

Беременность на фоне терапии терифлуномидом. Клинический случай ускоренной элиминации терифлуномида



Якушин Д.М., Котов С.В., Якушина Т.И.

Центр рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 10

Несмотря на предупреждения о необходимости соблюдения эффективных мер контрацепции при терапии терифлуномидом, ряд пациенток все же планируют беременность или сообщают врачу об уже состоявшейся беременности на фоне приема препарата. Согласно инструкции к препарату, в этих случаях следует немедленно прекратить терапию и провести процедуру ускоренного выведения терифлуномида до безопасной концентрации в плазме крови — не более 0,02 мкг/мл. Рекомендованный с этой целью препарат коlestирамин в России не зарегистрирован. Предложенное альтернативное использование активированного угля по 50 г каждые 12 ч в течение 11 дней (400 таблеток в сутки) чревато нежелательными побочными эффектами в виде запоров, диареи, нарушения всасывания кальция, витаминов и других питательных веществ, что недопустимо для беременных женщин и может оказать негативное влияние на плод. Возникает вопрос: что делать в таких случаях? Нами продемонстрирован клинический случай ускоренной элиминации терифлуномида у беременной пациентки с помощью препарата Полисорб МП. Использование данной тактики позволило в течение 1 мес снизить концентрацию препарата в крови в 50 раз: с 1,39 до 0,028 мкг/мл. В результате родился здоровый доношенный ребенок без врожденных пороков и аномалий развития.

Ключевые слова: рассеянный склероз; беременность; терифлуномид; процедура ускоренного выведения терифлуномида.

Контакты: Сергей Викторович Котов; kotovsv@yandex.ru

Для цитирования: Якушин ДМ, Котов СВ, Якушина ТИ. Беременность на фоне терапии терифлуномидом. Клинический случай ускоренной элиминации терифлуномида. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(4):100–103. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-100-103>

Pregnancy during therapy with teriflunomide. A clinical case of accelerated elimination of teriflunomide

Yakushin D.M., Kotov S.V., Yakushina T.I.

Center for Multiple Sclerosis and Other Neuroimmunological Diseases,
M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Despite warnings about the need to use effective contraception during therapy with teriflunomide, a number of patients still plan to become pregnant or inform their doctor that they are already pregnant while taking the drug. According to the drug's instructions, in these cases, therapy should be stopped right away and a procedure should be done to quickly get the teriflunomide down to a safe level in the blood plasma — no more than 0.02 µg/ml. The drug colestyramine, recommended for this purpose, is not registered in Russia. The proposed alternative use of activated charcoal at 50 g every 12 hours for 11 days (400 tablets per day) is fraught with undesirable side effects in the form of constipation, diarrhoea, and impaired absorption of calcium, vitamins and other nutrients, which is unacceptable for pregnant women and may have a negative effect on the fetus. The question arises: what to do in such cases? We have demonstrated a clinical case of accelerated elimination of teriflunomide in a pregnant patient using the drug Polysorb MP. The use of this tactic made it possible to reduce the concentration of the drug in the blood by 50 times within 1 month: from 1.39 to 0.028 µg/ml. As a result, a healthy full-term baby was born without congenital defects or developmental abnormalities.

Keywords: multiple sclerosis; pregnancy; teriflunomide; accelerated teriflunomide elimination procedure.

Contact: Sergey Viktorovich Kotov; kotovsv@yandex.ru

For citation: Yakushin DM, Kotov SV, Yakushina TI. Pregnancy during therapy with teriflunomide. A clinical case of accelerated elimination of teriflunomide. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(4):100–103 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-4-100-103>

Терифлуномид является одним из препаратов первого выбора при умеренном течении рассеянного склероза (РС)¹ [1]. Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), назна-

чаются пациентам для стабилизации состояния, что очень важно при планировании беременности, поскольку отсутствие клинической и радиологической активности в течение как минимум года до момента зачатия способствует снижению риска обострений как во время беременности, так и в раннем послеродовом периоде [2–4]. Согласно ин-

¹Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. 2022. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend

струкциям к большинству ПИТРС первой линии, соблюдения отмывочного периода при планировании беременности не требуется, терапия может продолжаться непосредственно до момента зачатия. Некоторые препараты, в частности интерфероны, допустимы к использованию в течение всей беременности, после оценки соотношений риска для плода и пользы для беременной пациентки^{2,3,4}. Единственным препаратом, для которого требуется соблюдение сроков отмывки, является терифлуномид. Согласно данным Управления по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA), этот препарат по шкале возможных рисков для плода из-за применения лекарств беременными женщинами относится к категории X (риск для плода от данного лекарства превышает возможную пользу для беременной женщины) [5]. Адекватных и строго контролируемых исследований по применению терифлуномида у беременных женщин не проводилось. На основании данных, полученных на животных, минимальный тератогенный риск ожидается при концентрации терифлуномида в плазме крови человека менее 0,02 мкг/мл. Согласно инструкции к препарату, применение терифлуномида во время беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста необходимо использовать эффективные способы контрацепции на протяжении всего периода лечения, а также после прекращения терапии до достижения концентрации препарата в плазме не более 0,02 мкг/мл. Обычно этот период составляет 8 мес, но в связи с индивидуальными особенностями в процессе выведения терифлуномида может потребоваться контроль концентрации препарата в плазме в течение 2 лет после прекращения терапии^{5,6}.

В случае задержки менструации на фоне приема терифлуномида необходимо выполнить тест на беременность. При планировании деторождения, а также при положительном результате теста и желании женщины сохранить беременность необходимо обсудить с пациенткой все риски, связанные с применением препарата во время беременности, прекратить прием терифлуномида и определить концентрацию препарата в крови. Если концентрация превышает 0,02 мг/л, рекомендуется провести процедуру ускоренного выведения препарата. В мировой практике с этой целью используется колестирамин в дозе 8 г 3 раза в сутки в течение 11 дней, однако в России данный препарат не зарегистрирован^{5,6} [1]. Зарегистрированный в России препарат с аналогичным названием — колестирамин (Colestyraminum; сополимер стирола и дивинилбензола, содержащий четвертичные аммониевые группы) — является гипохолестеринемическим средством и не влияет на выведение терифлуномида из организма человека. Согласно инструкции к терифлуномиду, в качестве альтернативного ва-

рианта можно использовать активированный уголь по 50 г каждые 12 ч на протяжении 11 дней. Одна таблетка угля активированного содержит 250 мг препарата. Таким образом, женщина должна принимать по 400 таблеток в сутки на протяжении 11 дней. Возможные побочные эффекты от такого количества препарата: запор, диарея, нарушение всасывания кальция, витаминов и других питательных веществ — недопустимы для беременных женщин^{5,6,7}. Однако случаи незапланированных, спонтанных беременностей на фоне терапии терифлуномидом, которые женщина желает сохранить, нередки, и каждый раз врачи сталкиваются с проблемой: что делать, чтобы снизить тератогенный риск влияния препарата?

В качестве примера приводим клинический случай беременности, наступившей на фоне приема терифлуномида у пациентки, наблюдающейся в Центре рассеянного склероза в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 1989 г. р. Диагноз: РС, ремиттирующее течение с умеренной активностью заболевания.

Дебют заболевания в 2014 г., получала терапию глатирамера ацетатом в течение 4 лет. Активности заболевания на фоне проводимого лечения не наблюдалось, но отмечались выраженные местные реакции в виде липодистрофии, в связи с чем было принято решение о переводе пациентки на таблетированные формы терапии.

С августа 2018 г. принимала терифлуномид. Нежелательные явления: в течение первых 6 мес — усиленное выпадение волос, затем указанные жалобы регрессировали.

Неврологический осмотр по функциональным системам Куртки от 17.08.2018 (до начала терапии терифлуномидом): жалоб нет.

Черепные нервы интактны. Нистагма и глазодвигательных нарушений нет. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Дизартрии, дисфагии нет. Фонация и слух не нарушены (0 баллов).

