

Системные тромбоземболические осложнения при антиангиогенной терапии ВМД: миф или реальность? Обзор литературы

И.А. Романенко*, **А.А. Гветадзе****, **Е.А. Егоров****

* ГКБ № 15 имени О.М. Филатова

** РГМУ

Systemic thromboembolic complications of angiogenic treatment of AMD: myth or reality? (Literary review)

I.A. Romanenko, A.A. Gvetadze, E.A. Egorov

**GOU VPO Russian State Medical University of Roszdrazv
Municipal Hospital №15 named after Filatov O.M., Moscow**

Authors summarize the data on possibilities, comparative efficiency and safety of the angiogenic drugs. They put special attention to the frequency and risk of side effects of treatment by these medicines in patients with neovascular type of age-related macular degeneration.

Неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД) вызывает тяжелую и необратимую потерю центрального зрения и часто приводит к слепоте [9,36]. У большинства пациентов, страдающих ВМД, причиной потери зрения становится развитие неоваскуляризации хориоидеи, обусловленной прорастанием новообразованных кровеносных сосудов через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий сетчатки или нейроэпителий [17,43]. Эти патологические кровеносные сосуды характеризуются ломкостью и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, что приводит к пропотеванию жидкости и скоплению ее в субретинальном пространстве, отеку сетчатки и появлению субретинальных кровоизлияний [43].

Имеются многочисленные доказательства того, что ключевым моментом в формировании субретинальной неоваскуляризации является нарушение баланса между про- и антиангиогенными факторами [14,18]. Большое внимание уделяется в настоящее время фактору роста эндотелия сосудов – VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor–A) – и фактору, полученному из пигментного эпителия – PEDF (Pigment Epithelium–Derived Factor), который служит наиболее мощным природным ингибитором ангиогенеза в тканях глаза [15,42]. Bhutto I.A. et al. отмечают, что у пациентов с субретинальной неоваскулярной мембраной (СНМ) в ткани хориоидеи наблюдается повышение уровня VEGF и понижение уровня PEDF [6].

Высокая клиническая эффективность ингибиторов ангиогенеза привела к значительному росту числа интравитреальных инъекций и поставила перед офтальмологами вопрос о необходимости тщательной оценки соотношения риск/польза проводимой терапии. В абсолютном большинстве случаев сама

процедура интравитреальной инъекции не вызывает затруднений у офтальмохирургов. Благодаря отработанным алгоритмам подготовки и послеоперационного наблюдения частота офтальмологических нежелательных явлений остается крайне низкой, не превышая 1–1,5%. В то же время остается неясной сравнительная частота системных нежелательных явлений, связанных с поступлением лекарственных средств в системный кровоток и потенциальным ингибированием плазменного VEGF. В последнее время опубликованы десятки статей, посвященных анализу риска системных неблагоприятных реакций при антиангиогенной терапии ВМД. В настоящее время в российской офтальмологической практике применяются два препарата: официально зарегистрированный препарат ранибизумаб (Луцентис), а также используемый вне зарегистрированных показаний онкологический препарат бевацизумаб (Авастин).

Ранибизумаб (Луцентис, Genentech, Inc., США; Novartis Pharma AG, США) представляет собой фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, связывающегося с фактором роста эндотелия сосудов, который подавляет ангиогенез и снижает сосудистую проницаемость [20]. Ранибизумаб разработан специально для использования в офтальмологии у больных с неоваскулярной формой ВМД. На фоне терапии ранибизумабом отмечается улучшение или стабилизация остроты зрения у большинства пациентов, страдающих неоваскулярной ВМД, что было показано в рамках двух базовых, рандомизированных, контролируемых исследований III фазы.

В исследованиях на животных было показано, что после введения в стекловидное тело ранибизумаб быстро диффундирует через слой нейронов в слой пигментного эпителия сетчатки и связывается с различными изоформами VEGF, в том числе VEGF165, VEGF121 и VEGF110 [28,32].

Введение ранибизумаба в стекловидное тело ограничивает его системную экспозицию и снижает риск возможных нежелательных явлений, имеющих отношение к ингибированию VEGF в других органах и тканях, в частности их рост и дифференцировку, заживление ран и восстановление сосудистой стенки, развитие сосудистой системы у плода и пролиферацию клеток крови матери и плода в течение беременности [16,19].

Ежемесячное введение ранибизумаба в стекловидное тело в дозе 0,5 мг обеспечивает очень низкие значения системной экспозиции у человека; при этом концентрации его в сыворотке крови ниже константы аффинности ранибизумаба к VEGF *in vitro* (10 нг/мл) [22]. Вероятность взаимодействия низких системных концентраций препарата с нормальными физиологическими функциями VEGF невелика, в особенности учитывая короткий период полувыведения ранибизумаба из плазмы крови, а также тот факт, что многократные введения препарата с интервалами в 4 нед. приводят лишь к кратковременному повышению концентрации препарата в плазме крови.

В обзоре данных по безопасности 3252 пациентов из исследований ANCHOR, MARINA, PIER и SAILOR, получивших свыше 28 500 инъекций ранибизумаба в стекловидное тело, было найдено, что ранибизумаб имеет высокий коэффициент польза/риск при лечении неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации [7]. Количество предполагаемых эндофтальмитов (0,05%) или серьезных внутриглазных воспалений (0,03%) было низким.

Небольшое количество серьезных нежелательных явлений со стороны глаз было показано для ранибизумаба в дозе 0,5 мг. В исследованиях (данные за 24 мес.) наиболее частыми из них были: предполагаемый эндофтальмит (1,3% в исследовании MARINA, 1,4% в исследовании ANCHOR) и увеит (1,3% в исследовании MARINA, 0,7% в исследовании ANCHOR) [10,11]. Мета-анализ данных регистрационных клинических исследований показал отсутствие статистически значимого роста частоты системных нежелательных явлений при ежемесячном введении ранибизумаба.

При оценке системной безопасности важно учитывать, что клинические исследования могут недооценивать частоту нежелательных явлений, особенно если отношение вероятности их развития возрастает по мере удлинения терапии [33]. В этой связи компания Новартис осуществляет глобальный мониторинг офтальмологических и системных нежелательных явлений, реализуя программу регистров пациентов, получающих лечение ранибизумабом.

В исследованиях MARINA и ANCHOR артериальные тромбозы (к которым относился нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт, нефатальный геморрагический инсульт или смерть вследствие сердечно-сосудистой патологии либо по неизвестной причине), отмечены в течение 2 лет наблюдения у 4,4–5% пациентов, получавших ранибизумаб; у 3,8% пациентов, получавших имитацию инъекции (MARINA), и у 4,2% пациентов, получавших фотодинамическую терапию с применением вертепорфина (ANCHOR) [10,11,37]. Хотя в исследовании ANCHOR частота артериальных тромбозов была выше на фоне терапии ранибизумабом в дозе 0,5 мг, нежели в группах фотодинамической терапии и ранибизумаба в дозе 0,3 мг в течение 1-го года терапии, на 2-м году терапии данная тенденция не прослеживалась, и общая двухгодичная частота данных состояний была идентичной во всех трех группах исследования. Случаев артериальных тромбозов в течение первого года терапии в рамках исследования PIER зафиксировано не было [35]. Как было опубликовано в виде тезиса доклада, наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (за

исключением таковых со стороны органа зрения) в течение 1 года терапии в рамках исследования SUSTAIN являлись сердечная недостаточность (у 6 из 513 пациентов; 1,2%) и инфаркт миокарда (у 5 из 513; 1%) [24].

По данным исследования SAILOR, было выявлено номинальное повышение частоты инсультов среди пациентов, получавших ранибизумаб в дозе 0,5 мг, до 1,2% (из 1209 пациентов), в то время как среди пациентов, которым ранибизумаб вводился в дозе 0,3 мг, этот показатель составил 0,7% (из 1169 пациентов). