

Терифлуноמיד в лечении ремиттирующего рассеянного склероза

Л.Ш. Аскарлова, к.м.н.; О.В. Трифонова, к.м.н.; М.Н. Захарова, д.м.н., профессор
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Резюме. Терифлуноמיד — новый таблетированный препарат для лечения рецидивирующего рассеянного склероза (РС), доказавший свою эффективность и высокий профиль безопасности в многоцентровых международных исследованиях. Терифлуноמיד снижает риск развития обострений, появления новых очагов при МРТ и прогрессирование инвалидности. В статье рассмотрены механизмы действия препарата, спектр побочных эффектов и план управления рисками при его назначении.

Ключевые слова: терифлуноמיד, рассеянный склероз, пероральная терапия.

Для цитирования: Аскарлова Л.Ш., Трифонова О.В., Захарова М.Н. Терифлуноמיד в лечении ремиттирующего рассеянного склероза. *Medica Mente*, 2018; DOI: 10.25697/MM.2018.01.08.

Teriflunomide in treatment of relapsing remitting multiple sclerosis

L.Sh. Askarova, O.V. Trifonova, M.N. Zakharova
Research Center of Neurology, Moscow

Summary. Teriflunomide is a novel oral drug for relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), which has demonstrated its efficacy and high safety profile in multicenter international studies. Teriflunomide reduced the risk of a relapse, new MRI lesion and disability progression. This article describes the mechanisms of teriflunimide action, side effects and risk management plan.

Key words: teriflunomide, multiple sclerosis, oral therapy.

For citation: Askarova L.Sh., Trifonova O.V., Zakharova M.N. Teriflunomide in treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Medica Mente*, 2018; DOI: 10.25697/MM.2018.01.08.

В последние годы значительным этапом в изучении рассеянного склероза (РС) стало создание таблетированных форм лекарственных препаратов для лечения заболевания, ведь длительное время существовали только инъекционные. Применение вышеназванных лекарственных форм существенно расширяет терапевтические возможности практикующих врачей, значительно повышает приверженность пациентов к лечению и улучшает качество их жизни. Это, в свою очередь, требует от практического врача индивидуального подхода к больному, знания всего спектра препаратов, владения планами управления рисками при назначении того или иного лекарственного средства (ЛС), умения переключать пациента с одного препарата на другой в случае неэффективности терапии и повышает его врачебную ответственность.

К таблетированным препаратам первой линии, изменяющим течение РС, относятся: лаквинимод, терифлуноמיד, диметилфумарат.

Остановимся подробнее на препарате терифлуноמיד, который впервые был одобрен в 2012 г. в США для лечения пациентов с РС. В 2013 г. его зарегистрировали уже в Европейском Союзе, странах Северной и Южной Америки, Израиле и т.д. В Российской Федерации в качестве средства монотерапии пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (PPPC) он был зарегистрирован в 2014 г.

Терифлуноמיד является одним из активных метаболитов лефлуномида, препарата, лицензированного для лечения активного ревматоидного артрита (РА) с 1998 г. Обширный клинический опыт применения лефлуномида (>2,58 млн пациентов в год) позволяет судить о его достаточной безопасности.

Эффективность и безопасность терифлуномида (Абаджио) была доказана в одной из самых больших программ клинических исследований по РС, в которую было включено более 2700 пациентов, в том числе и из 14 российских центров в Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Ростове-на-Дону и других городах (проекты TEMSO и TOPIC). Всего в этих исследованиях из российских центров приняли участие 152 пациента [6]. В двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях фазы III (TEMSO и TOWER) доказано, что терифлуноמיד в дозе 14 мг достоверно снижает риск подтвержденного прогрессирования инвалидизации за 12 недель по сравнению с плацебо, а в дозе 7 мг и 14 мг достоверно снижает и частоту обострений по сравнению с плацебо, а также влияет на параметры МРТ в виде уменьшения количества очагов, накапливающих контрастное вещество, и их общего объема [3]. Прямое сравнительное исследование доказало сходную клиническую эффективность терифлуномида в дозе 14 мг и высокодозного ИНФ бета-1а для подож-

ного введения. Однако доля пациентов, прекративших лечение, была значительно ниже в группе терифлуномида по сравнению с группой ИФН бета-1а, что еще раз подтверждает лучшую приверженность пациентов к таблетированным формам [5] (рисунок 1).

Точный механизм действия терифлуномида продолжает изучаться. Терапевтический эффект препарата связан со снижением числа активированных Т- и В-лимфоцитов, проникающих за пределы гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), что, соответственно, приводит к уменьшению ассоциированного с РС воспалительного процесса в ЦНС. Этот эффект достигается за счет селективного ингибирования терифлунонимидом дигидрооротатдегидрогеназы (ДГОДГ) — ключевого митохондриального фермента синтеза пиримидина в активированных, быстро делящихся Т- и В-лимфоцитах. Цитостатические эффекты терифлуномида распространяются только на клетки, использующие ДГОДГ для синтеза пиримидина, и не затрагивают медленно делящиеся клетки кроветворной системы, которые имеют альтернативные пути синтеза пиримидина. Таким образом, число «покоящихся» лимфоцитов не снижается, что обеспечивает сохранность иммунокомпетентности организма в отношении инфекционных и прочих патогенов [1, 2] (рисунок 2А, Б).

Биодоступность терифлуномида составляет почти 100%, при этом его максимальная концентрация в крови достигается через 1–2 часа после приема. Фармакологические свойства препарата не зависят от приема пищи, пола и возраста [7]. Согласно инструкции, терифлунонимид показан для лечения взрослых пациентов с РППС [8]. Рекомендованная доза — 14 мг 1 раз в день перорально независимо от приема пищи.

Перед началом терапии терифлунонимидом необходимо провести комплексное обследование пациента, включающее:

- тщательный сбор анамнеза основного и сопутствующих заболеваний;
- анализ крови на маркеры гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), реакцию Вассермана (RW);
- рентгенографию органов грудной клетки (Р-ОГК);
- квантифероновый тест или диаскинтест;
- общий анализ крови (ОАК);
- общий анализ мочи (ОАМ);

- биохимический анализ крови (БАК) (с обязательным определением аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина);
- контроль артериального давления (АД).

В клинических исследованиях показана хорошая переносимость препарата. Даже такие наиболее часто встречаемые нежелательные явления на фоне приема терифлуномида, как повышение АЛТ, тошнота, диарея, явления ОРВИ, истончение волосяного покрова, парестезии, незначительное повышение АД, редко приводили к отмене лечения.

С учетом этого на фоне терапии рекомендуется проводить контроль АД и мониторинг:

- уровня АЛТ и АСТ каждые 2 недели в течение первых 6 месяцев, далее каждые 8 недель (при более чем трехкратном повышении ферментов препарат отменяется);
- ОАК 1 раз в месяц.

При появлении жалоб на парестезии и онемение необходимо обследовать пациента на предмет полинейропатии, поскольку у больных, принимавших терифлунонимид, отмечались случаи периферической нейропатии (ПН).

На фоне терапии терифлунонимидом противопоказано применение живых ослабленных вакцин. Пациенты должны немедленно информировать лечащего врача о симптомах инфекции и выполнить назначенный план обследования, обязательно включающий ОАК. У большей части пациентов, получающих данный препарат, ускоренное выпадение волос самопроизвольно прекращалось через 3–6 месяцев от начала терапии и редко приводило к отказу от ее продолжения. Механизм потери волос в данном случае аналогичен таковому при стрессе, когда происходит ускоренное выпадение зрелых волос в фазу покоя, а не молодых в фазу роста, как это обычно бывает на фоне химиотерапии (рисунок 3).

Женщины детородного возраста должны использовать методы эффективной контрацепции во время лечения, а планирующим беременность необходимо прекратить прием терифлуномида и пройти процедуру ускоренной элиминации препарата. Снижение уровня терифлуномида в плазме ниже 0,02 мг/л может быть достигнуто пероральным приемом холестирамина в дозе 8 г 3 раза в день в течение 11 дней (при плохой переносимости можно уменьшить дозу до 4 г 3 раза в день) или пероральным приемом 50 мг порошка активирован-



Рисунок 1.

Одна из самых обширных программ клинических исследований при РС

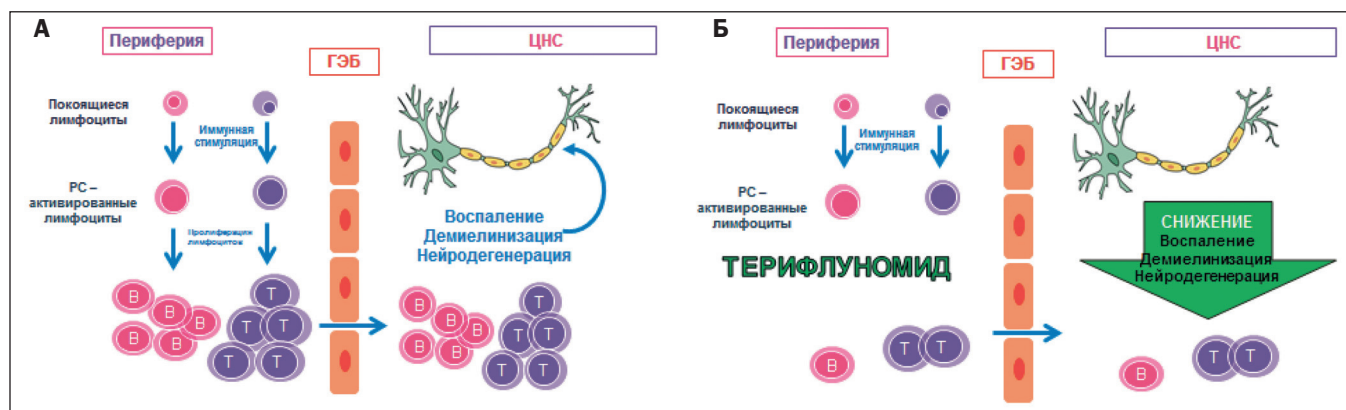


Рисунок 2.
Механизм действия терифлуномида

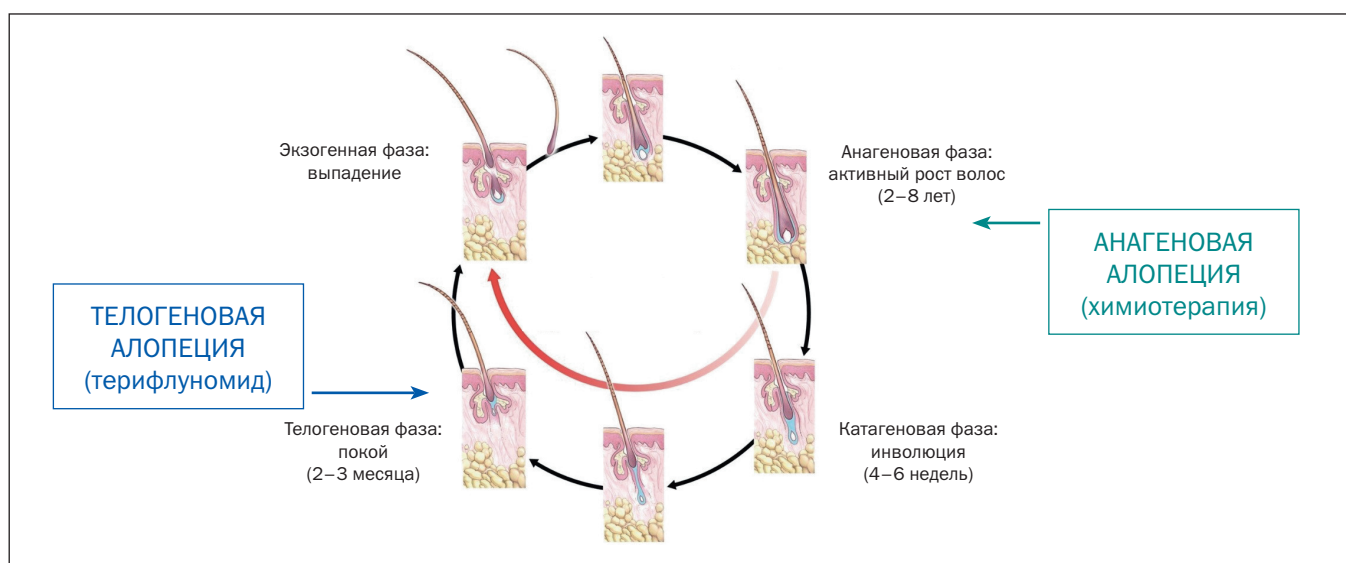


Рисунок 3.
Механизмы выпадения волос

ного угля дважды в день также в течение 11 дней. Процедура ускоренной элиминации может быть проведена в любое время после прекращения терапии. Без данной процедуры пациентки могут планировать беременность только через 1–2 года после прекращения лечения терифлунонимом.

При переводе пациентов на терифлуноним или с него на другой препарат необходимо учитывать периоды элиминации всех используемых препаратов. Так, период элиминации интерферонов-бета и глатирамера ацетата составляет 2 недели, диметилфумарата — 24 часа, натализумаба и финголимода — 36 месяцев, терифлуномида — 8-24 месяца (без процедуры ускоренной элиминации), период элиминации алетмузумаба неизвестен, восстановление В-лимфоцитов

происходит через 38 месяцев, а Т-лимфоцитов — через 16 лет. При переводе с терифлуномида на натализумаб, финголигод, диметилфумарат необходимо провести процедуру ускоренной элиминации принимаемого ЛС. При переключении пациентов с препарата на препарат помимо периодов элиминации необходимо учитывать и другие факторы, такие как течение заболевания, эффективность и переносимость предшествующего лечения, данные лабораторных анализов и многое другое.

