

Значення еверолімусу у лікуванні пацієнтів з рефрактерними судомами, асоційованими з туберозно-склерозним комплексом: сучасні перспективи

Місце інгібіторів mTOR у лікуванні TSC-асоційованої епілепсії

У зв'язку з отриманням результатів дослідження EXIST-3 та реєстрацією еверолімусу для лікування TSC-асоційованих судом, які важко піддаються терапії, рекомендації щодо ведення таких хворих зазнали певних змін (табл.). Оскільки у дослідження EXIST-3 було включено дітей віком від 2 років, еверолімус не може бути рекомендований пацієнтам, молодшим зазначеного віку. Крім того, дані I рівня доказовості щодо ефективності еверолімусу отримані лише у пацієнтів, у котрих терапія щонайменше двома протиепілептичними засобами була неефективною. Тому застосування еверолімусу як терапії 1-ї та 2-ї лінії не рекомендоване. У ході дослідження EXIST-3 спостерігалася краща відповідь на терапію вищою дозою еверолімусу, що свідчить про дозозалежний ефект препарату. Згідно з сучасними рекомендаціями, початкова доза препарату має становити 5-7 мг/мл, у разі недостатньої клінічної відповіді вона може бути збільшена до 5-15 мг/мл.

Питання до обговорення

Чи ефективний еверолімус для усунення судом і профілактики епілепсії? Яка оптимальна тривалість терапії?

Важливим питанням для обговорення є визначення ролі еверолімусу як протисудомного засобу і/або протиепілептогенного агента. Якщо епілепсія є результатом вогнищевої дисплазії кори, яка виникла у пренатальний період на етапі нейронної міграції та диференціації, тоді, ймовірно, епілептогенний процес уже запущений, і розвиток епілепсії є неминучим. У пацієнтів з TSC формування епілептичного вогнища пов'язане з так званими туберами.

Після хірургічного видалення цих утворень і прилеглих тканин існує високий ризик ремісії нападів судом. Цей факт свідчить на користь гіпотези про те, що центральне місце в епілептогенезі займає дисплазія кортексу. Однак коли головною рушійною силою епілептогенезу є mTOR-залежні процеси, пригнічення гіперактивності mTOR може запобігти розвитку епілепсії. На тваринних моделях було продемонстровано, що гіперактивність mTOR може виступати тригером епілепсії за відсутності ознак дисплазії кори, це є аргументом до останнього твердження.

Для оцінювання стану розвитку мозкової тканини можна використовувати магнітно-резонансну томографію (МРТ) білої речовини мозку із застосуванням дифузійних технік. У багатьох пацієнтів з TSC виявляли порушення цілості білої речовини головного мозку. Дані МРТ, отримані у ході вивчення ефективності еверолімусу для лікування субependимальної гігантоклітинної астроцитомі (NCT004116190), показали, що у пацієнтів з TSC застосування інгібітора mTOR сприяє покращенню стану білої речовини головного мозку.

Достовірних даних щодо ефектів еверолімусу поки немає, проте, ймовірно, цей препарат володіє протиепілептогенною дією у пацієнтів з TSC. Також цілком імовірно, що ця підгрупа пацієнтів матиме вікові обмеження. Застосування інгібіторів mTOR як симптоматичного та превентивного лікування у дітей молодше 2 років потребує подальшого вивчення.

Чи може введення еверолімусу запобігти розладам інтелекту та розвитку аутизму у пацієнтів з TSC?

Важливим предиктором когнітивного розвитку у дітей з TSC є час появи перших

Таблиця. Сучасні рекомендації щодо лікування епілепсії у пацієнтів з TSC (дані Curatolo et al., 2018; Curatolo et al., 2012)

Епілептичні синдроми	Перша лінія	Друга лінія	Третя лінія	Четверта лінія
Синдром Веста Вогнищеві напади судом в немовлят (з/без вторинної генералізації)	Вігабатрин Вігабатрин	Кортикостероїди Топірамат Карбамазепін Окскарбамазепін	Кетогенна дієта Розглянути оперативне лікування	Комбінація ПЕП Кетогенна дієта
Вогнищеві напади судом у пацієнтів >2 років (з/без вторинної генералізації)	Карбамазепін Окскарбамазепін Топірамат	Розглянути оперативне лікування, якщо немає можливості – спробувати інший ПЕП	Еверолімус	Розглянути комбінацію ПЕП, кетогенної дієти СБН

СБН – стимуляція блукаючого нерва.

нападів судом та швидкість настання відповіді на призначене лікування. Крім того, існує тісний взаємозв'язок між часом появи перших судом і тяжкістю порушень аутистичного спектра, що дозволяє зробити припущення про кращі нейрокогнітивні наслідки для пацієнта у разі раннього призначення агресивної терапії. У дітей раннього віку з TSC, вогнищевими судомами та інфантильними спазмами рекомендовано застосовувати вігабатрин. Введення цього препарату немовлятам одразу після перших нападів судом асоційоване з істотним зниженням ризику інтелектуальних розладів та аутизму порівняно з дітьми, котрим лікування призначено пізніше. Прийом вігабатрину до появи судом також може бути корисним для пацієнта, і є сподівання, що нещодавно розпочаті дослідження EPISTOP та PREVENT зможуть пояснити цей феномен.

