

## Таргетная терапия tuberous sclerosis complex

*E.D. Belousova, D.V. Vlodavets, A.M. Pivovarova, O.V. Katysheva, M.Yu. Dorofeeva*

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

## Targeted therapy for tuberous sclerosis complex

*E.D. Belousova, D.V. Vlodavets, A.M. Pivovarova, O.V. Katysheva, M.Yu. Dorofeeva*

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Гены tuberous sclerosis complex (TSC1 и TSC2) в норме функционируют как классические гены-супрессоры опухолевого роста; потеря функции этих генов приводит к активации киназы mTOR и развитию доброкачественных опухолей. Несмотря на медленное прогрессирование, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы и ангиомиолипомы почек могут вызывать летальные исходы. Ингибитор mTOR эверолимус продемонстрировал хорошую эффективность и переносимость как в I–II, так и в III фазе исследований (EXIST-1 и EXIST-2): уменьшение объема астроцитом на 50% и более — у 35% пациентов, объема ангиомиолипом на 50% и более — у 41,8%. Через 3,5 года исследований эверолимус демонстрировал высокий процент удержания на препарате — 80,2 и 79% соответственно. Побочные эффекты отмечались практически у всех пациентов, наиболее часто наблюдались стоматиты, язвы слизистой рта, назофарингит. Эверолимус был зарегистрирован в РФ, и российские пациенты принимали участие в международных исследованиях EXIST-1 и EXIST-2. Показания для назначения препарата при tuberous sclerosis complex — субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы у пациентов старше 3 лет и ангиомиолипомы у пациентов старше 18 лет, ассоциированные с tuberous sclerosis complex. Эверолимус обладает потенциалом таргетного воздействия на спектр клинических проявлений tuberous sclerosis complex.

**Ключевые слова:** дети, tuberous sclerosis complex, m-TOR ингибиторы, эверолимус, эффективность, переносимость.

**Для цитирования:** Белоусова Е.Д., Влодавец Д.В., Пивоварова А.М., Катыева О.В., Дорофеева М.Ю. Таргетная терапия tuberous sclerosis complex. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 106–112. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112

The tuberous sclerosis complex genes (TSC1 and TSC2) function as classic tumor suppressor genes in health; a loss of function of these genes results in activation of the kinase m-TOR and to development of benign tumors. Despite their slow progression, renal subependymal giant cell astrocytomas and angiomyolipomas can cause fatal outcomes. Both Phases I–II and III EXIST-1 and EXIST-2 trials demonstrated that the m-TOR inhibitor everolimus had good efficacy and tolerability: the volume of astrocytomas and that of angiomyolipomas were reduced by 50% or more in 35 and 41% of patients, respectively. After 3.5 years of the trials, everolimus showed a high retention rate: 80.2 and 79% of the patients, respectively. Virtually all patients were observed to have adverse reactions, most commonly stomatitis, oral ulcers, and nasopharyngitis. Everolimus has been registered in the Russian Federation and Russian patients participated in the EXIST-1 and EXIST-2 trials. The indications for prescribing the drug are tuberous sclerosis complex-associated subependymal giant cell astrocytomas and angiomyolipomas in patients older than 3 and in those older than 18 years of age, respectively. Everolimus has the potential for targeted treatment for the spectrum of clinical manifestations of tuberous sclerosis complex.

**Keywords:** children, tuberous sclerosis complex, m-TOR inhibitors, everolimus, efficacy, tolerability.

**For citation:** Belousova E.D., Vlodavets D.V., Pivovarova A.M., Katysheva O.V., Dorofeeva M.Yu. Targeted therapy for tuberous sclerosis complex. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2016; 61: 5: 106–112 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-106-112

**Т**аргетная терапия (от англ. target — мишень) — технология лечения, основанная на принципах целевого воздействия на фундаментальные молекулярные механизмы, вызывающие то или иное заболевание. Термин получил наибольшее распространение в онкологии для характеристики лечения опухолей. Tuberous sclerosis complex не является онкологическим

заболеванием, но для него характерно образование опухолей в разных органах и тканях тела человека. Именно рост опухолей, несмотря на их доброкачественный характер, вызывает инвалидизацию пациентов и летальные исходы. Подробно генетические и клинические характеристики заболевания описаны в двух статьях, опубликованных ранее в этом журнале [1, 2]. В настоящей статье мы останавливаемся только на тех клинических проявлениях, которые обусловили необходимость поиска таргетной терапии, а также на таргетном препарате эверолимусе, который зарегистрирован и применяется в Российской Федерации.

**Актуальность таргетной терапии.** Существуют три основные причины летальности при tuberous sclerosis complex — прогрессирование субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом в головном мозге и ангиомиолипом в почках, а также развитие специфического поражения легких — лимфангиолейомиоматоза.

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. отделом психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Дорофеева Марина Юрьевна — к.м.н., вед. н. сотр. отдела

Влодавец Дмитрий Владимирович — к.м.н., ст. н. сотр. отдела  
mityaus@gmail.com

Пивоварова Александра Михайловна — к.м.н., ст. н. сотр. отдела организации и развития научно-исследовательской и инновационной деятельности института

Катыева Ольга Викторовна — врач отделения нефрологии института  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы встречаются у 20% пациентов, локализируются у отверстия Монро, растут медленно, но при росте вызывают облитерацию отверстий и развитие прогрессирующей гидроцефалии, от которой пациент может погибнуть. Оптимальным методом лечения является радикальное удаление астроцитом, но при этом существует ряд сложностей. Опухоли бывают двусторонними, иногда они локализованы глубоко и неудобны для нейрохирургического вмешательства, в ряде случаев могут рецидивировать после резекции. Существуют пациенты с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, у которых нейрохирургическое лечение либо не показано, либо не осуществляется радикально в силу тех или иных причин [3].

Ангиомиолипомы почек встречаются примерно у 80% пациентов, они имеют обильную аномальную васкуляризацию и чреваты разрывом сосудов и ретроперитонеальным кровотечением. Стандартной профилактической мерой является эмболизация сосуда наиболее крупной ангиомиолипомы. Но ангиомиолипомы часто бывают множественными, процедура эмболизации болезненна и протекает с осложнениями [3]. Кроме того, эмболизация практически не используется с данной целью в Российской Федерации. При развитии кровотечения общепринятой тактикой является резекция по крайней мере части почки (иногда удаляют и всю почку). Но размеры ангиомиолипом в оставшейся части почки и постепенная потеря функций почек после операции все равно нарастают, и в заключительных стадиях помочь пациенту может только трансплантация органа.

Тот же неуклонный процесс прогрессирования с потерей функций и необходимостью пересадки органа в итоге характерен и для специфического поражения легких — лимфангиолейомиоматоза, который встречается преимущественно у взрослых с tuberозным склерозом. Предполагается, что аномальные клетки из ангиомиолипомы по лимфатическим путям мигрируют в легкие пациентов с tuberозным склерозом и, оседая в них, вызывают развитие кист и формирование дыхательной недостаточности [3].

Таким образом, давно назрела необходимость разработки таргетной терапии опухолей при tuberозном склерозе, которая могла бы служить эффективной альтернативой хирургическим методам лечения.

**Теоретическое и экспериментальное обоснования применения ингибиторов mTOR при tuberозном склерозе.** Патогенез tuberозного склероза сводится к так называемой активации mTOR, которую вызывают мутации в генах tuberозного склероза — гамартине (ген *TSC1*) и туберине (ген *TSC2*). mTOR (в переводе с английского — мишень рапамицина млекопитающих) — серинтреониновая киназа, ответственная за инициацию трансляции мРНК и синтез белков в рибосомах. Киназа — ключевое звено, отвечающее за пролиферацию клеток, регуляцию клеточного цикла и клеточного

метаболизма. В результате активации mTOR происходит усиление роста и пролиферации клеток, а также активация ангиогенеза, что вызывает развитие опухолей (гамартом). Избыточная активация mTOR играет ключевую роль в патогенезе не только tuberозного склероза, но и различных злокачественных новообразований. Гены *TSC1/TSC2* в норме функционируют как классические гены-супрессоры опухолевого роста; потеря функции этих генов повышает риск развития почечно-клеточного рака, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы; с потерей функции генов *TSC1/TSC2* повышается способность опухолей к прогрессированию и метастазированию [3].

В экспериментальных моделях tuberозного склероза ингибитор mTOR рапамицин продемонстрировал хороший противоопухолевый эффект. Эксперименты показали, что применение рапамицина и его производного эверолимуса приводило к нормализации размеров клеток головного мозга и исправлению дефектов миелинизации в нем [4]. Кроме того, у рапамицина обнаружена противосудорожная активность и профилактический антиэпилептогенный эффект. Если рапамицин назначался экспериментальным животным до начала приступов, то эпилепсия у них не развивалась [5]. Ингибиторы mTOR также приводили к улучшению обучения [6]. Все вышесказанное приводило к уменьшению фенотипических проявлений tuberозного склероза и увеличению выживаемости экспериментальных животных [7].

Учитывая отсутствие в прошлом эффективной терапии проявлений tuberозного склероза (в частности, наиболее грозных — субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ангиомиолипом и лимфангиолейомиоматоза), довольно быстро появились сообщения об эффективном применении рапамицина у отдельных пациентов с tuberозным склерозом. Возможность применения ингибиторов mTOR при tuberозном склерозе также подтверждалась довольно длительным и успешным их применением в онкологической практике.

**Эверолимус — ингибитор mTOR.** Наиболее интенсивно при tuberозном склерозе исследовались два ингибитора mTOR: сиролимус (рапамицин) и эверолимус. Сиролимус представляет собой антибиотик группы макролидов, у которого обнаружен антипролиферативный и иммуносупрессивный эффекты. Эверолимус является его производным, созданным с целью улучшения фармакокинетики. Он структурно напоминает сиролимус, но обладает большей стабильностью, растворимостью и другими более благоприятными фармакокинетическими характеристиками [7]. Механизм действия эверолимуса, как и других производных рапамицина, заключается в связывании с внутриклеточным белком FK506, что в свою очередь блокирует киназу mTOR. Кроме того, ингибиторы оказывают тормозящее влияние на фактор роста сосудистого эндотелия, уменьшая аномальный ангиогенез [7].

**Клинические исследования эффективности и переносимости эверолимуса.** В 2007 г. была инициирована I–II фаза клинических испытаний эверолимуса при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом. В исследование включены 28 пациентов. Эверолимус назначали ежедневно внутрь в начальной дозе 3 мг/м<sup>2</sup>, которая могла быть модифицирована до достижения концентрации препарата в плазме 5–15 нг/мл. Эффективность оценивали по изменению объема астроцитомы через 6 мес терапии препаратом, также оценивали его влияние на частоту судорожных приступов, качество жизни, когнитивные функции. При оценке объема опухоли после 6 мес терапии показано, что у 21 (75%) пациента опухоль уменьшилась не менее чем на 30%, у 9 (32%) — более чем на 50%. У пациентов в исследовании не было отмечено появления новых опухолевых очагов, нарастания гидроцефалии или ухудшения симптомов, связанных с повышенным внутричерепным давлением; кроме того, не возникла потребность в хирургической резекции опухоли. Терапия эверолимусом была ассоциирована со снижением общей частоты судорожных приступов ( $p=0,02$ ). Качество жизни оценивали по 100-балльной шкале QUOLCE (опросники по качеству жизни, применяемые при эпилепсии у детей). Показано, что качество жизни пациентов на фоне лечения в целом характеризовалось стабильным улучшением. Кроме этого, у 13 из 15 пациентов с ангиофибромами лица через 6 мес лечения отмечено уменьшение их размеров [8].

Исходя из результатов исследования I–II фазы, были начаты два протокола международного двойно-слепого исследования эффективности и переносимости эверолимуса при опухолях, ассоциированных с туберозным склерозом. Первое исследование было посвящено субэпендимальным гигантоклеточным астроцитомам и носило название EXIST-1 (Examining everolimus in a Study of TSC, в переводе с англ. — исследование эверолимуса при туберозном склерозе), второе — было посвящено ангиомиолипомам (и соответственно оно называлось EXIST-2). Не останавливаясь подробно на дизайне исследований, в настоящей статье мы кратко изложим полученные в них результаты.

Исследование эффективности и переносимости эверолимуса при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом (EXIST-1) [9]. В исследование включены 117 пациентов в возрасте от 0,8 до 26,6 года (средний возраст 9,5 года). Пациенты, рандомизированные в группу эверолимуса, получали препарат в начальной дозе 4,5 мг/м<sup>2</sup> с постепенным увеличением дозы до достижения терапевтической концентрации в крови (5–15 нг/мл). Через 6 мес двойной слепой фазы стало очевидно, что эверолимус статистически достоверно ( $p<0,0001$  по сравнению с плацебо)

