



Применение ингибиторов ангиогенеза в терапии диабетического макулярного отека

Е.Н. Хомякова, к.м.н., Р.Н. Амиркулиева, И.А. Лоскутов, д.м.н.

Адрес для переписки: Регина Нурединовна Амиркулиева, regina-amirkulieva@yandex.ru

Для цитирования: Хомякова Е.Н., Амиркулиева Р.Н., Лоскутов И.А. Применение ингибиторов ангиогенеза в терапии диабетического макулярного отека. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (45): 38–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-45-38-42

С внедрением антиангиогенной терапии появилась возможность восстанавливать зрение и повышать качество жизни пациентов с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком. Сегодня в офтальмологии активно исследуются анти-VEGF-препараты с большей продолжительностью действия и меньшей кратностью введения инъекций. Представителем современных и эффективных анти-VEGF-препаратов является бролуцизумаб.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, антиангиогенная терапия, ингибиторы ангиогенеза

Сахарный диабет (СД) – одна из главных причин слепоты в развитых странах и причина значительного снижения зрения среди трудоспособного населения [1]. В настоящее время в мире насчитывается 382 млн человек с диабетом. По прогнозам, к 2035 г. этот показатель достигнет 592 млн [2].

Диабетическая ретинопатия развивается у 30–50% пациентов с СД. Наиболее частым угрожающим зрению проявлением диабетической ретинопатии является диабетический макулярный отек (ДМО). По данным популяционных исследований, ДМО имеет место почти у 13% пациентов с СД [3].

В настоящее время в лечении ДМО наблюдается значительный прогресс. Это стало возможно благодаря подробному изучению сложного патогенеза ДМО. Повышенная экспрессия эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) является одним из самых значимых звеньев патогенеза ДМО и диабетиче-

ской ретинопатии. Увеличение выработки VEGF выше критического уровня способствует развитию основных клинических проявлений диабетического поражения сетчатки – макулярного отека и неоваскуляризации [4, 5]. VEGF воздействует на эндотелиальные белки плотных межклеточных контактов, способствуя повышению сосудистой проницаемости. Этот процесс усиливает экссудацию, накопление экстрацеллюлярной жидкости и белков в ткани сетчатки. Жидкость, проходящая через стенку капилляров, в норме реабсорбируется пигментным эпителием и соседними капиллярами сетчатки. Когда диффузия превышает потенциальные возможности пигментного эпителия и капилляров к реабсорбции жидкостей, возникают клинические признаки макулярного отека. На развитие ДМО также влияют увеличение выработки провоспалительных цитокинов выше критического уровня и активация мюллеровских клеток [6].



Повышенный уровень VEGF стал одним из ключевых факторов развития ДМО, особенно на ранних стадиях заболевания. Активация VEGF индуцирует проницаемость сосудов сетчатки путем прямого воздействия на эндотелиальные плотные соединения и адгезионные соединения [7]. Внедрение в клиническую практику антиангиогенных препаратов изменило подход к ведению пациентов. Современное понимание патогенеза ДМО и мировой опыт его лечения способствовали тому, что интравитреальные инъекции антиангиогенных препаратов стали терапией первой линии при ДМО, отодвинув на второй план лазеркоагуляцию сетчатки, терапию глюкокортикоидами и витреоретинальную хирургию [8]. Антиангиогенную терапию следует начинать независимо от компенсации СД и тяжести фоновой диабетической ретинопатии, выполняя загрузочную фазу лечения [9, 10]. В настоящее время на территории Российской Федерации доступны для использования несколько антиангиогенных препаратов: ранибизумаб, афлиберцепт, бевацизумаб, бролуцизумаб.

Бевацизумаб – антиангиогенный препарат, гуманизованное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывает все изоформы VEGF и нейтрализует его. Препарат блокирует связывание фактора роста с его рецепторами 1-го и 2-го типов (VEGFR1 и VEGFR2) на поверхности эндотелиальных клеток. Бевацизумаб широко используется в онкологии, но в настоящее время не имеет одобренного показания к лечению ДМО, а также, согласно утвержденным инструкциям по медицинскому применению, не предназначен для интравитреальных инъекций [11, 12]. Изначально препарат был разработан и применяется до сих пор в онкологии в виде внутривенных инъекций. В 2005 г. американские исследователи сообщили о первом опыте применения бевацизумаба у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и прогрессирующим ухудшением зрения. Впоследствии из-за существенного риска побочных эффектов было предложено вводить бевацизумаб в стекловидное тело для минимизации его системного действия. Интравитреальная инъекция бевацизумаба сводит к минимуму риск системных побочных эффектов, поскольку вводимая доза 1,25 мг в 400–500 раз меньше той, которая используется для внутривенного введения. Однако этого достаточно, чтобы обеспечить высокую концентрацию лекарственного препарата в месте его действия [11].

Ранибизумаб представляет собой Fab-фрагменты моноклонального антитела, которые избирательно связываются с изоформами VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165). В нем отсутствует IgG Fc-фрагмент, и, следовательно, он имеет низкую молекулярную массу [13]. В июне 2006 г. в США ранибизумаб на основании положительных результатов клинических исследований был утвержден как препарат для лечения хориоидальной неоваску-

ляризации, связанной с ВМД. В России препарат был сертифицирован в 2008 г. [11]. Ранибизумаб – первый ингибитор ангиогенеза, одобренный для лечения ДМО. Рекомендуемая доза препарата у взрослых составляет 0,5 мг, что соответствует 0,05 мл раствора в виде интравитреальной инъекции. Между введениями препарата в один глаз следует соблюдать интервал не менее четырех недель. Лечение ранибизумабом продолжают до достижения максимальной стабильной остроты зрения и/или исчезновения признаков и симптомов активности заболевания. Для достижения стабилизации заболевания (отсутствие улучшения остроты зрения и/или анатомических параметров сетчатки в течение одного месяца после последней ежемесячной инъекции) изначально может потребоваться три или более последовательные ежемесячные инъекции препарата [14]. Впоследствии ранибизумаб был также одобрен для лечения пациентов с собственно диабетической ретинопатией. В исследованиях улучшение зрения у пациентов сопровождалось значительным уменьшением тяжести диабетической ретинопатии. Например, у многих пациентов произошел переход с пролиферативной к непролиферативной диабетической ретинопатии (форме заболевания, менее угрожающей зрению) [15].

С марта 2015 г. во всем мире и с 2016 г. в России начали применять интравитреальные инъекции препарата афлиберцепт при ДМО [16]. Афлиберцепт разработан в 2011 г. Он представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGFR1 и VEGFR2, соединенных с Fc-фрагментом человеческого IgG (IgG1). Афлиберцепт действует как растворимый рецептор-ловушка, который связывает не только все изоформы VEGF-A, но и PGF (Placental Growth Factor – плацентарный фактор роста) с более высокой аффинностью, чем эндогенные рецепторы, и способен ингибировать связывание и активацию этих родственных VEGF-рецепторов. При этом аффинность афлиберцепта к основному подтипу VEGF у человека – VEGF-A165 в 100 раз выше, чем у ранибизумаба [17]. Афлиберцепт может также связывать галектин 1 – белок, физиологически экспрессирующийся в сетчатке, но активнее в пролиферативной стадии диабетической ретинопатии [13]. Для лечения ДМО рекомендованная доза интравитреального введения препарата составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл (0,05 мл) раствора. Терапию начинают с одной инъекции в месяц в течение первых пяти месяцев, после чего препарат вводят каждые два месяца. Мониторинг между инъекциями не требуется. Через 12 месяцев лечения врач-офтальмолог оценивает результаты изменения остроты зрения и анатомические показатели для принятия решения о дальнейшей тактике лечения. В случае ухудшения остроты зрения и/или анатомических показателей интервалы



между инъекциями должны быть соответственно сокращены. В этом случае лечащий врач составляет график контрольных обследований, которые могут быть более частыми, чем инъекции [18].

Несмотря на очевидные преимущества этих давно известных антиангиогенных препаратов при лечении ДМО, у данной терапии есть недостатки. Например, основной из них – высокая частота инъекций. Пациентам может понадобиться до восьми интравитреальных инъекций в год, а это огромная экономическая проблема для системы здравоохранения [19]. При этом увеличивается количество посещений офтальмолога. У пациентов с СД, имеющих множество сопутствующих заболеваний, ситуация осложняется тем, что необходимы дополнительное наблюдение и лечение у других специалистов. Эти факторы вызывают у пациента усталость от проведения интравитреальных инъекций, что потенциально приводит к прекращению лечения, невозможности последующего наблюдения у офтальмолога и в крайних случаях потере зрения. Следует также учитывать, что проведение интравитреальной инъекции антиангиогенного препарата – хирургическое вмешательство и возможны послеоперационные осложнения:

- эндофтальмит ($\leq 1\%$);
- разрыв или отслойка сетчатки ($\leq 1\%$);
- глазная гипертензия или вторичная глаукома;
- выраженная воспалительная реакция ($\leq 1\%$);
- катаракта;
- кровоизлияние в сетчатку или стекловидное тело;
- венозная окклюзия;
- атрофия зрительного нерва;
- гипотония и анафилактическая реакция (редко) [20].

Избежать таких осложнений можно, если уменьшить частоту введения препарата.

Наибольшее значение для клинической практики имеет постинъекционный эндофтальмит. Его частота варьируется от 0,02 до 0,2% и зависит от применяемого препарата (в том числе off-label) и используемых флаконов, а также устройств для введения [21].

Еще одна проблема, возникающая при проведении интравитреальной инъекции, – применение антибиотиков в послеоперационном периоде. Этот вопрос остается спорным в современной офтальмологии. По мнению одних офтальмологов, необходимо назначать пациенту инстилляции антибиотика в оперированный глаз курсом на семь дней, по мнению других, инстилляции нужно

назначать курсом на три дня. Есть опасения, что частое назначение антибиотиков увеличит резистентность микроорганизмов. При этом такие препараты, как ранибизумаб и афлиберцепт, вводятся каждые четыре недели [20]. Можно считать, что при лечении антиангиогенным препаратом и применении антибиотиков инстилляционно в оперированный глаз увеличивается резистентность микроорганизмов.

Учитывая обозначенные проблемы, в настоящее время в офтальмологии активно исследуются анти-VEGF-препараты с большей продолжительностью действия и меньшей кратностью введения инъекций. Одним из таких современных анти-VEGF-препаратов является бролуцизумаб.

Бролуцизумаб – фрагмент одноцепочечного антитела (scFv), который характеризуется высоким сродством к VEGF. Разработкой бролуцизумаба занималась компания ESBATech (Цюрих, Швейцария). Препарат введен в клиническую практику в ноябре 2019 г. Основным его преимуществом является более низкая молекулярная масса по сравнению с другими ингибиторами VEGF. Будучи гуманизированным фрагментом одноцепочечного переменного антитела (scFv), бролуцизумаб является наименьшей функциональной субъединицей антитела, одобренного для интравитреального применения, и имеет массу приблизительно 26 кДа (для сравнения: масса афлиберцепта – 115 кДа, ранибизумаба – 48 кДа) (таблица). Низкая молекулярная масса бролуцизумаба (в четыре раза ниже, чем афлиберцепта, и в 1,8 раза ниже, чем ранибизумаба) обеспечивает молярную дозировку примерно в 12 раз выше, чем у афлиберцепта, и в 22 раза выше, чем у ранибизумаба [22, 23]. Таким образом, клинические дозы бролуцизумаба до 6 мг могут быть введены в виде однократной интравитреальной инъекции объемом 0,05 мл. Уникальная структура бролуцизумаба обеспечивает высокую растворимость и молекулярную стабильность, поэтому его можно вводить в высокой молярной концентрации (в 11 раз выше, чем 2 мг афлиберцепта, и в 22 раза выше, чем 0,5 мг ранибизумаба), сохраняя при этом эффективность ингибирования всех человеческих изоформ VEGF-A [24, 25].

В отличие от других препаратов бролуцизумаб демонстрирует значительно более высокую аффинность связывания с изоформами VEGF-A. Бролуцизумаб связывается с высоким сродством ко всем изоформам VEGF-A, с аналогичным, но численно более высоким сродством, чем аф-

Сравнительные характеристики антиангиогенных препаратов

Показатели	Бевацизумаб	Афлиберцепт	Ранибизумаб	Бролуцизумаб
Молекулярный вес	~149 кДа	97–115 кДа	~48 кДа	26 кДа
Клиническая дозировка	1,25 мг	2,00 мг	0,50 мг	6,00 мг
Относительное количество молекул на инъекцию	0,4–0,5	1,0	0,5–0,6	11,2–13,3



либерцепт или ранибизумаб при исследовании в том же анализе и в идентичных условиях [26]. Связывание бролуцизумаба с VEGF-A происходит в соотношении 2:1. Это соотношение уменьшается до 1:1 по мере снижения концентрации с течением времени, но полная блокировка VEGF-A присутствует при этом соотношении связывания. Скорость действия бролуцизумаба превышает в 42–54 раза таковую ранибизумаба. Это выражается в различной эффективности *in vitro*. При этом бролуцизумаб блокирует связывание с VEGFR2 примерно в 25–50 раз более низких концентрациях, чем ранибизумаб [26].

Эффективность бролуцизумаба у пациентов с ДМО доказана в двухлетних рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях III фазы KITE и KESTREL. Исследователи сравнивали эффективность и безопасность бролуцизумаба и афлиберцепта у пациентов с нарушением зрения из-за ДМО. Международные исследования KESTREL и KITE проводились в 36 странах мира, на базе 197 исследовательских центров. В исследованиях показано, что бролуцизумаб в дозе 6 мг не менее эффективен, чем афлиберцепт, что подтверждает изменение максимально корригированной остроты зрения от исходного уровня к 52-й неделе. Доказано значительное уменьшение толщины центральной зоны сетчатки по сравнению с исходным при использовании бролуцизумаба 6 мг в обоих исследованиях. В исследовании KITE бролуцизумаб 6 мг ассоциировался с большим снижением по сравнению с афлиберцептом 2 мг [27]. Кроме того, в исследованиях KESTREL и KITE оценивали диабетическую ретинопатию по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (Diabetic Retinopathy Severity Scale, DRSS). Эта шкала основана на клинически наблюдаемых признаках, например, таких как геморрагии, микроаневризмы и интравитреальные микрососудистые аномалии. Регресс этих изменений подтверждает значимую роль VEGF в патогенезе диабетической ретинопатии и предполагает возможность обратимости повреждения сосудов. Изначально и в исследовании KESTREL, и в исследовании KITE у 98,1% пациентов баллы по DRSS были сравнимы. На основании объединенного анализа были получены данные о том, что вплоть до 52-й недели у 28,9% пациентов, получавших бролуцизумаб, отмечалось улучшение на ≥ 2 ступени по DRSS по сравнению

с исходным уровнем. В то же время аналогичное улучшение наблюдалось у 24,9% пациентов, получавших афлиберцепт 2 мг. Расчетная разница между бролуцизумабом 6 мг и афлиберцептом 2 мг составила 4,0% (95%-ный доверительный интервал -0,6–8,6) [27]. 52-недельные результаты применения бролуцизумаба в исследованиях KESTREL и KITE демонстрируют клинически значимое повышение остроты зрения и отличные анатомические улучшения при общем благоприятном соотношении «польза – риск». Следовательно, бролуцизумаб может стать еще одним терапевтическим вариантом лечения при ДМО, который снизит нагрузку на пациентов, врачей и систему здравоохранения. Рекомендуемая доза препарата – 6 мг (0,05 мл раствора); первые пять доз вводят в виде интравитреальной инъекции с шестинедельным интервалом. Затем врач-офтальмолог оценивает активность заболевания и в индивидуальном порядке подбирает интервалы между введениями препарата: в отсутствие признаков активности заболевания инъекции осуществляются каждые 12 недель (три месяца), при наличии признаков активности заболевания – каждые восемь недель (два месяца) [28]. В ближайшие годы должны быть получены новые доказательства клинической эффективности бролуцизумаба при других заболеваниях, чувствительных к анти-VEGF.

Таким образом, с внедрением антиангиогенной терапии появилась возможность восстановления зрения и повышения качества жизни пациентов с диабетической ретинопатией и ДМО. Разработка бролуцизумаба способствовала созданию уникальной высокоэффективной молекулы с концентрированной молярной дозировкой, которая демонстрирует значительное повышение остроты зрения и более длительный эффект от терапии, чем другие одобренные антиангиогенные препараты. Кроме того, проведенные исследования (например, HAWK, HARRIER, KITE, KESTREL) свидетельствуют о том, что бролуцизумаб снижает нагрузку на пациента и врача за счет увеличения интервалов между инъекциями при устойчивом контроле заболевания. Ожидается, что это улучшит долгосрочные результаты за счет снижения кратности интравитреальных инъекций, нагрузки на врача, повышения приверженности пациентов лечению, а также поможет вести пациентов с другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями. ●

Литература

1. Lumbroso B., Rispoli M., Savastano M.C. Диабетическая ретинопатия / под ред. В.В. Нероева; науч. ред. О.В. Зайцевой. Пер. с англ. А.Е. Дугиной. М.: Апрель, 2016; 2–3.
2. Das A., McGuire P.G., Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology*. 2015; 122 (7): 1375–1394.
3. Lee R., Wong T.Y., Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis. (Lond)*. 2015; 2: 17.
4. Haller J.A., Schachat A.P. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema. *Advanced studies in ophthalmology*. 2007; 4 (7): 178–190.



5. Aiello L.P. Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies. *Ophthalmic Res.* 1997; 29 (5): 354–362.
6. Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический. Клинические рекомендации // avo-portal.ru/documents/fkr/KR115DRiDMO_2.pdf.
7. Daruich A., Matet A., Moulin A., et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Prog. Retin. Eye Res.* 2018; 63: 20–68.
8. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Лечение афлиберцептом больных с диабетическим макулярным отеком. *Офтальмологические ведомости.* 2017; 10 (2): 94–109.
9. Singh R., Silva F.Q., Gibson A., et al. Difference in treatment effect between intravitreal aflibercept injection and laser by baseline factors in diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina.* 2019; 50: 167–173.
10. Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., Рождественская Е.С. Антиангиогенная терапия при диабетическом макулярном отеке. *Офтальмологические ведомости.* 2018; 11 (4): 53–68.
11. Алпатов С.А. Блокаторы ангиогенеза в лечении глазных заболеваний. *Клиническая офтальмология.* 2015; 16 (4): 196–200.
12. Липатов Д.В., Лышканец О.И. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135 (4): 128–139.
13. Чехонин Е.С., Файзрахманов Р.Р., Суханова А.В., Босов Э.Д. Анти-VEGF препараты в лечении диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2021; 137 (4): 136–142.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис // www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/product-info/2021-04-02_Lucentis_NPI%20v1-full.pdf.
15. Курышева Н.И., Сергушев С.Г., Наумова В.И., Иванова А.А. Эволюция применения ингибиторов ангиогенеза в офтальмологии. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (11): 58–67.
16. Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С. и др. Антиангиогенная терапия диабетического макулярного отека. От теории к клинической практике. *Вестник офтальмологии.* 2018; 134 (2): 12–22.
17. Сергушев С.Г., Хомякова Е.Н. Анти-VEGF препараты в терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком. *Клиническая офтальмология.* 2019; 19 (4): 238–244.
18. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа // pharma.bayer.ru/products/eylea.
19. Inagaki K., Hamada M., Ohkoshi K. Minimally invasive laser treatment combined with intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 7585–7588.
20. Витреоретинальная хирургия / под ред. Абдхиша Р. Бхавсара. Пер. с англ. ред. С.Э. Аветисова, В.П. Еричева. М.: Логосфера, 2013; 192–193.
21. Иошин И.Э. Безопасность интравитреальных инъекций. *Офтальмохирургия.* 2017; 3: 71–79.
22. Tietz J., Spohn G., Schmid G., et al. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor A for the treatment of retinal disorders. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (Abstract 150).
23. Escher D., Schmidt A., Steiner P., et al. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. Presented at EURETINA, September 17–20, 2015, Nice, France.
24. Nguyen Q.D., Das A., Do D.V., et al. Brolucizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2020; 127: 963–976.
25. Sharma A., Kumar N., Kuppermann B.D., Bandello F. Brolucizimab-leading an era of structural revolution for long-term VEGF suppression. *Eye.* 2020; 34: 611–613.
26. Borrás L., Lenherr-Frey D., Grimshaw J., et al. Brolucizumab, a unique single-chain antibody fragment inhibitor of vascular endothelial growth factor. Submitted for publication // doi.org/10.1159/000513048.
27. Brown D.M., Bandello E.A., Barranco F., et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema 2022-06. *Am. J. Ophthalmol.* 2022; 238: 157–172.
28. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Визкью // www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/product-info/2022-04-29-VSIQQ_NPIv0_full.pdf.

The Use of Angiogenesis Inhibitors in the Treatment of Diabetic Macular Edema

Ye.N. Khomyakova, PhD, R.N. Amirkulieva, I.A. Loskutov, PhD

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Contact person: Regina N. Amirkulieva, regina-amirkulieva@yandex.ru

With the introduction of antiangiogenic therapy, it became possible to restore vision and improve the quality of life of patients with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Today, anti-VEGF drugs with a longer duration of action and a lower frequency of injection are being actively investigated in ophthalmology. Brolucizumab is a representative of modern and effective anti-VEGF drugs.

Key words: *diabetic retinopathy, diabetic macular edema, antiangiogenic therapy, angiogenesis inhibitors*