Пирамидная система: сухожильные рефлексы равномерно оживлены, без четкой разницы сторон. Мышечная сила — 5 баллов во всех конечностях. Мышечный тонус физиологический. Пробы на скрытые парезы — отрицательные. Брюшные рефлексы отсутствуют (1 балл).

Мозжечковая система: атаксии нет. В позе Ромберга устойчива, в том числе при закрывании глаз. Координаторные пробы выполняет с двух сторон удовлетворительно. Фланговая ходьба не нарушена (0 баллов).

Чувствительная сфера: нарушений температурной, болевой, тактильной, мышечно-суставной чувствительности не выявлено. Снижение вибрационной чувствительности с нижних конечностей до 7 по градуированному камертону, с верхних конечностей — снижения нет (1 балл).

Тазовые функции — полностью контролирует (0 баллов).

Высшая нервная деятельность — без патологии (0 баллов)

Самостоятельная ходьба — без ограничений.

Общая оценка по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) — 1,5 балла.

⁷Инструкция по медицинскому применению препарата Уголь активированный (РУ № Р N002061/01), дата последнего изменения — 12.08.2021.

²Инструкция по медицинскому применению препарата Инфибета®. Изм. №1 ЛП-000869-170322. Доступно на сайте: <http://grls.rosminzdrav.ru>

³Инструкция по медицинскому применению препарата Ребиф®. Изм. №4 к П N014563/01-210521. Доступно на сайте: <http://grls.rosminzdrav.ru>

⁴Инструкция по медицинскому применению препарата Плегриди (ЛП-003859) от 09.06.2021.

⁵Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Терифлуномид БИОКАД ЛП-005229 от 28.09.2019. Доступно на сайте: <http://grls.rosminzdrav.ru>

⁶Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Терифлуномид Химфар ЛП-006019 от 22.03.2021. Доступно на сайте: <http://grls.rosminzdrav.ru>

Пациентка регулярно обследовалась в Центре рассеянного склероза МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Клинических обострений и прогрессирования РС не наблюдалось. Уровень инвалидизации за все время наблюдения соответствовал 1,5 балла. Клинически значимых отклонений в анализах крови не отмечалось на протяжении всего периода терапии.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением от 04.04.2019 (через 8 мес от начала терапии терифлуномидом) выявлялись супра- и инфратенториальные очаги демиелинизации. Появление одного нового активного очага в правой гемисфере головного мозга по сравнению с данными от 2018 г. (бессимптомное обострение).

На МРТ головного мозга с контрастным усилением от 17.11.2020, 12.12.2021, 12.11.2022 и 26.11.2023 — очаги демиелинизации без признаков активности, без отрицательной динамики.

С конца ноября 2023 г. прием терифлуномида прекращен в связи с перебоями поставки препарата. Перерыв в лечении — 3,5 мес. Обострений не отмечалось. В апреле 2024 г. пациентка сообщила о беременности (срок наступления беременности, установленный акушером-гинекологом, — 1 марта 2024 г.). Таким образом, «вынужденный» период отмывки составил 3,5 мес.

Пациентке было рекомендовано исследование концентрации терифлуномида в плазме крови. Результат от 07.05.2024 — 1,39 мкг/мл, т. е. полученный показатель значительно превышал допустимые значения. В течение 1 мес пациентка принимала кишечный адсорбент: препарат Полисорб МП (действующее вещество — кремния диоксид коллоидный, *Silicium dioxide colloidal*) по 2 столовые ложки препарата, разведенного в 100 мл воды, 2 раза в день (разовая доза — 6 г, суммарная суточная доза — 12 г адсорбента). Нежелательных побочных эффектов на фоне терапии не наблюдалось.

Результат повторного исследования концентрации терифлуномида в плазме крови от 24.06.2024 — 0,028 мкг/мл. Таким образом, на фоне приема препарата Полисорб МП произошло существенное снижение концентрации терифлуномида в крови, практически был достигнут допустимый безопасный для развития плода уровень значений.

Акушерский анамнез: указанная беременность — третья по счету. Первые роды — 2009 г., до постановки диагноза РС, родился здоровый мальчик, масса тела 3350 г. Вторые роды — 2017 г. Беременность наступила на фоне терапии глатирамера ацетатом. Отмена препарата после факта констатации беременности (6 нед). Обострений после прекращения лечения не было. Беременность протекала без осложнений. Родился здоровый мальчик, масса тела 3570 г. Третьи роды — 21.11.2024, срочные, самопроизвольные, в 37,5 нед. Согласно выписке из истории родов: «Осложнения: гестационный сахарный диабет. Плоский плодный пузырь. Умеренная преэклампсия. Осложненный акушерско-гинекологический анамнез: рефлюкс-отрицательная кровь без сенсибилизации. Пособия, операции: амниотомия. Эпидуральная анестезия».

Родился здоровый мальчик, масса тела — 3700 г, рост — 51 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Врожденных аномалий и другой патологии у новорожденного не выявлено.

За время беременности обострений РС и нарастания инвалидизации не наблюдалось. Пациентка продолжает наблюдаться в Центре РС МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по настоящее время. Последний визит в Центр от 28.01.2025. Оценка по EDSS — 1,5 балла. МРТ головного мозга с контра-

стным усилением от 29.12.2024 — очаги демиелинизации без признаков активности процесса, без отрицательной динамики по сравнению с 26.11.2023.

В настоящее время (на 13.03.2025) ребенку 3,5 мес. Рост, развитие, проведение вакцинации — в соответствии с возрастом. В возрасте 3 мес ребенок проходил осмотр специалистов, исследовались показатели крови. Отклонений от нормы не выявлено.

Обсуждение

РС — аутоиммунное заболевание, поражающее лиц молодого, дееспособного возраста, поэтому вопросы планирования семьи и деторождения являются актуальными практически у всех пациентов. Вынужденный отказ от материнства значительно снижает качество жизни пациентов, приводит к развитию депрессии, что в конечном итоге отрицательно влияет на долгосрочные прогнозы заболевания, снижает эффективность и приверженность терапии [2, 4].

Большинство ПИТРС первой линии терапии могут быть использованы во время всего гравидарного периода после оценки соотношения пользы для матери и риска для плода и не требуют отмывочного периода при планировании беременности, за исключением препарата терифлуномида. Фундаментальных работ, направленных на изучение влияния терапии данным лекарственным средством на развитие плода у женщин, не проводилось. Однако, по данным исследований, проведенных на животных, терифлуномид, в случае его применения во время беременности, может повышать риск гибели плода и оказывать тератогенное действие. Результаты пятилетнего постмаркетингового исследования 437 случаев беременности у пациенток, принимавших терифлуномид, опубликованные в 2019 г., продемонстрировали, что из 222 беременностей с известными исходами было 107 случаев (48,2%) живорожденных младенцев, 63 случая (28,4%) вынужденного прерывания беременности, у 47 женщин (21,2%) произошли спонтанные аборт, у трех (1,4%) — эктопическая беременность [6]. У одной пациентки родился мертворожденный младенец, одна беременность закончилась смертью матери, повлекшей гибель плода. В четырех случаях у новорожденных были выявлены врожденные пороки развития (уретеропиелозктазия; врожденная гидроцефалия; дефект межжелудочковой перегородки; вальгусная деформация справа). Риск больших пороков развития составил 3,6%. Таким образом, полученные данные продемонстрировали высокий риск тератогенного влияния препарата [6].

Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные, врачи, занимающиеся ведением пациентов с РС, предпочитают не назначать препарат женщинам, планиующим беременность. Всем пациенткам, получающим данный препарат, рекомендуется соблюдение эффективных методов контрацепции. Вопрос о безопасности деторождения остается открытым и для мужчин, принимающих терифлуномид, поскольку препарат был обнаружен в семенной жидкости пациентов. J.B. Guagnassia и соавт. в 2021 г. представили материалы исследования концентрации препарата в крови у женщин, чьи половые партнеры — мужчины принимали терифлуномид [7]. У четырех из десяти женщин, включенных в исследование, была обнаружена высокая концентрация терифлуномида — в среднем 0,046 мкг/мл (диапазон 0,22–0,077 мкг/мл, стандартное отклонение

0,025), превышающая допустимые значения. Не было выявлено значимых корреляций между возрастом женщин, концентрацией терифлуномида у мужчин или количеством половых актов в месяц. Продemonстрирована обратно пропорциональная связь между возрастом мужчин и повышенным уровнем терифлуномида у женщин ($r=0,67$; $R^2=0,45$; $p=0,034$). Несмотря на ограниченное количество наблюдений, в некоторых странах, в частности в США, в России (Терифлуномид-Химрар), в инструкции по применению терифлуномида сказано, что не только женщины, но и мужчины, а также их половые партнерши должны использовать надежные средства контрацепции. Мужчинам, желающим стать отцами, следует прекратить прием терифлуномида и пройти ускоренную процедуру выведения препарата, чтобы снизить его концентрацию в плазме крови до менее чем 0,02 мкг/мл⁶ [7]. Однако единого мнения на этот счет нет. Так, в официальной инструкции по применению оригинального французского препарата Абаджио, в инструкции по применению российского терифлуномида («БИОКАД») сказано, что риск эмбрио-фетальной токсичности, связанной с лечением терифлуномидом мужчины, считается низким^{5,8}.

⁸Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Абаджио® ЛП-002520 от 19.02.2019.

Заключение

Несмотря на все меры предосторожности, количество спонтанных, незапланированных беременностей на фоне терапии терифлуномидом увеличивается. Препарат колестирамин, используемый в мировой практике для процедуры ускоренной элиминации, в России не зарегистрирован. Применение альтернативного метода быстрого выведения препарата большими дозами активированного угля чревато нежелательными явлениями в виде нарушения всасывания кальция, витаминов и других питательных веществ, что также может оказать негативное влияние на развитие плода и ставит в тупик как неврологов, занимающихся данной проблемой, так и самих пациентов: что делать, как быстро вывести препарат из организма и снизить тератогенное влияние на плод?

Представленный нами клинический случай использования в качестве адсорбента препарата Полисорб МП в дозе 12 г/сут (по 2 столовые ложки 2 раза в день) позволил в течение 1 мес снизить концентрацию терифлуномида в крови с 1,39 до 0,028 мкг/мл (практически в 50 раз) и приблизиться к максимально допустимому уровню препарата в плазме крови. В результате родился здоровый доношенный ребенок без пороков и аномалий развития с хорошими центильными показателями и оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев ЕИ, Бойко АН. Рассеянный склероз. Научно-практическое руководство в двух томах. Москва: РООИ «Здоровье человека»; 2020. Т. 2. С. 98-106. [Gusev EI, Boyko AN. Multiple sclerosis. Scientific and practical guide in two volumes. Moscow: Human Health; 2020. Vol. 2. P. 98-106 (In Russ.).]
2. Попова ЕВ, Кукель ТМ, Муравин АИ и др. Ретроспективный анализ течения беременности и родов у женщин с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(10-2):52-6. [Popova EV, Kukel' TM, Muravin AI, et al. Pregnancy and delivery in women with multiple sclerosis: a retrospective analysis. *Zhurnal*
3. *nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013;113(10-2):52-6 (In Russ.).]
3. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):285-91. doi: 10.1056/NEJM199807303390501
4. Vartyte G, Zakareviciene J, Ramasauskaite D, et al. Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jan 21;56(2):49. doi: 10.3390/medicina56020049
5. FDA pregnancy categories. Available at: <http://safefetus.com/search.php/index/fda> and at: <http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html> (both accessed 08.05.2013).
6. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler*. 2020 Jun;26(7):829-36. doi: 10.1177/1352458519843055. Epub 2019 Apr 10.
7. Guarnaccia JB, Cabot A, Garten LL, et al. Teriflunomide levels in women whose male sexual partner is on teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jan;57:103347. doi: 10.1016/j.msard.2021.103347. Epub 2021 Oct 28.

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

19.04.2025 / 18.07.2025 / 19.07.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Якушин Д.М. <https://orcid.org/0000-0001-9540-1859>

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Якушина Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-2245-039X>