛ, несмотря на уменьшение лейкомиического клона [140, 141]. Однако результаты рандомизированного исследования не подтвердили эту гипотезу. В нашем рандомизированном исследовании АИГА отмечалась у семи пациентов, леченных 2-CdA и двух пациентов, леченных хлорамбуцилом, но это различие не было статистически значимым ( $p=0,3$ ) [60]. По всей видимости, вероятность вызванной препаратом АИГА выше, если гемолиз возникает вскоре (1-2 месяца) после введения 2-CdA [142]. Когда гемолиз возникает позднее, он, вероятно, не связан с применением препарата и появляется случайно.

Недавно были опубликованы результаты использования 2-CdA при лечении пациентов с ингибиторами рефрактерного фактора VIII без гемофилии [143]. Препарат вводился 6 пациентам из расчета 0,1 мг/кг в виде 24-часовой непрерывной инфузии по 7 дней в каждый цикл. Перед участием в 2-CdA-исследовании пациенты получали в среднем 3 иммунодепрессивных режима. Исследование показало, что 2-CdA является эффективным и безопасным иммунодепрессантом у пациентов с ингибиторами фактора VIII, рефрактерного к традиционному лечению. Средний титр ингибитора против человеческого и свиного фактора VIII до начала 2-CdA-терапии в единицах Bethesda был 31 BU и 9 BU, соответственно. Отношение среднего титра ингибитора и человеческого и свиного фактора VIII по окончании лечения составляло 3,5 BU и 1,5 BU, соответственно. Эти результаты показывают, что 2-CdA является эффективным препаратом для ингибиторного фактора VIII с приемлемым профилем токсичности. Однако необходимы дальнейшие исследования с участием большего количества пациентов и более длительным последующим наблюдением.

Также были опубликованы предварительные результаты использования кладрибина у пациентов с рефрактерным ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ) и синдромом Сергена [144-146]. *Davis и коллеги* [145] исследовали безопасность и переносимость 2-CdA у пациентов с гломерулонефритом, связанным с СКВ. В исследовании I стадии 12 пациентов с пролиферативным волчаночным нефритом получали 2-CdA либо в виде еженедельных возрастающих внутривенных инъекций из расчета 0,15 мг/кг/неделю в течение 4 недель, 0,1875 мг/кг/неделю в течение 4 недель и 0,225 мг/кг/неделю 4 недели, либо в виде непрерывной 7-дневной инфузии из расчета 0,05 мг/кг/день. При этом отмечалось периферическое истощение (деплиция) лимфоцитов без значительной миелотоксичности. Уменьшалось число наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, а также лимфоцитов с маркерами ранней и поздней активации. Периферическое истощение В-клеток не было связано со значительным снижением уровня сывороточного иммуноглобулина. Авторы исследования обнаружили, что непрерывная инфузия вызывала лучший клинический ответ, чем еженедельные инфузии. У троих из семи пациентов, получавших непрерывные инфузии 2-CdA, были получены полные ремиссии, при этом ни у одного из семи пациентов не нарушалась почечная функция. Другие авторы

полагают, что 2-CdA может быть эффективным и при других проявлениях СКВ (кожном васкулите), но он не имеет устойчивого эффекта при тяжелом нефрите [146]. Schrimmer и коллеги [144] проводили оценку профиля токсичности низкой дозы кладрибина у пациентов, получавших более трех предыдущих линий терапии. Пяти пациентам кладрибин вводился подкожно из расчета 0,05 мг/кг еженедельно в течение 8 недель. Было обнаружено, что содержание Т- и В-клеток стало ниже нормы, в то время как клетки НК остались без изменений. Эти результаты показывают, что даже малая доза кладрибина может вызвать уменьшение количества Т- и В- лимфоцитов у пациентов с рефрактерным РА. Тем не менее, возможная клиническая активность малых доз 2-CdA при этом заболевании требует дальнейших исследований.

Эпизодические публикации позволяют говорить об использовании кладрибина при лечении больных с псориазом. *Zinzani и коллеги* [147] лечили одним курсом 2-CdA пациента с ВКЛ и псориазом. Ремиссия псориаза длилась 8 месяцев. В другом исследовании 2-CdA использовался для лечения 6 пациентов с псориазным артритом [148]. У четырех пациентов наблюдалось улучшение заболевания суставов, а у пяти - улучшение кожной формы, длившееся как минимум 6 месяцев, пока не было прекращено наблюдение. Также имеются данные о других случаях полной ремиссии псориазных кожных высыпаний [149, 150]. Эти наблюдения позволяют предположить возможность применения кладрибина при лечении пациентов с продвинутым и рефрактерным псориазом. Однако необходимы дальнейшие клинические испытания 2-CdA при этом заболевании.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несколько клинических испытаний продемонстрировали значительную активность 2-CdA при индолентных лимфоидных злокачественных заболеваниях, особенно ВКЛ, ХЛЛ и НХЛ-НСЗ. Многоцентровые исследования на больших группах пациентов показали, что один курс 2-CdA-терапии вызывает продолжительные и неподдерживаемые ремиссии у подавляющего большинства ранее не леченных и леченных пациентов с ВКЛ. В настоящее время 2-CdA является препаратом выбора в лечении этого заболевания. Однако при ХЛЛ, НХЛ-НСЗ и ОМЛ, в отличие от ВКЛ, 2-CdA, по всей видимости, более эффективен в сочетании с другими антинеопластическими препаратами, вероятно в связи с различной биологией лежащего в основе заболевания процесса. Последние исследования стадии II и III показывают, что 2-CdA имеет схожие с FA активность и профиль токсичности при ХЛЛ, НХЛ-НСЗ и ОМЛ. Кладрибин более эффективен в лечении детей с ОМЛ, нежели взрослых и пожилых ОМЛ-пациентов, но причина этого различия остается не выясненной. Активность 2-CdA при аутоиммунных заболеваниях была менее широко изучена, чем при гематологических нарушениях. Однако предварительные результаты последних клинических испытаний и эпизодические публикации позволяют предположить, что этот препарат может с некоторым успехом использоваться в лечении РС, РА, СКВ, псориаза и ингибиторов фактора VIII. Однако для определения роли 2-CdA в монорежиме и в сочетании с другими иммунодепрессантами в терапии этих заболеваний необходимы дальнейшие клинические испытания.

## **БЛАГОДАРНОСТЬ**

Эта работа частично финансировалась за счет гранта Министерства науки, Варшава, Польша (№ 2P05B01828) и Фондом развития диагностики и терапии, Варшава, Польша. Мы признательны г-же Кристине Марзалек за набор этой статьи. Авторы не

имеют конфликтов интересов, непосредственно связанных с содержанием данной рукописи.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet* 1991; 340:952-6.
- [2] Bryson HM, Sorkin EM. Cladribine. A review of its pharmacodynamic and therapeutic potential in haematological malignancies. *Drugs* 1993; 76: 872-94.
- [3] Carson DA, Wasson DB, Kaye J, *et al.* Deoxycytidine kinase mediated toxicity of deoxyadenosine analogs toward malignant human lymphoblasts *in vitro* and toward murine L1210 leukemia *in vivo*, *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 6865-9
- [4] Kazimierzuk Z, Cottam HB, Revankar, GR, Robins RK. Synthesis of 2-deoxynucleosides *via* a novel direct stereospecific sodium salt glycosylation procedure. *J Am Chem Soc* 1984; 106: 6379-82.
- [5] Robak T. Cladribine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001; 40: 551-64.
- [6] Pettit AR. Mechanism of action of purine analogues in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 2003; 121: 692-702.
- [7] Robertson LE, Chubb S, Meyn RE, *et al.* Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia 2-chloro-2'-deoxyadenosine and 9- $\beta$ -D-arabinosyl-2-fluoroadenine. *Blood* 1993; 81: 143-50.
- [8] Castejon R, Vargas JA, Briz M, *et al.* Induction of apoptosis by 2-chlorodeoxyadenosine in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997; 11: 1253-7.
- [9] Genini D, Adachi S, Chao O, *et al.* Deoxyadenosine analogues induce programmed cell death in chronic lymphocytic leukemia cells by damaging the DNA and by directly affecting the mitochondria. *Blood* 2000; 96: 3537-43.
- [10] Smolewski P, Darzynkiewicz Z, Robak T. Caspase-mediated cell death in hematological malignancies: theoretical considerations, methods of assessment, and clinical implications. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1089-104.
- [11] Johnson JB, Daeninck P, Verburg L, *et al.* p53, mdm-2, bax and bcl-2 and drug resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1997; 26: 425-49.
- [12] Saven A, Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia. *Cancer Invest* 1993; 11: 559-64.
