

Фармакология Фармакотерапия

ВЫПУСК № 4
2024



ISSN 2713-2129



- Фармакология
- Неврология
- Урология
- Оториноларингология
- Гастроэнтерология

ТЕГЛЮТИК – ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Т.М. Алексеева, В.С. Демешонок, К.А. Толочко
Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова

Адрес для переписки:

Алексеева Татьяна Михайловна, atmspb@mail.ru

Ключевые слова:

боковой амиотрофический склероз, болезнь двигательного нейрона, рилузол, Теглютик, патогенетическая терапия, нейродегенерация, клинические исследования

Резюме

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, приводящее к летальному исходу. В настоящее время не разработано эффективной терапии, позволяющей радикально остановить прогрессирование болезни.

Рилузол был зарегистрирован для лечения БАС и применяется за рубежом с 1995 г. Препарат оказывает нейропротективное, антиоксидантное и антиапоптотическое действие. В 2024 г. впервые в России был зарегистрирован препарат с международным непатентованным наименованием рилузол (торговое наименование Теглютик) в лекарственной форме суспензия для приема внутрь.

Учитывая появление первого в России препарата для данной категории пациентов, представлен литературный обзор, в котором обобщены сведения о клинических исследованиях безопасности и эффективности рилузола, главным образом о его влиянии на прогноз течения БАС. В ранних исследованиях, проведенных в 90-х и начале 2000-х годов, сообщалось об увеличении выживаемости пациентов на 3–5 месяцев.

Исследования, опубликованные в течение последних 15 лет, показали лучшие результаты, а именно увеличение выживаемости пациентов с БАС на 6–19 месяцев на фоне приема рилузола.

Для цитирования:

Алексеева Т.М., Демешонок В.С., Толочко К.А.
Теглютик – первый препарат для лечения бокового амиотрофического склероза в Российской Федерации. Фармакология & Фармакотерапия. 2024; 4: ##–#. DOI 10.46393/27132129_2024_4_

TEGLUTIK IS THE FIRST DRUG FOR THE TREATMENT OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

T.M. Alekseeva, V.S. Demeshonok, C.A. Tolochko
V.A. Almazov National Medical Research Center

For correspondence:

Tatiana M. Alekseeva, atmspb@mail.ru

Key words:

amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, riluzole, Teglutik, pathogenetic therapy, neurodegeneration, clinical trials

For citation:

Alekseeva T.M., Demeshonok V.S., Tolochko C.A. Teglutik is the first drug for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis in the Russian Federation. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2024; 4: ##–##. DOI 10.46393/27132129_2024_4_

Summary

Amyotrophic lateral sclerosis is a fatal progressive neurodegenerative disease. There is no effective therapy for completely stop the disease.

Riluzole approved for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis in 1995. It has neuroprotective, antioxidant and anti-apoptotic effects. Riluzole (tradename Teglutik) in oral suspension registered in 2024 in Russia.

Considering the appearance of the first drug in Russia, a literature review is presented summarizing information on clinical trials of the safety and efficacy of riluzole. Early trials in the 1990s and 2000s reported increases in patient survival of 3–5 months.

Studies published over the past 15 years have shown better results: riluzole increasing patient survival by 6–19 months.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – фатальное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся избирательной гибелью моторных нейронов головного и спинного мозга. Проявляется нарастающей слабостью скелетной мускулатуры конечностей, туловища, дыхательной и бульбарной мускулатуры, тяжелой двигательной дисфункцией и дыхательной недостаточностью, приводящей к смерти через 2–5 лет с момента появления первых симптомов [1]. По распространенности БАС занимает 3-е место среди нейродегенеративных заболеваний, уступая болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

Ежегодно в мире регистрируется около 2–5 новых случаев БАС на 100 тыс. населения. Распространенность БАС в разных странах варьирует в широких пределах, наиболее высокие показатели зарегистрированы в Японии – 23,46 на 100 тыс. населения, в Европе – 10–12 случаев на 100 тыс. населения, в США – 11,80 на 100 тыс. населения [2]. Такие различия эпидемиологических данных, предположительно, могут быть связаны с особенностями генетических и эпигенетических факторов, различными демографическими показателями и доступностью медицинской помощи для пациентов с БАС. В России эпидемиология БАС остается малоизученной, имеются только данные по отдельным городам и регионам. Так, по результатам эпидемиологического исследования, проведенного в 2015–2016 гг. в одном из округов Москвы, заболеваемость составила 1,25 случая на 100 тыс. населения в год [3].

Считается, что глутамат-опосредованная эксайтотоксичность играет ключевую роль в патогенезе БАС [4, 5]. Данная гипотеза основана на обнаружении у мышей с мутацией $SOD1^{G93A}$ и пациентов с БАС повышенной концентрации внеклеточного глутамата в крови и спинномозговой жидкости [6, 7]. Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером центральной нервной системы (ЦНС). Высвобождаемый из пресинаптического нейрона глутамат активирует рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) и каинатные рецепторы постсинаптической мембраны аксона двигательного нейрона, приводя к притоку в него ионов Na^+ и Ca^{2+} , деполяризации постсинаптической мембраны и генерации потенциала действия. Повышение внеклеточной концентрации глутамата и нарушение его клиренса в ЦНС, предпо-

ложительно, могут быть обусловлены как избыточным высвобождением его из пресинаптического нейрона, так и недостаточным обратным захватом из синаптической щели астроцитами с помощью переносчиков возбуждающих аминокислот 2-го типа и транспортера глутамата 1 (EAAT2, GLT-1), что, в свою очередь, приводит к чрезмерной стимуляции глутаматных рецепторов, резкому увеличению трансмембранного кальциевого тока внутрь клетки с последующим высвобождением ионов Ca^{2+} из внутриклеточных депо, деполяризацией митохондриальной мембраны и, как следствие, длительному увеличению уровня ионизированного кальция в цитоплазме (кальциевой дисрегуляции). Эти процессы активируют внутриклеточные ферментные системы, приводят к увеличению свободнорадикальных соединений, развитию окислительного стресса и в конечном счете к гибели нейронов [4, 8]. Гибель нейрональных клеток вызывает дальнейшее увеличение внеклеточного глутамата и усиление эксайтотоксического повреждения, что замыкает круг порочных реакций.

Прогнозируемый рост числа пациентов с БАС во всем мире подчеркивает необходимость разработки новых лекарственных препаратов, которые могли бы воздействовать на основные механизмы патогенеза БАС и останавливать процесс гибели мотонейронов [9].

Первым препаратом для лечения БАС, зарегистрированным на территории Российской Федерации в 2024 г., стал препарат с торговым наименованием Теглютик в лекарственной форме суспензия для приема внутрь (международное непатентованное наименование (МНН) рилузол). Препарат был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 1995 г. За рубежом рилузол применяется для лечения БАС в течение 30 лет в таблетированной форме и в течение 10 лет – в виде суспензии.

Теглютик впервые был зарегистрирован во Франции в 2013 г. и применяется в 30 странах мира (странах Европы, США, Канаде, Великобритании).

Рилузол – производное бензотиазола, блокирующее глутаматергическую нейротрансмиссию в ЦНС преимущественно на пресинаптическом уровне и, предположительно, оказывающее нейропротективное, антиоксидантное и антиапоптотическое действие [10–12]. Молекулярные механизмы действия рилузола многообразны, весьма сложны и до конца не изучены. Известно,

что рилузол дозозависимо участвует в ингибировании потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов, тем самым уменьшая ток Na^+ и Ca^{2+} через постсинаптическую мембрану [13, 14], а также неконкурентно ингибирует рецепторы NMDA [15], уменьшает высвобождение глутамата из пресинаптических терминалей [16, 17], усиливает астроцитарный захват внеклеточного глутамата [18] и ингибирует казеинкиназу 1 δ [19], являющуюся основным ферментом, участвующим в гиперфосфорилировании и агрегации ДНК-связывающего белка трансактивного ответа массой 43 кДа (transactive response DNA binding protein 43 kDa, TDP-43) в клеточных моделях *in vivo* и *in vitro*, предотвращая тем самым каскад компартиментализаций TDP-43 на цитоплазматическом уровне [20], поддерживая гомеостаз TDP-43 и нормальную экспрессию транспортера EAAT2 астроцитами [21]. Это позволяет предположить опосредованное воздействие рилузола на два ключевых звена патогенеза БАС – глутаматную эксайтотоксичность и протеинопатию. Данные о прямом влиянии на агрегацию белка TDP-43 рилузола на данный момент не получены [22].

Исследования эффективности рилузола проводились в рамках крупномасштабных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), где конечными точками были летальный исход или момент установки трахеостомы.

В наиболее раннем РКИ приняли участие 155 пациентов с БАС в возрасте до 75 лет с длительностью заболевания не более 5 лет и исходной жизненной емкостью легких более 60% [23]. В ходе исследования одна группа пациентов получала рилузол в дозе 100 мг в сутки (50 мг 2 раза в день), вторая – плацебо. Медиана выживаемости через 12 месяцев статистически значимо отличалась и составила 532 дня в группе рилузола и 449 дней в группе плацебо ($p = 0,014$). Выживаемость пациентов с бульбарной формой за этот период составила 73% в группе рилузола и 35% в группе плацебо ($p = 0,014$). Однако для пациентов со спинальным дебютом данный показатель не был статистически значимым ($p = 0,17$). По результатам исследования, терапия рилузолом снизила смертность на 38,6% за 12 месяцев и на 19,4% за 21 месяц. Скорость нарастания мышечной слабости была ниже в группе рилузола по сравнению с плацебо ($p = 0,028$).

Для оценки дозозависимого эффекта рилузола в 1996 г. проведено РКИ, включившее 959 пациентов с диагнозом «достоверный или вероятный БАС» по критериям El-Escorial [24]. Пациенты были разделены на группы, получавшие рилузол в дозах 50, 100, 200 мг в сутки, и группу плацебо. Оценивали выживаемость до трахеостомии и скорость изменения функционального дефицита. Анализ результатов через 18 месяцев показал дозозависимое увеличение выживаемости пациентов по сравнению с плацебо на 24, 35 и 39% соответственно. Побочные эффекты в виде повышения активности печеночных ферментов

встречались чаще при приеме 200 мг рилузола в сутки. Учитывая отношение эффективности и безопасности, оптимальной признана доза рилузола 100 мг в сутки. Данное исследование не показало статистической значимости выживаемости между разными формами дебюта БАС, а также влияния рилузола на функциональный дефицит.

Параллельно с этим исследованием проводилось изучение действия рилузола у пациентов с поздним дебютом (старше 75 лет) или находящихся на поздних стадиях БАС. Не обнаружено статистически значимой разницы в выживаемости между группами рилузола и плацебо. Однако нужно учесть, что выборка в исследовании была малочисленной [25].

Большинство исследований, проведенных после 2000 г., показали увеличение медианы выживаемости пациентов на 6–19 месяцев при длительном (более 18 месяцев) приеме рилузола, что существенно больше по сравнению с предыдущими результатами, согласно которым продолжительность жизни увеличивалась в среднем на 3–5 месяцев [26–30].

В 2013 г. были опубликованы результаты популяционного итальянского исследования, которое проводилось в течение 10 лет [28]. На когорте численностью 193 человека изучались прогностические факторы течения БАС, а именно возраст начала заболевания, фенотип, использование неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), проведение чрескожной эндоскопической гастростомии (ЧЭГ), наблюдение мультидисциплинарной командой специалистов и прием рилузола. Выживаемость (период до трахеостомии или смерти) более 3 лет составила 53,36%, более 5 лет – 28,81% и более 10 лет – 6,22%. Продолжительность жизни пациентов, принимавших рилузол, увеличилась на 12 месяцев независимо от использования НИВЛ и наличия гастростомы. Таким образом, была подтверждена роль рилузола как независимого прогностического фактора выживаемости при БАС. Период от установления диагноза до начала НИВЛ и ЧЭГ был более продолжительным на фоне приема рилузола, чем у пациентов, не принимавших препарат.

В проспективном исследовании на большой когорте пациентов ($n = 681$) изучалась взаимосвязь длительности терапии рилузолом и продолжительности заболевания [31]. У пациентов, получавших рилузол более 75% продолжительности заболевания, медиана выживаемости составила 29 месяцев, в то время как в группе с меньшей длительностью терапии – 18 месяцев.

В небольшой части исследований сообщалось о клинически значимом эффекте лечения (увеличение медианной выживаемости до 3 месяцев), но отсутствии статистически значимой разницы при сравнении с группой плацебо [30, 32, 33]. Вместе с тем L. Chen и соавт., показавшие в своем исследовании отсутствие статистически значимой разницы между группами, наблюдали более благоприятный прогноз для пациентов, которые получали рилузол в дозе 100 мг в день

Теглютик – единственный препарат с МНН рилузол, зарегистрированный в Российской Федерации. К важным преимуществам препарата Теглютик относятся оптимально подобранная вязкость суспензии, облегчающая проглатывание у пациентов с дисфагией и снижающая риск аспирации, небольшой объем на однократный прием, отсутствие необходимости запивания

в течение длительного периода времени, по сравнению с пациентами, не принимавшими рилузол, что свидетельствует об эффективности и целесообразности долгосрочного применения рилузола с целью увеличения выживаемости.

Ретроспективный анализ исследований, проведенных в Бельгии, Франции, Германии, Испании, Канаде, США и Великобритании в 1992–1994 гг., показал преимущественное увеличение продолжительности жизни на 4-й стадии БАС, когда пациенты уже нуждались в гастростомии и использовании НИВЛ [34]. В исследовании J.C. Roche и соавт. пациентов ретроспективно распределяли по стадиям БАС в соответствии с системой стадирования Королевского колледжа Лондона (King's College London) [35]. Продолжительность жизни на 4-й стадии была дольше в группе, получающей рилузол в дозе 100 мг в сутки, чем в группе плацебо ($p = 0,037$). Интервал между 2-й и 3-й, а также между 3-й и 4-й стадиями до смертельного исхода значимо не различался между группами ($p = 0,83$ и $p = 0,88$).

На большой когорте пациентов ($n = 4571$) показано снижение риска смерти на 20% в течение 18 месяцев наблюдения ($p < 0,001$) при приеме рилузола. Выявлено увеличение продолжительности жизни на 4-й стадии и в меньшей степени – на 1–2-й стадиях. Авторы предположили наличие у рилузола двух механизмов действия: раннего, обусловленного нейропротекцией, и позднего, влияющего преимущественно на дыхательную функцию [36].

Другое ретроспективное исследование, включившее 1905 пациентов, продемонстрировало преимущественную эффективность рилузола на ранней стадии именно у пациентов с бульбарной формой [37].

В немногочисленных исследованиях сообщается также о влиянии рилузола на функциональное состояние больных БАС. В.R. Brooks и соавт. изучали мышечную силу у 128 пациентов с БАС до начала терапии рилузолом и через 4 недели с использованием шкалы Medical Research Council (MRC). По окончании 4 недель у 62,5% пациентов наблюдалось улучшение в одной или нескольких мышцах, наиболее часто вовлекаемых при БАС [38]. Однако данных по этой теме

все еще недостаточно, требуются более масштабные исследования.

В исследованиях отмечены высокая приверженность пациентов к лечению и удовлетворительная переносимость препарата, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимой разницы в частоте побочных эффектов между исследуемой группой и плацебо. Большинство побочных эффектов были незначительными и обратимыми. В качестве наиболее частых выступали повышенная утомляемость, головная боль, гастроинтестинальный синдром (тошнота, снижение аппетита, дискомфорт в животе, диарея) [23, 24, 39, 40]. При рекомендованной дозе рилузола 100 мг в сутки частота выраженного повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз от референсных значений составляла 3,8%, в то время как частота умеренного повышения АЛТ (от 3 до 5 раз по сравнению с референсными значениями) – 10,6%, что подчеркивает важность мониторинга уровня печеночных ферментов при терапии рилузолом. Увеличение активности аминотрансфераз обычно транзиторное, и через 2–6 месяцев применения препарата уровень АЛТ возвращается к значениям в 2 раза ниже верхней границы нормы. В редких случаях у пациентов развивались нейтропения [41, 42], интерстициальная пневмония [43] и панкреатит [44, 45].

Таким образом, более чем 25-летний период клинических исследований рилузола подтверждает его эффективность и безопасность в лечении БАС.

В международных клинических рекомендациях рилузол указан как препарат, изменяющий течение БАС. Терапию рилузолом следует начинать как можно раньше с момента постановки диагноза БАС (уровень убедительности рекомендаций А) [46, 47]. Рилузол выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, по 50 мг. Рекомендованная доза составляет 50 мг 2 раза в день. Все препараты, которые в дальнейшем разрабатывались для лечения БАС, показали эффективность на фоне базовой терапии рилузолом.

По мере прогрессирования заболевания более чем у 80% пациентов развивается дисфагия, что затрудняет прием таблетированных форм препарата,

приводит к снижению приверженности пациентов к лечению и прекращению терапии [48]. Для преодоления связанных с дисфагией трудностей в 2018–2019 гг. были предложены альтернативные формы рилузола, представленные суспензией (торговое название Теглютик) для приема внутрь и сублингвальной дезинтегрирующей пленкой (торговое название Экссерван), которая растворяется на языке, не требуя совершения глотательных движений. Обе формы продемонстрировали безопасность и биоэквивалентность таблетированной форме рилузола [49].

Изучена приверженность к приему рилузола в таблетках и суспензии [50]. Среди 145 пациентов дисфагия наблюдалась у 94,7% с бульбарной формой и у 35,2% пациентов с другими формами БАС. Пациенты с дисфагией были разделены на группы, в которых рилузол применялся в разных модификациях: целые или измельченные таблетки, а также суспензия. К окончанию исследования доля умерших, которые не принимали рилузол, была статистически значимо меньше, чем доля пациентов, принимавших суспензию ($p < 0,05$). Среди других групп не выявлено достоверных отличий по этому показателю.

Выводы

Эффективность рилузола подтверждена результатами многочисленных исследований, проводимых на протяжении более чем 25 лет. Сроки увеличения продолжительности жизни различаются в зависимости от дизайна исследований. Следует отметить, что клинические исследования новых препаратов для лечения БАС (например, эдаравона) в последующие годы проводились у пациентов, получающих базовую терапию рилузолом.

На данный момент Теглютик – единственный препарат с МНН рилузол, зарегистрированный в Российской Федерации. К важным преимуществам препарата Теглютик относятся оптимально подобранная вязкость суспензии, облегчающая проглатывание у пациентов с дисфагией и благодаря этому снижающая риск аспирации, небольшой объем на однократный прием, отсутствие необходимости запивания, как у таблеток. В состав суспензии входит симетикон, уменьшающий газообразование и дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта. Суспензия подходит для введения в гастростому, что имеет большое значение для продолжения терапии в процессе прогрессирования заболевания, а также при лечении пациентов с бульбарной формой и при появлении дисфагии уже на ранних этапах заболевания.

Литература

1. Van Es M.A., Hardiman O., Chio A. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017; 390: 2084–2098.
2. Wolfson C., Gauvin D.E., Ishola F., Oskoui M. Global prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2023; 101 (6): 613–623.
3. Brylev L., Ataulina A., Fominykh V. et al. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Moscow (Russia). *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal. Degener.* 2020; 21 (5–6): 410–415.
4. Rothstein J.D., Van Kammen M., Levey A.I. et al. Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 1995; 38 (1): 73–84.
5. King A.E., Woodhouse A., Kirkcaldie M.T., Vickers J.C. Excitotoxicity in ALS: overstimulation, or overreaction? *Exp. Neurol.* 2016; 275 (Pt. 1): 162–171.
6. Shaw J.S., Bjork R.A., Handal A. Retrieval-induced forgetting in an eyewitness-memory paradigm. *Psychon. Bull. Rev.* 1995; 2 (2): 249–253.
7. Wuolikainen A., Moritz T., Marklund S.L. et al. Disease-related changes in the cerebrospinal fluid metabolome in amyotrophic lateral sclerosis detected by GC/TOFMS. *PLoS One*. 2011; 6 (4): e17947.
8. Khodorov B. Glutamate-induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurones. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2004; 86 (2): 279–351.
9. Arthur K.C., Calvo A., Price T.R. et al. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat. Commun.* 2016; 7: 12408.
10. Sala G., Arosio A., Conti E. et al. Riluzole selective antioxidant effects in cell models expressing amyotrophic lateral sclerosis endophenotypes. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2019; 17 (3): 438–442.
11. Chio A., Mazzini L., Mora G. Disease-modifying therapies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropharmacology*. 2020; 167: 107986.
12. Corcia P., Beltran S., Bakkouche S.E., Couratier P. Therapeutic news in ALS. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2021; 177 (5): 544–549.
13. Zona C., Siniscalchi A., Mercuri N.B., Bernardi G. Riluzole interacts with voltage-activated sodium and potassium currents in cultured rat cortical neurons. *Neuroscience*. 1998; 85 (3): 931–938.
14. Deflorio C., Onesti E., Lauro C. et al. Partial block by riluzole of muscle sodium channels in myotubes from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurol. Res. Int.* 2014; 2014: 946073.
15. Doble A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology*. 1996; 47 (6 Suppl. 4): 2333–2341.
16. Martin D., Thompson M.A., Nadler J.V. The neuroprotective agent riluzole inhibits release of glutamate and aspartate from slices of hippocampal area CA1. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 250 (3): 473–476.
17. Lazarevic V., Yang Y., Ivanova D. et al. Riluzole attenuates the efficacy of glutamatergic transmission by interfering with the size of the readily releasable neurotransmitter pool. *Neuropharmacology*. 2018; 143: 38–48.
18. Mignani S., Majoral J.P., Desaphy J.F., Lentini G. From riluzole to dexamipexole via substituted-benzothiazole derivatives for amyotrophic lateral sclerosis disease treatment: case studies. *Molecules*. 2020; 25 (15): 3320.
19. Bissaro B., Várnai A., Røhr Å.K., Eijssink V.G.H. Oxidoreductases and reactive oxygen species in conversion

- of lignocellulosic biomass. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2018; 82 (4): e00029–18.
20. Ko V.I., Ong K., Cleveland D.W. et al. CK1 δ/ϵ kinases regulate TDP-43 phosphorylation and are therapeutic targets for ALS-related TDP-43 hyperphosphorylation. *Neurobiol. Dis.* 2024; 196: 106516.
 21. Tollervey J.R., Curk T., Rogelj B. et al. Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43. *Nat. Neurosci.* 2011; 14 (4): 452–458.
 22. Wright A.L., Della Gatta P.A., Le S. et al. Riluzole does not ameliorate disease caused by cytoplasmic TDP-43 in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. J. Neurosci.* 2021; 54 (6): 6237–6255.
 23. Bensimon G., Lacomblez L., Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330 (9): 585–591.
 24. Lacomblez L., Bensimon G., Leigh P.N. et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet.* 1996; 347 (9013): 1425–1431.
 25. Bensimon G., Lacomblez L., Delumeau J.C. et al. Riluzole/ALS Study Group II. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 2002; 249 (5): 609–615.
 26. Meininger V., Lacomblez L., Salachas F. What has changed with riluzole? *J. Neurol.* 2000; 247 (Suppl. 6): VI/19–22.
 27. Brooks B.R., Sanjak M. Disease-modifying drug therapies. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 2004; (5 Suppl. 1): 68–75.
 28. Georgouloupoulou E., Fini N., Vinceti M. et al. The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena, Italy. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal. Degener.* 2013; 14 (5–6): 338–345.
 29. Favero F.M., Voos M.C., Castro I. et al. Epidemiological and clinical factors impact on the benefit of riluzole in the survival rates of patients with ALS. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2017; 75 (8): 515–522.
 30. Zoccollella S., Beghi E., Palagano G. et al. Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population-based study in southern Italy. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14 (3): 262–268.
 31. Mandrioli J., Malerba S.A., Beghi E. et al. Riluzole and other prognostic factors in ALS: a population-based registry study in Italy. *J. Neurol.* 2018; 265 (4): 817–827.
 32. Cetin H., Rath J., Füzi J. et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis and effect of riluzole on disease course. *Neuroepidemiology.* 2015; 44 (1): 6–15.
 33. Chen L., Liu X., Tang L. et al. Long-term use of riluzole could improve the prognosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients: a real-world cohort study in China. *Front. Aging Neurosci.* 2016; 8: 246.
 34. Fang T., Al Khleifat A., Meurgey J.H. et al. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (5): 416–422.
 35. Roche J.C., Rojas-Garcia R., Scott K.M. et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2012; 135 (Pt. 3): 847–852.
 36. De Jongh A.D., van Eijk R.P.A., van den Berg L.H. Evidence for a multimodal effect of riluzole in patients with ALS? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2019; 90 (10): 1183–1184.
 37. Thakore N.J., Lapin B.R., Pioro E.P.; Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Consortium. Stage-specific riluzole effect in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal. Degener.* 2020; 21 (1–2): 140–143.
 38. Brooks B.R., Bravver E., Desai U. et al. Early treatment effects of riluzole in ALS: isometric strength improvement in sentinel muscles correlates with improved survival. *Neurology.* 2020; 94 (Suppl. 15): 4121.
 39. Debove C., Zeisser P., Salzman P.M. et al. The Rilutek (riluzole) Global Early Access Programme: an open-label safety evaluation in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 2001; 2 (3): 153–158.
 40. Geronimo A., Albertson R.M., Noto J., Simmons Z. Ten years of riluzole use in a tertiary ALS clinic. *Muscle Nerve.* 2022; 65 (6): 659–666.
 41. Wagner M.L., Landis B.E. Riluzole: a new agent for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Pharmacother.* 1997; 31 (6): 738–744.
 42. Weber G., Bitterman H. Riluzole-induced neutropenia. *Neurology.* 2004; 62 (9): 1648.
 43. Yanagisawa N., Tashiro K., Tohgi H. et al. Efficacy and safety of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: double-blind placebo-controlled study in Japan. *Igakuno Ayumi.* 1997; 182 (11): 851–866.
 44. Ianiro G., Cammarota G., Milani A. et al. Moderately severe acute pancreatitis associated with riluzole. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48 (6): 563.
 45. Falcão de Campos C., de Carvalho M. Riluzole-induced recurrent pancreatitis. *J. Clin. Neurosci.* 2017; 45: 153–154.
 46. Andersen P.M., Abrahams S., Borasio G.D. et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19 (3): 360–375.
 47. Miller R.G., Anderson F., Brooks B.R. et al. Outcomes research in amyotrophic lateral sclerosis: lessons learned from the amyotrophic lateral sclerosis clinical assessment, research, and education database. *Ann. Neurol.* 2009; 65 (Suppl. 1): S24–S28.
 48. Hinchcliffe M., Smith A. Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2017; 7: 61–70.
 49. Brooks B.R., Bettica P., Cazzaniga S. Riluzole oral suspension: bioavailability following percutaneous gastrostomy tube-modeled administration versus direct oral administration. *Clin. Ther.* 2019; 41 (12): 2490–2499.
 50. Onesti E., Schettino I., Gori M.C. et al. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: impact on patient behavior, diet adaptation, and riluzole management. *Front. Neurol.* 2017; 8: 94.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БАС





 **Теглютик**[®]

суспензия
для приема внутрь 5 мг/мл,
флаконы по 300 мл



ЛП-№(004883)-(РГ-РУ) от 18.03.2024

ЭВОЛЮЦИЯ РИЛУЗОЛА

-  **Первый официально зарегистрированный** рилузол в России¹
-  Новая лекарственная форма для замедления прогрессирования БАС на всем протяжении заболевания^{1,2}
-  Снижение риска аспирации при нарушениях глотания¹
-  Применяется с 2014 года в 30 странах (включая ЕС, Великобританию, Швейцарию)¹

Пациентам с БАС следует назначать рилузол по 50 мг 2 раза в сутки (**уровень убедительности рекомендаций А**)*. Лечение следует начинать как можно раньше (**уровень достоверности доказательств – 1А**)**

Клинические рекомендации: EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS)* / American Academy of Neurology, Amyotrophic Lateral Sclerosis**

1. ГРЛС, www.grls.minzdrav.gov.ru (Теглютик, 5 мг/мл, суспензия для приема внутрь) ЛП-№(004883)-(РГ-РУ) от 18.03.2024.

2. Регистрационное досье компании Италфармако С.п.А., Италия. Препарат зарегистрирован как «гибридный», известное МНН в уникальной лекарственной форме.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ЛИСТКЕ-ВКЛАДЫШЕ и ОХЛП. Если Вы хотите сообщить о жалобе на качество продукции компании, пожалуйста, позвоните по телефону: +7 (495) 933-14-58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты safety-ru@italfarmaco.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ И Т. Д. Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ИТФ», 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 10, к. 4, 3 эт., оф. 56

Тел.: +7 (495) 933-14-58 www.italfarmaco.ru

Держатель регистрационного удостоверения: Италфармако С.п.А., Италия

ALS 2 23/08/2024 Реклама

