

Н.Ю. ЛАЩ, к.м.н., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Москва

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ПРИ ТЕРАПИИ ТЕРИФЛУНОМИДОМ

У ПАЦИЕНТОВ С РЕМИТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

В настоящее время на фармацевтическом рынке появляются новые иммуномодулирующие препараты для терапии рассеянного склероза. В РФ для пациентов с ремитирующим РС недавно был одобрен новый таблетированный препарат первой линии – терифлуноמיד 14 мг. В длительных клинических исследованиях была показана хорошая переносимость, эффективность и относительная безопасность препарата. В данной статье рассматривается алгоритм ведения пациентов с РС для снижения рисков развития нежелательных явлений, связанных с терапией терифлуноמידом.

Ключевые слова:

рассеянный склероз
препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
терифлуноמיד

Рассеянный склероз (РС) остается одной из актуальных проблем современной неврологии. Заболевание достаточно распространено и встречается в большинстве популяций. На фоне стойкой мировой тенденции к увеличению числа заболевших лиц, преимущественно молодого трудоспособного возраста, особое значение имеет совершенствование терапии и внедрение новых эффективных препаратов, изменяющих течение РС. В настоящее время разрешен новый препарат для лечения пациентов с рецидивирующе-ремитирующей формой РС – терифлуноמיד (ТФ, торговое название – Абаджи®). Препарат зарегистрирован с 2012 г. в США, с 2013 г. в странах Европейского союза, Австралии, Аргентине, Чили, Канаде, Мексике, Южной Корее и Израиле. В Российской Федерации препарат одобрен в качестве монотерапии РС как препарат первой линии с июля 2014 г. [1]. Выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 14 мг для перорального приема 1 раз в день.

Механизм действия ТФ при РС ученые продолжают изучать, однако достоверно известно, что препарат ингибирует фермент дигидрооротат-дегидрогеназу (ДГОДГ) и блокирует синтез пиримидина в активированных клетках, поэтому оказывает цитостатическое и противовоспалительное действие [2]. ТФ действует только на активированные, быстро делящиеся клетки и не действует на медленно делящиеся клетки кроветворной системы, благодаря чему не страдает защитный иммунитет [3].

ТФ подавляет также продукцию NO-синтетазы, Th1-цитокинов, активность тирозинкиназы, но стимулирует активность Th2-цитокинов. Биодоступность ТФ составляет почти 100%, при этом максимальная плазменная концентрация достигается через 1–2 ч после его перорального приема. Фармакокинетические свойства препарата не зависят ни от приема пищи, ни от демографических параметров пациента (пола и возраста) [4]. ТФ в основном полностью (> 99%) связывается с белками плазмы (большая часть с альбумином), выводится в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт (37,5%) и с мочой (22,6%), практически не проникает через гематоэнцефалический барьер [3]. Период полувыведения препарата составляет 10–12 дней.

Терифлуноמיד ингибирует фермент дигидрооротат-дегидрогеназу и блокирует синтез пиримидина в активированных клетках, поэтому оказывает цитостатическое и противовоспалительное действие

К настоящему времени проведены исследования II и III фазы, которые показали хорошую переносимость, эффективность и относительную безопасность ТФ. В международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (TEMSO, TOWER) показано, что применение ТФ в дозе 14 мг однократно привело к достоверному снижению частоты обострений более 30% ($p < 0,001$), также подтверждено достоверное замедление прогрессирования ($p = 0,03$). Эти данные подтверждены клинически и МРТ-исследованием [5, 6].

На фоне терапии ТФ проводилась оценка нежелательных явлений. Наиболее часто встречались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, повышение уровня печеночных ферментов). Повышение

аланинтрансферазы (АЛТ) выше верхней границы нормы чаще отмечалось во время приема ТФ (57,3% – 14 мг) по сравнению с плацебо (35,9%). Однако частота увеличения АЛТ в 3 раза от верхней границы нормы достоверно не отличалась в группах ТФ и плацебо (6,3 и 6,7% соответственно) [4]. Кроме того, повышение АЛТ не сопровождалось изменением уровня билирубина выше нормы и часто не требовало дополнительной терапии. Также на фоне терапии ТФ были отмечены назофарингиты, уменьшение густоты волос, артралгии, незначительное повышение уровня артериального давления (в среднем систолическое АД – на 2,8 мм рт. ст. и диастолическое АД – на 1,3 мм рт. ст.) и периферическая нейропатия. Жалобы на истончение и выпадение волос отмечались в клинических исследованиях в группе ТФ 14 мг в 15,2%, и в меньшей степени в группе плацебо (4,3%). У пациентов, прекративших терапию (таких было менее 1%), наблюдалось восстановление роста волос. У части пациентов, продолживших участие в проектах, рост волос восстановился самостоятельно через 3–6 мес. [7]. Достоверно значимых различий между группами плацебо и получавших ТФ в количестве серьезных нежелательных явлений и в появлении злокачественных новообразований выявлено не было.

Учитывая выше приведенные данные, перед началом лечения необходимо информировать пациента о преимуществах терапии и возможных рисках. А перед назначением обязательно выполнить следующие обследования:

- Сбор анамнеза основного заболевания (с учетом типа течения РС и предшествующей иммуномодулирующей терапии)
- Сбор анамнеза сопутствующей патологии и перенесенных заболеваний, особое внимание обратить на аллергический анамнез, заболевания печени, эндокринологические заболевания, уровень АД, наличие периферических нейропатий
- Сделать развернутый клинический анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы – до начала лечения гематологические показатели должны быть в норме
- Выполнить биохимический анализ крови (показатели почечной функции: креатинин, мочевины и показатели печеночной функции: АЛТ, аспартаттрансферазы (АСТ), гамма-глутаматтрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин, а также общий белок)
- Серологические исследования крови на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С, кардиолипидный тест
- Для всех пациенток репродуктивного возраста сывороточный тест на беременность в течение 4 нед. до планируемой первой дозы (и мочевого тест в день первой дозы)
- Рентгенографию органов грудной клетки или флюорографию для исключения активной или латентной инфекции, в том числе для исключения туберкулеза (результаты обследований действительны в течение года). При необходимости консультация пульмонолога (или фтизиатра).

Не следует назначать препарат в следующих случаях:

1. Повышенная чувствительность к ТФ или другим компонентам препарата

2. Беременность или кормление грудью
3. Наличие острого инфекционного или обострение хронического заболевания, включая туберкулез, вирусные гепатиты, СПИД
4. Снижение иммунитета (в связи с заболеванием или применением иммунодепрессантов, которые привели к развитию клинически значимым анемии, лейкопении, нейтропении или тромбоцитопении)
5. Почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин)
6. Печеночная недостаточность средней или тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд – Пью)
7. Тяжелая гипопропротеинемия
8. Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция
9. Возраст до 18 лет (до 10 лет не назначается ТФ, в возрасте с 10 до 18 лет безопасность и эффективность не установлена) и после 65 лет.

Терифлуноид действует только на активированные, быстро делящиеся клетки и не действует на медленно делящиеся клетки кроветворной системы, благодаря чему не страдает защитный иммунитет

На протяжении всего периода лечения необходимо проводить мониторинг состояния пациента с учетом эффективности и безопасности данной терапии:

- Контроль артериального давления, при необходимости консультация кардиолога и назначение антигипертензивной терапии
- Выявление жалоб и симптомов острой инфекции или обострение хронической инфекции, о чем пациенту необходимо незамедлительно сообщить лечащему врачу; особое внимание таким симптомам, как кашель, одышка, хрипы в легких
- Выявление жалоб и признаков заболевания печени (боль в брюшной области, тошнота, рвота, утомляемость, желтушность кожных покровов, изменение цвета мочи – потемнение), о чем пациент должен также сообщить лечащему врачу и пройти незапланированное обследование органов брюшной полости (УЗИ, при необходимости КТ и биохимический анализ крови)
- Периодическое исследование гематологических показателей крови (желательно 1 раз в 3 мес., при необходимости чаще, или консультация гематолога)
- После получения первой дозы в течение первых 6 мес. контроль показателей печеночной функции каждые 2 нед., затем 1 раз в 8 нед. При увеличении показателей в 2 раза выше верхней границы нормы мониторинг следует проводить еженедельно до нормализации или снижения АЛТ и АСТ. При увеличении показателей выше верхней границы нормы более чем в 3 раза лечение ТФ следует прекратить и направить к гепатологу для обследования. После нормализации функции печени возможно рассмотреть вопрос о продолжении терапии

■ Осмотр кожных покровов 1 раз в 6 мес. или при появлении жалоб пациента (настороженность по поводу развития язвенного стоматита, генерализованной сыпи по типу синдрома Стивенса – Джонсона или синдрома Лайелла или желтухи)

■ При развитии подтвержденной периферической нейропатии следует направить пациента на электронейромиографию и по результатам этого рассмотреть возможность продолжения или необходимость прекращения приема терифлуномида.

Вакцинация живыми, в том числе аттенуированными вакцинами.

Во время лечения ТФ применения живых ослабленных вакцин следует избегать в связи с риском развития инфекций.

Беременность.

В исследованиях на животных был показан тератогенный и эмбриолетальный эффект. В связи с этим по классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США препарату была присвоена категория X (препарат противопоказан при беременности). Тем не менее на фоне лечения ТФ зарегистрировано 70 случаев беременности, 13 – у пациенток на фоне плацебо и интерферона бета-1а. У 26 пациентов родились здоровые новорожденные без каких-либо структурных или функциональных аномалий; у 29 и 13 пациенток – медицинское либо самопроизвольное прерывание беременности соответственно; 1 беременность продолжается, исход еще одной не известен [8]. Процент пациенток, у которых наблюдалось самопроизвольное прерывание беременности (19%), не превышает таковой в общей популяции больных с РС [9]. Кроме того, известно о 16 исходах беременности у партнерш пациентов, получающих терапию ТФ, – 12 здоровых новорожденных, 1 случай самопроизвольного прерывания и 2 беременности продолжают в настоящее время [8]. На моделях животных (*in vitro* и *in vivo*) не получены данные влияния ТФ на ДНК в сперматозоидах [10]. В случае развития беременности рекомендуется активное форсированное выведение препарата с использованием колестерамина. Кроме того, женщины, желающие забеременеть, должны прекратить прием терифлуномида и тоже пройти процедуру ускоренной элиминации препарата до достижения его уровня ниже 0,02 мг/л, при котором риск для плода отсутствует. Не рекомендуется использовать ТФ кормящими женщинами, т. к. экспериментально установлено проникновение ТФ в грудное молоко. Поэтому во время курса лечения ТФ запрещается беременность и рекомендовано обязательно применение двойного метода контрацепции. В случае подозрения на беременность или задержку менструации нужно незамедлительно выполнить тест на беременность (в моче и/или сывороточный тест) и обратиться к лечащему врачу для уточнения возможности продолжения или прекращения терапии ТФ с проведением процедуры ускоренной элиминации.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Лечение ТФ длительное, поэтому необходимо лечащему врачу учитывать взаимовлияние лекарственных препаратов и обязательно предупредить об этом пациента. Любая дополнительная сопутствующая терапия, назначаемая пациенту, должна учитывать механизм действия ТФ. ТФ является ингибитором цитохрома P450 (CYP)2C8 *in vivo*, в незначительной степени индуцирует активность CYP1A2 (например, теофиллин, тизанидин). При совместном применении ТФ и варфарина отмечалось снижение пикового значения международного нормализованного отношения на 25% по сравнению с монотерапией варфарином. ТФ ингибирует активность белка переносчика органических анионов 3-го типа (OAT3), поэтому с осторожностью следует применять например, бензилпенициллин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин и т. д., которые являются субстратами OAT3. Применение рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, зверобоя может привести к снижению эффективности ТФ.

Во время курса лечения терифлуномидом запрещается беременность и рекомендовано обязательно применение двойного метода контрацепции

Совместный прием с антинеопластическими или иммуносупрессивными препаратами, используемыми для лечения РС, не изучался. Одновременное назначение ТФ и лефлуномида не рекомендовано. Совместное назначение с интерфероном бета или глатирамера ацетатом не выявило новых проблем с безопасностью, но отмечено большее число нежелательных реакций, чем на фоне монотерапии. В литературе встречаются данные о переводе пациентов на ТФ с терапии натализумабом и финголимодом, однако наблюдений пока недостаточно. Поэтому рекомендуется учитывать период полувыведения препаратов и возможность суммирования некоторых побочных явлений [1].

Передозировка ТФ. Информации по передозировке или интоксикации ТФ у человека нет. В случае существенной передозировки или токсичности рекомендуется процедура ускоренного выведения.

Процедура ускоренного выведения терифлуномида. При необходимости ТФ может быть практически полностью выведен из циркуляции с помощью процедуры ускоренной элиминации посредством любой из описанных ниже процедур, приводящих к снижению более чем на 98% уровня концентрации ТФ в плазме [11]:

■ пероральный прием колестирамина в дозировке 8 г 3 раза в день в течение 11 дней. При плохой переносимости дозу колестирамина можно уменьшить до 4 г 3 раза в день;

■ пероральный прием активированного угля 50 г порошка дважды в день (каждые 12 ч) в течение 11 дней.

Процедура ускоренного выведения может быть использована в любое время после прекращения приема ТФ.

Таким образом, новые иммуномодулирующие препараты для РС, являясь более сильными и специфичными по механизму действия, побуждают врача уделять особое внимание вопросам обследования пациентов до назна-

чения терапии, проводить регулярный мониторинг состояния пациентов во время терапии, а также учитывать риски при изменении лечения, что значительно снижает возможность развития нежелательных явлений и повышает приверженность пациентов к длительному иммуномодулирующему лечению РС.



ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Абаджио. 2014.
2. Бойко АН. Патогенетическое лечение рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы. В кн. «Аутоиммунные заболевания в неврологии». Клиническое руководство под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко, С.С. Никитина, Н.Н. Спирина и А.В. Переседовой. РООИ «Здоровье человека», М., 2014, том 1, с. 285-344.
3. Limsakin T, Menguy-Vacheron F. Pharmacokinetics of oral teriflunomide, a novel oral disease modifying agent under investigation for the treatment of MS. Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Neurology (ANN) 2010.
4. O'Connor PW, Li D, Freedman MS et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006. 66(6): 894-90
5. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011. 365: 1293-303.
6. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar. 13(3): 247-56.
7. Freedman M, Wolinsky J, Comi G et al. Safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon beta. Presented at: 8th World Congress on Controversies in Neurology 2014. Berlin, Germany.
8. Kieseier B, Benamor M, Truffinet P. Pregnancy outcomes for female patients and partners of male patients in the teriflunomide clinical development program. 2014 Joint ACTRIMS –ECTRIMS Meeting, September 10-13, 2014, Boston, MA, USA.
9. Kieseier B, Struve O, Benamor M et al. Updated pregnancy outcomes from teriflunomide clinical development programme: retrospective analysis of the teriflunomide clinical trial database. *Mult Scler*. 2013. 19: 74, (P541).
10. Davenport L, Czich A, Turpault S. Teriflunomide: no effects on sperm DNA. *Mult Scler*. 2013. 19: 559 (P1187).
11. Limsakin T, Menguy-Vacheron F. Pharmacokinetics of oral teriflunomide, a novel oral disease-modifying agent under investigation for the treatment of MS. Presented at the Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN). April 15, 2010. Toronto.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru