



# Современные возможности антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека

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

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

Для цитирования: Амиркулиева Р.Н., Хомякова Е.Н., Лоскутов И.А. Современные возможности антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (11): 24–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-11-24-27

*Количество пациентов с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком в мире ежегодно увеличивается. В связи с этим актуальным остается поиск анти-VEGF-препаратов с более продолжительным периодом действия и менее частыми инъекциями. В статье проанализированы эффективность и безопасность применения бролуцизумаба и фарициумаба у пациентов с диабетическим макулярным отеком.*

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, антиангиогенная терапия, бролуцизумаб, фарициумаб, неоваскуляризация

## Введение

В настоящее время остаются актуальными вопросы лечения заболеваний макулы, в частности диабетического макулярного отека (ДМО). Несмотря на достигнутые успехи в лечении данной патологии, продолжается поиск более эффективной терапии. Ежегодно распространенность сахарного диабета в мире растет, а диабетическая ретинопатия является одной из ведущих причин потери зрения у лиц трудоспособного возраста [1]. Профилактика и ранняя диагностика диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом – одна из важных составляющих успешного лечения. Нередко симптомы диабетической ретинопатии возникают на поздних стадиях, когда изменения на глазном дне уже достаточно выражены и лечение неэффективно.

ДМО – одна из основных причин снижения зрения у больных сахарным диабетом. В современной офтальмологии достаточно хорошо изучен патогенез ДМО. Патологический ангиогенез (образование кровеносных сосудов из существующих сосудов) считается значимым звеном формирования диабетической ретинопатии с ДМО [2]. Стимулировать ангиогенез могут регуляторные пептиды, такие как фактор роста фибробластов (FGFb), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ангиопоэтин 1 (Ang-1) и 2 (Ang-2), а также еще около двух десятков факторов. Основным среди стимуляторов ангиогенеза считается сосудистый

эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) [2]. VEGF вырабатывается на ранней стадии диабетической ретинопатии. Возникающие в результате хронической гипергликемии гипоксия и ишемия сетчатки индуцируют усиление выработки VEGF, что в свою очередь приводит к разрыву плотных межклеточных соединений в ретинальных сосудах с последующим лейкостазом и снижением капиллярной перфузии [1]. Рецепторы VEGF присутствуют в слое клеток Мюллера, астроцитах, пигментном эпителии сетчатки, эндотелиальных и ганглиозных клетках. Это объясняет участие всех слоев сетчатки в развитии диабетической ретинопатии. Избыточная продукция фактора роста сосудистого эндотелия не только индуцирует повышенную сосудистую проницаемость, но и формирует макулярный отек, провоцирует неоваскуляризацию [1]. Формирование диабетической ретинопатии и ДМО представлено на схеме. Успешное изучение молекулы VEGF и патогенеза ДМО позволило понять, что неоваскуляризация и ее осложнения являются ключевыми причинами снижения зрительных функций при диабетической ретинопатии. Не случайно антиангиогенная терапия признана терапией первого выбора при ДМО.

Анти-VEGF-препараты активно используются в офтальмологии на протяжении многих лет, но для достижения стабильного эффекта необходимы частые и регулярные интравитреальные инъекции, что

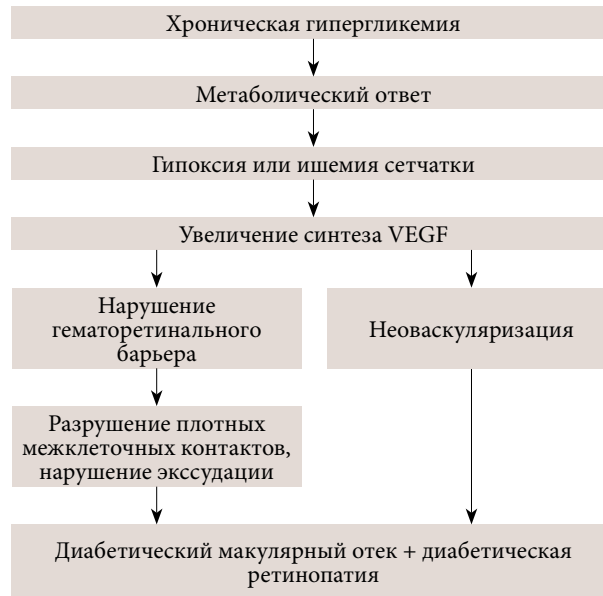


увеличивает частоту посещений пациентом лечебного учреждения, а также нагрузку на врача. Пациенты с сахарным диабетом нередко имеют множество сопутствующих соматических заболеваний, что затрудняет своевременное проведение инъекций. Кроме того, интравитреальные инъекции относятся к хирургическим вмешательствам, и не исключены послеоперационные осложнения, частота которых возрастает с увеличением количества операций. В настоящее время ведется поиск новых антиангиогенных препаратов с большей продолжительностью действия и меньшей кратностью введения. В 2022 и 2023 гг. прошли регистрацию и были одобрены для лечения ДМО новые антиангиогенные препараты бролуцизумаб и фарицимаб. Сравнительная характеристика препаратов представлена в таблице.

### Бролуцизумаб

Одним из новых антиангиогенных препаратов в офтальмологии является бролуцизумаб – одноцепочечный фрагмент гуманизированного антитела (Single-chain Fragment variable, ScFv) молекулярной массой 26 кДа, который считается наименьшей функциональной единицей антитела. Для сравнения: молекулярная масса других применяемых антиангиогенных препаратов, таких как афлиберцепт и ранибизумаб, 97–115 и ~ 48 кДа соответственно. Следовательно, при использовании бролуцизумаба в одной дозе вводится большее количество препарата. Его продолжительность действия и пенетрация в ткани выше, чем у ранее применявшихся анти-VEGF-препаратов. Бролуцизумаб с высокой аффинностью связывается с различными изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF-110, VEGF-121 и VEGF-165), тем самым препятствуя связыванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2 [3].

Безопасность и эффективность бролуцизумаба в дозе 6 мг у пациентов с ДМО оценивали в двух рандомизированных многоцентровых двойных слепых иссле-



Формирование диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека [1]

дованиях III фазы с активным контролем (KESTREL и KITE). В исследованиях приняли участие в общей сложности 926 пациентов, которые в течение года получали лечение ДМО (бролуцизумаб 6 мг принимали 558 пациентов, афлиберцепт 2 мг – 368). В обоих исследованиях после первых пяти доз бролуцизумаба каждые шесть недель (на 0, 6, 12, 18 и 24-й неделях) пациентов переводили на лечение с введением инъекций каждые 12 недель. Предусматривалась возможность сокращения интервала между инъекциями до восьми недель в зависимости от активности заболевания. Последнюю оценивал лечащий врач в течение первого 12-недельного интервала (на 32-й и 36-й неделях) и на каждом последующем запланированном визите с проведением инъекции. Пациентам, у кото-

### Сравнительная характеристика бролуцизумаба и фарицимаба

Показатели	Бролуцизумаб	Фарицимаб
Торговое название	Визкью	Вабисмо
Разработчик	Новартис (Novartis)	Роше (Roche)
Строение, специфичность связывания	Одноцепочечный Fv (ScFv) фрагмент гуманизированного моноклонального антитела. С высокой аффинностью связывается с различными изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF110, VEGF121 и VEGF165), тем самым препятствуя связыванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2	Fab-фрагмент и модифицированный фрагмент, кристаллизующийся участок (область Fc). Одновременно связывается как с VEGF-A, так и с Ang-2
Показания к применению	нВМД и ДМО у пациентов старше 18 лет	нВМД и ДМО у пациентов старше 18 лет
Дозировки, кратность введения	При нВМД: 6 мг (0,05 мл раствора); первые три дозы вводят в виде интравитреальной инъекции с четырехнедельным интервалом (ежемесячно). При ДМО: 6 мг (0,05 мл раствора); первые пять доз вводят в виде интравитреальной инъекции с шестинедельным интервалом	При нВМД: 6 мг (0,05 мл раствора) интравитреально каждые четыре недели для первых четырех доз. При ДМО: 6 мг (0,05 мл раствора) интравитреально каждые четыре недели для первых четырех доз

Примечание. нВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация. ДМО – диабетический макулярный отек.



рых отмечалась активность заболевания (например, снижение остроты зрения, повышение толщины центральной зоны сетчатки) на любом из таких визитов, препарат назначали каждые восемь недель. Препарат сравнения афлиберцепт применяли каждые восемь недель после первых пяти ежемесячных доз.

В обоих исследованиях бролуцизумаб (при использовании каждые 12 или восемь недель) продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с афлиберцептом 2 мг (в случае применения каждые восемь недель) [4]. В исследованиях KESTREL и KITE при оценке до 52-й недели отмечался общий благоприятный профиль безопасности бролуцизумаба. В исследовании KESTREL в группе бролуцизумаба 6 мг у одного пациента выявлены ретинальный васкулит и ретинальная сосудистая окклюзия. Оба явления разрешились без лечения, а максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) на 52-й неделе увеличилась на 14 букв по сравнению с исходным уровнем. В конечном итоге профиль безопасности препарата бролуцизумаб 6 мг оставался неизменным. В исследовании KITE не зарегистрировано ни одного случая ретинального васкулита. В течение второго года в исследовании KESTREL новых случаев ретинального васкулита не зафиксировано. В течение второго года исследования KESTREL в группе бролуцизумаба 6 мг возникло три случая окклюзии сосудов сетчатки, но они не были связаны с внутриглазным воспалением или ретинальным васкулитом [5].

В феврале 2022 г. для препарата бролуцизумаб зарегистрировано показание – лечение нарушения зрения, связанного с ДМО, на основании регистрационных исследований KITE и KESTREL [5]. В феврале 2023 г. препарат был внесен в новые клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». Бролуцизумаб вошел в перечень препаратов, рекомендованных для лечения пациентов с ДМО [3].

## Фарицимаб

Фарицимаб является гуманизированным биспецифическим антителом, относится к классу иммуноглобулинов G1, действует посредством ингибирования двух различных путей, нейтрализуя как Ang-2, так и VEGF-A [6]. Ang-2, усиливая эффекты VEGF, приводит к ослаблению контактов между эндотелиальными клетками и перицитами. Как следствие – миграция эндотелиальных клеток, повышение проницаемости гематоретинального барьера, развитие патологического ангиогенеза и в конечном итоге усиление трансудации и воспаления. Ang-1 является антагонистом Ang-2 и способствует усилению контактов между перицитами и клетками эндотелия, снижает проницаемость сосудов, обладает противовоспалительной активностью [7]. У пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией и ДМО в стекловидном теле концентрируется проангиогенного Ang-2 в два раза превышает концентрацию Ang-1. Наиболее высокие уровни VEGF и Ang-2 наблюдаются у пациентов с препролиферативной и пролиферативной диабетической ре-

тинопатией [8]. Ang-2 также повышает чувствительность кровеносных сосудов к активности VEGF-A, что приводит к их дальнейшей дестабилизации. Ang-2 и VEGF-A отличаются синергизмом действия в отношении увеличения проницаемости сосудов и стимуляции неоваскуляризации.

Фарицимаб осуществляет двойное ингибирование Ang-2 и VEGF-A, что снижает проницаемость сосудов и воспаление, подавляет патологический ангиогенез и восстанавливает стабильность сосудов [6].

Фарицимаб изучали у пациентов с ДМО в исследованиях YOSEMITE и RHINE – двух рандомизированных многоцентровых двухлетних исследованиях с двойной маской и активным препаратом сравнения. В исследованиях участвовал 1891 пациент. 1887 пациентов получали по крайней мере одну дозу до 56-й недели [6]. В исследования были включены пациенты, ранее не получавшие анти-VEGF-препараты (78%), и пациенты, которые ранее принимали другие ингибиторы VEGF (22%). В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из трех групп лечения:

- 1) фарицимаб 6 мг один раз в восемь недель после введения первых шести ежемесячных доз;
- 2) фарицимаб 6 мг до одного раза в 16 недель; корректируемая доза, вводимая с четырех-, восьми-, 12- или 16-недельным интервалом после введения первых четырех ежемесячных доз;
- 3) афлиберцепт 2 мг один раз в восемь недель после введения первых пяти ежемесячных доз.

В обоих исследованиях отмечалась эффективность в отношении первичной конечной точки, определяемой как изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем через год (среднее значение на 48, 52 и 56-й неделях), измеренное с помощью схемы ETDRS. У пациентов, получавших фарицимаб до одного раза в шесть недель, наблюдалось сопоставимое среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем, как и у пациентов, использовавших афлиберцепт один раз в восемь недель [6]. Кроме того, в обоих исследованиях имели место значительное снижение толщины центральной зоны сетчатки и рассасывание интратретинальной жидкости на фоне применения фарицимаба с интервалом до четырех месяцев по сравнению с афлиберцептом. Фарицимаб хорошо переносился пациентами и показал благоприятный профиль безопасности. Наиболее частыми нежелательными явлениями ( $\geq 3\%$  случаев) были кровоизлияние в конъюнктиву, плавающие помутнения в стекловидном теле и повышение внутриглазного давления [9].

Министерство здравоохранения Российской Федерации 13 января 2023 г. одобрило препарат фарицимаб (Вабисмо) для лечения неоваскулярной или «влажной» возрастной макулярной дегенерации и нарушений зрения вследствие ДМО.

На сегодняшний день фарицимаб является единственным одобренным в России инъекционным офтальмологическим препаратом, который в ходе исследований III фазы при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и ДМО использовали с интервалом до четырех месяцев между инъекциями [10, 11].



## Заключение

Количество пациентов с диабетической ретинопатией и ДМО в мире ежегодно увеличивается. В Российской Федерации на 11 января 2022 г., по данным Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, общая численность пациентов с сахарным диабетом составила 4 872 636 (3,38% населения России) [12]. Россия входит в пятерку стран мира, где зарегистрированы самые высокие показатели заболеваемости сахарным диабетом [13]. Успешное активное внедрение антиангиогенной терапии позволяет восстанавливать зрение и улучшать качество жизни пациентов. Тем не менее в совре-

менной офтальмологии продолжается поиск анти-VEGF-препаратов с большей продолжительностью действия и меньшей частотой введения.

В Российской Федерации появились новые препараты бролуцизумаб и фарицимаб. В клинических исследованиях подтверждены эффективность и безопасность указанных препаратов при ДМО. Дальнейший практический опыт применения новых антиангиогенных препаратов скорее всего покажет, какого эффекта можно достичь на фоне лечения.

*Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах и заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Lumbroso V., 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, 6–9, 19–20.
2. Лихванцева В.Г., Белоус О.В., Арутюнян Е.В. VEGF-зависимая антиангиогенная терапия в офтальмологии. Офтальмохирургия. 2011; 1: 82–88.
3. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» (возрастная категория: взрослые; ID 115). М., 2023 // [cr.minzdrav.gov.ru/schema/115\\_2?ysclid=lfyg7q94j7526511611](http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/115_2?ysclid=lfyg7q94j7526511611).
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Визкью // [www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis\\_ru/files/2022-04-29-visiqq-npIv0-full.pdf](http://www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis_ru/files/2022-04-29-visiqq-npIv0-full.pdf).
5. Brown D.M., Emanuelli A., Bandello F., et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolocizumab for diabetic macular edema. Am. J. Ophthalmol. 2022; 238: 157–172.
6. Общая характеристика лекарственного препарата – для медицинских специалистов от 13.01.2023 // [www.roche.ru/ru/produkty/katalog/vabysmo.html](http://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/vabysmo.html); [www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche\\_russia/ru\\_RU/Instructions/Vabysmo\\_OHLP.pdf](http://www.roche.ru/content/dam/rochexx/roche-ru/roche_russia/ru_RU/Instructions/Vabysmo_OHLP.pdf).
7. International Council of Ophthalmology, Guidelines for Diabetic Eye Care, 2017.
8. Khan M., Aziz A.A., Shafi N.A., et al. Targeting angiopoietin in retinal vascular diseases: a literature review and summary of clinical trials involving faricimab. Cells. 2020; 9 (8): 1869.
9. FDA. Highlights of prescribing information, Vabysmo. 2022.
10. Wykoff C.C., Abreu F., Adamis A.P., et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. Lancet. 2022; 399 (10326): 741–755.
11. Heier J.S., Khanani A.M., Quezada Ruiz C., et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2022; 399 (10326): 729–740.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–159.
13. Эккерт Н.В., Водолагин М.В. Изучение уровня информированности населения об основных причинах возникновения сахарного. Актуальные вопросы здоровья населения и развития здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 155-летию образования Общества врачей Восточной Сибири (1863–2018). 2018; 2: 306–309.

## Modern Possibilities of Antiangiogenic Therapy of Diabetic Macular Edema

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

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Contact person: Regina N. Amirkulieva, [regina-amirkulieva@yandex.ru](mailto:regina-amirkulieva@yandex.ru)

*The number of patients with diabetic retinopathy and diabetic macular edema in the world is increasing annually. In this regard, the search for anti-VEGF drugs with a longer period of action and less frequent injections remains relevant. The article analyzes the efficacy and safety of brolocizumab and faricimab in patients with diabetic macular edema.*

**Key words:** diabetic retinopathy, diabetic macular edema, antiangiogenic therapy, brolocizumab, faricimab, neovascularization