- [13] Juliusson G, Liliemark J. Rapid recovery from cytopenia in hairy cell leukemia after treatment with 2-chloro-2'-deoxyadenosine (CdA): relation to opportunistic infections. *Blood* 1992; 79: 888-94.
- [14] Robak T, Błasińska-Morawiec M, Krykowski E, *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996; 22: 107-11.
- [15] Liliemark J, Juliusson G. On the pharmacokinetics of 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans. *Cancer Res* 1991; 51: 70-72.
- [16] Robak T, Błasińska-Morawiec M, Krykowski E, *et al.* Intermittent 2-hour intravenous infusions of 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment 110 patients with refractory or previously untreated Bcell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996; 22:509-14.
- [17] Robak T, Błowski JZ, Kasznicki M, *et al.* Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first line therapy in randomized, multicenter trial. *Blood* 2000; 96: 2723-9.
- [18] Robak T, Błowski JZ, Kasznicki M, *et al.* Cladribine with or without prednisone in the treatment of previously treated and untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia: updated results of the multicentre study of 378 patients. *Br J Haematol* 2000; 108:357-68.
- [19] Robak T, Błowski JZ, Urbanska-Ryś H, Błasińska-Morawiec M, Skotnicki AB. 2-chlorodeoxyadenosine (Cladribine) in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia 55 years old and younger. *Leukemia* 1999; 13: 518-23.
- [20] Robak T, Błasińska-Morawiec M, Błowski JZ, *et al.* The effect of 2-h infusion of 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine) with prednisone in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2347-51.
- [21] Karlsson K, Stromberg M, Liliemark J, *et al.* Oral cladribine for Bcell chronic lymphocytic leukemia: report of a phase II trial with a 3-d, 3-weekly schedule in untreated and pretreated patients and a long-term follow-up of 126 previously untreated patients. *Br J Haematol* 2000; 116: 538-48.

- [22] Betticher DC, Ratschiller D, Hsu Schmitz SF, von Rohr A, Hess U, Zulian G. Reduced dose of subcutaneous cladribine induces identical response rates but decreased toxicity in pretreated chronic lymphocytic leukaemia. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SALL). *Ann Oncol* 1998; 9: 721-6.
- [23] Goodman GR, Bethel KJ, Saven A. Hairy cell leukemia: an update. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 258-66
- [24] Chadha P, Rademaker AW, Mendirata P, *et al.* Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood* 2005; 106: 241-6.
- [25] Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA, *et al.* Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine *via* the Group Protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3007-15.
- [26] Juliusson G, Lenkei R, Liliemark J. Flow cytometry of blood and bone marrow cells from patients with hairy cell leukemia: phenotype of hairy cell and lymphocyte subsets after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood* 1994; 83: 3672-81.
- [27] Robak T, Błasińska-Morawiec M, Krykowski E, *et al.* 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996; 22: 107-11.
- [28] Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med* 1990; 322: 1117-21.
- [29] von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, *et al.* Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13: 1641-9.
- [30] Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, Haferlach T, Heinemann V. An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia* 2004; 18: 1476-81.
- [31] Bastie JN, Cazals-Hatem D, Daniel MT, *et al.* Five years follow-up after 2-chlorodeoxyadenosine treatment in thirty patients with hairy cell leukemia: evaluation of minimal residual disease and CD4+ lymphocytopenia after treatment. *Leuk. Lymphoma* 1999; 35: 555-65.
- [32] Zinzani PL, Magagnoli M, Bandandi M, *et al.* Long-term follow-up of hairy cell leukemia patients treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica* 2000; 85: 922-5.
- [33] Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol* 2003; 21: 891-6.
- [34] Tallman MS, Hakkimian D, Variakojis D, *et al.* A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1992; 80: 2203-9.
- [35] Hoffman MA, Janson D, Rose E, Rai KR. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine: response, toxicity and long-term followup. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1138-42.
- [36] Filleul B, Delannoy A, Ferrant A, *et al.* A single course of 2-chlorodeoxyadenosine does not eradicate leukemic cells in hairy cell leukemia patients in complete remission. *Leukemia* 1994; 8: 1153-16.
- [37] Robak T, Błasińska-Morawiec M, Błosiński J, *et al.* 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine) in the treatment of hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant -7-year experience in Poland. *Eur J Haematol* 1999; 62: 49-56.
- [38] Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 1998; 92: 1918-26.
- [39] Zinzani PR, Tani M, Marchi E, *et al.* Long-term follow-up of front line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica* 2004; 89: 309-13.
- [40] Lauria F, Bocchia M, Marrotta G, Respadori D, Zinzani PL, Rondelli D. Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia is effective and reduces infectious complications. *Haematologica* 1999; 84: 22-5.
- [41] Robak T, Kasznicki M, Gora-Tybor J, *et al.* Randomized comparison of weekly administration and daily courses of cladribine in patients with hairy cell leukemia. Updated results. *Blood* 2004; 104 (suppl 1) 948a (abstract 3478).
- [42] Liliemark J, Albertioni F, Hassan M, Juliusson G. On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2-deoxyadenosine in humans: alternative routes of administration. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1514-8.
- [43] Juliusson G, Heldal D, Hippe E, *et al.* Subcutaneous injections of 2-Chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 989-95.
- [44] Robak T, Kasznicki M. Alkylating agents and nucleoside analogues in the treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 1015-27.

- [45] Betticher DC, Ratschiller D, Flsu Schmitz SF, *et al.* Reduced doses of subcutaneous cladribine induces identical response rates but decreased toxicity in pretreated chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 1998; 9: 721-6.
- [46] Piro LD, Carrera CJ, Beutler E, Carson DA. 2-Chlorodeoxyadenosine: an effective new agent for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1988; 72: 1069-73.
- [47] Saven A, Carrera C J, Carson D A, Beutler E, Piro L D. 2-chlorodeoxyadenosine treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1991; 5(suppl): 133-8.
- [48] Robak T, Błonski JZ, Kasznicki M, *et al.* Cladribine with or without prednisone in the treatment of previously treated and untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia: an updated results of the multicenter study of 378 patients. *Br J Haematol* 2000; 108: 357-68.
- [49] Tallman MS, Hakimian D, Zanzig C, *et al.* Cladribine in the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 983-8.
- [50] Juliusson G, Liliemark J. Long term survival following cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) therapy in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 1996; 7: 373-9.
- [51] Rondelli D, Lauria F, Zinzani PL, *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphoproliferative disorders. *Eur J Haematol* 1997; 58: 46-50.
- [52] Robak T, Błasińska-Morawiec M, Krykowski E, *et al.* Intermittent 2-hour intravenous infusion of 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment 110 patients with refractory or previously untreated Bcell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996; 22: 509-14.
- [53] Robak T, Błonski J, Kasznicki J, *et al.* The effect of subsequent therapies in patients with chronic lymphocytic leukemia previously treated with prednisone and either 2-CdA or chlorambucil. *Hematologica/Hematology J* 2005; 90: 998-1000.
- [54] Robak T, Błonski JZ, Kasznicki M. Does intensive treatment with high dose chlorambucil and prednisone as first line and cladribine as second line influence the survival of the patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 545-57.
- [55] Robak T. Therapy of chronic lymphocytic leukemia with purine analogs and monoclonal antibodies. *Transf Apher Science* 2005; 32: 33-44.
- [56] Saven A, Lemon RH, Kosty M, *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 570-4.
- [57] Juliusson G, Christiansen I, Hansen MM, *et al.* Oral cladribine as primary therapy for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2160-6.
- [58] Tallman MS, Wollins E, Jain V, *et al.* Leustatin in the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1997; 90(suppl 1): 578a (abstract).
- [59] Delannoy A, Martiat P, Gala JL, *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine (CdA) for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) *Leukemia* 1995; 9: 1130-5.
- [60] Robak T, Błonski JZ, Kasznicki M, *et al.* Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial *Blood* 2000; 96: 2723-9.
- [61] Cheson BD, Bennet JM, Rai KR, *et al.* Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: recommendation of the National Cancer Institute Sponsored Working Group. *Am J Haematol* 1988; 29: 152-63.
- [62] Karlson K, Stromberg N, Jonsson V. Cladribine (CdA), fludarabine (F) or high-dose intermittent chlorambucil (Chl) as first-line treatment of symptomatic chronic lymphocytic leukemia. First interim analysis of data from the international randomized phase III trial. *Blood* 2004; 104 (suppl 1): 945a (abstract 3470).
- [63] Robak T, Błonski JZ, Gora-Tybor J, *et al.* Cladribine with cyclophosphamide v.s. fludarabine with cyclophosphamide as first line treatment in chronic lymphocytic leukemia an early report of prospective randomized study (PALG CLL3). *Hematologica Hematology J* 2005; 90 (suppl 2): 143-4 (abstract 364).
- [64] Gora-Tybor J, Robak T. Synergistic action of 2-chlorodeoxyadenosine and cyclophosphamide on murine leukemias L1210 and P388. *Acta Haematol Pol* 1993; 24: 177-82.
- [65] Van Den Neste E, Bontemps F, Delacauw A, *et al.* Potentiation of antitumor effect of cyclophosphamide derivatives in B-chronic lymphocytic leukemia cells by 2-chloro-2'-deoxyadenosine. *Leukemia* 1999; 13: 918-25.
- [66] Van Den Neste E, Louviaux I, Michaux JL, *et al.* Phase I/II study of 2-chloro-2'-deoxyadenosine with cyclophosphamide in patients with pretreated B cell chronic lymphocytic leukemia and indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 2000; 14: 1136-42.

- [67] Montillo M, Tedeschi A, O'Brien S, *et al.* Phase II study of cladribine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 97: 114-20.
- [68] Robak T, Błonski JZ, Kasznicki M, *et al.* Cladribine combined with cyclophosphamide is highly effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology J* 2002; 3: 244-50.
- [69] Robak T, Gora-Tybor J, Lech-Mara.nda E, *et al.* Cladribine in combination with mitoxantrone and cyclophosphamide (CMC) in the treatment of heavily pre-treated patients with advanced indolent lymphoid malignancies. *Eur J Haematol* 2001; 66: 188-94.
- [70] Robak T, Błonski JZ, Kasznicki M, *et al.* Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone as front-line therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 1510-6.
- [71] Robak T, Błonski JZ, Gora-Tybor J, *et al.* Cladribine alone or in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide and mitoxantrone as first line treatment in chronic lymphocytic leukemia: an early report of prospective, randomized study. *Blood* 2004, 104: 100a (abstract 337).
- [72] Smolewski P, Szmigielska A, Cebula B, Sobczak A, Dar-zynkiewicz Z, Robak T. Proapoptotic effect of rituximab alone and in combination with purine nucleoside analogues in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells measured by fluorochrome labeled inhibitors of caspase (EIICA) assay. *Blood* 2002; 100 (sup11): 387a.
- [73] Robak T, Smolewski P, Urbanska-Ry.s H, Gora-Tybor J, Błonski JZ, Kasznicki M. Rituximab followed by cladribine in the treatment of heavily pretreated patients with indolent lymphoid malignancies. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 937-44.
- [74] Dimopoulos MA, Kantarjian H, Estey E, *et al.* Treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 195-8
- [75] Dimopoulos MA, Kantarjian H, Wela D, *et al.* Primary therapy of Waldenstrom's macroglobulinemia resistant to standard therapy with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2694-8.
- [76] Dimopoulos MA, Weber DN, Delasalle KB, Keating M, Alexanian R. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia resistant to standard therapy with 2-chlorodeoxyadenosine: identification of prognostic factors. *Ann Oncol* 1995; 6: 49-52.
- [77] Delannoy A, Van den Nesste E, Michaux JL, Bosly A, Ferrant A. Cladribine for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Br J Haematol* 1999; 104: 928-36.
- [78] Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Ratschiller D, *et al.* Cladribine (2-CdA) given as subcutaneous bolus injections is active in pre-treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *Br J Haematol* 1997; 99: 358-63.
- [79] Liu ES, Burian C, Miller HE, *et al.* Bolus administration of cladribine in the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol* 1998; 103: 690-5.
- [80] Hellmann A, Lewandowski K, Zaucha JM, Bieniaszewska M, Halaburda K., Robak T. Effect of a 2-hour infusion of 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of refractory or previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 1999; 63: 35-41.
- [81] Weber DM, Dimopoulos MA, Delasalle K, Rankin K, Gavino M, Alexanian R. 2-Chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:243-7
- [82] Dimopoulos M, Mertim G, Leblond A., Anagnostopoulos A, Alexanian R. How we treat Waldenstrom's macroglobulinemia. *Haematologica Hematology J* 2005; 90: 117-25.
- [83] Johnson SA, Oscier DG, Leblond V. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood Rev* 2002; 16: 175-84.
- [84] Kay AC, Saven A, Carrera CJ, *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1992; 10: 371-7.
