



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК: 617.713

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-49-55>

Анти-VEGF терапия макулярного отека

Л.И. Исламова, С.Х. Аминев

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

Развитие макулярного отека при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, окклюзии вен сетчатки и при ряде других заболеваний часто становится причиной существенного снижения зрения и слепоты, причем нередко у людей трудоспособного возраста. Одним из методов лечения данных заболеваний является интравитреальное введение анти-VEGF препаратов, включающих ранибизумаб, афлиберцепт, бролуцизумаб и др. Новым препаратом, воздействующим как на фактор роста эндотелия сосудов, так и на ангиопоэтины, является фаримцимаб. С целью уменьшения частоты интравитреальных инъекций и продления времени действия препарата разработаны устройства пролонгированного действия: портовые системы доставки лекарств и биоразлагаемые препараты.

Ключевые слова: заболевания сетчатки, макулярный отек, фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтины, анти-VEGF препараты

Для цитирования: Л.И. Исламова, С.Х. Аминев. Анти-VEGF терапия макулярного отека: обзор литературы.

Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 49–55. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-49-55>

Автор, ответственный за переписку: Ляйсан Ильдаровна Исламова, ili0805@mail.ru

Review

Anti-VEGF therapy of macular edema

L.I. Islamova, S.H. Aminev

Ufa Eye Research Institute, Ufa

ABSTRACT

The development of macular edema in neovascular age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinal vein occlusion and in many other diseases, often causes significant visual deterioration and blindness, including in people of working age. One of the methods used of treating these diseases is the intravitreal administration of anti-VEGF drugs, including ranibizumab, aflibercept, brolucizumab, etc. Faricimab is a new drug that affects both vascular endothelial growth factor and angiopoietins. In order to reduce the frequency of intravitreal injections and prolong the time of the drug effect, sustained-release devices have been developed: Port Delivery System and biodegradable drugs.

Keywords: diseases of the retina, macular edema, vascular endothelial growth factor, angiopoietins, anti-VEGF drugs

For quoting: L.I. Islamova, S.H. Aminev. Anti-VEGF therapy of macular edema: literature review. Point of view. East – West.

2023;1: 49–55. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-49-55>

Corresponding author: Liaisan I. Islamova, ili0805@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из серьезнейших медико-социальных проблем в современной офтальмологии являются заболевания сетчатки. Развитие макулярного отека (МО) при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (ВМД), диабетической ретинопатии, окклюзии вен сетчатки (ОВС), а также миопической хориоидальной неоваскуляризации (МХНВ) и при ряде других заболеваний часто становится причиной существенного снижения зрения и слепоты, в том числе у людей трудоспособного возраста [1].

В патогенезе данных заболеваний важнейшую роль играют вазопрлиферативные факторы. К ним относятся фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF), плацентарный фактор роста (placental growth factor — PlGF), ангиопоэтины (angiopoietins — ANG) и др. Семейство VEGF включает VEGF-A, -B, -C, -D, PlGF. Синтез VEGF в сетчатке осуществляется перицитами, эндотелием сосудов, ганглиозными и мюллеровскими клетками. Представители семейства VEGF взаимодействуют с клеткой через три основных тирозинкиназных рецептора: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. В настоящее время наиболее изучен VEGF-A, который играет ведущую роль в регуляции ангиогенеза.

Существует несколько основных форм VEGF-A, наиболее значимым из которых является VEGF 165. VEGF-A способствует повреждению гематоретинального барьера, повышению проницаемости ретинальных сосудов, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток с развитием ретинальной и хориоидальной неоваскуляризации. VEGF-B, в отличие от VEGF-A, менее изучен, однако известно, что он оказывает мощный нейропротекторный эффект и блокирует апоптоз ганглиозных клеток сетчатки и головного мозга. VEGF-C и VEGF-D, воздействуя на VEGFR-3, в основном регулируют лимфангиогенез. PlGF в виде двух изоформ, PlGF-1 и PlGF-2, связываясь с VEGFR-1, также способствует увеличению проницаемости сосудов и ангиогенезу [2–4].

Ангиопоэтины представляют собой белковые факторы роста, участвующие в механизмах ангиогенеза. Выделяют несколько изоформ ангиопоэтинов: ANG-1, ANG-2, ANG-3 и ANG-4. ANG-1 и ANG-2, которые связываются с рецептором TIE-2 (тирозинкиназа с иммуноглобулиноподобным и EGF-подобным доменом 2), расположенным на поверхности эндотелиальных клеток. ANG-1, являясь агонистом TIE-2, снижает проницаемость сосудов и ингибирует неоваскуляризацию. ANG-2, наоборот, является антагонистом TIE-2 и синергистом VEGF, его действие приводит к дестабилизации эндотелия [5].

Также в ангиогенезе принимают участие фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), трансформирующий фактор роста (transforming growth factor, TGF), фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF), интерлейкины (interleukins, ILs), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF).

Одним из методов лечения сосудистых заболеваний сетчатки является анти-VEGF терапия, предполагающая введение анти-VEGF препаратов непосредственно в стекловидное тело в виде интравитреальных инъекций (ИВИ). Эффективность и безопасность такого лечения продемонстрирована крупными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ). Наиболее значимыми стали исследования MARINA, ANCHOR, RISE, RIDE, VIEW1, VIEW2, VIVID, VISTA, HAWK, HARRIER, TENAYA, LUCERNE и др.

Первым препаратом, получившим одобрение Американского управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (The United States Food and Drug Administration, FDA) в 2004 году для интравитреального введения в терапии влажной формы ВМД, был пегаптаниб (Eyeteq Pharmaceuticals, США). Одобрение FDA было получено на основании результатов исследования VISION (Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition Study in Ocular Neovascularization). Препарат представляет собой пегилированный (связанный с полиэтиленгликолем) модифицированный олигонуклеотид молекулярной массой 50 кДа. Пегаптаниб селективно блокирует VEGF 165. Однако из-за низкой клинической эффективности, по сравнению с другими анти-VEGF препаратами, в клинической практике он практически не используется (не разрешен в РФ) [6, 7].

Бевацизумаб (Genentech Inc., США) представляет собой гуманизированное (приближенное к человеческому) моноклональное антитело молекулярной массой 148 кДа с активностью против всех изоформ VEGF-A

[8]. Данный анти-VEGF препарат первоначально разрабатывался для лечения метастатического колоректального рака. В офтальмологии бевацизумаб используется off-label с 2005 года. Анализ результатов многоцентрового РКИ CATТ (Comparison of AMD Treatments Trials) показал сопоставимость лечения бевацизумабом с ранибизумабом по показателям динамики максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) и центральной толщины сетчатки в терапии неоваскулярной ВМД. Однако ввиду более высокой частоты развития инфекционных осложнений (эндофтальмит развился в 0,7 % случаев у пациентов, получавших ранибизумаб, и в 1,2 % — бевацизумаб) этот препарат не был одобрен для интравитреальной терапии [9].

Препарат ранибизумаб (Novartis, Швейцария) — это рекомбинантный гуманизированный Fab-фрагмент моноклонального антитела [10] с молекулярной массой 48 кДа. Ранибизумаб связывается как с VEGFR-1, так и с VEGFR-2, предотвращая взаимодействие VEGF-A с этими рецепторами [11]. Препарат одобрен для терапии различных типов ХНВ при ВМД в США в 2006 году, в РФ — в 2008 году. Исследования MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the anti-VEGF — Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) и ANCHOR (Anti-VEGF — antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration) представили убедительные доказательства эффективности ранибизумаба. Пациентам в группах лечения ежемесячно вводили интравитреально ранибизумаб (0,3 или 0,5 мг), а группа контроля получала фотодинамическую терапию (ФДТ) вертепорфином (ANCHOR) или имитацию инъекций (MARINA) [12, 13]. RISE и RIDE (Study of Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus) представляют собой два идентичных многоцентровых РКИ, в которых оценивали эффективность ежемесячных ИВИ ранибизумаба для лечения ДМО. Через 2 года пациенты в исследуемых группах значительно чаще имели увеличение МКОЗ более 15 букв ETDRS по сравнению с контролем: в RISE — 44,8 и 39,2 % против 18,1 %, в RIDE — 33,6 и 45,7 % против 12,3 % (для групп 0,3 мг и 0,5 мг ранибизумаба и имитации лечения соответственно) [14].

Результаты исследований RISE и RIDE способствовали тому, что в 2012 году ранибизумаб получил одобрение FDA для лечения ДМО [15]. Эффективность и безопасность ранибизумаба при лечении МО вследствие ОВС оценивались в двух рандомизированных клинических исследованиях: BRAVO (A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion) и CRUISE (A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion). Оба испытания показали, что пациенты, получавшие ранибизумаб, имели статистически значимое улучшение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки по сравнению с пациентами в группе с имитацией лечения [16, 17].

Основанием для одобрения FDA применения ранибизумаба при мХНВ стало многоцентровое РКИ RADIANCE (Randomized controlled study of ranibizumab in

patients with CNV secondary to pathologic myopia), сравнивающее интравитреальное применение ранибизумаба 0,5 мг с ФДТ с вертепорфином [18, 19].

Ранибизумаб является первым одобренным анти-VEGF препаратом для лечения ретинопатии недоношенных (РН). В 2019 году препарат одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), с 2020 года разрешен в РФ. Для оценки эффективности и безопасности ранибизумаба по сравнению с лазерной терапией для лечения недоношенных детей с РН проведено исследование RAINBOW (Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely With Retinopathy of Prematurity), по результатам которого показано, что РН регрессировала значительно быстрее после ИВИ ранибизумаба, чем после лазерной терапии [20].

Афлиберцепт (Bayer, Германия) является рекомбинантным гибридным белком, молекулярной массой 115 кДа, состоящим из внеклеточных доменов VEGFR-1 и VEGFR-2, соединенных Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1. Афлиберцепт, в отличие от других анти-VEGF препаратов, связывает не только все изоформы VEGF-A, но и VEGF-B, PlGF [4]. В 2011 году препарат был одобрен FDA, в 2016 году зарегистрирован в РФ для лечения экссудативной формы ВМД на основании исследований VIEW1 и VIEW2 (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD). VIEW1 (Северная Америка) и VIEW2 (остальной мир) — два параллельных, многоцентровых, рандомизированных РКИ, в которых сравнивались афлиберцепт (три схемы введения: 0,5 мг ежемесячно, 2 мг ежемесячно и 2 мг каждые 2 месяца после 3 начальных ежемесячных доз) и ранибизумаб (0,5 мг в фиксированном ежемесячном режиме) [21]. Исследования доказали, что интравитреальное введение афлиберцепта в разных дозах демонстрирует такую же эффективность и безопасность, как и ежемесячное лечение ранибизумабом [22]. В 2014 году афлиберцепт был одобрен FDA для лечения ДМО на основании результатов исследований VIVID и VISTA (Intravitreal Afibercept Injection in Vision Impairment Due to DME, Study of Intravitreal Afibercept Injection in Patients with DME) [15, 23]. В этих исследованиях было отмечено статистически значимое улучшение остроты зрения при обеих схемах лечения афлиберцептом (2 мг каждые 8 недель и 2 мг каждые 4 недели) по сравнению с контрольной группой, в которой проводилась лазерная фотокоагуляция сетчатки [24]. Положительный эффект терапии афлиберцептом у пациентов с макулярным отеком вследствие ОВС продемонстрировали 2 международных клинических исследования 3 фазы — GALILEO и COPERNICUS (VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Central Retinal Vein Occlusion), на основании которых препарат одобрен FDA [25, 26]. По результатам исследования MYRROR (Intravitreal Afibercept Injection in Patients with Myopic CNV) афлиберцепт зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения мХНВ [27].

Бролуцизумаб (Novartis, Швейцария) получил одобрение FDA в 2019 году, прошел регистрацию в Министерстве здравоохранения РФ в 2020 году для терапии влажной формы ВМД [28]. Бролуцизумаб представляет собой фрагмент одноцепочечного антитела с молекулярной

массой 26 кДа, характеризующийся отсутствием Fc-фрагмента и специально разработанный для минимизации размера его молекулы и повышения его сродства к изоформам VEGF-A по сравнению с другими молекулами [29]. Меньший размер молекулы бролуцизумаба обеспечивает возможность эффективного проникновения через слои сетчатки и сосудистой оболочки [28]. HAWK и HARRIER (Efficacy and Safety of RTH258 Versus Aflibercept — Study 1 & 2) — два аналогично спроектированных многоцентровых РКИ, сравнивавших бролуцизумаб с афлиберцептом для лечения влажной формы ВМД. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие ИВИ бролуцизумаба (3,0 и 6,0 мг — в HAWK; 6,0 мг — в HARRIER) или афлиберцепта (2,0 мг). По результатам исследований интравитреальный бролуцизумаб сопоставим по эффективности с афлиберцептом в сроки наблюдения до 96 недель с возможными преимуществами в отношении улучшения анатомических параметров и потенциала применения в режиме 1 раз в 12 недель [30]. В настоящее время препарат проходит двухлетнее рандомизированное многоцентровое исследование KITE и KESTREL 3 фазы в 2 группах с двойной маскировкой для сравнения бролуцизумаба с афлиберцептом у взрослых пациентов с нарушениями зрения вследствие ДМО [31, 32].

В январе 2022 года FDA одобрило фарицимаб (Genentech Inc., США) для лечения неоваскулярной ВМД и ДМО. С января 2023 года препарат разрешен для применения в РФ. Фарицимаб представляет собой антитело, которое состоит из антигенсвязывающих Fab-фрагментов против VEGF-A и ANG-2, связанных кристаллизующимся модифицированным Fc-фрагментом с общим размером 150 кДа [33]. Воздействуя как на VEGF-A, так и на ANG-2, фарицимаб уменьшает проницаемость сосудов и неоваскуляризацию в большей степени, чем препараты, ингибирующие только VEGF-A. Пролонгированное действие препарата позволяет увеличить интервал между ИВИ, что снижает инъекционную нагрузку на пациента. Исследования TENAYA (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration) и LUCERNE (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Participants With Neovascular Age-Related Macular Degeneration) оценивали эффективность, безопасность, продолжительность действия и фармакокинетику фарицимаба по сравнению с афлиберцептом у пациентов с неоваскулярной ВМД [34]. Аналогичным образом в двух многоцентровых рандомизированных и контролируемых исследованиях YOSEMITE (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema) и RHINE (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Participants With Diabetic Macular Edema) изучалось действие фарицимаба 6,0 мг в сравнении с афлиберцептом 2,0 мг у пациентов с ДМО [35].

В Китае для лечения сосудистых заболеваний сетчатки используется препарат конберцепт (Chengdu Kang Hong Biotech Co, Ltd). Препарат представляет собой белковую молекулу, состоящую из второго домена VEGFR-1 и третьего и четвертого доменов VEGFR-2 в комбинации с Fc-фрагментом человеческого IgG1. Биохимическая функциональность конберцепта позволя-

ет ему воздействовать на VEGF-A, -B и -C, а также PlGF. Препарат одобрен в 2013 году Китайским управлением по контролю за продуктами и лекарствами (China Food and Drug Administration, CFDA) на основании исследований AURORA (A Randomized, Double-masked, Multicenter, Controlled Study of Intravitreal KN902 in Patients With Neovascular AMD) и PHOENIX (A Randomized, Double-masked, Multicenter, Sham-controlled, Safety and Efficacy Study of KN902 in Patients With Wet AMD) [36].

Некоторые из созданных препаратов (например, не-свакумаб, скваламина лактат, пазопаниб, регорафениб) не продемонстрировали в ходе исследований достаточный уровень эффективности и безопасности, и их изучение было прекращено. В настоящее время продолжается поиск и разработка новых средств, обладающих большей эффективностью и меньшим числом осложнений. В фазе клинических испытаний находятся такие препараты как абиципар-пегол, KSI-301, OPT-302.

Абиципар-пегол (Allergan, Ирландия) представляет собой рекомбинантный белок с молекулярной массой 34 кДа, связанный с фракцией полиэтиленгликоля, связывающий все изоформы VEGF-A. Клинические испытания SEQUOIA и CEDAR (A Safety and Efficacy Study of Abicipar Pegol in Participants With Neovascular Age-related Macular Degeneration) продемонстрировали высокую эффективность препарата в терапии неоваскулярной ВМД [37]. Он имеет более высокое сродство и более длительный период полувыведения из глаза, чем ранибизумаб (>13 дней по сравнению с 7,2), что делает его препаратом с потенциально более длительным сроком действия и необходимостью менее частых инъекций [28]. Однако в группах пациентов с использованием абиципара, по результатам двух исследований, значительно чаще были зафиксированы случаи интраокулярного воспаления. По этой причине абиципар-пегол был отклонен FDA [36]. На основании полученных результатов исследования компания усовершенствовала технологический процесс изготовления абиципара, что позволило, согласно результатам исследования MAPLE, снизить частоту случаев интраокулярного воспаления до 8,9 % [38].

