

# АФІНІТОР

сприяє тривалому контролю  
проявів СЕГА\* при ТСК\*\*, 1

ТУБЕРОЗНО-  
СКЛЕРОЗНИЙ  
КОМПЛЕКС

СУБЕПЕНДИМАЛЬНА  
ГІГАНТОКЛІТИННА  
АСТРОЦИТОМА (СЕГА)

АНГІОМІОЛІПОМА

\* СЕГА — субependимeнтальна гігантоклітинна астроцитома  
\*\* ТСК — туберозно-склерозний комплекс

**Важливо:** перед призначення лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

**Склад:** діюча речовина: everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг everolimusу.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.

Код АТС L01X E10.

**Показання.**

- Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екземестаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування.
- Лікування пацієнтів з нирково-клітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин).
- Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням.
- Лікування пацієнтів віком від 3 років із субependимeнтальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного.
- Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання.

Доказ ґрунтується на аналізі зміни об'єму ангіоміоліпоми.

**Дозування.**

- Ниркова ангіоміоліпома, пов'язана із туберозно-склерозним комплексом (ТСК)

Рекомендована доза препарату Афінітор становить 10 мг 1 раз на добу.

- Нирково-клітинна карцинома (НКК), неоперабельні або метастатичні, добре чи помірно диференційовані нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НПЗ) на пізній стадії та гормон-рецептор-позитивний рак молочної залози.

Рекомендована доза Афінітору становить 10 мг 1 раз на добу. Лікування повинно тривати доти, доки спостерігається клінічний ефект або до появи неприйнятних проявів токсичності.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімуму.

**Побічні реакції.**

Дуже часто: інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити; анемія, тромбоцитопенія; підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня глюкози, зниження рівня фосфатів, анорексія; порушення смакових відчуттів, головний біль, судоми; перикардальний випіт; пневмонія, задихка, епістаксис, кашель, плевральний випіт; стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота; підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; висипання, акне, вугровий дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів; втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грижа післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів.

Часто: лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремичний синдром, гемоліз; цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, дегідратація; безсоння, тривожність; сонливість, втрата смакових відчуттів; кон'юнктивіти, набряк повік, гіперемія ока; артеріальна гіпертензія, кровотечі, лімфоцели, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, глоткові запалення, порушення дихання, кровоохаркання, інфекції нижніх дихальних шляхів; гастрит, відчуття сухості у роті, біль у животі, дисфагія, диспепсія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубину; долонно-підшошвий еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ексфолюація, оніхоклазія, ураження шкіри, помірна алопеція, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея / дисбаланс ЛГ/ФСГ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, еректильна дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість.

Нечасто: істинна еритроцитарна алпазія; гіпонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютенізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; прилипи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий альвеолярний протеїноз; гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових каналців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи.

Рідко: лейкоцитокластичний васкуліт.

Невідомої частоти: гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Реєстраційне посвідчення** № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03. Наказ МОЗ України 29.11.2017 №1495

**Література:**

1. Bissler J., Kingswood J., Radzikowska E., Zonnenberg B., Elena Belousova5, Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. PLoS ONE 12(8): e0180939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939>. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Афінітор.

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г); Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

1079115/AFI/11.18./A3/15000

# Влияние эверолимуса на клиническое течение почечных ангиомиолипом у детей с комплексом туберозного склероза, получавших лечение по поводу субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом

**Комплекс туберозного склероза (КТС) – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, встречающееся с частотой 1 случай на 5800 новорожденных. Согласно экспертным оценкам, КТС имеет место примерно у 1 млн человек в мире [1, 2]. Это генетическое заболевание вызвано мутациями гена *TSC1* либо *TSC2*, которые приводят к aberrантной активации сигнального пути комплекса 1 мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mammalian target of the rapamycin complex 1 – mTORC1) [3]. Результатом усиления передачи сигналов по пути mTORC1 становится рост гамартом в ряде органов (почках, коже, головном мозге, печени, легких и сердце). При этом данные доброкачественные опухолевидные образования могут начинать формироваться еще в период внутриутробного развития [4, 5].**