Оскільки епілепсія є важливим фактором ризику розвитку інтелектуальних порушень та аутизму у дітей з TSC, експерти погоджуються, що раннє призначення агресивного лікування є цілком виправданим. Проте

нині невідомо, чи може передчасно призначене лікування інгібіторами mTOR запобігти розвитку епілепсії та сприяти кращому когнітивному розвитку. Дані про позитивний ефект 6-місячного лікування інгібітором mTOR у дітей з TSC віком 6 років і старше не представлені. Також відсутні відомості стосовно доцільності призначення еверолімусу для поліпшення поведінки чи когнітивних функцій пацієнтам без рефрактерної епілепсії.

Чи існують переваги щодо застосування комбінації, яка включала б еверолімус та інший лікарський засіб?

Коли обговорюється роль інгібіторів mTOR у контексті лікування TSC, зазвичай йдеться про прицільне пригнічення mTORC1. Однак TSC-протеїни можуть бути синтезовані внаслідок мутації TSC1 або TSC2, що відбивається на фенотипі патології. Наприклад, TSC1 та TSC2 функціонують незалежно одне від одного, пригнічують ріст клітин, індукований трансформуючим фактором росту-β, модулюють епітеліально-мезенхімальний перехід. Втрата функції TSC-протеїнів також впливає на mTORC2 та активність АКТ (протеїнкіназу В). Вплив цих механізмів на фенотип TSC остаточно не з'ясований, проте результати подальших досліджень можуть відкрити нові можливості лікування.

Висновки

Еверолімус приносить велику користь пацієнтам з TSC як щодо пригнічення пухлинного росту, так і рефрактерної епілепсії. Проте препарат поки не виправдав очікування як засіб, котрий здатний змінити перебіг хвороби. Щонайменше кожен другий пацієнт з TSC та рефрактерною епілепсією не відмічають клінічно значущого зниження частоти нападів судом. Також поки відсутні переконливі дані щодо позитивного впливу препарату на когнітивні функції та нейропсихічний дефіцит у пацієнтів з TSC. Подальші дослідження щодо оптимального часового діапазону, схем дозування та, можливо, комбінацій з іншими лікарськими засобами можуть підвищити користь еверолімусу для пацієнтів з TSC.

Therapeutics and Clinical Risk Management 2019; 15: 951-955.

Переклала з англ.
Ілона Цюпа

Більше матеріалів тут:



ШАНОВНИ КОЛЕГИ!
Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю
«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА І ПРАКТИКА»
«Нові погляди на ефективну медичну допомогу»
1 листопада 2019 року (09:00–18:00)

Місце проведення: Сіра зала - Fabrika.space
Адреса: м. Харків, вул. Благовіщенська, 1

Конференцію внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2019 році, узгодженому в НАМН України та затверженому МОЗ України за №374

ОРГАНІЗАТОР:
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії

За підтримки:
Харківський національний медичний університет
Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини
Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України
Українська асоціація по вивченню болю
Українська асоціація нейропсихіофармакології
Українська асоціація лікарів-психологів

Куратори: Чабан Олег Сонович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця
Хаустова Олена Олександрівна, д.мед.н., професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця

НАУКОВА ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦІЇ
Психіатрія та психосоматика: точки дотику
Алостатичне навантаження та стресасоційовані розлади в психосоматичній проблемі коморбідності психічних та соматичних розладів
Хронічний біль та хвороблива поведінка – проблеми діагностики, лікування, реабілітації
Когнітивні порушення, асоційовані з хронічними неінфекційними захворюваннями
Тривожні та депресивні розлади у пацієнтів соматичного профілю
Антивіральні тенденції у пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями
Клінічна фармакологія в психосоматичній медицині
Проблеми залежності у пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями
Етика, деонтологія, комунікація в медицині

До участі у роботі конференції запрошуються лікарі-психіатри, психологи, психотерапевти, лікарі сімейної практики, терапевти, педіатри, неврологи, ендокринологи, гінекологи, кардіологи, гастроентерологи, онкологи, хірурги

Докладніше про програму НПК, місце проведення та реєстрацію відвідувачів – на офіційному сайті співорганізатора конференції ТОВ «МЕДІАМЕД»

ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЇ БЕЗКОШТОВНЕ!
Витрати на проїзд та проживання здійснюються за кошти учасників

+38 (098) 080-72-66 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua
f - @mediamedconferences

17–19 ЖОВТНЯ 2019 КИЇВ
вул. Хрещатик, 14, конгрес-хол готелю «Хрещатик»

II Національний конгрес «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ НЕВРОЛОГІЇ»

В рамках заходу будуть висвітлені сучасні аспекти діагностики та лікування новонароджених та дітей раннього, дошкільного та шкільного віку з ураженнями нервової системи, розглянуті нові підходи до профілактики, соціальної реабілітації, діагностики та надання медичної допомоги при орфанних захворюваннях, епілептичних синдромах, перинатальних ураженнях нервової системи тощо.

реєстрація
adnu.org.ua/майбутні-заходи/

РІМОН
Charitable Foundation
www.rimon.in.ua