уменьшал объем астроцитом. Процент пациентов, ответивших на лечение (уменьшение объема опухоли на 50% и более), составил 35% (в группе плацебо — 0%). Не найдено статистически значимой разницы в частоте судорожных приступов между группой эверолимуса и группой плацебо. Прием эверолимуса был ассоциирован с уменьшением площади кожных поражений (ангиофибром лица и гипопигментных пятен) — у 42% пациентов площадь кожных поражений уменьшилась на 50% и больше (в группе плацебо — у 11%;  $p=0,0002$ ). У 53% пациентов, имевших, наряду с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, и ангиомиолипомы, объем последних уменьшился на 50% и более (в группе плацебо — у 0%). Большинство побочных эффектов были 1–2-й степени тяжести. Наиболее частыми побочными эффектами были стоматиты (31% против 21% в группе плацебо), язвы на слизистой рта (32% против 5%), судороги (23% против 26%) и повышение температуры (22% против 15%). Инфекции, преимущественно верхних дыхательных путей, наблюдались у 72% в основной группе и у 67% в группе плацебо. У одного пациента, получавшего эверолимус, развился неинфекционный пневмонит, который разрешился после уменьшения суточной дозы в течение 2 мес. Вторичная аменорея развилась у 3 из 8 пациенток, получавших препарат, у всех разрешилась либо спонтанно, либо на фоне гормональной терапии. Побочные эффекты вызывали перерыв терапии или снижение дозы препарата у 49% пациентов (в группе плацебо у 10%), чаще всего причиной этого был стоматит [9].

После двойной слепой фазы пациенты из группы плацебо были переведены на эверолимус, и открытая фаза была длительной — общая продолжительность исследования составляла от 4 до 5 лет. В настоящий момент исследование закончено, окончательные результаты его проанализированы, но пока не опубликованы. Поэтому ниже мы ссылаемся на промежуточные результаты [10]. Через 3,5 года 80,2% (89/111) пациентов продолжают принимать эверолимус. Процент пациентов, ответивших на препарат, увеличился с 35 до 53,2%. У 11 (9,9%) пациентов отмечено прогрессирование субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом: 4 из них отменили препарат и объем опухоли увеличился после отмены; один пациент отменил препарат после установления факта прогрессирования опухоли; остальные 6 пациентов продолжают принимать препарат. Ни один из пациентов во время приема эверолимуса не нуждался в нейрохирургическом вмешательстве. Побочные эффекты за время наблюдения отмечались практически у всех пациентов (99,1%); из них 89,2% они считались ассоциированными с приемом препарата. Наиболее частыми были стоматит (44,1%), язвы слизистой рта (33,3%), судороги (32,4%), назофарингит (29,7%), повышение температуры (27,9%), рвота (26,1%) и кашель (25,2%). К серьезным побочным эффектам

были отнесены пневмония (10,8%), стоматит (9,9%), повышение температуры (6,3%), бронхит и нейтропения (по 5,4%). Частота развития новых побочных эффектов уменьшалась по мере увеличения срока приема эверолимуса. Так, стоматит в первый год применения развивался у 39,6%, а после 3 лет приема наблюдался только у 7,1%. Снижалась частота и язв слизистых рта — с 28,8 до 8,6%, рвоты — с 18,9 до 2,9% и т.д. Тем не менее препарат был отменен из-за проблем с переносимостью у 11 (8,1%) пациентов в связи с такими побочными эффектами, как пневмония, вирусная инфекция, синусит, нейтропения, сегментарный гломерулосклероз, эпилепсия, анемия, агрессия, бактериемия и повышение активности щелочной фосфатазы [10]. За 3,5 года наблюдения не было выявлено негативного влияния эверолимуса на половое развитие (оценивалось по шкале Таннера), а также на массу и рост пациентов [10].

Исследование эффективности и переносимости эверолимуса при ангиомиолипомах, ассоциированных с туберозным склерозом (EXIST-2) [11]. В исследование включены 118 пациентов в возрасте от 18 лет до 61 года (средний возраст 31 год) с ангиомиолипомами. Рандомизированные в группу эверолимуса получали препарат в постоянной дозе 10 мг в сутки однократно. Через 6 мес стало очевидным, что эверолимус достоверно уменьшал объем ангиомиолипомы. Процент пациентов, ответивших на препарат снижением объема опухоли на 50% и более, составил 41,8% (в группе плацебо — 0%;  $p < 0,0001$ ). Не было прогрессирования опухоли у 98,4% пациентов. Уменьшение площади кожных проявлений на 50% и более отмечалось у 26% (в группе плацебо — 0%;  $p = 0,0002$ ). Побочные эффекты эверолимуса, так же как в исследовании EXIST-1, были преимущественно 1–2-й степени тяжести. Наиболее частыми были стоматит (48% против 8% в группе плацебо), афтозный стоматит (19% против 10%), язвы на слизистой (16% против 5%), акне (22% против 5%), головная боль (22% против 18%), назофарингит (24% против 31%), кашель (20% против 13%) и тошнота (16% против 13%). Отмена препарата, связанная с побочными эффектами, отмечалась в 4% случаев в группе эверолимуса и в 10% случаев в группе плацебо; 48% пациентов, получавших эверолимус, и 21% пациентов, получавших плацебо, снижали дозу или временно отменяли препарат из-за побочных эффектов. Зарегистрирован 1 случай неинфекционного пневмонита, который разрешился через 2 нед, после снижения дозы препарата. Один пациент из группы эверолимуса погиб в результате эпилептического статуса, но его эпилепсия всегда была резистентной, и лечащий врач считал его смерть не связанной с препаратом. Аменорея отмечалась у 7 (13%) из 52 женщин, получавших эверолимус, и у 1 из 26 женщин в группе плацебо. В двойной слепой фазе аменорея разрешилась у 4 пациенток. Нарушения функции почек (протеинурия

и увеличение уровня креатинина) чаще наблюдались в группе плацебо (8 и 4% соответственно) [11].

Исследование EXIST-2, как и EXIST-1, носило длительный характер и продолжалось (вместе с двойной слепой фазой) от 4 до 5 лет. В настоящий момент оно закончено и полученные в нем данные анализируются, а мы можем представить результаты наблюдения в течение 3,5 лет [12]. На момент проведения анализа 79% (89/112) пациентов продолжают получать эверолимус по поводу имеющихся ангиомиолипом. Препарат был отменен у 20,5% пациентов: из-за побочных эффектов — у 8%, из-за прогрессирования ангиомиолипомы — у 1,8%, из-за отзыва информированного согласия — у 4,5%, по административным причинам — у 1,8%. Процент ответивших на лечение пациентов увеличился с 42 до 56,3%. У 15 (13,4%) пациентов отмечалось прогрессирование (увеличение объема ангиомиолипомы), 10 из них продолжали прием препарата, у 5 — препарат был отменен. Наиболее частыми побочными эффектами были назофарингит (44,6%), стоматит (42,9%), гиперхолестеролемиа (35,7%), акне и головная боль (по 31,3%), инфекции мочевыводящих путей (30,4%), афтозный стоматит (25,9%), диарея (24,1%), повышение артериального давления (23,2%), кашель (21,4%) и тошнота (20,5%). Аменорея отмечалась у 5,6% пациенток. Большинство побочных эффектов были 1-й или 2-й степени тяжести. У 3 пациентов отмечалось повышение уровня мочевой кислоты, которое было расценено как побочный эффект 4-й степени тяжести. Среди побочных эффектов, приведших к отмене препарата, были сосудистые отеки, снижение уровня фосфора в сыворотке, бронхоспазм, судороги, диарея, локализованный отек, протеинурия, карцинома печени, рак пазухи носа, рабдомиолиз и токсическое поражение кожи (по одному побочному эффекту у каждого пациента с отменой препарата). Снижение скорости клубочковой фильтрации (менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) отмечалось у 8 (7,1%) пациентов; все они имели снижение клубочковой фильтрации еще до начала терапии эверолимусом. Повышение уровня креатинина 1-й или 2-й степени тяжести отмечалось у 8% (16,1%), протеинурия 1–2-й степени тяжести — у 17% пациентов, в 2 случаях она была более тяжелой, но разрешилась после уменьшения дозы или перерыва в приеме препарата. Ни у одного пациента не было кровотечений, связанных с ангиомиолипомами, нефрэктомии или эмболизации сосудов ангиомиолипомы [12].

Исследователи сделали следующие выводы из EXIST-1 и EXIST-2 [9–12]:

- эверолимус продемонстрировал хорошую долгосрочную эффективность и приемлемую переносимость в лечении субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом и ангиомиолипом, ассоциированных с туберозным склерозом;
- частота новых побочных эффектов со временем уменьшается;

- кроме снижения объема астроцитом и ангиомиолипом, эверолимус вызывает уменьшение площади кожных проявлений заболевания.

#### Практические аспекты применения эверолимуса

Эверолимус (Афинитор<sup>®</sup>, производитель Новартис, США) был достаточно быстро зарегистрирован в Российской Федерации благодаря участию российских пациентов в международных клинических исследованиях (EXIST-1 и EXIST-2). К моменту написания статьи более 50 наших пациентов с туберозным склерозом систематически получают этот препарат. В РФ эверолимус (Афинитор<sup>®</sup>) зарегистрирован по двум показаниям:

1. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов старше 3 лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли.

Согласно международному консенсусу (Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management), назначение эверолимуса при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах имеет следующие показания [3]:

- противопоказано хирургическое лечение (противопоказана анестезия или само хирургическое вмешательство);
- невозможно радикальное удаление опухоли;
- атипичная локализация опухоли;
- особое расположение опухоли, когда операция может привести к осложнениям;
- агрессивный рост опухоли;
- возобновление роста опухоли после уже проведенной резекции;
- отказ от операции.

2. Ангиомиолипомы почек, ассоциированные с туберозным склерозом, у пациентов 18 лет и старше. Обычно речь о назначении эверолимуса заходит, если ангиомиолипома имеет диаметр 3 см и более.

До начала терапии целесообразно сделать анализы крови и мочи, а также биохимическое исследование крови. Потом рассчитывается доза Афинитора (при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах и ангиомиолипомах дозы будут разными). При астроцитомах рекомендуются следующие стартовые дозы препарата: 2,5 мг при площади поверхности тела  $\leq 1,2 \text{ м}^2$ , 5 мг при площади поверхности тела от 1,3 до 2,1  $\text{ м}^2$  и 7,5 мг при площади поверхности тела  $\geq 2,2 \text{ м}^2$ . В исследовании EXIST-1 средняя терапевтическая доза составила 5,9 мг в сут.

Скорость титрации суточной дозы при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах составляет + 2,5 мг каждые 2 нед, при приеме препарата 1 раз в день равновесная концентрация достигается в течение 2 нед. Теоретически мы должны ориентироваться на достижение терапевтической концентрации в крови (5–15 нг/мл), но практически у нас в стране пока нет возможности определения концентрации эверолимуса и нужно ориентироваться на средние терапевтические дозы — 5,6–8 мг/м<sup>2</sup>. Эффект носит

дозозависимый характер — увеличение минимальной концентрации в 2 раза приводит к уменьшению объема астроцитом на 13%. Если появится возможность определения концентрации препарата в крови, то делать это нужно будет регулярно: в первый раз примерно через 2 нед после начала терапии и далее по необходимости. Показано, что уменьшение объема астроцитом достигается и при концентрации препарата в крови менее 2 нг/мл; в случае достижения ожидаемого эффекта дополнительное повышение дозы может не потребоваться [9].

При ангиомиолипомах начальная доза составляет 5 мг, наращивается тем же темпом и средняя терапевтическая доза составляет 10 мг один раз в сутки. Если отмечаются побочные эффекты, то доза снижается до 5 мг в сутки.

Афинитор в настоящее время имеется в форме таблеток по 2,5, 5 и 10 мг, а также диспергируемых таблеток. Его следует принимать внутрь один раз в сутки в одно и то же время каждый день и либо каждый раз с пищей, либо каждый раз без нее. Таблетки препарата следует запивать стаканом воды.

*Контроль за эффективностью лечения* необходимо проводить систематически. Он заключается в измерении объема субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с введением контраста через 6 мес. То же касается и контроля за размерами ангиомиолипом — МРТ почек целесообразно проводить каждые 6 мес.

*Контроль за переносимостью препарата* также требуется осуществлять систематически. Наиболее грозным побочным эффектом (к счастью, нечастым) является неинфекционный пневмонит, который проявляется неспецифическими симптомами — кашель, одышка, плевральный выпот. Теоретически возможно развитие любой интеркуррентной инфекции из-за вызываемого снижения иммунитета. Наибольшее беспокойство у пациентов вызывает развитие стоматита, тем более что он отмечается практически у половины пациентов. При возникновении нежелательных явлений может потребоваться снижение дозы или перерыв в лечении, а иногда, при сохранении тяжелого побочного эффекта, — отмена терапии. Если доза снижается, то, как правило, на 50% и после того как побочный эффект исчезнет или значительно уменьшится можно вернуться к исходной дозе. Перерыв в терапии с полной временной отменой препарата также продолжается до исчезновения или значительного уменьшения побочного эффекта; после возобновления терапии целесообразно вернуться к меньшей, чем исходная, дозе. Алгоритмы действий при развитии побочных эффектов, а также меры по профилактике стоматита изложены подробно в ранее опубликованных «Рекомендациях по диагностике и лечению туберозного склероза» [1].

При приеме эверолимуса встречаются изменения

лабораторных показателей, но они, как правило, легкой степени и заключаются в повышении уровня трансаминаз, холестерина, триглицеридов и натрия. Поэтому рекомендуется мониторировать биохимические показатели не реже чем каждые 2–4 нед или чаще по показаниям. Естественно, что при наличии ангиомиолипом необходимо контролировать функции почек.

