

Е.В. ПОПОВА^{1,2}, к.м.н., С.Н. ШАРАНОВА¹, А.Н. БОЙКО^{1,2}, д.м.н., профессор

¹ Межкорпусное отделение рассеянного склероза на базе Городской клинической больницы №24 Департамента здравоохранения г. Москвы

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ПРОБЛЕМЫ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

За последние 20 лет появился целый ряд препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Однако единого алгоритма ведения пациенток фертильного возраста так и не выработано. С учетом появления новых препаратов с большей эффективностью, но в то же время и с большими рисками патологического воздействия на плод необходимо более детально представлять алгоритм ведения данной категории больных.

Ключевые слова: рассеянный склероз, фертильность

E.V. POPOVA^{1,2}, S.N. SHARANOVA¹, A.N. BOYKO^{1,2}

¹ Moscow inter-area branch of the Multiple Sclerosis (City Clinical Hospital №24)

² Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Rnrmu them. NI Pirogov

TREATMENT PROBLEMS OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS OF CHILDBEARING AGE

There was a whole series of drugs that change the course of multiple sclerosis over the past 20 years. However, a single algorithm of patients of childbearing age has yet been developed. There are new drugs more efficiently, but at the same time with high risk of pathological effects on the fetus, which requires more detail to provide algorithm of this category of patients.

Keywords: multiple sclerosis, fertility.

Рассеянный склероз (РС) – одно из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), развивающееся в молодом возрасте, в основе которого лежит целый ряд механизмов, приводящих к демиелинизации и нейродегенерации, что и способствует появлению неврологического дефицита у пациентов с последующей инвалидизацией. Согласно эпидемиологическим исследованиям, чаще заболевают женщины – соотношение мужчин к женщинам составляет примерно 1:2,5. Учитывая то, что РС дебютирует в фертильном возрасте, одной из актуальных проблем в настоящее время является возможность планирования семьи и ведение беременности у пациенток с РС.

Пациентки с РС при планировании семьи или уже в период беременности консультируются у акушеров-гинекологов и неврологов в отношении ведения беременности, родов, послеродового периода, возможных рисков обострений в период беременности, родов и послеродового периода. Однако и в настоящее время достаточно часто выясняется недостаточное информирование врачей о современном состоянии данного вопроса. Вероятно, это связано с тем, что отсутствует стандартизированный протокол ведения данной категории больных РС. Целью данной публикации и является обобщить современные данные о состоянии проблемы с учетом особенностей применяемой терапии.

ТЕЧЕНИЕ РС В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

К настоящему времени проведено достаточное количество исследований, подтверждающих, что в период беременности отмечается достоверное снижение частоты обострений с максимальным снижением в третьем триместре. Одним из первых и самым крупным таким

исследованием является PRIMS, которое стартовало в 1998 г. [1]. В ходе данной наблюдательной проспективной программы, проводившейся на территории Европы, были проанализированы данные 254 больных РС, у которых было зарегистрировано за период наблюдения 269 беременностей. Было выявлено, что действительно в период беременности вероятность развития обострения достоверно снижается, достигая самых минимальных значений к третьему триместру. Однако уже в первом триместре после родов отмечается увеличение частоты обострений, которая превышает уровень, регистрируемый до наступления беременности. Далее, в период с 6-го по 9-й мес. после родов отмечается затихание воспалительной активности и возвращение к исходным показателям, регистрируемым до беременности. Одним из важных выводов при анализе результатов, полученных в исследовании PRIMS, является то, что высокий уровень обострений до наступления беременности является плохим прогностическим фактором в отношении частоты обострений после родов.

Выявив такие особенности протекания заболевания в период беременности, следует ответить на вопрос, какие же иммунологические реакции происходят в организме беременной женщины, способствующие затиханию данного заболевания?

К настоящему времени полностью патогенез РС еще до конца не изучен и, учитывая то, что по ряду этических и юридических аспектов проведение исследований на беременных пациентках не представляется возможным, возникают определенные трудности в изучении данных механизмов. Но достоверно известно, что в организме беременной женщины происходит ряд иммунологических изменений, направленных на защиту плода от воздействия материнской иммунной системы с целью предотвращения отторжения плода. Так, например, при исследовании суб-

популяций Т-лимфоцитов установлено достоверное снижение числа Т-хелперов, Т-супрессоров при повышенном значении соотношения Т-супрессоры/Т-хелперы, а также В-клеточный ответ и продукция иммуноглобулинов тоже оказываются подавленными. Все это является своеобразной приспособительной реакцией в организме беременной женщины, направленной на сохранение плода.

ПРЕПАРАТЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ РС И БЕРЕМЕННОСТЬ

Начиная с середины 90-х гг. прошлого столетия в практику неврологов начали успешно внедряться препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), предназначенные для снижения частоты обострений и замедления инвалидизации пациентов. И конечно, возникает целый ряд вопросов: как правильно планировать и вести беременность у пациенток с РС, как правильно вести данных больных в послеродовом периоде с учетом ПИТРС?

К настоящему моменту времени самый большой опыт применения мы имеем в отношении препаратов бета-интерферона и глатирамера ацетата, которые применяются в виде инъекций подкожных и внутримышечных. При агрессивном течении заболевания и при неэффективности первой линии инъекционных препаратов ПИТРС применяются препараты натализумаб и финголимод. Однако недавно на территории РФ зарегистрированы еще препараты для патогенетической терапии, такие как терифлуномид, диметилфумарат и алемтузумаб. Учитывая такое разнообразие ПИТРС и отсутствие официального протокола ведения пациенток с РС фертильного возраста, закономерно, что возникают трудности в отношении определения тактики ведения данной категории больных. С одной стороны, мы должны минимизировать риски вероятного тератогенного воздействия на плод, но в тоже время мы должны заботиться и о самой пациентке, стремиться к минимальным рискам обострений заболевания.

В настоящее время ни один ПИТРС не одобрен для применения в период беременности. Данные о влиянии того или иного препарата мы получаем ретроспективно или из специально создаваемых регистров по беременности уже на пострегистрационном этапе внедрения препарата. Поэтому достаточно трудно сформулировать показания для применения того или иного ПИТРС в период беременности. Для облегчения работы с данной категорией больных можно использовать таблицу категории рисков при беременности, разработанную управлением по санитарному надзору продуктов и медикаментов США (FDA) (табл.).

Метилпреднизолон

Метилпреднизолон используется в период обострений в качестве внутривенных капельных инфузий для проведения пульс-терапии. В период беременности риски обострений достоверно ниже, однако случается регистрировать обострения и решать вопрос совместно с акушерами-гинекологами о возможности применения гормональной пульс-терапии. Метилпреднизолон классифицируется по категории С и, согласно данным производителя, в первом триместре беременности его следует назначать только после тщательного анализа пользы-риска. Исследования на животных показали более частое развитие нарушений внутриутробного развития на фоне длительного применения метилпреднизолона. Данных по применению у человека в период беременности к настоящему времени недостаточно. Но известно, что длительный прием высоких доз глюкокортикостероидов в период беременности может привести к развитию надпочечниковой недостаточности плода и так называемому «программированию» метаболических нарушений в последующем [3].

Бета-интерферон

Бета-интерферон достаточно успешно применяется для лечения больных РС уже больше 20 лет во всем мире и относится к первой линии инъекционной терапии РС. На фоне данной терапии отмечается уменьшение частоты обострений в среднем на 30% и замедление темпов прогрессирования инвалидизации у больных РС. Существуют формы для внутримышечного и подкожного введения. Бета-интерферон имеет высокий молекулярный вес, в связи с чем при нормально разви-

Таблица. Категория рисков при беременности согласно классификации FDA [2]

Категория	Описание	Препарат
A	Надлежащие исследования еще не выявили риска неблагоприятного воздействия на плод в первом триместре беременности, и нет данных о риске во втором и третьем последующих триместрах	
B	Исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, надлежащих исследований у беременных женщин не было	Глатирамера ацетат
C	Исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было, однако потенциальная польза, связанная с применением данного лекарства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на имеющийся риск	Бета-интерферон Натализумаб Финголимод Диметилфумарат Метилпреднизолон Алемтузумаб
D	Получены доказательства риска неблагоприятного действия средства на плод человека, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на риск	Митоксантрон
N	Данное лекарство еще не классифицировано FDA	
X	Выявлены нарушения развития плода или имеются доказательства риска отрицательного воздействия данного лекарственного средства на плод человека, и, таким образом, риски для плода от данного лекарства превышают возможную пользу для беременной женщины	Терифлуномид

вающейся беременности не проходит через плацентарный барьер [4]. Однако согласно классификации FDA данный препарат относится к категории С в связи с тем, что исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на плод, хотя и не выявлено тератогенного эффекта и нет адекватных исследований на беременных. На основании этого существуют рекомендации об отмене препарата за три месяца до наступления планируемой беременности. Но многие специалисты к настоящему времени рекомендуют отменять терапию препаратом бета-интерферон по факту наступления беременности, что является более приемлемым вариантом ведения данной категории больных [5].

Глатирамера ацетат

Данный препарат был зарегистрирован в 1996 г. для лечения больных ремиттирующим РС как инъекционный препарат первой линии. Глатирамера ацетат, как и бета-интерферон, снижает риски обострений примерно на 30% и замедляет прогрессирование неврологического дефицита. Согласно классификации рисков FDA относится к классу В и является самым безопасным в отношении применения во время беременности, хотя и не было проведено соответствующих исследований. Как и у бета-интерферона, молекула глатирамера ацетат обладает высоким молекулярным весом, в связи с чем не должна проходить через плацентарный барьер [6]. К настоящему времени описан ряд наблюдений по применению препарата глатирамера ацетат у беременных пациенток с РС, в ходе которых не было выявлено ни более высокого уровня спонтанных аборт, ни более частых врожденных аномалий плода по сравнению со здоровой популяцией [7]. Согласно официальным рекомендациям необходимо отменять препарат за 3 месяца до наступления беременности, но, так же как и в случае с бета-интерфероном, более целесообразно продолжать прием препарата до наступления беременности с отменой по факту регистрации.

Терифлуномид

На территории РФ в 2015 г. был зарегистрирован препарат терифлуномид для лечения больных ремиттирующим РС. Относится к первой линии ПИТРС. Является таблетированным препаратом, что достаточно удобно в применении при длительном использовании. Терифлуномид является активным метаболитом лефлуномида, который достаточно активно используется в лечении ревматологических заболеваний [8]. Механизм действия препарата опосредован через подавление активности дигидрооротатдигидрогеназы (ключевой митохондриальный фермент, необходимый для синтеза пиримидина), приводящее к блокировке пролиферации лимфоцитов [9]. Снижение частоты обострений отмечается в среднем на 30%. Согласно классификации рисков FDA относится к категории Х, т. к. хотя в исследованиях на животных и не выявлено влияния на фертильность, есть предположения о наличии возможной репродуктивной токсичности. В ходе клинических исследований были

зарегистрированы 83 беременности у пациенток с РС и 22 беременности у партнерш пациентов с РС, которые принимали терифлуномид. Среди беременных пациенток с РС было зафиксировано 29 индуцированных и 12 самопроизвольных аборт, а среди партнерш пациентов с РС – один индуцированный и 2 спонтанных аборт. Каких-либо врожденных пороков развития и отклонений в весе плода при рождении выявлено не было. Но тем не менее, согласно инструкции препарата, пациенткам с РС, планирующим беременность, необходимо отменять терапию препаратом терифлуномид и произвести процедуру ускоренного выведения препарата из организма до снижения концентрации препарата не более 0,02 мг/л (применяются препараты холестерамин или активированный уголь), т. к. препарат характеризуется долгим периодом полувыведения (от 8 мес. до 2 лет). С учетом того, что происходит достаточно быстрое выведение препарата из организма при проведении процедуры ускоренной элиминации, можно ожидать восстановление активности заболевания в период подготовки к беременности. В связи с этим, вероятно, необходимо обсуждение перевода пациентки на другой ПИТРС на период с момента отмены препарата терифлуномид и до наступления беременности.

Диметилфумарат

С ноября 2015 г. разрешен к применению на территории РФ препарат диметилфумарат для перорального применения, который относится к первой линии терапии. Препарат обладает иммуномодулирующим действием, которое реализуется через каскад реакций, приводящих к истощению внутриклеточного глутатиона, а также антиоксидантным и плейотропным действиям [10]. Согласно данным клинических исследований риски обострений на фоне данной терапии снижаются на 50%. По классификации FDA данному препарату присвоена группа риска С. Проведенные на животных исследования не выявили тератогенного эффекта. К настоящему времени опубликованы данные о 56 случаях беременности, зарегистрированных в ходе клинических исследований и 135 случаев беременностей на постмаркетинговом этапе [11, 12]. На постмаркетинговом этапе к настоящему времени известны только 28 исходов беременностей, остальные на момент написания данной публикации находятся под наблюдением: 10 нормальных родов, 13 спонтанных аборт и 5 случаев раннего прерывания беременности по желанию пациентки. Процентное соотношение количества рожденных живыми в группе пациенток, принимавших диметилфумарат в период клинического исследования, схоже с показателями группы пациенток, принимавших плацебо (64 и 65% соответственно). Несмотря на это, отмена препарата при планировании беременности должна происходить заблаговременно, хотя это и не указано в инструкции. Особое внимание необходимо обратить на то, что период полувыведения препарата составляет час, и уже через 24 ч в крови пациентов не оказывается ни диметилфумарата, ни его активного метаболита.

Финголимод

Финголимод относится к модуляторам сфингозин-1-фосфатных рецепторов, за счет чего и достигается эффективность в отношении выраженного снижения рисков обострений более чем на 50%. На территории РФ данный препарат зарегистрирован для перорального применения в 2010 г. как препарат второй линии ПИТРС (назначается при неэффективности первой линии). Согласно классификации FDA относится к категории С в связи с тем, что при исследовании у животных проявил свой тератогенный эффект. К настоящему времени опубликованы данные по исходам беременностей в ходе клинических исследований и на постмаркетинговом этапе применения препарата [13, 14]. Частота спонтанных аборт и врожденных аномалий развития плода была сопоставима в целом с данными по общей популяции здоровых женщин. Для сбора более детальной информации ведется международный регистр беременностей на препарате финголимод. Согласно инструкции препарат рекомендуется отменять за 2 месяца до наступления беременности и незамедлительно отменять при наступлении беременности. Однако заблаговременная отмена терапии препаратом повышает риски развития обострений. Существуют публикации, описывающие так называемый «ребанд-эффект» в плане обострений, который может регистрироваться начиная уже с 4-й недели после прекращения приема препарата финголимод [15]. В связи с этим всем становится очевидным, что данную категорию больных нельзя оставлять без лечения в период планирования беременности. Вероятно, необходимо обсуждать возможность перевода на другой препарат на период подготовки к беременности, отмена которого возможна по факту наступления беременности с минимальными рисками для плода.

Митоксантрон

Митоксантрон относится к группе препаратов цитостатического действия, в основе которого лежит повреждение механизмов синтеза ДНК и репаративных процессов, а также вызывает мутации. Зарегистрирован как препарат второй линии ПИТРС для применения при высокоактивном ремиттирующем РС и при вторично-прогрессирующем РС. Согласно классификации FDA относится к категории D. Необходимо проведение генетического консультирования, если в период использования митоксантрона наступила беременность [16]. В литературе описано 2 случая применения препарата на протяжении всей беременности: в одном случае у новорожденного была зарегистрирована низкая масса тела при рождении и врожденных аномалий не выявлено, а во втором случае зарегистрирована врожденная мальформация с расщелиной неба, микрогнатией и глоссоптозом, что объясняется действием митоксантрона [17, 18]. На основании столь высокой мутагенности данного препарата существуют рекомендации по проведению теста мочи на беременность у пациенток перед каждой инфузией митоксантрона, а при планировании беременности отменять не менее чем за 6 месяцев. Также следует отметить, что это касается и пациентов с РС мужского пола, которые планируют беремен-

ность своих партнерш – необходимо информировать пациентов с РС о возможности криоконсервации спермы перед началом терапии препаратом митоксантрон, а также отменять не менее чем за 6 месяцев до наступления беременности у партнерш. Это связано с тем, что данный препарат негативно сказывается на сперматогенезе.

Натализумаб

Натализумаб является гуманизированным моноклональным антителом к α4-интегрину, зарегистрированным на территории РС в 2010 г. Применяется в виде внутривенных капельных инфузий 1 раз в четыре недели. В основе механизма действия лежит изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера для иммунной системы. Препарат обладает достаточно высокой эффективностью в виде снижения частоты обострений до 70% и относится к препаратам второй линии ПИТРС. По классификации рисков FDA относится к категории С. Согласно современным данным, полученным в ходе лечения препаратом Натализумаб, зарегистрировано более 350 беременностей у пациенток с РС, у которых в течение предшествующих 90 дней до наступления беременности проводилась инфузия препарата [19, 20]. И только в 28 случаях была зарегистрирована какая-либо врожденная патология плода, что не превышает частоту встречаемости в здоровой популяции. Помимо этого, в настоящее время опубликовано около 40 случаев, когда и в период беременности применялось лечение препаратом натализумаб в связи с высокой активностью заболевания, проявляющегося в виде тяжелых обострений с грубым неврологическим дефицитом [21]. Каких-либо повышенных рисков врожденной патологии плода выявлено не было, но после родов в течение первого месяца отмечались гематологические отклонения у новорожденных (что может повышать риски инфекционных осложнений), которые нормализовались к концу первого месяца жизни. В настоящее время общепринятым считается, что отмена терапии должна быть не меньше чем за 1 месяц до наступления беременности, несмотря на то, что нет данных, подтверждающих негативное влияние препарата на плод [22]. Но при отмене препарата мы сталкиваемся с проблемой повышения рисков обострения, поэтому необходимо тщательным образом продумывать тактику ведения данных пациенток.

Алемтузумаб

Алемтузумаб является гуманизированным моноклональным антителом, направленным против гликопротеина CD52, экспрессируемым на поверхности Т- и В-лимфоцитов [23]. Препарат зарегистрирован на территории РФ в 2016 г. в виде внутривенных капельных инфузий. Обладает высокой эффективностью, снижая риски обострений более чем в 70% случаев. Согласно классификации FDA относится к категории С. Известно, что алемтузумаб проникает через плацентарный барьер. Исследования на животных показали, что при использовании в период беременности препарата алемтузумаб существенно возрастают риски внутриутробной гибели плода. В связи с этим пациенткам с РС, применяющим в

качестве патогенетического лечения препарат алемтузумаб, рекомендовано не планировать беременность в течение 4 месяцев после завершения курса терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение индивидуальной тактики ведения пациенток с РС фертильного возраста является достаточно актуальной проблемой. Для препаратов, которые используются длительное время, уже отработан алгоритм ведения при планировании беременности. Так, например, препараты глатирамера ацетат и бета-интерферон отменяются по факту наступления беременности, тем самым пациентки с РС не подвергаются повышению рисков обострений до наступления беременности.

В последние годы регистрируются новые препараты для лечения РС, которые обладают большей эффективностью, имеют более удобный путь введения, что, безусловно, влияет на повышение приверженности к терапии. Но с одной стороны, недостаточное количество наблюдений, а с другой – истинное возможное неблагоприятное влияние на плод заставляют заблаговременно отменять эффективную терапию у больных, планирующих беременность, тем самым повышая риски обострений. Для получения большего количества достоверной информации по воздействию того или иного препарата на течение

беременности и внутриутробное развитие плода необходимо более активно внедрять пострегистрационные регистры беременности, что будет способствовать разработке эффективного алгоритма ведения данной категории больных.

Помимо ведения больных РС фертильного возраста до наступления беременности и в период беременности, существует еще одна проблема, с которой сталкиваются практикующие неврологи, – в какие сроки необходимо восстанавливать терапию после родов. Учитывая накопленные данные, к настоящему моменту становится очевидным, что лечение должно быть восстановлено после родов в кратчайшие сроки, а именно уже в первый месяц после родов, т. к. конкретно в период с 1-го по 3-й мес. риски обострений возрастают и превышают уровень, который наблюдался до беременности [1]. Именно такая тактика будет способствовать снижению рисков обострений в послеродовом периоде, но для этого необходимо как можно доступнее объяснять пациенткам с РС и их родственникам цель раннего прекращения лактации, т. к. не каждая больная после родов стремится как можно раньше закончить лактацию и вернуться на длительную изнуряющую терапию. Таким образом, только адекватный индивидуальный подход в отношении каждой пациентки с РС, планирующей беременность, может способствовать успешной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Vukusic S. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of postpartum relapse. *Brain*, 2004, 127(6): 1353-1360.
- Addis A, Sharabi S and Bonati M. (). Risk Classification Systems for Drug Use During Pregnancy. *Drug Safety*, 2000, 23(3): 245-253.
- Ng P, Lam C, Lee C, Fok T, Chan I, Ma K and Wong E. Changes in serum leptin concentration after corticosteroid treatment in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 2007, 91(6): 684-690.
- Houtchens M and Kolb C. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *Journal of Neurology*, 2012, 260(5): 1202-1214.
- Ghezzi A, Annovazzi P, Portaccio E, Cesari E and Amato M. Current recommendations for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2013, 9(7): 683-692.
- Fox R, Miller D Phillips J, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser M, Vigiuetta V and Dawson K. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(12): 1087-1097.
- Fragoso Y. Glatiramer acetate to treat multiple sclerosis during pregnancy and lactation: a safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2014, 13(12): 1743-1748.
- Cassina M, Johnson D, Robinson L, Braddock S, Xu R, Jimenez J, Mirrasoul N, Salas E, Luo Y, Jones K and Chambers C. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide before or during pregnancy. *Arthritis & Rheumatism*, 2012, 64(7): 2085-2094.
- Warnke C, Stüve O and Kieseier B. Teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2013, 115: S90-S94.
- Litjens N, Burggraaf J, van Strijen E, van Gulpen C, Mattie H, Schoemaker R, van Dissel J, Thio H and Nibbering P. Pharmacokinetics of oral fumarates in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 58(4): 429-432.
- Fox R, Miller D, Phillips J et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367(12): 1087-1097. doi:10.1056/nejmoa1206328.
- Gold R, Phillips J, Havrdova E, Bar-Or A, Kappos L, Kim N, Thullen T, Valencia P, Oliva L, Novas M, Li J, Sweetser M, Kurukulasuriya N, Vigiuetta V and Fox R. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurology and Therapy*, 2015, 4(2): 93-104.
- Geissbühler Y, Butzkuven H, Hernandez-Diaz S, Koren G, MacDonald T, Tilson H, Starzyk K, Plana E, Cremer M von Rosenstiel P and Hellwig K. Multinational Gilenya (Fingolimod) Pregnancy Exposure Registry in Multiple Sclerosis: Study Design (P06.189). *Neurology*, 2012, 78(Meeting Abstracts 1): P06.189-P06.189.
- Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen J, Kappos L and Collins W. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, 2014, 82(8): 674-680.
- Alroughani R, Alroughani R, Almulla A, Lamdhade S and Thussu A. (). Severe reactivation of multiple sclerosis after discontinuation of fingolimod: An IRIS-associated phenomenon. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2014, 3(6): 748.
- Hartung H, Gonssette R, König N, Kwiciński H, Guseo A, Morrissey S, Krapf H and Zwingers T. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet*, 2002, 360(9350): 2018-2025.
- De Santis M, Straface G, Cavaliere A, Rosati P, Batocchi A and Caruso A. The first case of mitoxantrone exposure in early pregnancy. *NeuroToxicology*, 2007, 28(3): 696-697.
- Hellwig K, Schimrigk S, Chan A, Epplen J and Gold R. (). A newborn with Pierre Robin sequence after preconceptual mitoxantrone exposure of a female with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 2011, 307(1-2): 164-165.
- Schneider H, Weber C, Hellwig K, Schrotten H and Tenenbaum T. Natalizumab treatment during pregnancy – effects on the neonatal immune system. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2012, 127(1): e1-e4.
- Taylor L, Varghese S, Hogge G, Bloomgren G, Cristiano L, Bozic C, Kooijmans M and Quinn G. Mo1050 Natalizumab use in Patients With Crohn's Disease and Relapsing Multiple Sclerosis: Updated Utilization and Safety Results From the Touch(r) Prescribing Program, the Pregnancy Registry, and the INFORM and TYGRIS Studies. *Gastroenterology*, 2012, 142(5): 581-588.
- Fagius J and Burman J. (). Normal outcome of pregnancy with ongoing treatment with natalizumab. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2014, 129(6): 27-29.
- Coyle P. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2016, 9(3): 198-210.
- Cohen J, Coles A, Arnold D, Confavreux C, Fox E, Hartung H, Havrdova E, Selmaj K, Weiner H, Fisher E, Brinar V, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik B, Lake S, Margolin D, Panzara M and Compston D. (). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 2012, 380(9856): 1819-1828.

Для пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза

ТЕКФИДЕРА – РЕШЕНИЕ НОВОГО УРОВНЯ

- Снижение среднегодовой частоты обострений **на 53%** по сравнению с плацебо*
- Снижение риска прогрессирования инвалидизации **на 38%** по сравнению с плацебо*

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ТЕКФИДЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003258 **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Текфидера **ХИМИЧЕСКОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** диметилфумарат
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы кишечнорастворимые **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА** Другие средства для лечения нарушений со стороны нервной системы **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Текфидера показана для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ** Повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** У пациентов: • с исходно низким общим количеством лимфоцитов крови ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$); • с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина $<30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) или печени (класс C по шкале Чайлд-Пью) (отсутствие клинических данных); • с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в стадии выраженного обострения; • при одновременном применении противоопухолевых и иммуносупрессивных препаратов. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** Беременность Препарат Текфидера можно назначать во время беременности только в случае крайней необходимости, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Грудное вскармливание Неизвестно, проникает ли диметилфумарат или его метаболиты в грудное молоко человека, поэтому нельзя исключить риск для новорожденных детей и младенцев. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Для приема внутрь.** Начальная доза составляет 120 мг 2 раза в день. Через 7 дней дозу рекомендуется увеличить до 240 мг 2 раза в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** У пациентов, получавших лечение препаратом Текфидера, наиболее часто ($\geq 10\%$ пациентов) отмечались такие нежелательные лекарственные реакции (НЛР), как «приливы» крови и НЛР со стороны ЖКТ (в том числе, диарея, тошнота, боль в животе, боль в верхней части живота). Ниже перечислены нежелательные явления, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением Текфидеры: гастронтерит, лейкопения, лимфопения, гиперчувствительность, ощущение жжения, «приливы» крови, ощущение жара, сопровождающееся учащенным сердцебиением, диарея, тошнота, боль в верхних отделах живота, боль в животе, рвота, диспепсия, гастрит, желудочно-кишечное расстройство, зуд, сыпь, эритема, протеинурия, ощущение жара, кетонурия, альбуминурия, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лейкопения. **ПЕРЕДОЗИРОВКА** О случаях передозировки препарата Текфидера не сообщалось. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Лабораторные показатели Применение препарата Текфидера может сопровождаться снижением общего количества лимфоцитов в крови. До начала лечения следует оценить результаты развернутого клинического анализа крови пациента (включая подсчет числа лимфоцитов, давностью не более 6 мес). Повторную оценку анализа крови (включая подсчет числа лимфоцитов) рекомендуется провести через 6 месяцев, а затем регулярно проводить исследование крови каждые 6-12 месяцев с учетом клинических показаний. Необходимо рассмотреть целесообразность перерыва в приеме препарата Текфидера у пациентов со снижением числа лимфоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, сохраняющимся на протяжении 6 месяцев. Подсчет числа лимфоцитов следует осуществлять регулярно до нормализации показателя. **Инфекции** Частота инфекционных заболеваний, в том числе тяжелого течения, была сопоставима у пациентов, принимавших препарат Текфидера и плацебо, соответственно, 60 % или 58 %, и 2 % или 2 %. При развитии у пациента тяжелой инфекции следует рассмотреть необходимость перерыва в лечении препаратом Текфидера. Для решения вопроса о возобновлении лечения следует оценить соотношение пользы и риска для пациента. Пациенты, получающие препарат Текфидера, обязаны информировать врача о возникновении симптомов любой возможной инфекции. Пациентам с тяжелым течением инфекционного заболевания не следует применять препарат Текфидера до их излечения. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ** Влияние на способность управления транспортными средствами и другими механизмами не изучено. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ** При температуре не выше 30 °C в защищенном от света месте. Хранить в производственной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ** Капсулы 120 мг: 4 года. Капсулы 240 мг: 3 года. Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА** По рецепту. **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ** Биоген Айдек Лимитед, Великобритания Biogen Idec Limited, Innovation House, 70 Norden Road, Maidenhead, Berkshire SL6 4AY, UK **НАПРАВЬТЕ СВОИ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО АДРЕСУ:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2 **КОНТАКТНЫЕ ТЕЛЕФОНЫ:** Тел.: (495) 755-83-57 Факс: 2 495) 755-83-58

Ссылки на литературу:

* Gold R et al. N Engl J Med. 2012;367:1098-1107

(оценивалось снижение риска 3-месячного устойчивого прогрессирования функциональных нарушений по шкале EDSS по сравнению с плацебо)

PHRU/TEC/0416/0002 Реклама.

 **Текфидера**
(диметилфумарат)

Первый выбор в первой линии