АФІНІТОР:
Розриваючи замкнене коло традиційної терапії

АФІНІТОР: Препарат вибору при лікуванні HR+/HER2- поширеного раку молочної залози, що дозволяє подолати резистентність до ендокринної терапії[1-4]

АФІНІТОР: Друга лінія таргетної терапії поширеної нирковоклітинної карциноми за неефективності або непереносимості інгібіторів ангіогенезу[1,2]

АФІНІТОР: Перша лінія терапії поширених нейроендокринних пухлин підшлункової залози[1,2]

АФІНІТОР. Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** *діюча речовина:* everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг еверолімусу. **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 нирковоклітинною 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 субепендимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що потребує 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. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімусу. **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; перикардіальний 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 уремічний 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, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, глоткові 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 білірубіну; долонно-підошовний еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ексфоліація, 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 аплазія; 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; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових канальців, 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 свідоцтво № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03. Інструкція по медичному застосуванню лікарського засобу Афінітор, затверджено Наказом № 406 МОЗ України від 04.05.2016

Посиланя: 1. Інструкція для медичного застосування препарату АФІНІТОР. 2. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al.; for the RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116:4256-4265. 3. Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364: 514-523. 4. ВБП – виживаність без прогресування.

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 медичної тематики.
Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

АФІНІТОР
таблетки
еверолімус

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

692626/AFI/A3/02.17/1200

NOVARTIS

Эверолимус в лечении пациентов с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, ангиомиолипомами и поражениями легких или кожи, ассоциированными с туберозным склерозом

Выявление молекулярных путей и этиологических факторов, обусловливающих развитие туберозного склероза (ТС), привело к изменению парадигмы ведения пациентов и появлению новых методов лечения. Вследствие мутации генов *TSC1* и *TSC2* конститутивное нарушение регуляции сигнального пути мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) привело к изменению многих клеточных процессов, участвующих в росте различных опухолей. Ингибирующее воздействие на mTOR посредством применения эверолимуса, активного производного рапамицина, обеспечивает клинически значимое и статистически достоверное уменьшение опухолевой массы очагов поражения мозга (субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома) и почек (ангиомиолипома), ассоциированных с ТС.

У пациентов, страдающих ТС, наблюдаются тяжелые инвалидизирующие нарушения, ассоциированные с многочисленными доброкачественными опухолями (гамартомами), наиболее часто локализованными в мозге, почках, легких, поражающими кожу.

Подкомитетом консенсусной конференции (Tuberous Sclerosis Complex Clinical Consensus Conference) были рассмотрены и внесены изменения в рекомендации по наблюдению и тактике ведения пациентов с ТС. В руководствах по ведению пациентов с ТС представлены рекомендации, касающиеся скрининга и последующих обследований, а также сроки проведения клинических обследований, что поможет стандартизировать и совершенствовать медицинскую помощь пациентам. В соответствии с исторически сложившейся традицией ведение пациентов с гамартомами, ассоциированными с ТС, заключалось в комбинации активного и тщательного наблюдения, симптоматической медикаментозной терапии и хирургических вмешательств для уменьшения массы опухоли. До недавнего времени наиболее частым лечением при ряде форм ТС была хирургия. Отсутствие эффективного медикаментозного средства явилось причиной выжидательной тактики при лечении ТС. Только с появлением mTOR-блокаторов данная парадигма лечения была изменена и медикаментозная терапия была включена в международные рекомендации (табл. 1).

Таблица 1. **Тактика ведения пациентов при наличии субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, ангиомиолипом, очагов кожных поражений и легочного лимфангиолейомиоматоза**

Вид поражения	Тактика ведения	Дополнительные комментарии
СЭГА (30-32, 36, 61, 65)	· Активное наблюдение · Хирургическое вмешательство · Стереотаксическая радиохирургия с использованием установки гамма-нож · Медикаментозная терапия с применением ингибиторов mTOR	· Динамическое проведение нейрорадиологических исследований · Отсутствует единая точка зрения на оптимальный срок хирургического вмешательства · При неполной резекции СЭГА происходит последующий рост опухоли · Послеоперационные осложнения в том числе обусловлены ограниченной эффективностью вмешательства
Ангиомиолипома (7, 43, 60)	· Эмболизация артерий · Частичная/полная нефрэктомия · Медикаментозная терапия с применением ингибиторов mTOR	· Потребность в повторной эмболизации · Постэмболизационный синдром
Кожные очаги (5, 14)	· Криохирургия · Кюретаж · Дермабразия · Химический пилинг · Эксцизия · Лазерная терапия	· Вариабельная частота рецидивов · Необходимость повторных вмешательств
Легочный ЛАМ	· Бронхолитические средства · Кислородная терапия · Применение антагонистов эстрогенов	· Доступно только симптоматическое лечение

Примечание: ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома.

Ведущая роль сигнальных путей mTOR в этиологии ТС послужила основанием для применения ингибиторов mTOR в качестве таргетной терапии. Эверолимус снижает уровень фосфорилирования нисходящих эффекторов сигнального пути mTOR, ингибирует внутриклеточный сигнальный путь, который приводит к клеточной пролиферации. Блокада этого сигнала эверолимусом приводит к остановке деления клеток на стадии G1 клеточного цикла.

Фармакокинетические характеристики эверолимуса

При приеме здоровыми добровольцами эверолимус быстро абсорбируется (на протяжении 30 мин), его максимальная концентрация в плазме крови составляет 44,2±13,3 мкг/л после приема однократной дозой. Время до достижения максимальной концентрации в крови (T_{max}) при приеме препарата в дозе 4 мг составляет 0,5 ч (в диапазоне 0,5-1 ч). При приеме эверолимуса взрослыми пациентами в дозе 5 или 10 мг 1 раз в сутки время абсорбции составляет 1 ч. Среднее значение максимальной равновесной концентрации в крови составляет 32 нг/л (9 нг/л) и 61 нг/л (17 нг/д) при приеме в дозе 5 и 10 мг соответственно. Медиана времени до достижения максимальной концентрации составляет 1 ч. Пища с высоким содержанием жиров увеличивает среднее время до достижения максимальной концентрации на 1,25 ч и снижает максимальную концентрацию в сыворотке крови на 60%. Поэтому для предотвращения колебаний терапевтического действия эверолимуса его следует принимать натощак или с легкой пищей.

Эверолимус – субстрат изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Следовательно, одновременный прием с ингибиторами или активаторами изоферментов CYP3A4 влияет на его метаболическое преобразование, которое преимущественно происходит в кишечнике.

Эверолимус выводится главным образом с желчью, в меньшей степени с мочой. Средний период полувыведения составляет приблизительно 30 ч. При приеме здоровыми добровольцами средний период полувыведения эверолимуса при приеме в дозе 4 мг составил 32,2±6 ч. У пациентов с нарушением функций печени экспозиция эверолимуса увеличивается. Степень увеличения экспозиции зависит от степени тяжести нарушения функций печени – низкой, средней или высокой. При приеме пациентами, страдающими ТС, с СЭГА и/или ангиомиолипомой при наличии нарушения функций печени низкой или средней степени тяжести необходима коррекция дозы. Если польза превышает риск, допустимо назначение эверолимуса пациентам с почечной ангиомиолипомой, ассоциированной с ТС, даже при наличии нарушения функций печени высокой степени тяжести. Не рекомендуется применение эверолимуса у пациентов с СЭГА при наличии нарушения функций печени высокой степени тяжести.

Клиническая эффективность

Эффективность применения эверолимуса в терапии пациентов, страдающих ТС, впервые была продемонстрирована в открытом клиническом исследовании I/II фазы, проведенном с включением 28 пациентов с СЭГА, ассоциированной с ТС (NCT00411609). Основной период исследования длился 6 мес, после чего пациенты имели возможность продолжить лечение в рамках дополнительного этапа. На основании результатов данного исследования эверолимус был утвержден Управлением по конролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для применения в терапии пациентов с СЭГА, ассоциированной с ТС. Это исследование было первым, ходе которого продемонстрировано уменьшение размеров СЭГА в течение первых трех месяцев терапии и дальнейшее сохранение достигнутого эффекта. Пациенты в возрасте 3-34 лет получали эверолимус в начальной дозе 3 мг/м^2 с последующим ее увеличением до уровня, обеспечивающего минимальную концентрацию в цельной крови 5-15 нг/мл. Средняя продолжительность лечения составляла 21,5 мес (диапазон 4,7-34,4 мес). Было достигнуто клинически значимое уменьшение объема первичных СЭГА, по оценке независимых экспертов, медиана сокращения составляла –0,8 см^3 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,4-1,2; p<0,001). Сообщения о новых очагах, повышении внутричерепного давления, увеличении степени тяжести гидроцефалии головного мозга, потребности в хирургической резекции или консервативной терапии отсутствовали. Получение эверолимуса ассоциировалось с достоверным уменьшением общей частоты клинических и субклинических эпилептических приступов (среднее изменение –1 приступ: p=0,02). Показатели по шкале оценки качества жизни детей с эпилепсией со временем улучшились (58,74±14 – до начала лечения; 63,4±12,4 – через 3 мес; 62,1±14,2 – через 6 мес). Результаты терапии, проводившейся на протяжении последующих трех лет, в ходе дополнительного этапа исследования недавно были опубликованы Krueger и соавт. Из 28 пациентов, включенных в основной этап исследования, 25 пациентам продолжали лечение в дополнительном трехлетнем этапе исследования вплоть до завершения сбора данных. После продолжения лечения медианной длительностью 34,2 мес начальный объем СЭГА (до начала лечения) 1,74 см^3 через 36 мес снизился до 0,97 см^3. Уменьшение объема на ≥30% в сравнении со значением до начала лечения через 24, 30 и 36 мес выявлено у 79,2; 64,7 и 77,8% пациентов соответственно, а уменьшение на ≥50% в те же периоды выявлено у 50; 41,2 и 55,6% пациентов соответственно. Через 24 мес уменьшение ангиофибром лица в сравнении с показателями при предыдущем посещении было отмечено у 8 из 9 пациентов (88,9%). Анализ данных подгрупп пациентов, включенных в исследование, показал достоверное изменение рассеяния белого вещества головного мозга у пациентов, получавших эверолимус, что свидетельствует о том, что лечение обеспечивает снижение поражения белого вещества головного мозга, вызванного генетическим нарушением, у пациентов, страдающих ТС. Отмечены достоверные изменения показателей фракционной анизотропии и радиальной диффузии в мозолистом теле, внутренней капсуле и коленчато-затылочном участке головного мозга пациентов, получавших эверолимус, тогда как у пациентов с ТС, соответствующих по возрасту и полу, из контрольной группы изменения отсутствовали. Средние (при 95% ДИ) показатели фракционной анизотропии после 12-18 мес получения эверолимуса (p<0,05) достоверно увеличились – на 0,04 (0,019-0,062) во всех трех областях головного мозга, что обусловлено уменьшением радиальной диффузии в мозолистом теле и коленчато-затылочном участке головного мозга (p<0,01 для каждой из областей).

Дальнейшие подтверждения эффективности эверолимуса получены в исследованиях III фазы EXIST-1 и EXIST-2 (табл. 2). Выборки пациентов в этих исследованиях репрезентативны с точки зрения эпидемиологии заболевания.

Безопасность и переносимость

Профиль безопасности эверолимуса, установленный во всех трех клинических исследованиях, был сопоставимым: тяжесть большинства нежелательных явлений (НЯ) не превышала 1 или 2 степени.

Стоматит (79%) и инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (79%) были наиболее частыми НЯ в исследовании I/II фазы; НЯ 3 степени тяжести отмечены у 10 пациентов, у одного отмечено одно явление (эпилепсия) 4 степени тяжести. Нарушений по результатам лабораторных анализов не было, за исключением повышения концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Профиль безопасности, установленный в дополнительном этапе исследования, соответствует выводам анализа данных основного этапа. Ни один из пациентов не был отстранен от терапии эверолимусом в связи с НЯ – как в исследовании I/II фазы, так и в исследовании EXIST-1; несколько пациентов в связи с НЯ прекратили участие в исследовании EXIST-2. Причинами отстранения от участия в исследовании пациентов из группы эверолимуса стал один случай уменьшения содержания

Продолжение на стр. 56.

НОВИНИ

Новый анти-PSMA препарат в диагностике метастазов рака предстательной железы

В декабрьском номере The Journal of Nuclear Medicin опубликованы результаты исследования I фазы с эскалацией доз по применению Zr-89-десферриоксамина-IAB2M (Zr-89-Df-IAB2M) – миниантитела против PSMA (простат-специфического мембранного антигена) у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Препарат показал свою эффективность в выявлении костных метастазов и поражения мягких тканей.

Как отмечают авторы, этот препарат безопасен для пациентов и визуализируется быстрее, чем другие анти-PSMA агенты. Он содержит малую дозу циркония-89, связанного с фрагментом антитела (миниантителом). Миниантитело прикрепляется к внешней поверхности мигрирующих раковых клеток с избыточной экспрессией PSMA. Излучение частиц затем регистрируется при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Данный метод позволяет определять «горячие точки» избыточной экспрессии PSMA, а также обнаружить метастазы в кости – наиболее трудной для диагностики локализации при использовании стандартных методов.

В общей сложности 18 пациентов были обследованы при помощи нового препарата с использованием ПЭТ/КТ, а также обычных методов визуализации: КТ, МРТ, сцинтиграфии костей и ПЭТ с фтордезоксиглюкозой. Также была проведена прицельная биопсия каждого подозрительного участка. При использовании нового метода диагностики поражение костей визуализировалось у 17 из 18 пациентов, поражение мягких тканей – у 9 из 14, что заметно превышало эффективность стандартных методов. В общей сложности было обнаружено 147 метастатических поражений в костях и 82 – в мягких тканях. Результаты исследования показали, что при помощи миниантитела можно обнаружить большее количество участков метастазирования, чем при использовании обычных методов визуализации. Авторы надеются, что дальнейшее развитие этой технологии будет полезно в более ранней и точной диагностике, при проведении целевой биопсии, в таргетной лучевой терапии, а также при выборе клинической тактики.

Neeta Pandit-Taskar et al., First-in-Human Imaging with 89Zr-Df-IAB2M Anti-PSMA Minibody in Patients with Metastatic Prostate Cancer: Pharmacokinetics, Biodistribution, Dosimetry, and Lesion Uptake.
The Journal of Nuclear Medicine. Dec, 2016

Обнаружение рака в образцах человеческих тканей с использованием волоконно-оптического pH-зонда

Австралийские исследователи разработали волоконно-оптический зонд, который позволяет отличить нормальные ткани от патологических при раке грудной железы, обеспечивая более точную дифференциальную диагностику во время оперативного вмешательства.

Выбор хирургической тактики зачастую зависит от опыта хирурга, ведь его недостаточная квалификация может привести, с одной стороны, к избыточному удалению здоровых тканей, а с другой – к неполному иссечению патологических. В настоящее время в 15-20% случаев требуется повторное проведение операции в связи с неполным удалением пораженных тканей у пациентов с раком грудной железы.

В основе нового метода лежит принцип, согласно которому опухолевая ткань, в отличие от нормальных клеток, имеет повышенную кислотность, так как производит больше молочной кислоты в качестве побочного продукта агрессивного роста. Индикатор pH (флуорофор-лигированный полимер), встроенный в кончик оптического зонда, излучает свет определенной длины волны в зависимости от кислотности, миниатюрный спектрометр на другом конце зонда анализирует свет и, следовательно, pH.

Руководитель проекта доктор Erik Schartner отметил, что разработанный и уже протестированный портативный волоконно-оптический pH-зонд чрезвычайно прост в использовании и обладает очень высокой чувствительностью при дифференциальной диагностике.

При наличии сомнений хирург с помощью зонда может определить кислотность тканей, не дожидаясь патоморфологического заключения. В настоящее время проводятся испытания портативного волоконно-оптического зонда, и есть надежда, что в ближайшем будущем этот прибор найдет свое применение в качестве вспомогательного средства в клинической практике.

E.P. Schartner, M.R. Henderson et al., Cancer Detection in Human Tissue Samples Using a Fiber-Tip pH Probe. Cancer Research. 2016

Подготовила ***Екатерина Марушко***

Эверолимус в лечении пациентов с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, ангиомиолипомами и поражениями легких или кожи, ассоциированными с туберозным склерозом

Продолжение. Начало на стр. 55.

Таблица 2. **Анализ показателей эффективности и безопасности, установленных в исследованиях EXIST-1 и EXIST-2**

Исследование	Эффективность	Безопасность
EXIST-1 (36) · Пациенты с ТС (n=117) с ≥1 СЭГА размером ≥1 см, подтвержденной серийными срезами, выявление нового очага размером ≥1 см, выявление гидроцефалии или повышение интенсивности гидроцефалии, выявленной ранее · Прием эверолимуса в начальной дозе 4,5 мг/м^2/сут с последующим увеличением дозы для обеспечения минимальной концентрации в крови 5-15 нг/мл	**Первичный критерий эффективности** · Частота ответа СЭГА: 35% в сравнении с 0% (ЭВЕ в сравнении с ПБО; p<0,0001) **Основные вторичные критерии эффективности** · По сравнению с показателем до начала лечения изменение через 24 недели общего количества эпилептических припадков на протяжении 24 ч – не выявлено достоверного изменения частоты эпилептических припадков у пациентов в группах эверолимуса и плацебо (p=0,20) · Длительность периода до прогрессирования СЭГА – прогрессирование отсутствовало у всех пациентов из группы ЭВЕ, в сравнении с прогрессированием у 6 пациентов в группе ПБО (15,4%) (p=0,0002) · Частота ответа кожных очагов (у пациентов с ≥1 очагов до начала лечения; n=110) – 42% в сравнении с 11% (ЭВЕ в сравнении с ПБО; p=0,0004) **Поисковые критерии** · Частота ответа ангиомиолипом (у пациентов с ≥1 ангиомиолипомой с наибольшим диаметром ≥1 см до начала лечения; n=44) 53% в сравнении с 0% (ЭВЕ в сравнении с ПБО)	· Тяжесть большинства НЯ не превышала 1-2 степень · Наиболее частыми НЯ были язвенный стоматит (32% в сравнении с 5% в группах ЭВЕ и ПБО), стоматит (31% в сравнении с 21% в группах ЭВЕ и ПБО), эпилептические припадки (23% в сравнении с 26% в группах ЭВЕ и ПБО) и пирексия (22% в сравнении с 15% в группах ЭВЕ и ПБО)
EXIST-2 (60) · Пациенты с ТС или спорадическим лимфангиолейомиоматозом (n=118) с ≥1 ангиомиолипомой с наибольшим диаметром ≥3 см, отсутствие потребности в хирургической резекции ангиомиолипомы, кровотечения, ассоциированного с ангиомиолипомой, или эмболизацией в период предшествующих 6 мес · Прием ЭВЕ по 10 мг/сут	**Первичный критерий эффективности** · Частота ответа ангиомиолипом – 42% в сравнении с 0% (ЭВЕ в сравнении с ПБО; p<0,0001) **Основные вторичные критерии эффективности** · Длительность периода до прогрессирования ангиомиолипом – результаты получения ЭВЕ превосходят результаты ПБО (коэффициент риска: 0,008; 95% ДИ 0,02-0,37; p=0,0001) · Частота ответа кожных очагов (у пациентов с ≥1 очагов до начала лечения, n=114): 26% в сравнении с 0% (ЭВЕ в сравнении с ПБ; p=0,0002)	· Тяжесть большинства НЯ не превышала 1-2 степень · Наиболее частыми НЯ были стоматит (48% в сравнении с 8% в группах ЭВЕ и ПБО), назофарингит (24% в сравнении с 31% в группах ЭВЕ и ПБО), угревая сыпь (22% в сравнении с 5% в группах ЭВЕ и ПБО)

Примечание: НЯ – нежелательные явления; ЭВЕ – эверолимус, EXIST-1, -2 – исследования результатов применения эверолимуса при ТС; ПБО – плацебо;

фосфора в крови 2 степени тяжести; один пациент был отстранен в связи с повышенной чувствительностью к препарату 3 степени тяжести, ангионевротическим отеком 3 степени тяжести и бронхоспазмом 3 степени тяжести; еще один пациент был отстранен в связи со стойкими эпилептическими припадками, предположительно, имеющими причинно-следственную связь с исследуемым препаратом. В исследовании EXIST-1 наиболее частыми НЯ, отмеченными в группе эверолимуса и плацебо соответственно, были язвенный стоматит (32 и 5%), стоматит (31 и 21%), эпилептические припадки (23 и 26%) и пирексия (22 и 15%). Наиболее частыми НЯ 3 степени тяжести, отмеченными в группе эверолимуса и плацебо соответственно, были стоматит (8 и 3%), пирексия (6 и 0%) и эпилептические припадки (5 и 5%). В исследовании EXIST-2 наиболее частыми НЯ, отмеченными в группе эверолимуса и плацебо, были стоматит (48 и 8% соответственно), назофарингит (24 и 31%), угревая сыпь (22 и 5%) и головная боль (22 и 18%). Наиболее частыми НЯ 3 степени тяжести были афтозный и язвенный стоматит, которые развивались у 3% пациентов из группы эверолимуса и не были отмечены в группе плацебо. Явления 4 степени тяжести в обоих исследованиях наблюдались редко.

Следует отметить, что в исследованиях EXIST-1 и EXIST-2 зафиксировано несколько случаев вторичной аменореи. В ходе исследования EXIST-1 у трех из восьми девушек, получавших эверолимус, отмечены случаи аменореи, которая не наблюдалась в группе плацебо. В ходе исследования EXIST-2 случаи аменореи наблюдались у 7 из 52 пациенток из группы эверолимуса и у одной из 26 пациенток из группы плацебо. В связи с этим ведутся дальнейшие исследования возможности связи этого НЯ с получением эверолимуса.

Биомаркеры

Отсутствие регулирующих функций генов *TSC1* и *TSC2* ассоциируется с увеличением выработки факторов роста эндотелия сосудов (VEGF). Исследования показали, что ингибиторы mTOR угнетают выработку VEGF, рост опухолей и ангиогенез, как *in vitro*, так и *in vivo*.

В исследованиях EXIST-1 и EXIST-2 определялось воздействие эверолимуса на ряд ангиогенных биомаркеров. В сравнении с плацебо при получении эверолимуса в ходе обоих исследований отмечено устойчивое увеличение содержания VEGF-A – приблизительно на 30 и 60% соответственно. Параллельно отмечено снижение содержания коллагена IV типа (приблизительно на 25% в исследовании EXIST-1 и 45% в исследовании EXIST-2), а также растворимого рецептора VEGF (sVEGFR2) (приблизительно на 25% в обоих исследованиях). Стойкое снижение содержания рецепторов VEGF-D приблизительно на 60% отмечено у пациентов из группы эверолимуса в исследовании EXIST-2, однако не отмечено в исследовании EXIST-1. В обоих исследованиях у пациентов, получавших эверолимус, не зафиксировано изменений концентрации плацентного фактора роста, рецептора sVEGFR1 или c-Kit в плазме крови; изменения содержания ни одного из биомаркеров у пациентов из группы плацебо не выявлено. До начала лечения содержание рецепторов sVEGFR2 было больше на 40% и VEGF-D – выше в четыре раза, а рецепторов VEGF-A – приблизительно на 50% меньше у пациентов исследования EXIST-2 в сравнении с показателями, установленными в исследовании EXIST-1. Концентрация других биомаркеров в плазме крови пациентов, включенных в эти исследования, была одинаковой. Проведение дальнейших клинических исследований будет способствовать обеспечению определения новых прогностических биомаркеров, важных для оценки бремени заболевания, а также эффективности и безопасности терапии эверолимусом.

При ТС эверолимус утвержден к применению в терапии взрослых пациентов с почечной ангиомиолипомой, не требующей немедленного хирургического вмешательства, а также взрослых и детей в возрасте ≥3 лет с СЭГА, которым требуется терапевтическое, но не хирургическое вмешательство. Терапевтическая эффективность и безопасность эверолимуса подтверждены данными многоцентровых международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Продолжается проведение дополнительных этапов данных исследований для установления долговременной безопасности и эффективности эверолимуса в терапии пациентов с ТС. Ингибитор mTOR эверолимус является первым препаратом, утвержденным для медикаментозного лечения пациентов с ТС. Перспективность таргетной системной консервативной терапии с применением эверолимуса основана на ее эффективности при многочисленных проявлениях ТС и снижении интенсивности симптомов заболевания. В настоящее время эверолимус рассматривается как альтернатива хирургическим вмешательствам.

D.N. Franz. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. Biologics: Targets and Therapy 2013:7.

Подготовила ***Катерина Котенко***