**Нерешенные вопросы таргетной терапии туберозного склероза.** Основным нерешенным вопросом представляется *оптимальная продолжительность применения эверолимуса* в лечении как субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, так и ангиомиолипом. Теоретически терапия должна продолжаться до полного выздоровления пациента. А разве это возможно при неуклонно прогрессирующем заболевании? Наверное, несколько проще сформулировать ответ на этот вопрос при астроцитомах, так как известно, что эти опухоли перестают прогрессировать у больных в возрасте от 18 до 20 лет (возможно, что именно в этом возрасте можно приостановить терапию или значительно уменьшить дозу препарата). Дальнейшее наблюдение за детьми с субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами, которые более 5 лет получают эверолимус, по-видимому, позволит ответить на этот вопрос. При неуклонно прогрессирующих ангиомиолипомах вопрос отмены даже не встает. Вероятно, пациенты должны получать препарат так длительно, как это позволяет переносимость. В этом нас убеждает и личный печальный врачебный опыт. Одна из наших пациенток с туберозным склерозом 46 лет, успешно получавшая эверолимус в течение 5 лет в рамках исследования EXIST-2 с хорошими результатами (у нее значительно уменьшился объем ангиомиолипом, стабилизировались дыхательные функции — она страдала лимфангиолейомиоматозом, значительно улучшилось качество жизни), перестала принимать препарат в связи с завершением исследования. Обеспечение ее препаратом по региональной льготе потребовало длительного времени, и она трагически умерла от ретроперитонеального кровоизлияния за несколько дней до получения эверолимуса. Мы уверены, что этого кровоизлияния не произошло бы, если бы пациентка продолжала принимать препарат.

Второй нерешенной практической проблемой являются *возрастные ограничения* в показаниях. Хорошо известно, что субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы встречаются уже на первом году жизни, а ангиомиолипомы бывают множественными и у пациентов моложе 18 лет. В нашей практике был случай: мальчик 13 лет с тяжелым туберозным склерозом, множественными ангиомиолипомами и хронической почечной недостаточностью, а также лимфангиолейомиоматозом с дыхательной недостаточностью, который, к несчастью, погиб от этих проявлений туберозного склероза. Эверолимус не вылечил бы его,

но, по меньшей мере, смог бы продлить его жизнь. По нашему убеждению, при наличии жизненных показаний мы можем выходить за рамки возрастных ограничений, естественно, соблюдая при этом все юридические правила (решение консилиума, подписание информированного согласия и т.д.).

Есть еще ряд нерешенных проблем, но уже гораздо более приятного свойства. Всех ученых и врачей, занимающихся туберозным склерозом, волнует вопрос: *является ли эверолимус системным препаратом?* [13]. Да, мы знаем, что он эффективен при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ангиомиолипомах и кожных проявлениях. Может ли он повлиять позитивно на другие симптомы туберозного склероза? Ниже мы коротко остановимся на экспериментальных и клинических исследованиях в этой области.

**Эпилепсия.** Ингибиторы mTOR в экспериментальных моделях эпилепсии, не связанной с туберозным склерозом, дают противосудорожный эффект, но, возможно, он продолжается только до тех пор, пока препарат применяется [13]. Может ли эверолимус предотвращать эпилептогенез при туберозном склерозе — вопрос пока открытый. Отдельные клинические наблюдения и результаты открытой фазы EXIST-1 говорят о том, что он, возможно, уменьшает частоту приступов при эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом [8]. Мы ждем ответа — результатов специального двойного слепого исследования, названного EXIST-3.

**Умственная отсталость и аутизм.** Экспериментальные модели туберозного склероза убедительно демонстрируют, что нарушения mTOR играют ключевую роль в формировании социального поведения и обучения [14]. Короткий курс рапамицина не только восстанавливал синаптическую пластичность, но и уменьшал нарушения поведения у экспериментальных животных [15]. В настоящий момент иницированы отдельные клинические исследования, посвященные влиянию эверолимуса на когнитивные функции и аутистические черты у пациентов с туберозным склерозом.

**Кожные проявления.** В этой статье мы уже писали об уменьшении кожных проявлений на терапии эверолимусом (в особенности ангиофибром лица). В последние годы появились сообщения об эффективности топического лечения рапамицином в виде крема [16]. Пока топическое лечение не входит в стандарт терапии туберозного склероза, но результаты выглядят обнадеживающими в отношении не только ангиофибром лица, но и в гипопигментных пятен [16].

**Рабдомиомы сердца** — как правило, не вызывают сердечной недостаточности и нарушений ритма, но из этого правила есть очень серьезные и жизнеугрожающие исключения. Могут ли таким пациентам помочь ингибиторы mTOR? I. Goyer и соавт. (2015) применили эверолимус в небольшой дозе у трех

новорожденных с рабдомиомами большого размера и нарушениями ритма и получили позитивный эффект в виде уменьшения объема опухолей и улучшения показателей гемодинамики [17].

Лимфангиолейомиоматоз не всегда бывает проявлением туберозного склероза, иногда встречается и в изолированном виде. В исследовании EXIST-2 не было достаточного количества пациентов с лимфангиолейомиоматозом, чтобы достоверно установить эффективность эверолимуса, хотя отдельные описания его эффективности в литературе имеются. Но достоверно доказана в двойном слепом исследовании эффективность сиролимуса (рапамицина) при лимфангиолейомиоматозе у пациентов как с туберозным склерозом, так и без него. Дыхательные функции стабилизировались или улучшались у 46% пациентов, а после отмены препарата продолжали

регрессировать, как и до его назначения [18]. Недавно опубликованы данные о позитивном влиянии эверолимуса на функции легких в исследовании II фазы у 24 женщин с лимфангиолейомиоматозом [19].

### Выводы

1. Эверолимус является эффективным препаратом с приемлемой переносимостью в лечении субependимальных гигантоклеточных астроцитом и ангиомиолипом, ассоциированных с туберозным склерозом.

2. Оптимальные сроки начала терапии эверолимусом и оптимальную продолжительность терапии еще предстоит установить.

3. Эверолимус обладает потенциалом таргетного воздействия на широкий спектр клинических проявлений туберозного склероза, снижая риск его жизнеугрожающих осложнений.

(Конфликт интересов не представлен)

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Дорощева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 114: 3: 58–74. (Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Recommendations about diagnostics and treatment of a tuberous sclerosis. Journal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova 2014; 114: 3: 58–74. (in Russ))
2. Белоусова Е.Д., Дорощева М.Ю., Пивоварова А.М., Катыхшева О.В. Диагностика туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 115: 10: 89–95. (Belousova E.D., Dorofeeva M.Yu., Pivovarova A.M., Katiyeshcheva O.V. Diagnostics of a tuberous sclerosis. Journal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova 2015; 115: 10: 89–95. (in Russ))
3. Northrup H., Krueger D.A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 4: 243–254.
4. Meikle L., Talos D.M., Onda H. et al. A mouse model of tuberous sclerosis: neuronal loss of Tsc1 causes dysplastic and ectopic neurons, reduced myelination, seizure activity, and limited survival. *J Neurosci* 2007; 27: 5546–5558.
5. Zeng L.H., Xu L., Gutmann D.H., Wong M. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2008; 63: 444–453.
6. Ehninger D., Silva A.J. Rapamycin for treating Tuberous sclerosis and Autism spectrum disorders. *Trends Mol Med* 2011; 17: 78–87.
7. Curatolo P., Moavero R. mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10: 404–415.
8. Krueger D.A., Care M.M., Holland K. et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 19: 1801–1811.
9. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 9861: 125–132.
10. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. et al. Long-term Efficacy and Safety of Everolimus for the Treatment of Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex in EXIST-1: Approximately 3.5 Years of Exposure. Poster presentation at 67th American Academy of Neurology Annual Meeting; 18–25 April 2015, Washington, DC, 2015; <https://www.aan.com/conferences/2015-annual-meeting/>.
11. Bissler J.J., Kingswood J.K., Radzikowska E. et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 9869: 817–824.
12. Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for Renal Angiomyolipoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex (TSC) From EXIST-2: Continued Efficacy and Diminishing Adverse Events After ~3.5 Years of Treatment. Poster presented at the 30th Annual European Association of Urology Congress; 20–24 March 2015; Madrid, Spain, 2015; <http://rcmadrid2015.uroweb.org/resource-centre/?search=&types=ABSTRACT>
13. Moavero R., Coniglio A., Garaci F., Curatolo P. Is mTOR inhibition a systemic treatment for tuberous sclerosis? *Ital J Pediatr* 2013; 39: 57.
14. Sato A., Kasai S., Kobayashi T. et al. Rapamycin reverses impaired social interaction in mouse models of tuberous sclerosis complex. *Nat Commun* 2012; 3: 1292.
15. Ehninger D., Han S., Shilyansky C. et al. Reversal of learning deficits in a Tsc2+/- mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med* 2008; 14: 843–848.
16. Wataya-Kaneda M., Tanaka M., Nakamura A. et al. A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol* 2012; 148: 138–139.
17. Goyer I., Dahdah N., Major P. Use of mTOR inhibitor everolimus in three neonates for treatment of tumors associated with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 4: 450–453.
18. McCormack F. X., Inoue Y., Moss J. et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595–1606.
19. Goldberg H.G., Harari S., Cottin V. et al. Everolimus for the treatment of lymphangiomyomatosis: a phase II study. *Eur Respir J* 2015; DOI: 10.1183/09031936.00210714.

Поступила 17.05.2016  
Received on 2016.05.17