KSI-301 (Kodiak Sciences Inc, Калифорния) — новый экспериментальный интравитреальный анти-VEGF препарат. KSI-301 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против VEGF, конъюгированное с высокомолекулярным биополимером на основе фосфорилхолина. Молекулярная масса KSI-301 составляет 950 кДа, а биополимера — 800 кДа. Препарат исследуется для лечения влажной формы ВМД, ДМО и макулярного отека вследствие ОВС [39]. В апреле 2022 года завершено клиническое исследование DAZZLE (A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KSI-301, an Anti-VEGF Antibody Biopolymer Conjugate, Versus Aflibercept in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration). В этом исследовании у участников с неоваскулярной ВМД оценивались эффективность, безопасность, продолжительность действия и фармакокинетика KSI-301, вводимого с интервалами 12, 16 и 20 недель, по сравнению с афлиберцептом — один раз каждые 8 недель (Q8W) [40]. Продолжающиеся на данный момент исследования GLEAM (A Trial to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in

Participants With Diabetic Macular Edema) и GLIMMER (A Study to Evaluate the Efficacy, Durability and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Participants With Diabetic Macular Edema) направлены на изучение применения препарата у пациентов с ДМО. Завершение исследований планируется в 2024 году [41, 42]. BEACON (A Study to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Patients With Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion) представляет собой многоцентровое РКИ, целью которого является изучение эффективности и безопасности ИВИ KSI-301 у пациентов с макулярным отеком вследствие ОВС. Завершение исследования запланировано на 2023 год [43].

OPT-302 (Opthea, Австралия) ингибирует как VEGF-C, так и VEGF-D, которые играют дополнительную роль по отношению к VEGF-A в патогенезе неоваскулярной ВМД [44]. Это растворимая форма VEGFR-3 (трансмембранный рецептор для VEGF-C и VEGF-D), включающая 1–3 внеклеточных домена VEGFR-3 и Fc-фрагмент человеческого IgG1 [6]. С 2021 года OPT-302 изучается для терапии неоваскулярной ВМД в испытаниях фазы 3 ShORe (OPT-302 With Ranibizumab in Neovascular Age-related Macular Degeneration) и COAST (OPT-302 With Aflibercept in Neovascular Age-related Macular Degeneration). В исследованиях сравниваются применение 2 мг OPT-302 в сочетании с терапией против VEGF-A и монотерапия против VEGF-A (лечение ранибизумабом для ShORe и афлиберцептом — для COAST) [45, 46].

Существующая анти-VEGF терапия существенно расширила возможности в лечении сосудистых заболеваний сетчатки, однако имеет противопоказания, включающие повышенную чувствительность к компонентам препарата. К ним относятся активные подтвержденные или предполагаемые инфекционные процессы в глазу или периокулярной области, беременность и период грудного вскармливания [47]. С осторожностью ее также необходимо применять у пациентов с неконтролируемой глаукомой при наличии у них в анамнезе инсульта или преходящей ишемии головного мозга, инфаркта миокарда.

Интравитреальная терапия анти-VEGF препаратами требует многократных инъекций, что увеличивает риск развития таких осложнений, как тракционная отслойка сетчатки, инфекционный эндофтальмит, повышение внутриглазного давления, кровоизлияние в стекловидное тело и др. [10]. В связи с этим продолжается оптимизация подходов к проведению анти-VEGF терапии. Персонализированные режимы, такие как «лечить и увеличивать интервал» (Treat and Extend) и «по необходимости» (Pro Re Nata, PRN), предполагают назначение инъекций в соответствии с индивидуальными потребностями пациентов, что позволяет сократить кратность инъекций и мониторинга, а также уменьшить риск избыточного лечения, характерного для фиксированных режимов [48].

Кроме того, с целью уменьшения частоты ИВИ и продления времени действия препарата разработаны устройства пролонгированного действия: портовые системы доставки лекарств и биоразлагаемые препараты. В 2021 году FDA одобрило хирургически фиксируемый постоянный многократный имплантат SUSVIMO

(Genentech Inc., США) для непрерывного высвобождения ранибизумаба для лечения экссудативной формы ВМД. Устройство обеспечивает пролонгированное высвобождение лекарства в течение 6 месяцев, заменяя ежемесячные ИВИ. Исследование ARCHWAY продемонстрировало положительную динамику в МКОЗ и изменении центральной толщины сетчатки имплантата с ранибизумабом [49]. В настоящее время проводится клиническое исследование PAVILION (A Multicenter, Randomized Study in Participants With Diabetic Retinopathy Without Center-involved Diabetic Macular Edema To Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Ranibizumab Delivered Via the Port Delivery System Relative to the Comparator Arm). Оно проводится для оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики имплантата SUSVIMO по сравнению с интравитреальным введением ранибизумаба в дозе 0,5 мг каждые 4 недели в терапии ДМО. Предполагаемая дата завершения этого испытания — 2024 год [50].

Портовые системы доставки лекарств уменьшают число интравитреальных инъекций, однако имеют риск возникновения осложнений, связанных с имплантацией и удалением таких устройств. В связи с этим исследование направлено на создание биоразлагаемых препаратов с медленным высвобождением. После высвобождения анти-VEGF препарата материал-носитель постепенно разрушается в глазу без необходимости вторичной хирургии [51]. В США разработан интравитреальный имплант ОТХ-ТКИ (Axitinib Intravitreal Implant), который представляет собой экспериментальный биорезорбируемый гидрогелевый имплант из полиэтиленгликоля, содержащий акситиниб — низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы с антиангиогенными свойствами. Он был одобрен FDA в 2012 году для лечения онкологических заболеваний. Препарат изучался для интравитреального применения у 21 пациента с неоваскулярной ВМД. В исследуемой группе пациенты получили одно интравитреальное введение ОТХ-ТКИ, а в контрольной группе — афлиберцепт каждые 8 недель. Завершение исследования планируется в 2023 г. [52].

Препарат GB-102, разработанный в США, представляет собой форму запатентованных микрочастиц, создающих интравитреальное депо сунитиниба малата. Микрочастицы изготовлены из сополимера молочной и гликолевой кислот, которые постепенно высвобождают сунитиниба малат и биоразлагаются на молочную и гликолевую кислоты, которые естественным образом выводятся из организма. Механизм действия сунитиниба заключается в ингибировании VEGFR-1, -2 и -3. Препарат предназначен для введения каждые 6 месяцев. Безопасность и эффективность депо-форм сунитиниба малата (GB-102) в дозах 1 мг и 2 мг, вводимых каждые 6 месяцев, продемонстрирована в многоцентровом исследовании фазы 2b ALTISSIMO (A Depot Formulation of Sunitinib Malate (GB-102) Compared to Aflibercept in Subjects With Wet AMD) [53].

при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, окклюзии вен сетчатки, миопической хориоидальной неоваскуляризации и при ряде других заболеваний. Несмотря на достигнутые успехи, поиск новых средств, обладающих более выраженной клинической эффективностью и имеющих более предпочтительный профиль использования, остается актуальной задачей современной офтальмологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Охочимская Т.Д., Зайцева О.В. Афлиберцепт для терапии заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований. Российский офтальмологический журнал. 2017;10(2):103-111. [Okhotsimskaya T.D., Zaitseva O.V. Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A review of clinical studies. Russian ophthalmological journal. 2017;10(2):103-111. (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.* 2004;25:581-611. doi:10.1210/er.2003-0027
- Борзилова Ю.А., Болдырева Л.А., Шлык И.В. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и место в патологических процессах. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(4):98-103. [Borzilova Yu.A., Boldyreva L.A., Shlyk I.V. Vascular endothelial growth factors (VEGF): role in pathological processes. *Vestnik Oftalmologii.* 2016;132(4):98-103. (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2016132498-103
- Исхакова А.Г., Золотарев А.В., Викторов Д.А. и др. Роль факторов роста сосудов в развитии диабетической ретинопатии и макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2018;11(2):62-9. [Iskhakova AG, Zolotarev AV, Viktorov DA et al. The role of vascular growth factors in diabetic retinopathy and macular edema development. *Russian ophthalmological journal.* 2018;11(2):62-69. (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-62-69
- Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V et al. Tie2/Angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2019;28(10):861-869. doi: 10.1080/13543784.2019.1667333
- Fabre M, Mateo L, Lamaa D, et al. Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules.* 2022;10;27(16):5089. doi: 10.3390/molecules27165089
- Kiire CA, Morjaria R, Rudenko A, et al. Intravitreal pegaptanib for the treatment of ischemic diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology.* 2015;20152305. doi:10.2147/oph.s90322
- Furino C, Boscia F, Reibaldi M, Alessio G. Intravitreal Therapy for Diabetic Macular Edema: An Update. *J. Ophthalmol.* 2021;23. doi: 10.1155/2021/6654168
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1388-1398. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053
- Евграфов В.Ю., Кудашева Г.Р. Применение ингибиторов ангиогенеза у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. *Офтальмология.* 2022;19(2):405-412. [Evgrafov VYu, Kudashева GR. The Use of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(2):405-412. (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2022-2-405-412
- Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006;26(8):859-870. doi: 10.1097/01.iae.0000242842.14624.e7
- Rosenfeld P, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(14):1419-1431. doi: 10.1056/NEJMoa054481
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующая анти-VEGF терапия существенно расширила возможности в лечении макулярного отека

- related macular degeneration: Twoyear results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57–65.e55. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018
14. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al. RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789–801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039
 15. Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Береснева Н.С. Лечение заболеваний макулы: резюме ключевых рандомизированных клинических исследований. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14 (4):137–48. [Bobykin EV, Morozova OV, Beresneva NS. Treatment of macular diseases: an overview of key randomized clinical trials. *Russian ophthalmological journal*. 2021;14(4):137–148 (In Russ.)]. doi:10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148
 16. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594–1602. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.022
 17. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124–1133.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.022
 18. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE Study Group. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682–692.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.023
 19. Tan NW, Ohno-Matsui K, Koh HJ, et al. Long-term outcomes of ranibizumab treatment of myopic choroidal neovascularization in east-asian patients from the radiance study. *Retina*. 2018;38(11):2228–2238. doi: 10.1097/IAE.0000000000001858
 20. Fleck BW, Reynolds JD, Zhu Q, et al. RAINBOW Investigator Group. Time Course of Retinopathy of Prematurity Regression and Reactivation After Treatment with Ranibizumab or Laser in the RAINBOW Trial. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(7):628–637. doi: 10.1016/j.oret.2022.02.006
 21. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trapeye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537–2548. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
 22. Fabre M, Mateo L, Lamaa D, et al. Recent Advances in Age-Related Macular Degeneration Therapies. *Molecules*. 2022;10;27(16):5089. doi: 10.3390/molecules27165089
 23. Moradi A, Sepah YJ, Sadiq MA, et al. Vascular endothelial growth factor trap-eye (Aflibercept) for the management of diabetic macular edema. *World J. Diabetes*. 2013; 4:303–309. doi: 10.4239/wjd.v4.i6.303
 24. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123:2376–2385. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.032
 25. Korobelnik JF, Holz FG, Roeder J, et al. GALILEO Study Group. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology J*. 2014;121(1):202–208. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.012
 26. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1414–1420.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.027
 27. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, et al. MYRROR Investigators. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1220–1227. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.025
 28. Будзинская М.В., Плюхова А.А. Перспективы антиангиогенной терапии при заболеваниях сетчатки. *Офтальмология*. 2021;18(3S):638–645. [Budzinskaya MV, Plyukhova AA. Future Perspectives for Antiangiogenic Therapy in Retinal Diseases. *Ophthalmology*. 2021;18(3S):638–645. (In Russ.)]. doi:10.18008/1816-5095-2021-3S-638-645
 29. Yannuzzi NA, Freund KB. Brolucizumab: evidence to date in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin. Ophthalmol*. 2019;13:1323–1329. doi: 10.2147/opth.s184706
 30. Dugel PU, Singh RP, Koh A, et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(1):89–99. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028
 31. A Study of the Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481660> [Accessed on 2d March 2022]
 32. Study of Efficacy and Safety of Brolucizumab vs. Aflibercept in Patients With Visual Impairment Due to Diabetic Macular Edema. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481634> [Accessed on 28th October 2022]
 33. Al-Kharsan H, Hussain RM, Ciulla TA, Dugel PU. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert. Opin. Pharmacother*. 2019;20(15):1879–1891. doi: 10.1080/14656566.2019.1636031
 34. Heier JS, Khanani AM, Quezada RC, et al. TENAYA and LUCERNE Investigators. 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 Feb 19;399(10326):729–740. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1
 35. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, et al. YOSEMITE and RHINE Investigators. 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;19;399(10326):741–755. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6
 36. Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С., Тищенко О.Е., Зиновьева А.В. Анализ результатов проведения клинических исследований при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации за 2005–2020 гг. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2022;19(1):22–32. [Gavrilova NA, Gadzhieva NS, Tishchenko OE, Zinoveva AV. Analysis of Clinical Study Results Obtained in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2005–2020. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1):22–32.] doi:10.18008/1816-5095-2022-1-22-32
 37. Khurana RN, Kunimoto D, Yoon YH, et al. CEDAR and SEQUOIA Study Groups. Two-Year Results of the Phase 3 Randomized Controlled Study of Abicipar in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(7):1027–1038. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.11.017
 38. Dugel PU. Clinical trial download: Data on Abicipar From the MAPLE Study. A new formulation showed reduced inflammation rates. *Retinal Physician*. 2019;18,42. Available from: <https://www.retinalphysician.com/issues/2019/june-2019/clinical-trial-download-safety-and-efficacy-data> [Accessed 30th November 2022]
 39. Chandrasekaran PR, Madanagopalan VG. KSI-301: antibody biopolymer conjugate in retinal disorders. *Ther. Adv. Ophthalmol*. 2021;12;13:25158414211027708. doi: 10.1177/25158414211027708
 40. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KSI-301, an Anti-VEGF Antibody Biopolymer Conjugate, Versus Aflibercept in Patients With Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04049266> [Accessed on 6th June 2022]
 41. A Trial to Evaluate the Efficacy Durability and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Participants With Diabetic Macular Edema (DME). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04611152> [Accessed on 6th June 2022]
 42. A Study to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Participants With Diabetic Macular Edema (DME). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04603937> [Accessed on 6th June 2022]
 43. A Study to Evaluate the Efficacy, Durability, and Safety of KSI-301 Compared to Aflibercept in Patients With Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion (RVO). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592419> [Accessed on 22th July 2022]
 44. Hussain RM, Shaukat BA, Ciulla LM, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Antagonists: Promising Players in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Drug. Des.*

- Devel. Ther. 2021;21;15:2653–2665. doi: 10.2147/DDDT.S295223
45. OPT-302 With Ranibizumab in Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04757610> [Accessed on 8th September 2022]
46. OPT-302 With Aflibercept in Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04757636> [Accessed on 8th September 2022]
47. Клинические рекомендации: Возрастная макулярная дегенерация. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». 2021. Доступно онлайн: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/398-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya> Clinical guidelines: Age-related macular degeneration. All-Russian public organization «Association of ophthalmologists». 2021 (in Russ.). Available online: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/398-voznrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya>
48. Иошин И.Э., Аноприева Т.А. Подходы к назначению антиангиогенных препаратов при терапии пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Российский офтальмологический журнал. 2019;12(3):102–112. [Ioshin IE, Anoprieva TA. Principles of anti-VEGF dosing in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2019;12(3):102–112 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-102-112
49. Holekamp NM, Campochiaro PA, Chang MA et al. Archway Randomized Phase 3 Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2022;129(3):295–307. doi: 10.1016/j.optha.2021.09.016
50. A Multicenter, Randomized Study in Participants With Diabetic Retinopathy Without Center-involved Diabetic Macular Edema To Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Ranibizumab Delivered Via the Port Delivery System Relative to the Comparator Arm. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04503551> [Accessed on 5th August 2022]
51. Xu M, Fan R, Fan X, et al. Progress and Challenges of Anti-VEGF Agents and Their Sustained-Release Strategies for Retinal Angiogenesis. Drug. Des. Devel. Ther. 2022;22;16:3241–3262. doi: 10.2147/DDDT.S383101
52. Study Evaluating the Treatment of OTX-TKI for Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04989699> [Accessed on 6th September 2022]
53. A Depot Formulation of Sunitinib Malate (GB-102) Compared to Aflibercept in Subjects With Wet AMD. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03953079> [Accessed on 19th January 2022]

Информация об авторах

Исламова Ляйсан Ильдаровна — научный сотрудник отделения витреоретинальной и лазерной хирургии Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ili0805@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8984-2815>;

Аминев Саид Хуснутдинович — врач-офтальмолог лазерного отделения Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, aminev.said@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0926-6860>.

About the authors:

Islamova Laysan Ildarovna — researcher of the Department of Vitreoretinal and Laser Surgery, Ufa Eye research Institute, ili0805@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8984-2815>;

Aminev Said Husnutdinovich — ophthalmologist of the Laser Department, Ufa Eye research Institute, aminev.said@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0926-6860>

Вклад авторов:

Л.И. Исламова — концепция и дизайн исследования, редактирование текста, написание текста;

С.Х. Аминев — сбор и обработка материала.

Authors' contribution:

L.I. Islamova — concept and design of research, editing the text, writing the text;

S.H. Aminev — collection and processing of material.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Financial transparency: Authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Conflict of interest: none.

Поступила: 09.12.2022

Переработана: 07.02.2023

Принята к печати: 15.02.2023

Originally received: 09.12.2022

Final revision: 07.02.2023

Accepted: 15.02.2023