



Оригинальная статья

# Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом

Григорьева А.В.<sup>1</sup> • Дорофеева М.Ю.<sup>1</sup> • Перминов В.С.<sup>1</sup> • Белоусова Е.Д.<sup>1</sup>

**Григорьева Антонина Васильевна** – мл. науч. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-9699>

✉ 123181, г. Москва, ул. Исаковского, 29/3–8, Российская Федерация.

Тел.: +7 (903) 762 08 15.

E-mail: [ton.grigorjewa2010@yandex.ru](mailto:ton.grigorjewa2010@yandex.ru)

**Дорофеева Марина Юрьевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>

**Перминов Владислав Степанович** – канд. мед. наук, заведующий психоневрологическим отделением № 1<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-1851>

**Белоусова Елена Дмитриевна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

<sup>1</sup> ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2, Российская Федерация

**Обоснование.** Туберозный склероз (ТС) представляет собой аутосомно-доминантное мультисистемное заболевание, характеризующееся гамартомами многих органов. Фармакорезистентная эпилепсия (ФЭ) встречается у 60% пациентов с ТС. Результаты исследования EXIST-3 показали эффективность терапии ФЭ ингибитором mTOR эверолимусом у больных ТС. В Российской Федерации препарат одобрен с 2017 г. для лечения ФЭ, ассоциированной с ТС, у пациентов старше 2 лет. **Цель** – оценить эффективность эверолимуса для лечения фармакорезистентных судорог, опосредованных с комплексом ТС. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации – историй болезни 89 пациентов с ТС, госпитализированных с ФЭ в отделение психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева с ноября 2016 по декабрь 2018 года. Пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от показания, по которому получили эверолимус: 1) ФЭ – 17 пациентов, 2) субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома диаметром более 1 см в сочетании с ФЭ (ФЭ+СЭГА) – 64, 3) почечная ангиомиолипома более 3 см в диаметре в сочетании с ФЭ (ФЭ+АМЛ) – 8. Средний возраст составил 7,9 года (от 2 до 34 лет). Мужчин было 45 (50,6%), женщин – 44 (49,4%). Продолжительность

терапии составила от 6 месяцев до 5 лет. Доза препарата – 8 мг/м<sup>2</sup>. Фокальная эпилепсия преобладала над эпилептическими спазмами: 60 (67,4%) и 29 (32,6%) человек соответственно.

**Результаты.** Процент респондеров в группе ФЭ составил 9/17 (52,9%), в группе ФЭ+СЭГА – 16/64 (25%), в группе ФЭ+АМЛ – 4/8 (50%). Наиболее частым нежелательным явлением был стоматит (от легкой до умеренной степени) – 40,5%. **Заключение.** Эверолимус представляется новым важным препаратом для лечения рефрактерной эпилепсии у пациентов с ТС. Лечение эверолимусом безопасно и хорошо переносится.

**Ключевые слова:** фармакорезистентная эпилепсия, туберозный склероз, эверолимус

**Для цитирования:** Григорьева АВ, Дорофеева МЮ, Перминов ВС, Белоусова ЕД. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. Альманах клинической медицины. 2020;48(1):1–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-003.

Поступила 02.09.2019; доработана 13.01.2020; принята к публикации 30.01.2020; опубликована онлайн 06.02.2020

**Т**уберозный склероз (ТС) – генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся полисистемным поражением. Основным клиническим признаком заболевания считается возникновение доброкачественных опухолей (гамартом) в любой системе органов. Заболеваемость оценивается как 1 на 6000 новорожденных. Болезнь затрагивает более

1 млн по всему миру [1, 2]. Механизм патогенеза ТС состоит в мутациях в генах *TSC1* и *TSC2* с потерей их функции и вызванной этим патологической активацией киназы mTOR (англ. mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина млекопитающих). Киназа выступает ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Повышение ее активности приводит к aberrантным связям аксонов и дендритов, увеличению размеров



нейронов, снижению миелинизации и возникновению синаптической дисфункции [3, 4]. Избыточная активация mTOR играет ключевую роль в патогенезе не только ТС, но и различных злокачественных новообразований [4].

Эпилепсия – наиболее распространенный неврологический симптом ТС, развивающийся у 80–90% больных [5]. У пациентов с ТС эпилепсия часто бывает тяжелой и фармакорезистентной. Отмечается также высокий процент рецидивов приступов на фоне терапии [6].

Примерно 60% пациентов становятся невосприимчивыми к обычным противоэпилептическим препаратам, что актуализирует разработку более эффективных методов лечения [7]. Раннее начало приступов и их фармакорезистентность определяют прогноз интеллектуального развития пациентов с ТС, то есть способствуют развитию умственной отсталости и расстройств аутистического спектра [7].

В экспериментальных моделях ТС ингибитор mTOR рапамицин продемонстрировал хороший противоопухолевый эффект [8]. Применение рапамицина и его производного эверолимуса приводило к нормализации размеров клеток головного мозга. Был также обнаружен противосудорожный эффект [9, 10]. Ингибиторы mTOR улучшали синаптическую функцию, миелинизацию и поведенческий дефицит, включая функцию обучения, памяти и аутистические свойства [11–14]. В 2007 г. была инициирована I–II фаза клинических испытаний ингибитора mTOR эверолимуса при субэпендимальных гигантоклеточных астроцитомах (СЭГА), ассоциированных с ТС. Первое исследование носило название EXIST-1 (англ. Examining everolimus in a Study of TSC – исследование эверолимуса при ТС), второе (EXIST-2, 2017 год) было посвящено лечению эверолимусом ангиомиолипом почек (АМЛ). При проведении двух вышеуказанных исследований наряду с уменьшением размеров СЭГА и АМЛ почек было выявлено положительное влияние эверолимуса на снижение частоты эпилептических приступов [15]. Именно поэтому было инициировано исследование эффективности эверолимуса в качестве дополнительной терапии эпилептических приступов у пациентов с ТС, получившее название EXIST-3 [16, 17]. Результаты исследования EXIST-3 показали, что эверолимус приводит к статистически и клинически значимому снижению числа эпилептических приступов у пациентов с ТС. Основываясь на положительных результатах этого исследования, Европейская медицинская ассоциация (ЕМА) зарегистрировала

эверолимус в качестве вспомогательного средства для лечения фармакорезистентной эпилепсии (ФЭ), ассоциированной с ТС.

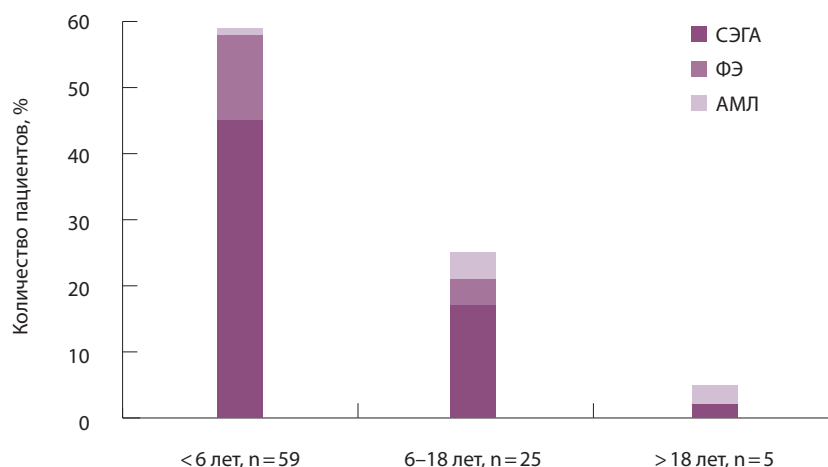
В Российской Федерации эверолимус был зарегистрирован в 2012 г. в качестве лечения СЭГА и АМЛ, ассоциированных с ТС. А с 2017 г. эверолимус стал применяться при ФЭ, ассоциированной с ТС, у пациентов старше 2 лет. Наше учреждение принимало участие во всех трех международных исследованиях эффективности эверолимуса и является референсным центром по оказанию помощи детям с ТС. В этой связи представляется интересным обобщение нашего опыта применения эверолимуса в условиях обычной клинической практики при ФЭ у пациентов с ТС.

## Материал и методы

Исследование носило открытый наблюдательный ретроспективный характер. Проанализированы данные медицинской документации за период с ноября 2016 по декабрь 2018 г. – 89 историй болезни пациентов с эпилепсией, ассоциированной с ТС, получавших эверолимус и наблюдавшихся в отделении психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Большинство пациентов с ФЭ эверолимус назначался по показанию прогрессирования опухолей (СЭГА и АМЛ). С учетом этого пациенты были разделены на 3 группы: 64 пациента составили группу СЭГА, 8 – АМЛ, 17 препарат назначался по показанию ФЭ. Распределение пациентов по возрастным группам и показаниям к применению эверолимуса показано на рисунке. Среди пациентов мальчиков было 45, девочек – 44.

Фармакорезистентность эпилепсии оценивалась в соответствии с общепризнанными критериями резистентности (P. Kwan и M.J. Brodie), сформулированными как невозможность достичь контроля над приступами при использовании двух «адекватных» схем применения противосудорожных препаратов в качестве монотерапии или комбинации [10]. В случае эпилепсии при ТС установление ее резистентности должно проводиться в кратчайшие сроки после диагностики эпилепсии. Это обусловлено тем, что эпилептические приступы резистентны к антиэпилептической терапии у трети больных ТС.

Эверолимус назначался как дополнение к уже применяемой противосудорожной терапии, при этом в течение периода наблюдения состав и дозы препаратов не менялись. В целом пациенты получали от одного до трех противоэпилептических препаратов. В группе ФЭ 58,8% пациентов



Показания к назначению эверолимуса в разных возрастных группах; АМЛ – ангиомиолипома, СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия

получали комбинацию из трех противосудорожных препаратов. Эверолимус назначался из расчета средней терапевтической дозы – 8 мг/м<sup>2</sup>. Средний возраст назначения препарата в группе ФЭ – 5 лет. Возраст пациентов варьировал от 2 до 38 лет. Назначение эверолимуса преобладало в возрастном диапазоне до 6 лет – n = 59 (66,3%). Демографические характеристики пациентов и данные по эпилепсии приведены в табл. 1.

Оценка эффективности терапии проводилась через 12 месяцев с момента назначения

эверолимуса. К пациентам, ответившим на терапию эверолимусом, относились те, у кого прекращались эпилептические приступы или их частота сокращалась на 50% и более. Дополнительно анализировали процент пациентов с полным прекращением приступов, а также со снижением частоты приступов менее чем на 50%. Число приступов определяли по дневникам приступов, которые вели родители ребенка. При невозможности очного визита допускался «телефонный визит». В этом случае переносимость препарата оценивали на основании активных жалоб пациентов и их родителей.

Все пациенты и/или их законные представители (родители несовершеннолетних) подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Microsoft Excel 2019 для Windows. Проводили анализ эффективности, переносимости, побочных действий терапии, а также сравнение групп процента респондеров. Для переменных рассчитывали абсолютные (n) и относительные (%) частоты.

## Результаты

Эффективность эверолимуса

В общей группе пациентов процент респондеров составил 29/89 (32,5%). При этом полное прекращение приступов отмечалось у 11/89 (12,3%),

**Таблица 1.** Демографическая и клиническая характеристика пациентов с туберозным склерозом и эпилепсией, получавших эверолимус (n = 89)

Характеристика	Группы		
	ФЭ, n = 17 (19,1%)	СЭГА, n = 64 (71,9%)	АМЛ, n = 8 (9%)
Женский пол, абс. (%)	10 (58,8)	30 (46,9)	5 (62,5)
Мужской пол, абс. (%)	7 (41,2)	34 (53,1)	3 (37,5)
Младше 6 лет, абс. (%)	13 (76,5)	45 (70,3)	1 (12,5)
Старше 6 лет, абс. (%)	4 (23,5)	19 (29,7)	7 (87,5)
Медиана дебюта эпилепсии, мес. (лет)	4,7	18,45 (1,5)	36,8 (3,1)
Фокальные приступы, абс. (%)	9 (52,9)	44 (68,8)	7 (87,5)
Эпилептические спазмы, абс. (%)	8 (47,1)	20 (31,2)	1 (12,5)
Количество сопутствующих ПЭП, абс. (%)			
1	1 (5,9)	17 (26,6)	3 (37,5)
2	5 (29,4)	23 (35,9)	4 (50)
3	10 (58,8)	19 (29,7)	1 (12,5)
4	1 (5,9)	5 (7,8)	0

АМЛ – ангиомиолипома, ПЭП – противосудорожный препарат, СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия

**Таблица 2.** Эффективность эверолимуса в лечении эпилепсии при туберозном склерозе в разных группах исследования, абс. (%)

Эффективность	Группа			Всего (n = 89)
	ФЭ (n = 17)	СЭГА (n = 64)	АМЛ (n = 8)	
Отсутствие приступов (100%)	3 (17,6)	7 (11)	1 (12,5)	11 (12,3)
Снижение числа приступов на 50% и более	6 (35,3)	9 (14)	3 (37,5)	18 (20,2)
Снижение числа приступов менее 50%	3 (17,6)	9 (14)	1 (12,5)	13 (14,6)
Без эффекта	5 (29,5)	39 (61)	3 (37,5)	47 (52,8)

АМЛ – ангиомиолипома, ПЭП – противосудорожный препарат, СЭГА – субependимальная гигантоклеточная астроцитома, ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия

сокращение числа приступов на 50% и более – у 18/89 (20,2%). Число приступов не сокращалось или сокращалось менее чем на 50% у 47/89 (52,8%) и 13/89 (14,6%) соответственно. Данные по эффективности препарата в отдельных группах исследования приведены в табл. 2.

#### Переносимость эверолимуса

Большинство пациентов, получавших эверолимус, испытали хотя бы один побочный эффект. Наиболее частым из них и основной причиной кратковременного снижения дозы или прерывания приема препарата был стоматит – у 36/89 (40,5%). Зарегистрированы также побочные проявления, такие как повышение трансаминаз и температуры, бронхит, диарея, нарушение менструального цикла, сыпь на руках,

**Таблица 3.** Частота побочных эффектов эверолимуса (n = 89)

Побочный эффект	Частота, абс. (%)
Стоматит	36 (40,5)
Частые острые респираторные вирусные инфекции	21 (23,6)
Повышение трансаминаз	4 (4,5)
Повышение температуры	4 (4,5)
Хронический бронхит	4 (4,5)
Диарея	3 (3,5)
Нарушение менструального цикла	2 (2,2)
Пневмония	2 (2,2)
Сыпь на руках	2 (2,2)
Протеинурия	2 (2,2)
Побочные эффекты отсутствовали	9 (10,1)

протеинурия (табл. 3). Большая часть побочных эффектов имела легкую или среднюю степень тяжести, они купировались либо снижением дозы, либо коротким перерывом в приеме препарата и не требовали дополнительного лечения. Развитие побочных эффектов наиболее часто происходило в первый год приема препарата. Далее, с каждым годом лечения, частота их развития снижалась.

Наиболее неблагоприятные события отмечались у двоих пациентов в связи с развитием пневмонии (2,2%). На короткое время препарат был отменен, после излечения от воспалительного заболевания прием эверолимуса восстановлен. У 9 (10,1%) пациентов побочных эффектов, связанных с приемом препарата, не зарегистрировано.

#### Обсуждение и заключение

Туберозный склероз является мультисистемным заболеванием. Эверолимус – препарат, воздействующий на основное патогенетическое звено, соответственно, он может оказывать позитивное влияние на разные опухоли и разные системы органов у одного пациента: кожу, сердце, почки и др. Назначая препарат по показанию опухолей головного мозга или почек, мы можем получить положительный эффект в отношении эпилепсии, что и доказывает наше исследование. Применение эверолимуса позволило добиться исчезновения приступов у 11 (12,3%) пациентов, при этом процент респондеров по назначению АМЛ составил 50%, а СЭГА – лишь 25%. Дозы препаратов при АМЛ и СЭГА разные, возможно, в этом причина разного уровня респондеров. Доза препарата по показанию АМЛ составляет 10 мг в сутки, в отличие от СЭГА, назначается из расчета средней терапевтической дозы – 8 мг/м<sup>2</sup>.

В исследовании EXIST-3, в которое вошли 366 пациентов, терапия эверолимусом также



проводилась в течение 2 лет. При этом 117 из них получали низкие дозы препарата (от 3 до 7 нг/мл), 130 – «высокие» дозы (от 9 до 15 нг/мл), 119 пациентов получали плацебо [14]. Отсутствие приступов к концу второго года отмечалось у 11,11%. В нашем исследовании прекращение приступов было примерно у такого же процента пациентов – 11/89 (12,3%).

В EXIST-3 процент респондеров составляет 51,11%, в нашем исследовании – 52,9%.

В нашем исследовании, как и в EXIST-3, среди побочных явлений преобладал стоматит (40,5%). Процент развития пневмонии в нашей работе был 2,2%, в EXIST-3 – 1,7%.

Таким образом, в открытом наблюдательном ретроспективном исследовании с участием российских пациентов с эпилепсией и ТС была продемонстрирована существенная польза непрерывного применения эверолимуса в течение 2 лет. Несмотря на общеизвестные ограничения дизайна открытых наблюдательных исследований (особенно ретроспективных), наше исследование

подтверждает целесообразность лечения резистентных судорог при ТС ингибитором mTOR. Нам представляется важным и факт дополнительной противосудорожной эффективности эверолимуса у пациентов с опухолями головного мозга и почек. К сожалению, вопрос о длительности приема препарата остается открытым. Мы до сих пор не знаем, в течение какого периода продолжать терапию в случаях наличия ремиссии по приступам, каков процент рецидивов после отмены эверолимуса. Необходимы дальнейшие исследования, результаты которых позволят ответить на эти вопросы.

## Выводы

- Эверолимус существенно расширяет возможности врача в лечении фармакорезистентной эпилепсии при ТС.
- Назначая эверолимус по другим показаниям (СЭГА, АМЛ), мы можем получить дополнительную эффективность в виде облегчения течения эпилепсии. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

А.В. Григорьева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; М.Ю. Дорощеева – анализ результатов, редактирование рукописи; В.С. Перминов – получение данных для анализа, работа над текстом;

Е.Д. Белоусова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

1. Белоусова ЕД, Дорощеева МЮ, Пивоварова АМ, Катышева ОВ. Диагностика туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(10): 89–95. doi: 10.17116/jnevro201511510189-95. [Belousova ED, Doroshcheva MYu, Pivovarova AM, Katusheva OV. [Diagnosis of tuberous sclerosis complex]. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015;115(10):89–95. Russian. doi: 10.17116/jnevro201511510189-95.]
2. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Voi M, Fan J, Vaury A, Pelov D, French JA. Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: Extension of a randomized controlled trial. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(5):412–20. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000514.
3. Li M, Zhou Y, Chen C, Yang T, Zhou S, Chen S, Wu Y, Cui Y. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):39. doi: 10.1186/s13023-019-1012-x.
4. Franz DN, Capal JK. mTOR inhibitors in the pharmacologic management of tuberous sclerosis complex and their potential role in other rare neurodevelopmental disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):51. doi: 10.1186/s13023-017-0596-2.
5. Overwater IE, Rietman AB, van Eeghen AM, de Wit MCY. Everolimus for the treatment of refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC): current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:951–5. doi: 10.2147/TCRM.S145630.
6. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015;14(7): 733–45. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00069-1.
7. Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, Ten Hoopen LW, Vergouwe Y, Moll HA, de Wit MC. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2015;56(8):1239–45. doi: 10.1111/epi.13050.
8. Lipton JO, Sahin M. The neurology of mTOR. *Neuron*. 2014;84(2):275–91. doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.034.
9. Wong M. A critical review of mTOR inhibitors and epilepsy: from basic science to clinical trials. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(6):657–69. doi: 10.1586/ern.13.48.
10. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5): 314–9. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
11. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010;51(7):1236–41. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x.
12. Curatolo P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2015;52(3):281–9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.028.
13. Stafstrom CE, Hagerman PJ, Pessah IN. Pathophysiology of epilepsy in autism spectrum disorders. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4<sup>th</sup> edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Available



from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98169/>.

14. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahmoud T, Franz DN. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1801–11. doi: 10.1056/NEJMoa1001671.
15. Wang S, Fallah A. Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis

complex: current and emerging options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2021–30. doi: 10.2147/NDT.S51789.

16. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Pelov D, Franz DN. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3):

a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388(10056): 2153–63. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2.

17. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, Mays M, Lopez CM, Kim MO, Franz DN. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*. 2013;74(5):679–87. doi: 10.1002/ana.23960.

## A retrospective analysis of the efficacy and tolerability of treatment with everolimus in treatment-refractory epilepsy associated with tuberous sclerosis

A.V. Grigoryeva<sup>1</sup> • M.Yu. Dorofeeva<sup>1</sup> • V.S. Perminov<sup>1</sup> • E.D. Belousova<sup>1</sup>

**Rationale:** Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant multisystem disorder characterized by multiple multi-organ hamartomas. Medically refractory epilepsy (MRE) occurs in up to 60% of TSC patients. The results of the EXIST-3 study have shown the efficacy of MRE treatment with an mTOR inhibitor everolimus. In the Russian Federation, the drug has been approved since 2017 for the treatment of TSC-associated MRE in patients above 2 years of age. **Aim:** To assess the efficacy of everolimus for treatment of medically refractory seizures associated with TSC. **Materials and methods:** We retrospectively analyzed medical files from 89 patients with TSC who had been admitted with MRE to the Department of Psychoneurology and Epileptology, Research and Clinical Institute for Pediatrics (Moscow, Russia) from November 2016 to December 2018. The patients were divided into three groups depending on their indications for everolimus: 1) 17 patients received with MRE; 2) 64 patients with MRE and subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) of > 1 cm in diameter; 3) 8 patients with MRE and renal angiomyolipoma (AML) of > 3 cm in diameter. Their median age was 7.9 year (range, from 2 to 34 years). There were 45 (50.6%) male and

44 (49.4%) female patients. Their treatment lasted from 6 months to 5 years; the dose of everolimus was 8 mg/m<sup>2</sup>. Focal seizures were more prevalent than epileptic spasms: 60 (67.4%) and 29 (32.6%) patients, respectively. **Results:** There were 9/17 (52.9%) responders in the MRE group, 16/64 (25%) in the MRE+SEGA group, and 4/8 (50%) in the MRE+AML group. Mild to moderate stomatitis was the most frequent side effect (40.5%). **Conclusion:** Everolimus is a new important agent for MRE in TSC patients. Treatment with everolimus is safe and well tolerated.

**Key words:** medically refractory epilepsy, tuberous sclerosis complex, everolimus

**For citation:** Grigoryeva AV, Dorofeeva MYu, Perminov VS, Belousova ED. A retrospective analysis of the efficacy and tolerability of treatment with everolimus in treatment-refractory epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(1):1–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-003.

Received 2 September 2019; revised 13 January 2020; accepted 30 January 2020; published online 6 February 2020

**Antonina V. Grigoryeva** – Junior Research Fellow, Department of Psychoneurology and Epileptology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5669-9699>  
✉ 29/3–8 Isakovskogo ul., Moscow, 123181, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 762 08 15. E-mail: ton.grigorjewa2010@yandex.ru

**Marina Yu. Dorofeeva** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Psychoneurology and Epileptology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-315X>

**Vladislav S. Perminov** – MD, PhD, Head of the Department of Psychoneurology No 1<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5393-1851>

**Elena D. Belousova** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

A.V. Grigoryeva, the study concept and design, data collection, management and analysis, text writing; M.Yu. Dorofeeva, analysis of the results, editing of the manuscript; V.S. Perminov, data collection, editing of the manuscript; E.D. Belousova, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

<sup>1</sup> Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 2 Taldomskaya ul., Moscow, 125412, Russian Federation