Хотя КТС-ассоциированные опухоли классифицируются как доброкачественные, они могут оказывать значимое отрицательное влияние на функцию тех органов, в которых они локализируются. У многих пациентов с КТС еще в пренатальный период или в раннем детском возрасте формируются кортикальные туберсы и субэпендимальные узлы в головном мозге, которые в дальнейшем могут продолжать медленно расти как нейроглиальные опухоли, известные под названием «субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы» (СЭГА). Рост СЭГА может сопровождаться развитием таких серьезных осложнений, как острая гидроцефалия и смертельный исход [6-8]. К частым клиническим проявлениям КТС также относится развитие почечных ангиомиолипом (АМЛ), которые встречаются примерно у 80% пациентов с этим заболеванием [9]. В типичных случаях эти поражения билатеральны: как правило, в обеих почках выявляют множественные опухоли, которые состоят из гладкомышечных клеток, аномальных кровеносных сосудов и клеток, подобных адипоцитам [10]. Почечные АМЛ, часто диагностируемые уже в подростковом возрасте, имеют тенденцию к росту по мере взросления пациента [11, 12]. Размер АМЛ (>3 см в максимальном диаметре) и их последовательный рост рассматриваются как факторы риска развития осложнений, таких как формирование аневризм с последующим их разрывом, приводящим к кровотечению [13, 14]. Растущие АМЛ также могут медленно сдавливать или инфильтрировать здоровую почечную паренхиму, нарушая функцию органа и повышая риск развития почечной недостаточности [15]. Таким образом, они являются значимым фактором, влияющим на показатели заболеваемости и смертности у пациентов с КТС, что подчеркивает необходимость их раннего выявления и лечения [9, 16, 17].

Применение эверолимуса (ингибитор mTORC1 для перорального приема) в качестве средства лечения пациентов с почечными АМЛ оценивалось в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы EXIST-2 (EXamining everolimus In a Study of Tuberous sclerosis complex; NCT00790400). На основании полученных данных о более высокой частоте достижения ответа на фоне терапии эверолимусом по сравнению с плацебо (42% в сравнении с 0%;  $p < 0,0001$ ; после лечения, медиана длительности которого составляла 38 недель в группе эверолимуса и 34 недели – в группе плацебо [18]) эверолимус был одобрен к применению для лечения КТС-ассоциированных АМЛ у взрослых пациентов. Совсем недавно более долгосрочный промежуточный анализ данных продленной фазы исследования EXIST-2 продемонстрировал дальнейшее повышение частоты достижения терапевтического ответа до 54% спустя примерно 2,5 года [19]. В ходе предшествующего исследования EXIST-1 (NCT00789828), представлявшего собой двойное слепое плацебо-контролируемое

исследование III фазы с участием пациентов с КТС-ассоциированными СЭГА, было показано, что лечение эверолимусом обеспечивало более высокую частоту достижения ответа со стороны СЭГА по сравнению с плацебо во время двойной слепой основной фазы (35% в сравнении с 0%;  $p < 0,0001$ ; после лечения, медиана длительности которого составляла 42 недели в группе эверолимуса и 36 недель – в группе плацебо [20]). Эти результаты послужили основанием для одобрения использования эверолимуса при СЭГА у взрослых и педиатрических пациентов, что стало первым показанием к применению этого препарата при КТС. Однако в настоящее время эверолимус пока не одобрен для лечения КТС-ассоциированных АМЛ у детей ввиду недостаточного количества данных о его применении в этой субпопуляции больных [21].

Многие пациенты с КТС, включенные в исследование EXIST-1, также имели почечные АМЛ, что дало возможность оценить влияние эверолимуса на клиническое течение этих доброкачественных опухолей у педиатрических пациентов. Медиана возраста пациентов, которые получили как минимум одну дозу эверолимуса в ходе исследования EXIST-1, составляла 9,5 года (диапазон 1,1-27,4 года [22]). Недавно была завершена продленная фаза исследования EXIST-1, и результаты окончательного анализа его данных подтвердили стойкую эффективность препарата в уменьшении размеров КТС-ассоциированных СЭГА на протяжении примерно 4 лет лечения как у взрослых, так и у детей. При этом у 57,7% пациентов отмечался ответ со стороны опухоли в любой момент лечения [23]. В исследовании EXIST-1 частота ответа со стороны почечных АМЛ являлась заранее определенной поисковой конечной точкой в подгруппе пациентов с исходным наличием  $\geq 1$  целевой АМЛ (максимальный диаметр опухолевого поражения  $\geq 1$  см [20, 24]). Во время двойной слепой основной фазы исследования у пациентов, возраст которых первоначально составлял <18 лет, в группе эверолимуса ответ со стороны почечных АМЛ наблюдался в 53% случаев, в группе плацебо – 0% [20, 24]. В данной публикации представлены результаты апостериорного (*post hoc*) анализа долгосрочного ответа со стороны почечных АМЛ и данные по переносимости эверолимуса у этих педиатрических пациентов на момент завершения исследования EXIST-1.

## Материалы и методы

В исследовании EXIST-1 [20, 22-24] пациенты любого возраста с установленным диагнозом КТС и последовательным ростом СЭГА были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения эверолимуса или плацебо в первичной основной фазе исследования. Эверолимус применяли перорально; терапию начинали с дозы 4,5 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела в сутки, а в дальнейшем дозу титровали до достижения остаточных уровней препарата в крови 5-15 нг/мл (с учетом переносимости).

Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась частота ответа со стороны СЭГА, определяемая как количество пациентов с уменьшением суммарных объемов СЭГА на  $\geq 50\%$  от исходных при отсутствии развития новых опухолей ( $\geq 1$  см в наибольшем диаметре) и впервые возникшей гидроцефалии (либо усугубления течения уже имеющейся).

После получения положительных результатов во время основной фазы исследования (от начала исследования до того времени, когда последнему пациенту было проведено изучаемое лечение в течение 6 мес) оно было продолжено в форме заранее запланированной открытой продленной фазы, в ходе которой все пациенты, по-прежнему принимающие участие в исследовании, могли получать эверолимус. Продленная фаза продолжалась до 4 лет с момента рандомизации последнего пациента.

## Конечные точки и критерии оценки

В этом апостериорном (*post hoc*) анализе оценивали частоту ответа со стороны почечных АМЛ у пациентов с наличием одной или большего количества целевых опухолей (максимальный диаметр поражения  $\geq 1$  см). Данный показатель представлял собой заранее запланированную поисковую конечную точку исследования EXIST-1. Как и в исследовании EXIST-2, частота ответа со стороны почечных АМЛ определялась как количество пациентов, у которых по данным независимой централизованной радиологической экспертизы отмечалось уменьшение суммарного объема целевой почечной АМЛ на  $\geq 50\%$  в сравнении с исходным при отсутствии образования новых целевых АМЛ, отсутствии увеличения размера почки на  $>20\%$  от минимального и связанных с АМЛ кровотечениях II или более высокой степени (установленной на основании Общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института рака – NCICTCAE, версия 3.0 [25]).

Объем опухоли измеряли при помощи компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии почек, которые выполняли через 12, 24 и 48 недель лечения и затем ежегодно. В течение всего исследования у каждого пациента следовало использовать один и тот же метод визуализации. Рассчитывали средний показатель уменьшения объема опухоли, а также количество пациентов с уменьшением суммарного объема целевых АМЛ на  $\geq 30\%$  или  $\geq 50\%$ .

Рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивалась с использованием формулы Шварца [26] исходно, на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 12-й и 18-й неделе, а затем каждые 12 недель. Кроме того, проводилась оценка наличия белка в моче с использованием тест-полосок – исходно, на 4-й, 8-й, 12-й, 18-й и 24-й неделе исследования, а затем каждые 12 недель.

В течение всего исследования осуществлялся мониторинг нежелательных явлений (НЯ), которые классифицировались по степени тяжести в соответствии с классификацией NCICTCAE (версия 3.0) [25].

## Результаты

Из 117 пациентов, первоначально рандомизированных в ходе двойной слепой фазы исследования, 111 получили  $\geq 1$  дозу эверолимуса в соответствии с условиями рандомизации или в ходе открытой фазы лечения (33 пациента первоначально были рандомизированы в группу плацебо и затем переведены на терапию эверолимусом). Среди получавших эверолимус больных было 33 пациента, возраст которых на момент начала лечения составлял <18 лет и которые исходно имели  $\geq 1$  целевой почечной АМЛ. Эта педиатрическая подгруппа пациентов была включена в данный анализ, 23 (69,7%) пациента из нее завершили участие в исследовании в соответствии с протоколом. Причины досрочного прекращения участия в исследовании включали развитие НЯ ( $n=3$ ; 9,1%), отзыв пациентом информированного согласия ( $n=3$ ; 9,1%), административные проблемы ( $n=3$ ; 9,1%) и выживание из последующего наблюдения ( $n=1$ ; 3,0%).

Более чем половину (54,5%) пациентов этой подгруппы составляли лица мужского пола и европеоидной расы (90,9%; табл.). Медиана (диапазон) возраста этих пациентов составляла 11,5 (5,4-17,5) года, при этом 39,4% пациентов находились в возрасте от 3 и до <10 лет (табл.).

У большинства (81,8%) пациентов исходный размер опухолевого поражения составлял <3 см. На момент завершения исследования (2 октября 2014 г.) медиана длительности воздействия эверолимуса у этих пациентов составляла 44,8 мес (диапазон 1,9-57,9). Средняя остаточная концентрация эверолимуса ( $C_{min}$ ) в течение первых 6 недель увеличивалась с 4,40 нг/мл на 2-й неделе до 5,09 нг/мл на 4-й неделе и 5,76 нг/мл на 6-й неделе, а затем до окончания исследования оставалась в пределах между 6 и 8 нг/мл. 32 из 33 пациентов во время исследования принимали противосудорожные препараты.