- [85] Betticher DC, von Rohr A, Ratschiller D, *et al.* Fewer infections but maintained antitumor activity with lower dose versus standard dose cladribine in pretreated low grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 850-8.
- [86] Liliemark J, Porwit A, Juliusson G. Intermittent infusion of cladribine (CdA) in previously treated patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997; 25: 313-8.
- [87] Robak T, Gora-Tybor J, Krykowski E, *et al.* Activity of 2-chlorodeoxyadenosine (Cladribine) in 2-hour intravenous infusion in 94 previously treated patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997; 26: 99-105.
- [88] Tulpule A, Schiller G, Harvey-Buchman L, *et al.* Cladribine in the treatment of advanced relapsed or refractory low and intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998; 83: 370-6.

- [89] Ogura M, Morishima Y, Kobayashi Y, *et al.* Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of Japanese phase II study. *Int J Haematol* 2004; 80: 267-77.
- [90] Rummel MJ, Chow KU, Jager E, *et al.* Intermittent 2-hour infusion of cladribine as first-line therapy or in first relapse of progressive advanced low-grade and mantle cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 1999; 82: 957-64.
- [91] Kong LR, Huang CF, Hakimian D, *et al.* Long term follow-up and late complications of 2-chlorodeoxyadenosine in previously treated, advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1998; 82: 957-64.
- [92] Saven A, Emanuele S, Kosty M, Koziol J, Ellison D, Piro L. 2-chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995; 86: 1710-16.
- [93] Fridrik M, Jager G, Kienzer HR, *et al.* Efficacy and toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine (Cladribine) – 2h infusion for 5 days –as first-line treatment for advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1560-64.
- [94] Liliemark J, Martinsson U, Cavallin-Stahl E, *et al.* Cladribine for untreated or early low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1998; 30: 573-81.
- [95] Laurencet FM, Zulian GB, Guetty-Alberto M, *et al.* Cladribine with cyclophosphamide and prednisone in the management of lowgrade lymphoproliferative malignancies. *Br J Cancer* 1999; 79:1215-9.
- [96] Robak T, Gora-Tybor J, Urban.ska-Ry.s H, *et al.* Combination regimen of 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine), mitoxantrone and dexamethasone (CMD) in the treatment of refractory and recurrent low-grade non-Hodkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999; 32:359-68.
- [97] van den Neste E, Louviaux I, Michaux JL, *et al.* Phase I/II study of 2-chloro-2-deoxyadenosine with cyclophosphamide in patients with pretreated B cell chronic lymphocytic leukemia and indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 2000; 14: 1136-42.
- [98] Armitage JO, Tobinai K, Hoelzer D and Rummel MJ. Treatment of indolent non-Hodgins lymphoma with cladribine as single-agent therapy and in combination with mitoxantrone. *Int J Hematol* 2004; 79: 311-21.
- [99] Riccioni R, Caracciolo F, Galimberti S, Cecconi N, Petrini M. Low dose 2-CdA schedule activity in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol* 2002; 21: 163-8.
- [100] Rummel MJ, Chow KU, Karahas T, *et al.* Reduced –dose cladribine (2-CdA) plus mitoxantrone is effective in the treatment of mantle-cell and low-grade non-Hpdgkin's lymphoma. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1739-46.
- [101] Kalinka E, Wajs JJ, Su Aek K, *et al.* Randomized multicenter trial of cladribine alone (C) or in combination with cyclophosphamide (CC) and COP in previously untreated low-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma patients. The first interim analysis. *Blood* 2004; 104 (suppl 1) 903a (abstract 3305).
- [102] Tondini C, Balzarotti M, Rampinelli I, *et al.* Fludarabine and cladribine in relapsed/refractory low – grade non-Hodgkin's lymphoma: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 2000; 11: 231-3.
- [103] Kong LR., Samuelson E, Rosen ST. 2-chlorodeoxyadenosine in cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders. *Leuk. Lymphoma* 1997; 26: 89-97.
- [104] Bouwhuis SA, el-Azhary RA, McEvoy MT, *et al.* Treatment of late-stage Sezary syndrome with 2-chlorodeoxyadenosine. *Int. J. Dermatol* 2002; 41: 352-6.
- [105] Tobinai K, Uike N, Saburi Y, Chou T, *et al.* Cladribine/ATL Study Group, Japan. Phase II study of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol* 2003; 77: 512-7.
- [106] Santana VM, Hurwitz CA, Blakley RL, *et al.* Complete hematologic remissions induced by 2-chlorodeoxyadenosine in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 1994; 84: 1237-42.
- [107] Santana VM, Mirro Jr J, Kearns C, Schell MJ, Crom W. Blakley R.L. Chlorodeoxyadenosine produces a high rate of complete hematologic remission in relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1992; 10: 364-70.
- [108] Krance RA, Hurwitz CA, Head DR, *et al.* Experience with 2-chlorodeoxyadenosine in previously untreated children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2804-11.
- [109] Vahdat L, Wong E, Wile M, Rosenblum M, Foley KM, Warell Jr RP. Therapeutic and neurotoxic effects of 2-chlorodeoxyadenosine in adults with acute myeleoid leukemia. *Blood* 1994; 84: 3429-34.

- [110] Gordon MS, Young ML, Tallman MD, *et al.* Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), E5995. *Leuk Res* 2000; 24: 871-5.
- [111] Van den Neste E, Martiat P, Mineur P, *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine with or without daunorubicin in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 1998; 76: 19-23.
- [112] Gandhi V, Estey E, Keating MJ, Chucrallah A, Plunkett W. Chlorodeoxyadenosine and arabinosylcytosine in patients with acute myelogenous leukemia: pharmacokinetic, pharmacodynamic and molecular interactions. *Blood* 1996; 87: 256-64.
- [113] Kornblau SM, Gandhi V, Andreeff HM, *et al.* Clinical and laboratory studies of 2-chlorodeoxyadenosine + cytosine arabinoside for relapsed or refractory acute myelogenous leukemia in adults. *Leukemia* 1996; 10: 1563-9.
- [114] Crews KR, Gandhi V, Srivastava DK, *et al.* Interim comparison of a continuous infusion versus a short daily infusion of cytaracine given in combination with cladribine in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:4217-24.
- [115] Juliusson G, Liliemark J. 2-chlorodeoxyadenosine (CDA) with and without cytosine arabinoside (Ara-C) and idarubicin for acute myeloid and lymphoid leukemia - clinical and pharmacokinetic studies. *Br J Haematol* 1994; 87: 48a (Abstract).
- [116] Hołowiecki J, Grosicki S, Robak T, *et al.* Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter phase III study. *Leukemia* 2004; 18: 989-97.
- [117] Hołowiecki J, Grosicki S, Robak T, *et al.* Cladribine added to the standard AML treatment improves long-term outcome in high tumour burden and older than 40 years acute myeloid leukemia patients. Five-year follow-up of the DAC vs. DA study. *Haematologica Hematology J* 2005; 90 suppl 809a (Abstract).
- [118] Juliusson G, Hoglund M, Karlsson K, *et al.* Increased remissions from one course for intermediate-dose cytosine arabinoside and idarubicine in elderly acute myeloid leukemia when combined with cladribine. A randomized population based phase II study. *Br J Haematol* 2003; 123: 810-8.
- [119] Robak T, Wrzesnie.n-Ku.s A, Lech-Mara.nda E, Kowal M, Dmoszy.nska A. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 121-9.
- [120] Wrzesnie.n-Ku.s A, Robak T, Lech-Mara.nda E, *et al.* Polish Adult Leukemia Group. A multicenter, open, non-comparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia – a report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG) *Eur J Haematol* 2003; 71: 155-62.
- [121] Wrzesnie.n-Ku.s A, Robak T, Wierzbowska A, *et al.* A multicenter open, noncomparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and mitoxantrone as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia: a report of the Polish Adult Leukemia Group. *Ann Hematol* 2005; 84: 557-64.
- [122] Hafler DA, Weiner MS: a CNS and systemic autoimmune disease. *Immunol Today*, 1989; 10: 104-7.
- [123] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of the international survey. *Neurology* 1969; 46:907-11.
- [124] Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, *et al.* Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1085-96.
- [125] Hartung HP: Pathogenesis of inflammatory demyelination: implications for therapy. *Curr Opin Neurol*, 1995; 8: 191-9.
- [126] Selby R, Brandwein J, O'Connor P. Safety and tolerability of subcutaneous cladribine therapy in progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1998; 25:295-9.
- [127] Janiec K, Wajgt A, Kondera-Anasz Z. Effect of immunosuppressive cladribine treatment on serum leukocytes system in two-year clinical trial in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Med Sci Monitor* 2001; 7: 93-8.
- [128] Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, *et al.* Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 344: 9-13.
- [129] Beutler E, Sipe JC, Romine JS, *et al.* The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1716-20.
- [130] Rice GPA, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS. Clinical and MRI outcomes of multicenter controlled trial. *Neurology* 2000; 54:1145-55.



- [131] Filippi M, Rovaris M, Iannucci G, *et al.* Whole brain volume changes in patients with progressive MS treated with cladribine. *Neurology* 2000; 55: 1714-8.
- [132] Romine JS, Sipe JC, Koziol JA, *et al.* A double-blind, placebocontrolled, randomised trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111; 35-44.
- [133] Stelmasiak Z, Solski J, Nowicki J, *et al.* A pilot study of cladribine (2-chlorodeoxy-adenosine) in relapsing-relapsing multiple sclerosis. *Med Sci Monitor* 1998; 4: 4-8.
- [134] Seymour JF, Kurzrock R, Freireich EJ, Estey EH. 2-chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4+ lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1994; 83: 2906-11.
- [135] Raspadori D, Rondelli D, Birtolo S, *et al.* Long-lasting decrease of CD4+/CD45 RA+ T cells in HCL patients after 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) treatment. *Leukemia* 1999; 13:1254-7.
- [136] Lauria F, Rondelli D, Raspadori D, Benfenati D, Tura S. Rapid restoration of natural killer activity following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine in 22 patients with hairy cell leukemia. *Eur J Haematol* 1994; 52: 16-20.
- [137] Carrera CJ, Terai C, Lotz M, *et al.* Potent toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward human monocytes *in vitro* and *in vivo*. A novel approach to immunosuppressive therapy. *J Clin Invest* 1990; 86: 1480-8.
- [138] Carson DA, Piro LD, Wasson DB, Carrera CJ, Beutler E. Activity of 2-chloro-2'-deoxyadenosine in chronic lymphocytic leukemia, hairy cell leukemia and autoimmune hemolytic anemia. *Adv Exp Med Biol* 1989; 253A: 427-31.
- [139] Zaucha JM, Halaburda K, Ciepluch H, Hellmann A. 2-chlorodeoxyadenosine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia associated with autoimmune haemolysis. *Acta Haematol Pol* 1994; 25: 119-27.
- [140] Robak T, Błasińska-Morawiec M, Krykowski E, Hallmann A, Konopka L. Autoimmune haemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA). *Eur J Haematol* 1997; 58: 109-13.
- [141] Chasty RC, Myint H, Oscier DG, *et al.* Autoimmune haemolysis in patients with B-CLL treated with chlorodeoxyadenosine (CDA). *Leuk Lymphoma* 1998; 29: 391-98.
- [142] Fleiselman RA, Croy D. Acute onset of severe autoimmune hemolytic anemia after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1995; 48: 293.
- [143] Sallah S, Wan JY. Efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine in refractory factor VIII inhibitors in persons without hemophilia. *Blood* 2003; 101: 943-5.
- [144] Schirmer M, Mur E, Pfeiffer KP, Thaler J, Konwalinka G. The safety profile of low-dose cladribine in refractory rheumatoid arthritis. A pilot trial. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 376-9.
- [145] Davis JC Jr, Austin H 3rd, Boumpas D, *et al.* A pilot study of 2-chloro-2'-deoxyadenosine in the treatment of systemic lupus erythematosus – associated glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 35-43.
- [146] Kontogiannis V, Lanyon PC, Powell RJ. Cladribine in the treatment of systemic lupus erythematosus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 653.
- [147] Zinzani PL, Ricci P, Bendandi M, Tura S. 2-Chlorodeoxyadenosine in psoriasis treatment. *Ann Oncol* 1995; 6: 509-510.
- [148] Eibschitz B, Baird SM, Weisman MH, *et al.* Oral 2-chlorodeoxyadenosine in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1604-1609.
- [149] Ilyas W, Myers D, Mann R, Seraly MP. Remission of psoriasis after treatment with interferon-alpha and 2 chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 316-8.
- [150] Valencak J, Trantinger F, Fiebigger WCC, Raderer M. Complete remission of chronic plaque psoriasis and gastric marginal zone Bcell lymphoma of MALT type after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Hematol* 2002; 81: 662-5.

**21.07.2008, перевод аспиранта кафедры госпитальной терапии № 1 Пермской государственной медицинской академии Шумихина Александра Владимировича.**