Таким образом, из вышесказанного следует, что терифлуноним является эффективным таблетированным препаратом первой линии для лечения пациентов с РРС, который, безусловно, найдет самое широкое применение в клинической практике.

Литература

- Gold R., Wolinsky J.S. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand*, 2011; 124: 75–84.
- Bar-Or A., Pachner A., Menguy-Vacheron F., et al. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs*, 2013; 74: 659–674.
- O'Connor P., Wolinsky J.S., Confavreux C., et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*, 2011; 365: 1293–1303.
- Wolinsky J.S., Nelson F., et al. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase 3 trial of teriflunomide. *Mult Scler*, 2013; 19: 1310–19.
- Vermersch P., Czonkowska A., Grimaldi L., et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomized, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 2014; 20(6): 705–716.
- Алифирова В.М., Бахтиярова К.З. и др. Клинические рекомендации по применению препарата терифлуноним (Абаджио®). Разработаны при участии членов секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов и Исполкома Совета РОКИРС (RUCTRIMS). М., 2015. [Alifirova V.M., Bahtiyarova K.Z., et al. Clinical guidelines for the use of the teriflunomide (Aubagio®). Developed with the participation of members of the section on demyelinating diseases of the all-Russian society of neurologists and the Executive Committee of the Council RUCTRIMS. M., 2015 (in Russian)].
- Sartori A., Carle D., Freedman Teriflunomide: A novel oral treatment for relapsing multiple sclerosis. *Ex Opin. Pharmacother*, 2014; 15(7): 1019–1027.
- Инструкция по медицинскому применению Абаджио®, 2015. [Instruction for medical use Aubagio®, 2015 (in Russian)].