## Эффективность

Из 33 пациентов с исходным наличием АМЛ об ответе со стороны данной опухоли сообщалось у 25 (75,8%; 95% доверительный интервал 57,7-88,9) пациентов, а о стабильном течении заболевания как о наилучшем ответе – у 4 (12,1%) пациентов. Наибольшее изменение (выраженное в процентах) объема опухоли по сравнению с исходным было установлено у 30 пациентов (рис. 1).

Из них у 29 (96,7%) пациентов регистрировалось уменьшение объема почечной АМЛ в сравнении с исходным в качестве наилучшего ответа. Средняя доля уменьшения объема почечной АМЛ увеличилась с 47% на 12-й неделе до 70,7% на 96-й неделе и затем стабилизировалась на протяжении оставшегося периода исследования (рис. 2А), превышая 67% к 240-й неделе.

У большинства ( $\geq 80\%$ ) пациентов отмечалось клинически значимое уменьшение объема АМЛ ( $\geq 50\%$ ) с 24-й недели до окончания исследования (рис. 2Б). На 192-й неделе ( $n=14$ ) у 92,9% пациентов отмечалось уменьшение объема почечной АМЛ на  $\geq 30\%$ , а у 85,7% – на  $\geq 50\%$ . Это демонстрирует, что клинически значимое уменьшение опухоли оставалось стойким с течением времени.

Девять пациентов в этой подгруппе были рандомизированы для получения плацебо в ходе двойной слепой первичной

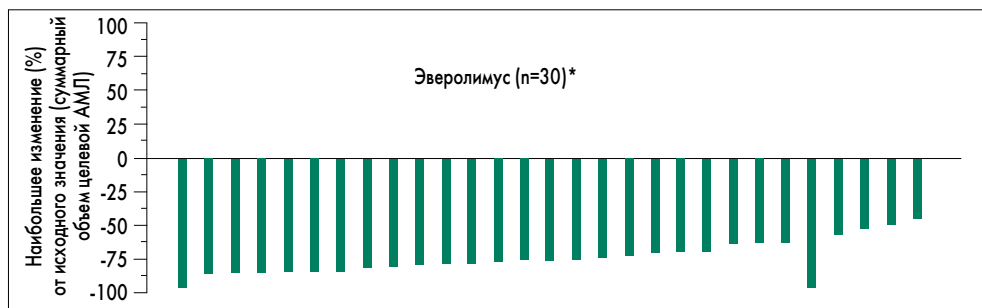


Рис. 1. Наибольшее изменение объема почечной АМЛ на фоне лечения, %

\* Из анализа были исключены данные пациентов, у которых были недоступны сведения о наибольшем изменении (%) объема целевой АМЛ или с общим ответом, не поддающимся оценке.

основной фазы исследования и продолжили получать эверолимус в ходе открытой продленной фазы исследования. Во время фазы плацебо у этих пациентов не наблюдалось четкой тенденции к изменению объема АМЛ по сравнению с исходным, однако после начала применения эверолимуса объем АМЛ уменьшился у всех 9 пациентов (рис. 3).

### Безопасность

У всех пациентов отмечалось возникновение  $\geq 1$  НЯ во время исследования, при этом у большинства (n=30; 90,9%) пациентов отмечались НЯ, которые предположительно были связаны с приемом эверолимуса. Большинство часто указываемых НЯ любой степени, возникавших более чем у 25% пациентов, включали судороги и изъязвление слизистой оболочки полости рта (по 45,5% на каждое НЯ), стоматит (42,4%) и кашель (27,3%).

Четыре (12,1%) пациента сообщали о наличии гипертонии. Примерно у половины (n=18; 54,5%) пациентов возникло  $\geq 1$  НЯ III или IV степени; у 30,3% пациентов фиксировали НЯ III или IV степени, которые предположительно были связаны с приемом эверолимуса. Наиболее частые НЯ III степени (независимо от наличия связи с приемом исследуемого препарата) включали пневмонию, судороги, стоматит (n=3 для каждого; 9,1%) и аменорею (n=2 из 10 пациенток в возрасте от 10 до <18 лет; 20%). Из 2 случаев аменореи III степени в 1 случае отмечено разрешение спустя 296 дней на фоне лечения, а в 1 – сохранение НЯ на момент прекращения сбора данных. НЯ IV степени включали лихорадку, пневмонию, гастроэнтерит и гиперкалиемию (n=1 для каждого; 3%). Всем пациентам требовалась дополнительная терапия (медикаментозная и немедикаментозная) для лечения НЯ в определенный момент времени в ходе исследования.

Три (9,1%) пациента прекратили прием эверолимуса по причине НЯ. Так, девочка в возрасте 8,5 года прекратила лечение ввиду нейтропении III степени, которая по предположению исследователей была связана с приемом эверолимуса. Мальчику в возрасте 13,8 года было проведено нейрохирургическое вмешательство (НЯ III степени) по поводу эпилепсии, наличие которой не связывалось исследователями с применением эверолимуса. Мальчик в возрасте 5,9 года прекратил лечение из-за агрессии (НЯ II степени), появившейся после возникновения судорог (расцененных как НЯ III степени).

### Функция почек

В целом эверолимус не оказывал значимого влияния на почечный клиренс. Исследуемая субпопуляция пациентов имела первично нормальные показатели СКФ. Средняя СКФ оставалась стабильной в течение всего исследования. Ни у одного пациента не возникло эпизода почечного кровотечения на фоне терапии эверолимусом. У большинства (n=26; 78,8%) пациентов также исходно были зафиксированы отрицательные результаты анализа мочи на наличие белка. О наличии протеинурии как о НЯ сообщалось лишь у 2 пациентов. Не сообщалось ни об одном случае возникновения почечных аневризм.

### Обсуждение

Исследование EXIST-1 продемонстрировало эффективность эверолимуса в уменьшении объема СЭГА с сохранением стойкого ответа в течение приблизительно 4 лет лечения [23]. Ранее спланированный вторичный анализ был проведен с целью оценки долгосрочной эффективности и безопасности эверолимуса в подгруппе педиатрических пациентов с почечными АМЛ. Результаты этого исследования подтвердили эффективность эверолимуса в уменьшении объема почечных АМЛ

