

АФІНІТОР

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



ТУБЕРОЗНО-СКЛЕРОЗНИЙ КОМПЛЕКС

СУБЕПЕНДИМАЛЬНА ГІГАНТОКЛІТИННА АСТРОЦИТОМА (СЕГА)

АНГІОМІОЛІПОМА

* СЕГА — субependиментальна гігантоклітинна астроцитоза
** ТСК — туберозно-склерозний комплекс

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Афінітор.²

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 екемезстаном 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 карциною 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 субependиментальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного.
- Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангиоміоліпомою, 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 ангиоміоліпоми.

Дозування.

- Ниркова ангиоміоліпома, 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 (ПЗ) 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, судороги; перикардальний випіт; пневмоніт, задишка, 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'юнктивіт, набряк повік, гіперемія ока; артеріальна гіпертензія, кровотечі, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, глотковий запалення, порушення дихання, кровохаркання, 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-підшовний еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ексфолюція, 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 аллазія; гіпогонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; припливи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий альвеолярний протеїноз; гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця; ангионевротичний 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.

Література:

1. Bissler J., Kingswood J., Radzikowska E., Zonnenberg B., Elena Belousova S., 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 «Новартис Фарма Сервісес 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

987565/AFI/06.18./A3/15000

Паоло Куратоло, отделение неврологии, отдел детской неврологии и психиатрии, госпиталь Римского университета Тор Вергата, г. Рим, Италия;
 Мэрит Бьорнвольд, Национальный центр редких расстройств, ассоциированных с эпилепсией, Национальный центр эпилепсии, госпиталь Университета г. Осло, Норвегия;
 Патриция Э. Дилл, Отделение детской неврологии и медицины развития, Университетский детский госпиталь, г. Базель, Швейцария, и др.

Роль ингибиторов mTOR в лечении пациентов с комплексом туберозного склероза: доказательная база и экспертные мнения

Комплекс туберозного склероза (КТС) – редкое генетическое заболевание, вызванное мутацией генов *TSC1* или *TSC2* [1]. Мутации этих генов могут приводить к гиперактивации сигнального пути мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), результатом которой становится утрата контроля над процессами клеточного роста и деления. Как следствие, пациенты с КТС предрасположены к образованию доброкачественных опухолей в разных органах и тканях (в коже, головном мозге, почках, сердце, печени и органе зрения) [2, 3]. КТС можно диагностировать еще на этапе внутриутробного развития плода: предположить это заболевание можно в случае выявления рабдомиома в сердце при пренатальном ультразвуковом исследовании (УЗИ). Затем пренатальный диагноз КТС подтверждается при дополнительном проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), результаты которой демонстрируют наличие типичных КТС-ассоциированных поражений головного мозга плода, таких как кортикальная дисплазия и субэндимальные узлы [4]. Во время недавно прошедшей Международной консенсусной конференции по КТС экспертами были пересмотрены критерии диагностики этого заболевания, а также даны рекомендации по мониторингу состояния пациентов [5, 6]. Поскольку течение КТС часто сопровождается неврологическими проявлениями, которые возникают на ранних стадиях этого заболевания, именно детский невролог играет ключевую роль в клиническом наблюдении за пациентом и мониторинге эффективности системного лечения [7].

Ингибиторы mTOR (сиролимус и эверолимус) представляют собой класс лекарственных средств, специфически подавляющих сигнальный путь mTOR посредством уменьшения фосфорилирования нисходящих эффекторов mTOR [8, 9]. Их фармакодинамические и фармакокинетические характеристики в целом аналогичны, однако эверолимус фактически разрабатывался с целью улучшения фармакокинетики своего предшественника. Именно эверолимус в настоящее время является единственным препаратом, одобренным для лечения ассоциированных с КТС клинических проявлений [2]. Клинические исследования показали, что ингибиторы mTOR эффективны в лечении субэндимальных гигантоклеточных астроцитом (СЭГА) и почечных ангиомиолипом [1-14]. Продолжаются клинические исследования по оценке возможностей использования ингибиторов mTOR в лечении эпилепсии у пациентов с КТС. Имеются также клинические доказательства того, что ингибиторы mTOR могут оказывать положительный терапевтический эффект в отношении других ассоциированных с КТС клинических проявлений, таких как рабдомиома сердца, легочный лимфангиолейомиоматоз и кожные симптомы. В ноябре 2013 г. состоялась встреча группы европейских экспертов, в ходе которой обсуждались обоснованные с позиций доказательной

медицины варианты лечения и современная клиническая практика лечения КТС. Выводы, сделанные в рамках данной встречи, легли в основу этого обзора, в котором рассматриваются варианты лечения пациентов с СЭГА, КТС-ассоциированной эпилепсией и почечными ангиомиолипомами с акцентом на применении ингибиторов mTOR.

Лечение пациентов с СЭГА

СЭГА развиваются почти у 20% пациентов с КТС, причем вероятность их формирования выше в детском и подростковом возрасте, нежели у взрослых. Скрининг пациентов на наличие СЭГА или изменение их течения с момента установления диагноза критически важен для предотвращения серьезных последствий [6, 15]. У пациентов с бессимптомным КТС в возрасте моложе 25 лет следует каждые 1-3 года выполнять МРТ головного мозга с целью мониторинга возникновения новых поражений. Пациентам с уже существующими СЭГА при их бессимптомном течении необходимо проводить МРТ чаще и обязательно информировать их о возможном возникновении новых симптомов. Пациенты, у которых развились бессимптомные СЭГА в детстве, также должны периодически проходить визуализационные исследования, чтобы гарантировать отсутствие роста этих опухолей [6]. В случаях подтверждения опухолевого роста или

острого ухудшения неврологического статуса пациента нейровизуализационные исследования следует выполнять чаще.

Рекомендации по ведению пациентов с симптомами СЭГА

- В настоящее время стандартом лечения является хирургическая резекция опухоли [15-17].

- Если у пациентов отмечаются симптомы, обусловленные повышением внутричерепного давления, это требует срочного выполнения визуализационного исследования (предпочтительно – МРТ) и рассмотрения следующих вариантов дальнейшего лечения:

- оперативное вмешательство (безотлагательное шунтирование и откладывание удаления СЭГА либо срочная операция по удалению опухоли при наличии соответствующих условий для ее проведения);

- терапия ингибиторами mTOR (в случаях когда выполнение соответствующих операций в силу тех или иных причин невозможно) [18].

Рекомендации по лечению пациентов с бессимптомными, но растущими СЭГА

- *Вариант 1* – терапия ингибитором mTOR (при отсутствии противопоказаний, например, известной гиперчувствительности к эверолимусу) [19]; это может индуцировать регрессирование СЭГА

и также воздействовать на другие клинические проявления КТС [6, 15].

- *Вариант 2* – хирургическое вмешательство (может выступать в качестве первой линии терапии только в том случае, если технически возможно осуществить полное удаление опухоли).

- *Вариант 3* – медикаментозное лечение, которое рекомендуется в случае возобновления роста СЭГА либо рецидива после операции.

Применение клинических доказательств на практике

Оперативное вмешательство является первой линией терапии при симптомных СЭГА [15, 16]. Нейрохирургу совместно с членами мультидисциплинарной команды, занимающейся ведением пациента, необходимо оценить соотношение пользы и риска оперативного вмешательства до принятия решения о его выполнении. Доказательства, полученные в ходе крупнейшего к настоящему времени европейского исследования, свидетельствуют о том, что откладывание выполнения операции может приводить к значимому повышению заболеваемости [20]. Однако операция не всегда возможна и может быть опасна, особенно у пациентов в возрасте ≤ 3 лет либо у больных с билатеральными опухолями и/или крупными очагами поражения [20]. Возобновление роста СЭГА может также наблюдаться в тех случаях, когда хирургическим путем была удалена только часть опухоли. В этой ситуации требуется повторное оперативное вмешательство, сопровождающееся повышенным риском послеоперационных осложнений [20]. Данные об эффективности и безопасности ингибиторов mTOR в лечении СЭГА, полученные в ходе клинических исследований I/II и III фазы, обобщены в таблице 1 [10-13, 20-25].

Сообщалось о возобновлении роста опухоли после прекращения терапии ингибиторами mTOR; следовательно, для сохранения достигнутого эффекта может потребоваться постоянное лечение этими препаратами [10]. У тех пациентов, которым в силу каких-либо причин не может быть выполнено оперативное вмешательство, терапия ингибитором mTOR эверолимусом может оказаться эффективной. В исследовании I/II фазы показано, что первичный объем СЭГА уменьшался на $\geq 30\%$ от исходного (ответ на лечение) у 75% пациентов, и эти положительные результаты были подтверждены в исследовании EXIST-1 – рандомизированном контролируемом исследовании III фазы. Оно продемонстрировало уменьшение размера СЭГА на 50% и более у 35% пролеченных пациентов и почти у 47% пациентов в расширенной фазе исследования (рис. 1) [10, 12, 21, 26].

Терапия ингибитором mTOR также может играть определенную роль у тех пациентов, которым планируется операция, с целью потенциального уменьшения

Продолжение на стр. 16.

Таблица 1. Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности ингибиторов mTOR у пациентов с СЭГА

Исследования и источники	Препарат и показание к его применению	Дизайн исследования	Популяция пациентов	Основные результаты оценки эффективности и безопасности
Исследование I/II фазы [10, 21]	Эверолимус при СЭГА: длительная эффективность	Открытая расширенная фаза проспективного исследования у пациентов в возрасте ≥ 3 лет Медиана дозы – 5,3 мг/м ² площади тела в сутки Медиана длительности лечения – 34,2 мес (диапазон 4,7-47,1)	Эверолимус (n=28)	Эффективность Через 18, 24, 30 и 36 мес первичный объем СЭГА уменьшился на 30% и более от исходного (ответ на лечение) у 75% пациентов Безопасность Все пациенты сообщили о возникновении 1 нежелательного явления (НЯ) или более, в большинстве случаев – 1-2-й степени тяжести (как и в предыдущих исследованиях); ни одно НЯ не привело к прекращению терапии эверолимусом Чаще всего сообщалось о следующих НЯ: инфекции верхних дыхательных путей (85,7%), стоматит (85,7%), синусит (46,4%) и средний отит (35,7%); не было зафиксировано ни одного связанного с применением препарата НЯ 4-5-й степени
Исследование III фазы (EXIST-1) [12]	Эверолимус при СЭГА с размером очага поражения ≥ 1 см	Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование у пациентов с СЭГА, вторичными по отношению к КТС Целевая остаточная концентрация эверолимуса – 5-15 нг/мл	Эверолимус (n=78) Плацебо (n=39)	Эффективность Уменьшение объема СЭГА на 50% и более у 35% пациентов на фоне применения эверолимуса в сравнении с 0% при применении плацебо (p<0,0001) Эверолимус: клинически значимое увеличение времени до прогрессирования СЭГА Безопасность В большинстве случаев возникали НЯ 1-2-й степени тяжести; ни один пациент не прекратил лечение из-за НЯ Наиболее частыми НЯ при применении эверолимуса в сравнении с плацебо являлись: изъязвление слизистой оболочки полости рта (32 в сравнении с 5%), стоматит (31 в сравнении с 21%), судороги (23 в сравнении с 26%) и лихорадка (22 в сравнении с 15%) соответственно Аменорея у пациенток в возрасте ≥ 13 лет возникла у 3 из 8 больных, получавших эверолимус, и ни у одной из 5 пациенток, получавших плацебо

Паоло Куратоло, отделение неврологии, отдел детской неврологии и психиатрии, госпиталь Римского университета Тор Вергата, г. Рим, Италия; Мэрит Бьорнвольд, Национальный центр редких расстройств, ассоциированных с эпилепсией, Национальный центр эпилепсии, госпиталь Университета г. Осло, Норвегия; Патриция Э. Дилл, Отделение детской неврологии и медицины развития, Университетский детский госпиталь, г. Базель, Швейцария, и др.

Роль ингибиторов mTOR в лечении пациентов с комплексом туберозного склероза: доказательная база и экспертные мнения

Продолжение. Начало на стр. 15.

объема опухоли перед ее резекцией. Этот подход может быть особенно полезен у пациентов с билатеральными опухолями, новообразованиями необычной локализации и с агрессивным ростом [16]; однако пока нет опубликованных данных о применении этого подхода на практике. Более того, все еще неизвестен точный риск развития кровотечения после неoadъювантного вмешательства; также может иметь место повышение риска возникновения инфекций либо медленного заживления раны. Однако в том случае если рассматривается вариант оперативного вмешательства после предшествующего лечения ингибиторами mTOR, рекомендуемый интервал между ними должен составлять как минимум 2-3 недели [17].

Одним из факторов, который следует учитывать при выборе между операцией и терапией ингибиторами mTOR, является возраст пациента. Дети в возрасте ≤ 3 лет могут иметь повышенный риск неблагоприятных исходов после оперативного лечения СЭГА [20], что делает терапию ингибиторами mTOR достаточно привлекательным вариантом. Когда операция может обеспечить достижение ожидаемого результата (т.е. существует возможность полного удаления опухоли), предпочтительным вариантом у детей может быть избежание длительной фармакотерапии. Последняя может быть необходима для сохранения достигнутых клинических преимуществ, но поскольку известно, что рост СЭГА часто спонтанно замедляется на 3-4 десятилетия [27, 28], оптимальную длительность лечения таких пациентов еще предстоит изучить в ходе долгосрочных мониторинговых исследований.

Лечение пациентов с КТС и эпилепсией

Дебют эпилепсии у пациентов с КТС часто отмечается уже на 1-м году жизни

в форме фокальных судорожных приступов (62%), которые могут сочетаться с младенческими судорогами либо трансформироваться в них. У младенцев и детей раннего возраста сочетание высокой частоты судорожных приступов и высокой межприступной эпилептической активности (особенно спайковая активность во время II фазы сна) может приводить к необратимой тяжелой задержке психомоторного развития и/или к поведенческим нарушениям [29, 30]. Однако ранний дебют эпилепсии отмечается не у всех пациентов с КТС. У некоторых пациентов имеет место зависимость от возраста эволюция типов судорожных приступов и эпилептических синдромов с возможностью развития в направлении эпилептических энцефалопатий, таких как синдром Леннокса – Гасто [31]. Решающее значение имеет персонализация лечения, позволяющего целенаправленно воздействовать на наиболее дискомфортные для каждого пациента судорожные приступы, такие как атонические судороги и дроп-атаки [32].

Рекомендации по лечению пациентов с эпилепсией, ассоциированной с КТС

- Противозлептические препараты (ПЭП): назначение вигабатрина представляет собой первую линию терапии у младенцев с фокальными судорожными приступами и/или с младенческими судорогами. Терапию необходимо начинать, если у младенцев и детей с КТС возникают иктальные разряды (с клиническими проявлениями или без таковых) [32].
- Следует максимально рано оценить возможности хирургического лечения.
- Кетогенная диета (КД) или диета с низким гликемическим индексом.
- Стимуляция блуждающего нерва (СБН).

Применение клинических доказательств на практике

Вигабатрин продемонстрировал высокую эффективность как при ассоциированных с КТС судорогах, так и при фокальных судорожных приступах на 1-м году жизни [33]. Вигабатрин представляет собой ингибитор трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты, однако этот препарат также способен уменьшать гиперактивацию mTOR, что может выступать возможным объяснением его высокой специфичности при КТС [34]. Незамедлительное лечение ПЭП (вскоре после появления судорожных приступов либо еще до их клинической манифестации) также может минимизировать долгосрочные нейрокognitive последствия заболевания [30]. В то же время известно, что с длительной терапией вигабатрином ассоциированы необратимые дефекты полей зрения и даже потеря зрения [35]. Зачастую пациенту необходима комбинированная терапия ПЭП, назначаемая с целью получения пользы от сочетания различных механизмов действия и воздействия на различные типы судорожных приступов, однако она также сопряжена с риском НЯ [32]. Хотя вигабатрин может быть предпочтительным вариантом лечения младенческих судорог у пациентов с КТС, аденокортикотропный гормон и его аналоги могут рассматриваться в качестве второй линии терапии у пациентов с судорогами, рефрактерными к вигабатрину [36].

Приемлемым вариантом лечения пациентов с КТС и резистентной к ПЭП эпилепсией является оперативное вмешательство, возможность которого должна быть оценена уже в ранние сроки после появления судорожных приступов. В систематическом обзоре было выявлено, что полное отсутствие судорожных приступов достигнуто у 59% прооперированных пациентов [37]. Вероятность успеха оперативного вмешательства повышается при его раннем выполнении, определении точной локализации эпилептогенной зоны и при наличии технической возможности ее полной резекции (отсутствие вовлечения в процесс функционально важной коры головного мозга) [38]. Обзор методик выявления локализации эпилептогенной зоны представлен в работе Pittau и соавт. [38]. Данные об эффективности и безопасности ингибиторов mTOR (эверолимуса) в лечении ассоциированной с КТС эпилепсии, полученные в ходе исследований I/II и III фазы, обобщены в таблице 2 [10, 12, 13].

В соответствии с консенсусным мнением экспертов, терапия эверолимусом должна быть продолжительной – для того, чтобы получить клинически значимое уменьшение частоты судорожных приступов. Оптимальную длительность лечения еще предстоит установить. Согласно результатам небольшого исследования с участием получавших эверолимус детей в возрасте ≤ 3 лет с КТС и резистентной к ПЭП эпилепсией частота судорожных приступов снизилась (как минимум на 50%) у 4 из 5 детей

[39]. Поскольку пациенты с эпилепсией с большой долей вероятности уже получают ПЭП, важно помнить о том, что при назначении эверолимуса в комбинации с ПЭП следует соблюдать осторожность ввиду взаимодействия с индукторами и/или ингибиторами CYP3A4/p-гликопротеина (p-GP) [19].

Использование СБН, КД и диеты с низким гликемическим индексом у пациентов с КТС и резистентной к ПЭП эпилепсией изучалось в ходе ретроспективных исследований [40-42]. В целом 72% пациентов сообщили об уменьшении частоты судорожных приступов на 50% и более на фоне СБН, при этом данный эффект сохранялся на протяжении вплоть до 36 мес [40]. СБН не препятствует последующему снижению частоты судорог при оперативном вмешательстве по поводу эпилепсии [43]. На фоне КД свыше 90% детей отмечали уменьшение частоты судорог более чем на 50% через 6 мес, а 67% – более чем на 90%. У многих детей было констатировано полное отсутствие судорог на протяжении 5 мес и более [41]. КД характеризуется множественными механизмами действия, включая ингибирование пути mTOR [44]. Диета с низким гликемическим индексом была разработана в качестве более приемлемой альтернативы классической КД. Сообщается, что она также оказывает благоприятные эффекты в плане уменьшения частоты судорожных приступов: через 6 мес ее соблюдения 47% пациентов отмечали уменьшение частоты судорожных приступов более чем на 50% [42].

Лечение пациентов с почечными ангиомиолипомами

Ангиомиолипомы, развивающиеся в почках, представляют собой важное клиническое проявление КТС [45]. Однако при их наличии далеко не всегда следует начинать незамедлительное лечение; в случае небольших по размерам почечных ангиомиолипом требуется только регулярный мониторинг. Сосудистый компонент этих опухолей повышает риск развития кровотечений, а в более крупных по размерам почечных ангиомиолипомах часто формируются аневризмы, которые могут разрываться. В целом кровотечения возникают у 25-50% пациентов с КТС и почечными ангиомиолипомами [46]. Преждевременное снижение функции почек (оцененное по скорости клубочковой фильтрации) в настоящее время является общепризнанной проблемой у взрослых с КТС, оно имеет место почти у 40% пациентов [47]. При отсутствии почечных ангиомиолипом скорость клубочковой фильтрации и уровень артериального давления следует оценивать как минимум 1 раз в год. Мониторинг роста почечных ангиомиолипом следует осуществлять с использованием МРТ/УЗИ каждые 1-3 года. При крупных почечных ангиомиолипомах (>3 см) требуются более частые обследования с применением МРТ/УЗИ – как минимум ежегодно [24].

Рекомендации по лечению пациентов с почечными ангиомиолипомами

- Назначение ингибитора mTOR является первой линией терапии при бессимптомных растущих ангиомиолипомах (>3 см) [6].
- Если терапия ингибитором mTOR недоступна, второй линией терапии при растущих почечных ангиомиолипомах является эмболизация.

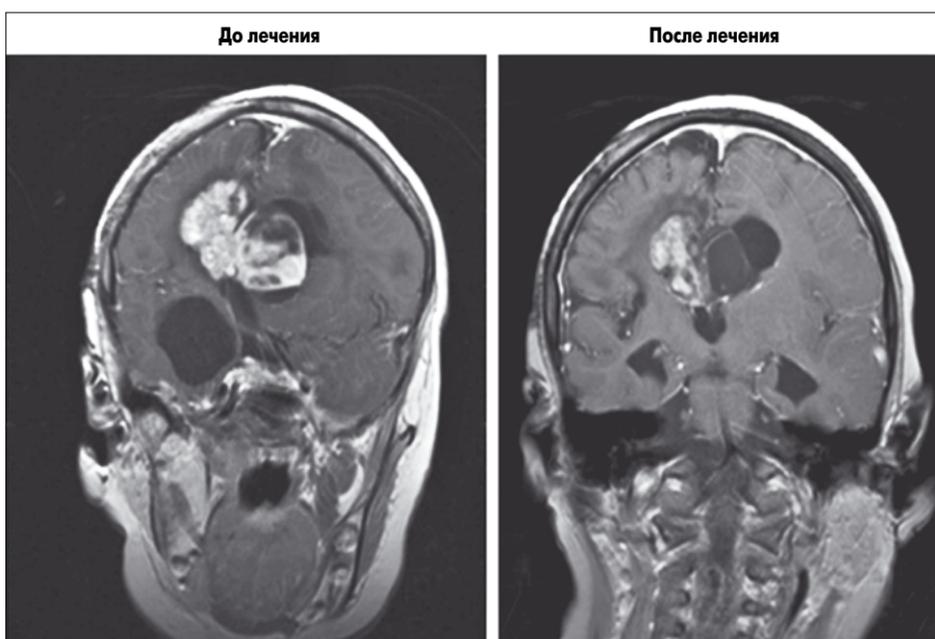


Рис. 1. МРТ СЭГА, сделанные до лечения эверолимусом и спустя 23 мес применения этого препарата у пациента, который не рассматривался в качестве кандидата на проведение хирургического вмешательства. Уменьшение размера субependимального узла сопровождалось ослаблением проявлений атаксии и улучшением когнитивных функций и поведения. У пациента не отмечалось судорожных приступов с мая 2012 г.

Таблиця 2. Клинические исследования по оценке эффективности ингибиторов mTOR при эпилепсии

Исследование и источники	Препарат и показание к его применению	Дизайн исследования	Популяция пациентов	Основные результаты оценки эффективности и безопасности
Исследование I/II фазы [10]	Эверолимус при СЭГА: длительная эффективность (эффективность при судорожных припадках и качество жизни оценивались в качестве вторичных конечных точек)	Открытая расширенная фаза проспективного исследования с участием пациентов в возрасте ≥ 3 лет Медиана дозы – 5,3 мг/м ² в сутки Медиана длительности лечения – 34,2 мес (диапазон 4,7-47,1)	Эверолимус (n=28)	Эффективность Клинически значимое снижение общей частоты клинических и субклинических судорожных припадков (медиана изменения – 1 судорожный припадок; p=0,02) Качество жизни, оцененное по опроснику детской эпилепсии, улучшилось от исходного значения (57,8±14,0) через 3 мес (63,4±12,4) и 6 мес (62,1±14,2) Безопасность Все пациенты сообщили о развитии 1 НЯ или более, преимущественно 1-2-й степени тяжести; ни одно НЯ не привело к прекращению терапии эверолимусом. Чаще всего сообщалось о развитии инфекций верхних дыхательных путей (85,7%), стоматита (85,7%), синусита (46,4%) и среднего отита (35,7%); не развилось ни одного НЯ 4-5-й степени тяжести
Исследование I/II фазы [13]	Эверолимус при рефрактерной эпилепсии	Проспективное многоцентровое открытое исследование с участием пациентов в возрасте ≥ 2 лет с подтвержденным диагнозом КТС и рефрактерной к медикаментозному лечению эпилепсией Длительность лечения – 12 недель Медиана дозы – 7,5 мг/сут	Эверолимус (n=23)	Эффективность Частота судорожных припадков снизилась более чем на 50% у 12 из 20 пациентов В целом медиана снижения частоты судорожных припадков составила 73% от исходного значения у 17 из 20 пациентов (p<0,001) Частота судорожных припадков снижалась в течение 23-часового мониторинга электроэнцефалограммы (p=0,007) Отмечалось значимое уменьшение продолжительности судорожных припадков, улучшение поведения (согласно сообщениям родителей) и качества жизни Безопасность Все пациенты сообщили о возникновении 1 НЯ или более; все они были легкими или средними по степени тяжести. Наиболее частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей и стоматит/мукозит; наблюдалось 1 серьезное НЯ, которое разрешилось без прекращения терапии эверолимусом
Исследование III фазы (EXIST-1) [12]	Эверолимус при СЭГА (эффективность при судорожных припадках оценивалась в качестве вторичной конечной точки)	Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с участием пациентов с СЭГА, вторичными по отношению к КТС Целевая остаточная концентрация эверолимуса – 5-15 нг/мл	Эверолимус (n=78) Плацебо (n=39)	Эффективность Не отмечалось значимой разницы влияния эверолимуса и плацебо на медиану частоты судорожных припадков исходно и через 24 недели, но наблюдались клинически значимые различия Безопасность НЯ в большинстве случаев имели 1-2-ю степень тяжести; ни один пациент не прекратил лечение из-за НЯ Наиболее частыми НЯ при применении эверолимуса в сравнении с плацебо были изъязвления слизистой оболочки полости рта (32 в сравнении с 5%), стоматит (31 в сравнении с 21%), судороги (23 в сравнении с 26%) и лихорадка (22 в сравнении с 15%) соответственно Аменорея у пациенток в возрасте ≥ 13 лет отмечалась в 3 случаях из 8 на фоне терапии эверолимусом и ни в одном из 5 случаев приема плацебо
Исследование III фазы (EXIST-3) [22]	Эверолимус при КТС-ассоциированных рефрактерных парциальных судорожных припадках	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием пациентов в возрасте 1 года (только Европа) или в возрасте 2-65 лет Низкая целевая остаточная концентрация эверолимуса – 3-7 нг/мл; высокая целевая остаточная концентрация – 9-15 нг/мл	Эверолимус в низкой целевой концентрации Эверолимус в высокой целевой концентрации Плацебо	На момент публикации данной статьи исследование еще продолжалось

• Срочная эмболизация является первой линией терапии при почечных ангиомиолипомах, осложненных острым кровотечением или развитием аневризмы [6].

• Оперативное вмешательство рассматривается в качестве «терапии отчаянья», учитывая вероятность утраты почечной функции.

Применение клинических доказательств на практике

Эверолимус зарегистрирован для лечения почечных ангиомиолипом у взрослых, но не у детей. Однако в исследованиях было показано, что эти препараты высокоэффективны в уменьшении размеров почечных ангиомиолипом у детей и подростков при минимальных и переносимых побочных эффектах (рис. 2) [48].

Эмболизация – первая линия терапии при остром кровотечении из аневризмы ангиомиолипомы. Однако ингибиторы mTOR могут быть эффективны в качестве первой линии терапии, учитывая их влияние на васкуляризацию и снижение риска при эмболизации. Это означает, что

размер аневризмы может быть уменьшен вследствие регрессирования сосудистой сетки, ассоциированного с терапией ингибитором mTOR. Именно регрессирование сосудистой сетки может объяснять тот факт, что выраженное уменьшение размеров почечных ангиомиолипом ассоциировано с очень низкой частотой кровотечений [11; J.C. Kingswood, личное сообщение].

Выводы

В настоящее время существует 2 зарегистрированных показания к применению эверолимуса при КТС – СЭГА (независимо от возраста) и почечные ангиомиолипомы (у взрослых). Другие потенциальные показания к его назначению в настоящее время оцениваются в ходе продолжающихся клинических исследований. Они включают тяжелую эпилепсию, нейроркогнитивный дефицит и расстройства аутистического спектра, а также легочный лимфангиолейомиоматоз и поражения кожи у пациентов с КТС. Сиролимус одобрен для лечения легочного лимфангиолейомиоматоза в США и Японии.

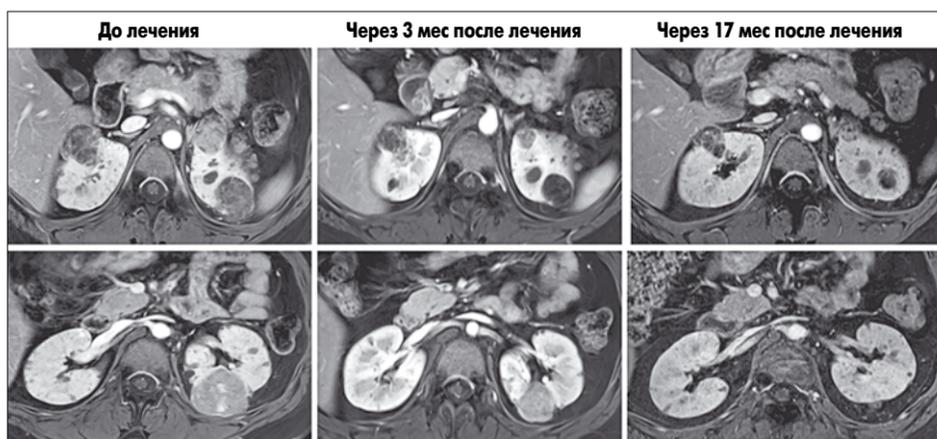


Рис. 2. МРТ почек у 21-летнего пациента с несколькими крупными ангиомиолипомами обеих почек, выполненная до лечения, через 3 и 17 мес после лечения эверолимусом. Существенное уменьшение размера гамарты, особенно четко выраженное в более крупных опухолях. Уменьшение размеров ангиомиолипом на фоне терапии эверолимусом сопровождалось снижением частоты судорожных припадков и улучшением поведения, что дало возможность постепенно снизить дозу ПЭП (P. Dill, личное сообщение)

У многих пациентов КТС характеризуется системным и прогрессирующим с возрастом клиническим течением. Следовательно, было бы логичнее в течение жизни использовать шкалу риска для принятия решения о том, необходимо ли назначать ингибиторы mTOR, чем основывать это решение на наличии отдельных органных поражений у конкретного индивидуума. При принятии такого решения во внимание также следует принимать ограниченное количество сведений об эффектах долгосрочной терапии ингибиторами mTOR, начатой у детей раннего возраста. Идентификация и оптимальное лечение неврологических и других клинических проявлений КТС требуют мультидисциплинарного подхода и глубокого сотрудничества между педиатрами, неврологами, нейрохирургами и нефрологами. Хотя оперативное вмешательство долгое время было единственным вариантом лечения КТС-ассоциированных опухолей, доступная сегодня терапия ингибиторами mTOR предоставляет принципиально новую возможность инновационного, таргетного фармакологического лечения, назначение которого следует рассматривать наряду с другими

подходами. Более того, ввиду системного механизма действия терапии ингибиторами mTOR она может быть показана пациентам с наличием одного либо большего количества клинических проявлений КТС (например, некоторые пациенты с эпилепсией и/или кожными симптомами заболевания). Дискуссионными остаются вопросы, связанные с надлежащим дозированием ингибиторов mTOR, достигаемыми сывороточными уровнями препарата, сроками начала и отмены лечения, его длительностью и длительными побочными эффектами. Однако есть основания надеяться, что данные эпидемиологических регистров (таких как регистр TOSCA) и продолжающихся в настоящее время клинических исследований позволят ответить на них уже в обозримом будущем.

Статья печатается в сокращении.

Curatolo P., Bjørnqvold M., Dill P.E. et al.
The Role of mTOR Inhibitors in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Evidence-based and Expert Opinions. *Drugs*. 2016; 76: 551-565.

Список литературы, включающий 61 источник, находится в редакции.

Перевела с англ. Елена Терещенко

Ключевые моменты

- ✓ Доказана эффективность ингибиторов mTOR в лечении СЭГА и почечных ангиомиолипом, ассоциированных с КТС.
- ✓ Продемонстрированы многообещающие терапевтические эффекты ингибиторов mTOR при целом ряде неврологических и других клинических проявлений КТС в ходе продолжающихся в настоящее время исследований.
- ✓ Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального режима дозирования и длительности лечения ингибиторами mTOR пациентов разных возрастных групп и при различных показаниях к назначению этих препаратов.
- ✓ В ходе долгосрочных исследований по оценке безопасности ингибиторов mTOR пациенты сообщали о возникновении 1 НЯ или более, все из них имели легкую или среднюю степень тяжести; чаще всего на фоне лечения возникали инфекции верхних дыхательных путей и стоматит/мукозит.