



Возможности патогенетической терапии туберозного склероза

К.м.н. М.Ю. ДОРОФЕЕВА, д.м.н., проф. Е.Д. БЕЛОУСОВА

Авторами подробно рассмотрены клинические симптомы генетически гетерогенного заболевания – туберозного склероза. В результате повреждения генов туберозного склероза TSC1 и TSC2, которые принадлежат к числу генов-супрессоров опухолевого роста, активируется путь сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR. Данный каскад считается главным регулятором роста и пролиферации клеток и является ключевым звеном патогенеза туберозного склероза. В статье приведены результаты клинических исследований, в которых изучалась эффективность ингибиторов mTOR (сиролимус, эверолимус), способных нормализовывать нарушенную активность киназы mTOR, в качестве препаратов патогенетической таргетной системной терапии туберозного склероза.

Туберозный склероз – это заболевание с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся развитием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки и печень. Реже в процесс вовлекаются легкие, эндокринная система и желудочно-кишечный тракт. Около 96% пациентов с туберозным склерозом имеют один или несколько кожных признаков болезни, у 90% выявляются изменения в головном мозге, 84% страдают эпилепсией, более чем у 60% обнаруживается патология почек, у 50% встречаются гамартозы сетчатой оболочки и диска зрительного нерва. Фенотип пациента зависит от числа, локализации и размера гамартом. Возраст пациента также играет

важную роль, поскольку симптомы болезни проявляются в различные возрастные периоды [1].

Туберозный склероз – генетически гетерогенное заболевание. Приблизительно от 10 до 30% случаев туберозного склероза обусловлено мутациями в гене TSC1 (OMIM 605284) (туберозный склероз 1 типа, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – интерактивный каталог генетических маркеров у человека) № 191100), локализованном на 9-й хромосоме в районе 9q34, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни, частота которых, соответственно, выше, обусловлены мутациями в гене TSC2 (OMIM 191092) (туберозный склероз 2 типа – OMIM № 613254), локализованном на 16-й хромосоме в районе 16p13 и кодирующем белок туберин. Мутации

в гене TSC2 ассоциированы с более тяжелыми с клинической точки зрения случаями болезни [2]. Генам туберозного склероза присущи практически 100%-ная пенетрантность и вариабельная экспрессивность [3]. Особенно это характерно для семейных случаев туберозного склероза, когда у родственников с одной и той же семейной доминантной мутацией тяжесть заболевания может различаться.

Гены туберозного склероза TSC1 и TSC2 в норме – это естественные гены-супрессоры опухолевого роста. В результате их повреждения активируется путь сигнальной передачи PI3K/Akt/mTOR. Данный каскад является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. В многочисленных исследованиях показано, что именно этот путь сигнальной трансдукции служит ключевым звеном патогенеза туберозного склероза. Лекарственные препараты – ингибиторы mTOR – считаются основой патогенетической таргетной системной терапии туберозного склероза. Клинические испытания лекарственных препаратов – ингибиторов mTOR успешно проводятся с 2003 г. В результате этих исследований 29 октября 2010 г. в США впервые был зарегистрирован препарат для лечения гигантоклеточных астроцитов, ассоциированных с туберозным склерозом. 3 мая 2012 г. эверолимус (препарат Афинитор) зарегистрирован и в России, пока-



заниями к его применению являются лечение субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ассоциированных с туберозным склерозом, у пациентов с 3 лет, а также лечение ангиомиолипом (АМЛ) почек у пациентов с туберозным склерозом старше 18 лет.

Подходы к патогенетической терапии туберозного склероза

Развернувшиеся в последние десятилетия активные исследования механизма опухолевой трансформации привели к идентификации ряда сигнальных путей, ответственных за регуляцию пролиферации опухолевых клеток. Иницируемые ростовыми факторами, гормонами или цитокинами, такие сигнальные пути, как правило, начинаются с тирозинкиназного каскада и заканчиваются активацией различных семейств транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию генов клеточного деления. Выявление таких активированных при канцерогенезе сигнальных путей и подавление их активности являются одной из актуальных задач современной системной таргетной терапии. Описание ключевой роли в патогенезе туберозного склероза каскада передачи сигналов PI3K/Akt/mTOR, ответственного за интеграцию пролиферативных стимулов и активацию трансляции белков, позволило спланировать и начать клинические исследования эффективности ингибиторов mTOR в качестве препаратов патогенетической терапии туберозного склероза. Рапамицин, медиатор синтеза белков, ингибирует пути сигнальной трансдукции mTOR и прямо влияет на нейрофизиологические процессы. Рапамицин также воздействует на опосредованное mTOR подавление трансляции через рецепторы к глицину и гамма-аминомасляной кислоте (GlyR/GABA-R (gamma-amino-butyric acid receptor)). Доклинические исследования на мышинных моделях и ранние клинические исследования рапамицина и его активного аналога эверолимуса (RAD001) продемонстрировали их потенциальную терапевтическую значимость при туберозном скле-

розе. Были определены высокоспецифичность и эффективность рапамицина и эверолимуса (RAD001) в отношении ингибирования пути Akt/mTOR, а также их терапевтическое воздействие на размеры и миелинизацию нейронов (в мышинных моделях). Ингибиторы mTOR могут нормализовать нарушенную при потере функции генов туберозного склероза активность киназы mTOR. Аналоги рапамицина могут быть эффективны в лечении различных вариантов туберозного склероза, включая субэпендимальную гигантоклеточную астроцитому (СЭГА), кожные изменения, ангиомиолипомы почек, лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ), почечноклеточный рак и поликистоз почек, а также связанных с туберозным склерозом эпилепсии, умственной отсталости и аутизма [4].

Возможности патогенетической терапии субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом, ассоциированных с туберозным склерозом

У больных туберозным склерозом субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы встречаются с частотой 5–20%. СЭГА представляет собой медленно растущую глионейрональную опухоль, не способную к спонтанной регрессии. Опухоль обычно располагается в непосредственной близости к отверстию Монро. Рост опухоли связан с риском развития острой гидроцефалии, последствия которой могут быть фатальными. До последнего времени единственным способом лечения СЭГА была хирургическая резекция. Особенности локализации СЭГА делают хирургическое вмешательство затруднительным, а удаление опухоли связано с высоким риском развития интраоперационных и послеоперационных осложнений и, тем не менее, не исключает вероятность продолженного роста или рецидива опухоли. Ингибитор mTOR-1-комплекса эверолимус (RAD001) корректирует специфический молекулярный дефект, вызывающий заболевание туберозным склерозом. По некоторым

данным, подавление mTOR приводит к уменьшению объема опухолей или стабилизации СЭГА, ангиомиолипом почек, ангиофибром лица, лимфангиолейомиоматоза легких [5]. Ранее также сообщалось об активности рапамицина (другого ингибитора mTOR) в отношении СЭГА. D. Franz и соавт. опубликовали данные о пяти пациентах с СЭГА, ассоциированной с туберозным склерозом, которые получали терапию рапамицином в дозе 1,5 мг/м² ежедневно. У всех пациентов в результате лечения отмечено уменьшение объема опухоли в среднем на 65%, что позволило избежать хирургического вмешательства [6]. S. Jozwiak и соавт. приводят клиническое наблюдение за пациентом, которому ранее дважды выполняли субтотальную резекцию опухоли головного мозга. Пациенту было показано шунтирование, однако установить перитонеальный шунт не представлялось возможным из-за высокого содержания белка в спинномозговой жидкости. На фоне терапии эверолимусом в дозе 4,5 мг/м² содержание белка снизилось с 1400 до 489 мг/дл, после чего шунт был установлен. Через 6 месяцев терапии эверолимусом уровень белка снизился до 189 мг/дл. Было отмечено уменьшение размеров СЭГА: наибольший диаметр опухоли сократился с 54 до 38 мм [7]. Эффективность и безопасность эверолимуса для лечения гигантоклеточных астроцитом головного мозга, ассоциированных с туберозным склерозом, у пациентов старше 3 лет была оценена в клиническом исследовании I–II фазы (NCT00411619). В исследование включали пациентов с диагнозом «туберозный склероз», установленным в соответствии с диагностическими критериями 1998 г. и прогрессирующими СЭГА (увеличение размеров опухоли подтверждалось результатами двух и более магнитно-резонансных томографий (МРТ)), однако без кистозных изменений в головном мозге или декомпенсированной гидроцефалии. Эверолимус назначали ежедневно внутри в начальной дозе 3 мг/м²,

недизамбид



которая в последующем могла быть модифицирована до достижения концентрации препарата в плазме крови 5–15 нг/мл. Эффективность оценивали по изменению объема СЭГА через 6 месяцев терапии препаратом (с централизованным пересмотром данных МРТ-исследований). Кроме того, оценивали влияние препарата на частоту судорожных приступов, качество жизни, нейро-когнитивную функцию. Всего с января 2007 г. по декабрь 2008 г. в исследование было включено 28 пациентов в возрасте от 3 до 34 лет, из них 22 пациента были моложе 18 лет. Средний возраст больных в исследовании составил 11 лет. При оценке объема опухоли после 6 месяцев терапии было выявлено, что опухоль уменьшилась не менее чем на 30% у 21 пациента (75%), уменьшение объема опухоли более чем на 50% отмечено у 9 пациентов (32%). Наиболее быстрое уменьшение объема опухоли регистрировалось в первые 3 месяца терапии, при продолжении лечения эффект сохранялся или усиливался. Уменьшение общего объема опухолей в исследовании было статистически достоверным ($p < 0,001$). В результате лечения очевидно уменьшались проявления дисплазии паренхимы и гидроцефалии. 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 выполнять хирургическую резекцию опухоли. Расчетный показатель среднего ежегодного изменения объема опухоли на фоне лечения составил $-0,57 \text{ см}^3$ в год по сравнению с аналогичным показателем без лечения $+0,57 \text{ см}^3$ в год. Дополнительно был проведен анализ изменения объемов левого и правого желудочков мозга. Средний объем левого желудочка до начала лечения был $15,5 \text{ см}^3$, через 6 месяцев – $12,3 \text{ см}^3$. Левый желудочек через 6 месяцев терапии уменьшился в среднем на $3,2 \text{ см}^3$ (от $7,7 \text{ см}^3$ до $31,6 \text{ см}^3$). Средний объем правого желудочка до начала лечения был $17,3 \text{ см}^3$, через

6 месяцев – $14,4 \text{ см}^3$. Правый желудочек через 6 месяцев терапии уменьшился в среднем на $3,2 \text{ см}^3$ (от $-4,8 \text{ см}^3$ до $26,1 \text{ см}^3$).

Терапия эверолимусом была ассоциирована со снижением общей частоты судорожных приступов (в среднем -1 приступ, $p = 0,02$). На момент включения в исследование противоэпилептические препараты получали 23 пациента (82%). В случаях, когда данные препараты индуцировали СYP3A4, их применение в комбинации с эверолимусом приводило к снижению его концентрации. Качество жизни оценивали по 100-балльной шкале QUOLCE (Quality of life in childhood epilepsy questionnaire – опросник по качеству жизни, применяемый при детской эпилепсии). Было показано, что качество жизни пациентов на фоне лечения в целом характеризовалось стабильным улучшением. Так, до начала лечения средний показатель был $57,8 \pm 14,0$ баллов, через 3 месяца лечения – $63,4 \pm 12,4$, через 6 месяцев – $62,1 \pm 14,2$ баллов. Нейропсихологическое тестирование было проведено у 24 пациентов. Выполнение тестов в большинстве случаев было затруднено из-за сниженной способности к обучению, аутизма и других расстройств поведения. По результатам тестирования не было отмечено изменений в способности к обучению и другим измеряемым показателям. Кроме этого, у 13 из 15 пациентов с ангиофибромами лица через 6 месяцев лечения отмечено уменьшение размеров образований.

Терапия эверолимусом характеризовалась развитием как минимум одного нежелательного явления у каждого пациента. В большинстве случаев нежелательные явления были 1–2-й степени тяжести и соответствовали известному профилю безопасности эверолимуса. Серьезные нежелательные явления 3-й степени были зарегистрированы у 10 пациентов (единичные случаи развития синусита, пневмонии, вирусного бронхита, инфекций полости рта, стоматита, лейкопении), 4-й степени – у одного пациента (эпилептический приступ). Исследователи пришли

к заключению о том, что лечение эверолимусом приводило к значительному уменьшению объема СЭГА, ассоциированной с туберозным склерозом, а также значимому снижению частоты судорожных приступов. Последний эффект особенно важен, так как достигается за счет механизма действия эверолимуса, отличного от традиционных противоэпилептических препаратов.

Таким образом, системная терапия эверолимусом может считаться приемлемой альтернативой хирургической резекции опухоли. Редукция объема опухоли на 30% и более устраняет или снижает риск развития гидроцефалии и инвазии в паренхиме. У некоторых пациентов на фоне лечения удалось достичь нормализации объема желудочков мозга [5].

Эпилепсия и аутизм при туберозном склерозе

Туберозный склероз является фактором высокого риска развития эпилептических приступов и аутизма у детей. Факторами риска развития аутизма являются как локализация кортикальных туберов, так и нарушение регуляции передачи сигналов внутри клеток за счет активации mTOR-пути сигнальной передачи. Современные достижения в нейробиологии туберозного склероза от фундаментальных исследований молекулярной биологии и генетики до доклинических исследований на экспериментальных моделях у животных привели к более полному пониманию патогенеза неврологических симптомов при туберозном склерозе, включая аутизм. Известно, что у лиц с мутациями в гене TSC2 более вероятно развитие инфантильных спазмов, снижение коэффициента интеллектуального развития, появление аутизма по сравнению с лицами, у которых имеются мутации в гене TSC1. Описана ассоциация различных мутаций в гене TSC2 и фенотипа, характеризующегося тяжелым клиническим течением и эпилепсией, включая синдром Леннокса – Гасто, синдром Веста и аутизм, расстройства настроения, тревожные расстройства [8].



Рациональная стратегия предупреждения эпилепсии подразумевает назначение лечения, направленного на первичный сигнальный путь, который запускает другие механизмы эпилептогенеза. Это обуславливает возможность использования в качестве мишени подобной терапии путь сигнальной передачи mTOR, контролирующей синтез белков, клеточный рост и пролиферацию, синаптическую пластичность. Накапливается все больше данных о том, что путь mTOR вовлечен не только в патогенез эпилепсии при туберозном склерозе, но также участвует в эпилептогенезе при фокальной кортикальной дисплазии и приобретенных повреждениях головного мозга. Подавление активности пути mTOR может рассматриваться как подход к противозепилептической терапии как при генетически обусловленной, так и приобретенной эпилепсии [9].

Мутации в генах TSC предрасполагают, но не определяют развитие аутизма. Предполагается, что на развитие клиники аутизма могут оказывать влияние генетические факторы, особенности морфологии головного мозга, течения эпилепсии и микросоциальной среды. Исследования на животных моделях позволяют проверить предположение о том, что в основе манифестации неврологических проявлений при туберозном склерозе лежат нарушения внутриклеточной передачи сигналов. У мышей с инактивирующей мутацией в гене TSC2 наблюдаются нарушения памяти и способности к обучению. Активация mTOR в гиппокампе приводит к его патологической долговременной потенциации, что ведет к нарушению способностей к обучению, связанных с гиппокампом. Аналогичные нарушения наблюдаются у мышей с мутациями в гене TSC1, кроме этого, у них отмечаются нарушения социального поведения.

В диспластичных клетках кортикальных туберов отмечается уникальная экспрессия ионотропных рецепторов к глутамату в сочетании с повышенной возбудимостью, что обуславливает наруше-

ние синаптической пластичности, расстройства поведения и способности к обучению. Возможный механизм эпилептогенеза при туберозном склерозе связан с уменьшением ГАМК-ергической межнейрональной плотности, а также со снижением высвобождения ГАМК в пресинаптических окончаниях и повышенным возбуждением. Подобные изменения могут возникать вторично из-за молекулярных изменений рецепторов к глутамату, что тоже является звеном патогенеза эпилепсии и аутизма при туберозном склерозе. Активация пути сигнальной передачи PI3K/mTOR ассоциирована с нарушениями в гомеостазе синапсов и также считается фактором риска развития аутизма. Еще одно изменение, предрасполагающее к аутизму, – нарушение способности нейронов взаимодействовать. Эти данные легли в основу исследований активности ингибиторов mTOR. На животных моделях показано, что рапамицин предупреждает развитие эпилепсии и приводит к обратному развитию признаков умственной отсталости. Таким образом, нарушения мозговых функций при раннем начале лечения могут быть обратимыми. Кроме того, в исследовании была продемонстрирована эффективность рапамицина в отношении уменьшения выраженности клинических проявлений при морфологическом, биохимическом и поведенческом фенотипах [8].

На мышинной модели эпилепсии, индуцированной каином, показано, что рапамицин эффективно ингибировал активированный судорожными приступами сигнальный путь mTOR как в острую, так и в хроническую фазы. Рапамицин, введенный мышам перед каином, снижал связанную с его введением гибель нервных клеток, нейрогенез, формирование «мшистых волокон» (mossy fiber sprouting) и развитие спонтанной эпилепсии. Рапамицин, введенный мышам позднее, после развития индуцированного каином эпилептического статуса, блокировал хроническую фазу активации mTOR и предупреждал формирование

«мшистых волокон» и эпилепсию [10]. На мышинной модели с мутацией в гене TSC1 было показано, что раннее применение рапамицина (с 14-го дня жизни) предупреждает развитие эпилепсии, а позднее начало лечения рапамицином (по достижении возраста 6 недель) позволяет подавить эпилептические приступы и увеличить продолжительность жизни мышей с инактивирующей мутацией в гене TSC1 [11]. У мышей с гетерозиготной инактивирующей мутацией в гене TSC2 в эксперименте развивались расстройства памяти и нарушение способности к обучению. Тем не менее когнитивный дефицит не сопровождался развитием неврологических нарушений и судорожных приступов. Непродолжительное введение этим мышам рапамицина оказывало положительное влияние на синаптическую пластичность и поведение [12].

Результаты доклинических исследований позволили начать изучение ингибиторов mTOR при эпилепсии в клинике. На сегодняшний день опубликованы как отдельные работы, так и первые результаты ранних клинических исследований ингибиторов mTOR при неврологических проявлениях туберозного склероза. Например, сообщалось об эффективности рапамицина в отношении частоты эпилептических приступов у пациентки с туберозным склерозом, у которой на момент начала терапии рапамицином наблюдалась резистентная к лечению эпилепсия с частотой приступов 5–10 в сутки, сопровождавшихся парезом правой руки. Лечение рапамицином было предложено в качестве альтернативы хирургическому лечению. Пациентка с 9-летнего возраста начала получать рапамицин в дозе 0,05 мг/кг в день (уровень в плазме 3,8 нг/мл), затем доза была постепенно увеличена до 0,15 мг/кг в день. В течение 10 месяцев терапии был достигнут контроль над частотой приступов. При контрольных МРТ-исследованиях головного мозга не было отмечено уменьшения числа или размеров кортикальных туберов, тем не менее частота эпилептических приступов значительно снизилась



Таблица 1. Основные характеристики текущих исследований по эверолимусу

Характеристика	Исследование EXIST-1	Исследование EXIST-2
Дизайн исследования	Рандомизация в группы эверолимуса и плацебо в соотношении 2:1, с возможностью перейти на открытый прием эверолимуса в случае прогрессирования опухоли	Рандомизация в группы эверолимуса и плацебо в соотношении 2:1, с возможностью перейти на открытый прием эверолимуса в случае прогрессирования опухоли
Режим лечения	Эверолимус по 4,5 мг/м ² в день, внутрь, непрерывно	Эверолимус по 10 мг/м ² в день, внутрь, непрерывно
Оцениваемые параметры	Изменение частоты приступов эпилепсии, ответ опухоли на лечение, время до регистрации ответа, продолжительность ответа, ответ со стороны кожных очагов, маркеры ангиогенеза, безопасность	Ответ опухоли на лечение, время до регистрации ответа, продолжительность ответа, ответ со стороны кожных очагов, маркеры ангиогенеза, безопасность

и составляла от 1 до 5 в день. Серии приступов, отмеченные до начала лечения, на фоне лечения не регистрировались [13].

В клиническом исследовании II фазы (NCT00490798) у больных с туберозным склерозом и специфическими изменениями центральной нервной системы оценивали не только ответ на лечение ангиомиолипом и изменение функции легких при лимфангиолейомиоматозе, но и нейро-когнитивную функцию. Противозепилептическую терапию получали 4 пациента. В ходе исследования у них не было зарегистрировано эпилептических приступов. Краткосрочную память оценивали с помощью опросников у 8 пациентов, у 7 из них было отмечено улучшение краткосрочной памяти, основанной на воспоминании об объекте, однако не было отмечено улучшений краткосрочной памяти, основанной на отождествлении воспринимаемого объекта [14]. J. Мунсу и соавт. представили данные об эффективности сиролимуса в случаях трудно поддающейся лечению эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. В группе 15 пациентов с ежедневными судорожными приступами на фоне приема сиролимуса снижение частоты приступов более чем на 90% достигнуто у 3 пациентов (20%), более чем на 50% – у 8 пациентов (53%). У 4 пациентов (27%) ответа на терапию сиролимусом не зарегистрировано. Интересно, что положительное воздействие сиролимуса на частоту эпилептических приступов у 8 больных (53%) сохранялось в течение 18 месяцев последующего наблюдения [13]. Роль ингибитора mTOR эверолимуса у больных с неврологическими проявлениями туберозного

склероза оценивают в ряде продолжающихся клинических исследований. В клиническом исследовании I–II фазы (NCT00789628) при контроле после 6 месяцев терапии отмечено уменьшение общей частоты эпилептических приступов на 1 приступ у 16 из 28 пациентов с туберозным склерозом и СЭГА. Течение эпилепсии у больных туберозным склерозом на фоне терапии эверолимусом оценивают в клиническом исследовании I–II фазы (NCT01070316) и в клиническом исследовании III фазы (NCT00789828). Эффективность и безопасность эверолимуса оценивают в продолжающемся исследовании, в которое включено 100 пациентов с туберозным склерозом и нейро-когнитивными нарушениями; основные оцениваемые показатели в данном исследовании: вербальная память, визуально-пространственная память, внимание, функции исполнения. Дополнительно оценивают частоту эпилептических приступов и функциональный статус пациентов. В другом исследовании эверолимуса у пациентов с туберозным склерозом и нейро-когнитивными нарушениями оценивают нейро-когнитивную функцию, а также эпилептиформные приступы, нарушения сна, аутизм [15].

Возможности патогенетической терапии ангиомиолипом почек, ассоциированных с туберозным склерозом

Ангиомиолипомы почек встречаются более чем у половины больных туберозным склерозом. Ангиомиолипома – доброкачественная мезенхимальная опухоль, состав которой в различных соотношениях представлен жировой

тканью, веретенообразными и эпителиоидными гладкомышечными клетками, аномальными тонкостенными кровеносными сосудами. У женщин в опухолях нередко определяются рецепторы к прогестерону. АМЛ составляют около 1% всех удаляемых хирургически опухолей почек; при этом 33% всех случаев АМЛ почек определяется у больных туберозным склерозом. При туберозном склерозе опухоли чаще множественные, могут сочетаться с лимфангиолейомиоматозом легких [16].

Сиролимус (еще один ингибитор mTOR) был изучен у 25 взрослых пациентов с АМЛ почек, ассоциированными с туберозным склерозом или спорадическим ЛАМ (NCT00457808). Согласно дизайну исследования пациенты получали лечение сиролимусом в течение 12 месяцев. Пациентов, завершивших лечение, продолжали наблюдать в течение еще 12 месяцев. Было показано, что объем АМЛ после 12 месяцев лечения составил в среднем $53,2 \pm 26,6$ см³ и существенно отличался от объема до начала терапии ($p < 0,001$). У 5 пациентов уменьшение объема более чем на 30% сохранялось в течение 24 месяцев. Дополнительно была проведена оценка функции внешнего дыхания. Через 12 месяцев терапии отмечено улучшение по всем оцениваемым показателям (объем форсированного выдоха за первую секунду, форсированная жизненная емкость легких, остаточный объем легких). У пяти пациентов отмечено развитие серьезных нежелательных явлений (диарея, пиелонефрит, стоматит, респираторные инфекции) [17]. Опубликованы также результаты клинического исследования II фазы



(NCT00490798) терапии сиролимусом АМЛ почек, ассоциированных с туберозным склерозом, и спорадического ЛАМ легких. В исследование включили 16 пациентов, у 10 из них был установлен диагноз туберозного склероза (в том числе у 3 – с ЛАМ), у 6 больных – только спорадический ЛАМ. Пациенты получали сиролимус в начальной дозе 0,5 мг/м² ежедневно с последующей коррекцией до достижения концентрации препарата в плазме в пределах 3–6 нг/мл, длительность терапии в исследовании составила 2 года. Частота общего ответа на лечение АМЛ по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа на лечение при солидных опухолях) составила 50% (8 из 16) в общей группе и 80% в группе больных с туберозным склерозом (8 из 10). Частичный ответ в группе больных с АМЛ и туберозным склерозом через 2 года терапии отмечен у 40% (4 из 10). У пациентов как со спорадическим ЛАМ, так и с ЛАМ при туберозном склерозе на фоне терапии отмечено некоторое улучшение функции легких. Однако при серийных исследованиях органов грудной клетки методом компьютерной томографии значимых изменений в легочной ткани зарегистрировано не было [14].

В настоящее время продолжают два клинических многоцентровых исследования эверолимуса третьей фазы: EXIST-1 (EXamining everolimus In a Study of TSC) «Эверолимус при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом» (NCT00789828) и EXIST-2 «Эверолимус при ангиомиолипомах почек» (NCT00790400) (табл. 1). В исследованиях участвуют 10 стран, в том числе Россия.

В клиническом исследовании III фазы EXIST-1 (NCT00789828) были убедительно подтверждены полученные ранее доказательства эффективности и безопасности эверолимуса у больных туберозным склерозом с СЭГА. Результаты были представлены на Европейском мультидисциплинарном конгрессе по онкологии (European

Multidisciplinary Cancer Congress, EMCC) в сентябре 2011 г. [18]. В это двойное слепое плацебоконтролируемое исследование были включены больные с подтвержденным диагнозом «туберозный склероз» и прогрессирующей СЭГА диаметром не менее 1 см. Пациенты были рандомизированы в группы эверолимуса и плацебо в соотношении 2:1 соответственно. Стратификацию осуществляли в зависимости от того, получали или не получали пациенты терапию EIAED (enzyme inducing anti-epileptic drugs – энзим-индуцирующие противоэpileптические средства). Эверолимус в группе лечения назначали в начальной дозе 4,5 мг/м² в день, доза могла быть скорректирована для достижения терапевтической концентрации препарата в сыворотке крови 5–15 нг/мл. Лечение продолжали до регистрации признаков непереносимой токсичности. В случае прогрессирования болезни пациенты из группы плацебо могли перейти на открытый прием эверолимуса и продолжить наблюдение в клиническом исследовании.

Основной показатель, который оценивался в исследовании, – частота ответа СЭГА. Ответ определяли как уменьшение суммы объемов таргетных очагов на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным при следующих условиях: отсутствии ухудшения со стороны нетаргетных очагов или появления новых очагов ≥ 1 см в диаметре, а также появления или ухудшения гидроцефалии. Дополнительно оценивались такие показатели, как изменение частоты судорожных приступов после 6 месяцев терапии по сравнению с исходной, время до прогрессирования СЭГА, частота ответа кожных очагов (у пациентов с кожными проявлениями). Кроме того, регистрировалась частота ответа у пациентов с АМЛ.

За период с августа 2009 г. по сентябрь 2010 г. в исследование включили 117 пациентов с СЭГА и туберозным склерозом, которые были рандомизированы в группу эверолимуса (n = 78) и группу плацебо (n = 39). На момент

публикации первых результатов средняя продолжительность наблюдения составила 9,7 месяцев, средняя продолжительность терапии – 41,9 и 36,1 недель для эверолимуса и плацебо соответственно. Результаты подтвердили ранее полученные данные об эффективности и безопасности: в группе эверолимуса частота ответа на терапию составила 35% (95% ДИ 24–46), при этом был отмечен наилучший ответ – частичная регрессия опухоли, в группе плацебо не было зарегистрировано ни одного ответа на терапию. Данные различия были статистически значимыми (p < 0,0001) и убедительно подтвердили ранее полученные данные об эффективности эверолимуса в отношении СЭГА. При оценке частоты ответа СЭГА на терапию в подгруппах было выявлено, что эверолимус имеет преимущества в отношении уменьшения объема опухоли СЭГА независимо от получаемой противоэpileптической EIAED-терапии, пола и возраста пациентов. Изменение частоты судорожных приступов в ходе исследования оценивали по результатам 24-часового ЭЭГ-мониторирования, проведенного до начала исследуемой терапии и после 6 месяцев терапии (или на момент окончания лечения в случае его раннего прекращения).

В исследовании не было получено достоверного и значимого снижения частоты эpileптических приступов на фоне терапии эверолимусом по сравнению с плацебо. Скорее всего, это связано с малым числом больных с эpileптическими приступами до включения в исследование, малым числом приступов в группе пациентов с эpileптическими приступами на скрининге, а также методологическими недостатками применения метода 24-часового ЭЭГ для оценки частоты эpileптических приступов.

При оценке показателя «время до прогрессирования СЭГА» было установлено, что при средней продолжительности наблюдения 9,7 месяцев в группе эверолимуса не было зарегистрировано ни одного случая прогрессирования, тогда



Таблица 2. Динамика оцениваемых параметров у пациента с туберозным склерозом на фоне терапии эверолимусом (2009–2010 гг.)

Оцениваемые параметры	23.11.2009	01.03.2010	24.05.2010	10.11.2010
СЭГА 1 (см)	2,82	2,67	2,33	2,29
СЭГА 2 (см)	2,49	2,27	2,01	1,99
Объем СЭГА 1 (см ³)	3,29	3,01	2,59	2,44
Объем СЭГА 2 (см ³)	3,26	2,22	1,61	1,79
Объем туберов (см ³)	3,34	3,71	3,11	2,72

как в группе плацебо у 6 из 39 пациентов отмечено прогрессирующее СЭГА.

Кожные проявления (≥ 1) туберозного склероза были зарегистрированы на скрининге у 110 из 117 включенных в исследование больных. Кожные очаги оценивали каждые 3 месяца. Ответом на лечение считалось уменьшение суммы наибольших диаметров кожных очагов на $\geq 50\%$. Наилучшим ответом на лечение была частичная регрессия кожных очагов. Ответ на лечение зарегистрировали у 42% пациентов группы эверолимуса и у 11% больных группы плацебо ($p = 0,0004$).

Ангиомиолипомы почек на скрининге были выявлены у 44 пациентов, из них 30 получали терапию эверолимусом, 14 – плацебо. Пациентам с АМЛ выполняли магнитно-резонансную или компьютерную томографию почек на скрининге и через 3, 6, 12 месяцев, затем ежегодно при АМЛ ≥ 1 см в диаметре. Ответ АМЛ на лечение определяли как уменьшение объема опухоли $> 50\%$, расчет достигаемого уровня значимости не проводился в соответствии со статистическим планом. При анализе результатов оказалось, что ответ АМЛ на лечение отмечен у 53% пациентов группы эверолимуса и ни у одного пациента группы плацебо.

Анализ мутаций генов TSC1 и TSC2 был проведен у всех пациентов. Мутации выявлены у 84% (98/116) пациентов, при этом мутации гена TSC2 выявлялись чаще мутаций гена TSC1. Ни у одного пациента с мутацией только гена TSC1 ($n = 13$) не было АМЛ почек с разме-

ром опухоли > 1 см. Следует особо отметить, что ответ на эверолимус отмечался независимо от генотипа. Данные о переносимости терапии существенно не отличались от опубликованных ранее. Средняя продолжительность наблюдения пациентов в исследовании составила 9 месяцев. В ходе исследования смертельных исходов зарегистрировано не было, серьезные нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом, отмечены у 5% (4/78) пациентов, получавших эверолимус, и у 0% (0/39) из группы плацебо. Наиболее часто отмечалось развитие язв слизистой полости рта и стоматита, инфекций верхних дыхательных путей. Аменорея развилась у 3 из 8 пациенток в возрасте ≥ 13 лет, получавших эверолимус, по сравнению с 0 из 5 пациенток группы плацебо в возрасте ≥ 13 лет.

Таким образом, в исследовании III фазы EXIST-1 (NCT00789828) убедительно показано, что:

- эверолимус приводит к значимому сокращению объема опухоли СЭГА по сравнению с плацебо;
- эверолимус приводит к клинически значимым позитивным результатам по показателям времени до прогрессирования СЭГА и частоте ответа на лечение кожных очагов;
- профиль переносимости эверолимуса соответствует уже известному для препарата, большинство нежелательных явлений были 1–2-й степени выраженности.

Целью другого клинического исследования эверолимуса EXIST-2

(NCT00790400) является оценка эффективности безопасности препарата у пациентов с туберозным склерозом и ангиомиолипомами почек.

Таким образом, данные доклинических исследований mTOR-ингибиторов и обнадеживающие первые результаты ранних клинических исследований позволяют надеяться на то, что в ближайшем будущем появится возможность проводить патогенетическую терапию туберозного склероза и тем самым улучшать результаты лечения пациентов с различными проявлениями этого заболевания.

Клинический пример применения патогенетической терапии туберозного склероза*

Пациент Х, 1995 г.р., наблюдается в МНИИ педиатрии и детской хирургии с 2005 г. с диагнозом «Туберозный склероз. Симптоматическая фокальная эпилепсия. Гигантоклеточные астроцитомы боковых желудочков мозга. Гамартома сетчатки OS. Множественные рабдомиомы сердца. Поликистоз и ангиомиолипоз почек».

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й физиологической беременности, роды в срок, плановое кесарево сечение. Раннее психомоторное развитие особенностей.

Семейный анамнез. Не отягощен. Спорадический случай туберозного склероза.

Анамнез болезни. С рождения у пациента отмечалась белая прядь волос. Дебют эпилепсии в возрасте 9 месяцев, когда родители ребенка впервые обратили внимание на эпизоды «застывания взора». В 4 года появились вторично генерализованные эпилептические приступы. До 6 лет наблюдался неврологом с диагнозом «эпилепсия». Принимал препараты вальпроевой кислоты в монотерапии, затем в сочетании с препаратами карбамазепинового ряда без стойкого положительного эффекта. Диагноз туберозного склероза установлен в 6 лет (декабрь 2001 г.) при стационарном обследовании.

* Данный случай представляет собой наблюдение в ходе клинического исследования NCT00789828. Не обязательно, что аналогичные результаты будут достигнуты у других пациентов. – Прим. авт.

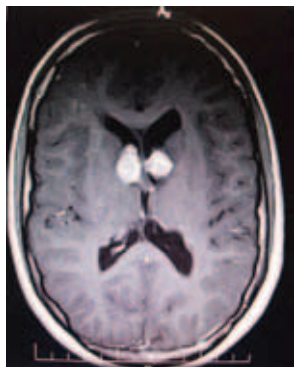


Рис. 1. МРТ головного мозга (до включения в исследование)

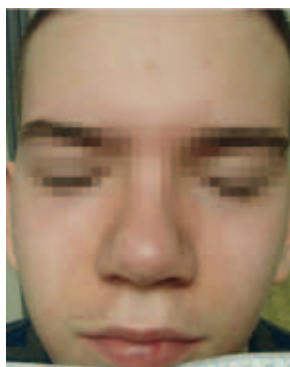


Рис. 2. Ангиофиброма лица (до включения в исследование)

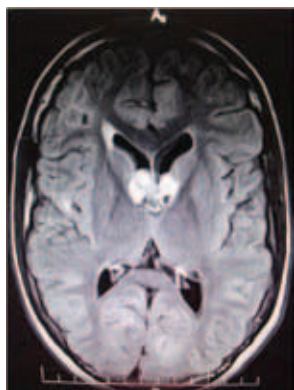


Рис. 3. МРТ головного мозга (через 48 недель приема эверолимуса)

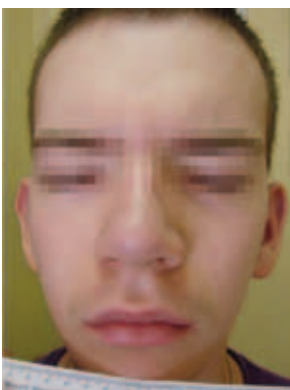


Рис. 4. Ангиофиброма лица (через 48 недель приема эверолимуса)

Впервые были отмечены множественные гипопигментные пятна на коже туловища, фиброзные бляшки и ангиофиброма на лице. При УЗИ внутренних органов были выявлены ангиомилипомы в почках. В правой почке выявлено образование > 3 см в диаметре. Ребенок был обследован в Российском онкологическом научном центре РАМН им. Н.Н. Блохина. Была проведена пункция образования, а затем резекция части правой почки в связи с выявлением атипичных клеток при гистологическом исследовании (24.01.2002). Снят с диспансерного учета в 2007 г.

В 2005 г. при проведении МРТ-исследования головного мозга были

выявлены туберы и объемные образования вблизи отверстия Монро (рис. 1). Наблюдался нейрохирургом НИИ нейрохирургии РАМН им. Н.Н. Бурденко. В 2006 г. окулистом была выявлена гамартома сетчатки OS. С осени 2009 г. отмечается стойкое повышение артериального давления (выявлено школьным врачом при обращении по поводу головной боли). Пациенту постоянно проводилась коррекция противосудорожной терапии в связи с тяжелым течением эпилепсии.

Данные объективного обследования на момент включения в исследование NCT00789828 «Эверолимус при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах, ассоциированных с туберозным склерозом». Возраст на момент включения в исследование – 15 лет и 4 месяца. При осмотре выявляются: белая прядь волос, фиброзные бляшки и ангиофиброма на лице, мягкие фибромы на шее, множественные гипопигментные пятна на туловище (рис. 2). Вес – 68,5 кг, рост – 174 см. Площадь поверхности тела – 1,82 м². При аускультации тоны сердца звучные, ритмичные. Артериальное давление: 140/90 мм рт. ст. Пульс – 78 ударов в минуту. Частота дыхательных движений – 14 в 1 минуту. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, не увеличена. Селезенка не пальпируется. Дизурических явлений нет. Симптом Пастернацкого отрицательный. Стул регулярный. В неврологическом статусе: очаговой неврологической симптоматики не выявляется. Учится в коррекционной школе в 9-м классе. Мальчик активный. Ограничений в жизнедеятельности нет (оценка по шкале ВОЗ – 0). Сложные фокальные эпилептические приступы – до 10 раз в неделю. По поводу эпилептических приступов пациент получает: Ламолеп 400 мг/сут (5,8 мг/кг/сут), Топамакс

400 мг/сут (5,8 мг/кг/сут) и Кеппра 4000 мг/сут (58,8 мг/кг/сут).

Пациент включен в исследование в декабре 2009 г., получал лечение активным исследуемым препаратом. Разослепление было проведено на момент первого промежуточного анализа, пациент перешел в открытую фазу исследования и продолжил прием эверолимуса.

На момент начала лечения доза эверолимуса составляла 4,5 мг/м² ежедневно, на основании результатов определения истинной концентрации в сыворотке доза повышена в апреле 2010 г. до 8 мг/м² ежедневно.

Общая продолжительность терапии – 1 год 10 месяцев. Приверженность к терапии высокая.

На фоне терапии эверолимусом отмечены следующие нежелательные явления: в течение первых двух месяцев после назначения препарата отмечалось ухудшение аппетита и снижение веса. Других нежелательных явлений не зарегистрировано. Переносимость эверолимуса пациентом хорошая.

Отмечалась ремиссия эпилептических приступов с декабря 2009 г. по февраль 2011 г., в настоящее время эпилептические приступы редкие – 1 раз в 2–3 месяца.

Оцениваемые проявления заболевания. Через 48 недель приема эверолимуса было проведено динамическое МРТ-исследование головного мозга пациента (рис. 3). В таблице 2 приведены изменения основных оцениваемых параметров (наибольший диаметр и объем опухоли СЭГА 1 и 2, общий объем туберов). Так, в результате лечения уменьшились размеры астроцитом и туберов. Кроме того, оценивалось состояние кожных покровов: отмечен частичный ответ на лечение (улучшение состояния кожи ≥ 50–75%) – уменьшение площади ангиофибромы и фиброзных бляшек на лице (рис. 4).

В настоящее время пациент продолжает получать терапию эверолимусом. *

Литература
→ С. 78