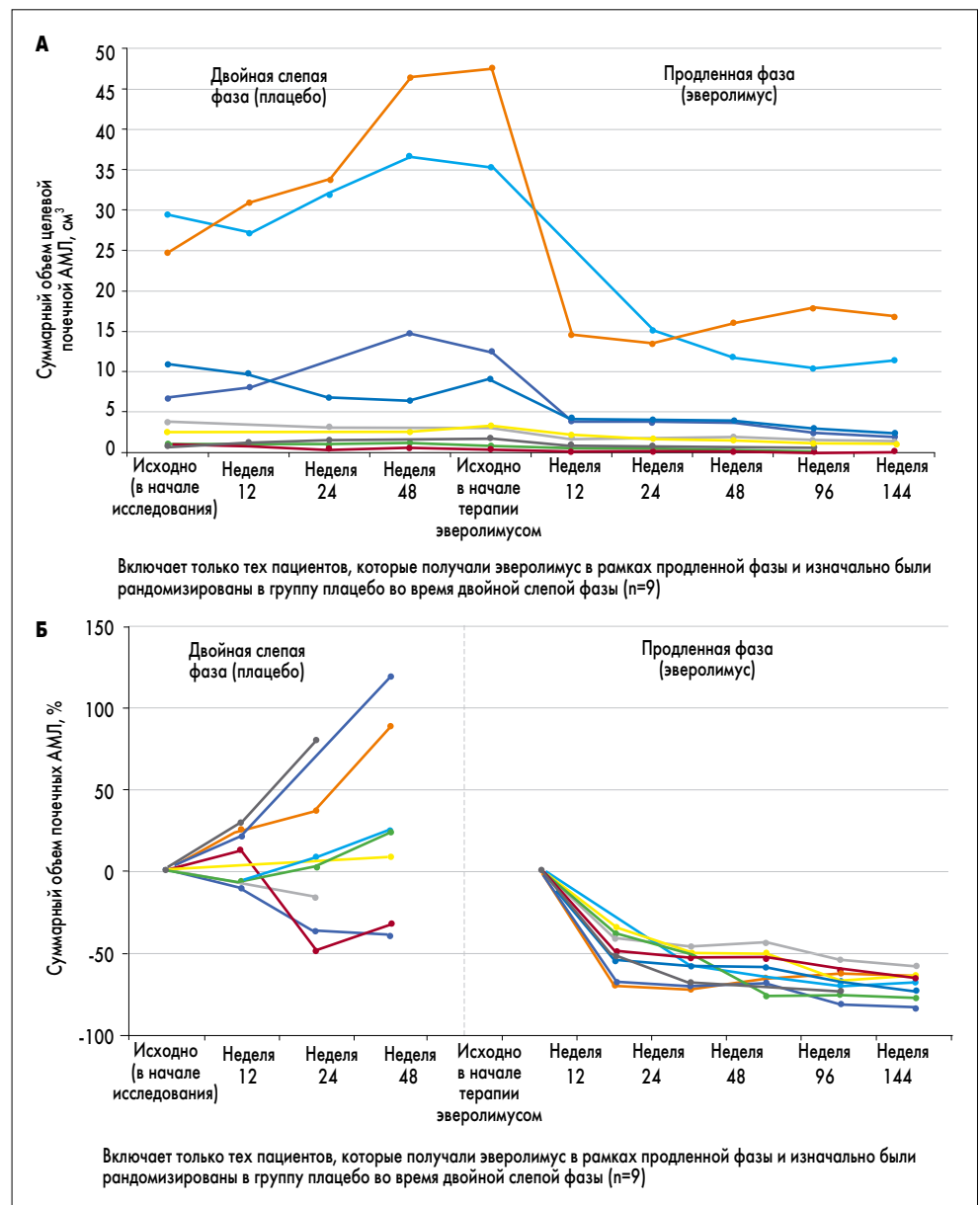


Рис. 3. Объем почечных АМЛ у пациентов, перешедших с приема плацебо на терапию эверолимусом, измеренный в виде суммарного объема целевой АМЛ (А) и выраженного в процентах изменения от исходного значения (Б)

у детей и подростков – ответ со стороны опухоли был достигнут примерно у 76% пациентов. У большинства (>80%) пациентов в течение исследования было достигнуто уменьшение объема почечных АМЛ как минимум на 30%. Более того, эверолимус четко модифицировал траекторию роста почечных АМЛ у всех педиатрических пациентов, которые изначально получали плацебо в ходе двойной слепой фазы исследования EXIST-1: было констатировано уменьшение размеров опухоли после начала открытой фазы исследования с назначением эверолимуса.

Хотя эверолимус в настоящее время пока не показан к применению с целью лечения детей с почечными АМЛ, результаты анализа полученных в этой популяции данных согласуются с таковыми у взрослых пациентов. Промежуточный анализ результатов исследования EXIST-2, проведенный спустя примерно 2,5 года

лечения, выявил, что терапия эверолимусом ассоциировалась с частотой ответа со стороны почечных АМЛ, равной примерно 54% у пациентов с КТС-ассоциированными АМЛ либо со спорадическим лимфангиолейомиоматозом [18, 19]. Хотя в текущем анализе сообщалось о более высокой частоте ответа со стороны АМЛ (76% в сравнении с 54%), следует отметить, что включенные в исследование EXIST-2 пациенты имели более тяжелое течение заболевания (т.е. объем целевой АМЛ составлял >3 см в наибольшем диаметре в исследовании EXIST-2 в сравнении с >1 см в исследовании EXIST-1), а значения, приведенные в этой статье, были получены после менее длительного времени (медиана 28,9 в сравнении с 44,8 мес). Кроме того, возможно, что в исследовании EXIST-1 измерения могли быть не столь точными ввиду относительно меньшего размера целевого опухолевого поражения, который мог сложнее поддаваться оценке с учетом толщины среза при использовании метода визуализации. Следует также рассмотреть дозирование эверолимуса. В то время как в исследовании EXIST-1 дозирование фокусировалось на целевом остаточном уровне препарата в крови (5-15 нг/мл), в исследовании EXIST-2 использовали начальную дозу 10 мг, которую впоследствии можно было скорректировать в случае проявления токсичности без мониторинга остаточного уровня препарата в крови [18-23].

Контроль роста АМЛ представляет собой важную цель лечения, достижение которой позволяет избежать развития будущих осложнений. Рост АМЛ может приводить к утрате нормальной почечной паренхимы и последующему развитию хронической болезни почек и почечной недостаточности [14, 15]. Сосудистая система АМЛ зачастую имеет аномальную структуру, что приводит к развитию аневризм и повышению риска спонтанного кровотечения [14]. Факторы риска

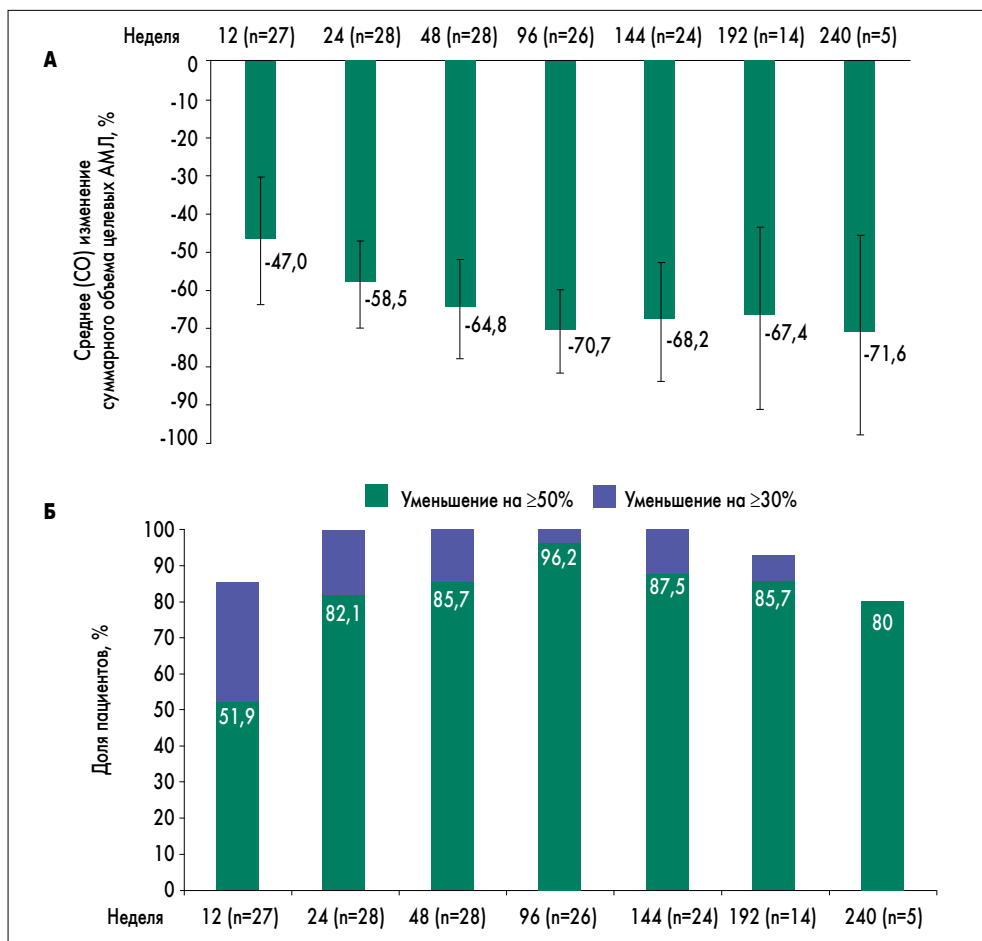
Рис. 2. Среднее уменьшение (СО) суммарного объема целевых АМЛ с течением времени (А) и доля пациентов, у которых со временем было достигнуто уменьшение объема АМЛ на  $\geq 50$  или на  $\geq 30\%$  (Б)

Таблица. Исходные демографические характеристики пациентов в возрасте &lt;18 лет, имевших почечные АМЛ

Характеристика	Принимавшие эверолимус (n=33)
Возраст (лет)	
Среднее значение (СО)	11,5 (3,54)
Медиана (диапазон)	11,5 (5,4-17,5)
Возрастная категория	
От 3 до <10 лет	13 (39,4)
От 10 до <18 лет	20 (60,6)
Мужской пол	18 (54,5)
Расовая принадлежность	
Европеоидная раса	30 (90,9)
Негроидная раса	2 (6,1)
Другая	1 (3)
Размер поражения	
<3 см	27 (81,8)
$\geq 3$ см	6 (18,2)
Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	
Среднее значение (СО)	1,32 (0,38)
Медиана (диапазон)	1,28 (0,8-2,2)

Продолжение на стр. 22.

# Влияние эверолимуса на клиническое течение почечных ангиомиолипом у детей с комплексом туберозного склероза, получавших лечение по поводу субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом

Продолжение. Начало на стр. 20.

АМЛ-ассоциированного кровотечения включают размер опухоли (>3 см), размер аневризмы (>0,5 см) и последовательный опухолевый рост [13, 14, 27]. Связанные с наличием почечных АМЛ кровотечения реже встречаются в педиатрической популяции, но ранее сообщалось о них даже у детей с маленькими опухолями [28-30]. Необходим тщательный мониторинг течения почечных АМЛ на протяжении всей жизни, наряду с ранним лечением с целью контроля роста этих опухолей и потенциального снижения риска развития спонтанных почечных кровотечений. В этом анализе эверолимус эффективно уменьшал размер АМЛ, данный эффект оставался стойким на протяжении примерно 4 лет. Таким образом, лечение эверолимусом с целью предотвращения развития крупных поражений (т.е. >3 см) у лиц с последовательным ростом опухоли или размером аневризмы >0,5 см может рассматриваться в качестве средства снижения риска развития кровотечения и/или хронической болезни почек у детей группы высокого риска.

Профиль НЯ в этой подгруппе педиатрических пациентов в целом согласовывался с таковым в предыдущих исследованиях по изучению применения эверолимуса при КТС [18-20, 22, 31, 32]. Хотя все пациенты имели ≥1 НЯ (а наиболее часто упоминаемыми НЯ были судороги, изъязвление слизистой оболочки полости рта, стоматит и кашель), отдельные НЯ III или IV степени возникли не более чем у 4 (12,1%) пациентов для каждого НЯ; о прекращении

лечения из-за развития связанных с применением эверолимуса НЯ сообщалось лишь у 2 (6%) пациентов.

Как и ожидалось, о развитии НЯ, ассоциированных с терапией эверолимусом, сообщалось чаще, что согласуется с полученными во время первичной основной фазы исследования EXIST-1 результатами о более высокой частоте изъязвления слизистой оболочки полости рта (32% в сравнении с 5%) и стоматита (31 против 21%) при приеме эверолимуса в сравнении с плацебо [20]. Хотя о возникновении судорог чаще сообщалось в этой подгруппе (45,5%), не наблюдалось каких-либо различий между группами эверолимуса и плацебо во время первичной основной фазы EXIST-1 (23% в сравнении с 26%). Об аналогично высокой частоте (30%) сообщалось в общей популяции пациентов во время продленной фазы исследования [20, 22]. Однако частота судорог как впервые возникшего НЯ со временем существенно снижалась – она составляла 21,6% в течение 1-го года лечения и 7% в течение 5-го года [23]. Другие НЯ, которые возникали с аналогичной частотой в группах эверолимуса и плацебо в исследовании EXIST-1, включали рвоту (17% в сравнении с 13%), кашель (13% в сравнении с 10%) и назофарингит (18% в сравнении с 23%) [20]. Что же касается инфекций, то частота развития отдельных инфекций у детей с АМЛ в исследовании EXIST-1 имела некоторые вариации в сравнении с таковой у взрослых пациентов при проведении долгосрочного промежуточного анализа результатов исследования EXIST-2. Назофарингит развивался

у небольшого количества пациентов в подгруппе исследования EXIST-1 в сравнении с таковым в EXIST-2 (24,2 против с 42,9%); однако инфекции верхних дыхательных путей (21,2% в сравнении с 14,3%) и синусит (21,2% в сравнении с 12,5%) возникали у несколько большего количества детей – участников исследования EXIST-1 [33]. Следует также отметить, что почти всем (99%) пациентам требовалась дополнительная терапия (медикаментозная либо немедикаментозная) для лечения НЯ в определенный момент исследования. Это необходимо принимать во внимание, поскольку добавление большего количества видов терапии может оказывать влияние на качество жизни пациента.

В этой педиатрической подгруппе не отмечалось существенного изменения функции почек согласно оценке средней рассчитанной СКФ. У большинства пациентов в текущем анализе данных исследования EXIST-1 результат общего теста на наличие белка в моче был преимущественно отрицательный либо у них обнаруживались лишь следовые его количества. О протеинурии как о НЯ сообщалось лишь у 2 пациентов, а постоянно повышенный уровень белка в моче отмечался у 1 пациента.

Анализ данных исследования EXIST-1 ассоциирован с рядом ограничений, которые следует принимать во внимание. Во-первых, открытый дизайн продленной фазы и отсутствие группы сравнения могут приводить к ограничению возможности сделать общие выводы о долгосрочном использовании эверолимуса. Кроме того, анализ не имел достаточной мощности

для оценки данных подгруппы эверолимуса ввиду небольшого размера выборки педиатрических пациентов с АМЛ. Более того, хотя анализ мочи с использованием тест-полосок является приемлемым методом определения повышенного содержания белка в моче, наличие протеинурии должно быть подтверждено данными количественного измерения, такими как соотношение белок/креатинин в моче. Наконец, существует риск ошибок измерения при поражениях маленького размера.

## Выводы

Хотя эверолимус в настоящее время пока не показан к применению у детей с почечными АМЛ, в этой популяции педиатрических пациентов, получавших лечение по поводу КТС-ассоциированных СЭГА, было продемонстрировано уменьшение объема АМЛ почек, которое сохранялось в течение приблизительно 4 лет исследования. При этом профиль зарегистрированных НЯ согласовывался с известным профилем безопасности эверолимуса при КТС, и не наблюдалось заметного влияния препарата на функцию почек. Таким образом, эти результаты подтверждают эффективность и безопасность эверолимуса в лечении педиатрических пациентов с почечными АМЛ и СЭГА, при которых требуется терапия этим препаратом.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Pediatr. Nephrol. 2018; 33: 101-109.

Перевела с англ. Елена Терещенко

## Анкета читателя

Здоров'я України  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,  
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки  
тематического номера «Педиатрия»

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. ....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

\* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись .....

## Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Педиатрия»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Педиатрия»? .....

На какую тему? .....

Является ли наше издание эффективным для повышения  
вашей врачебной квалификации? .....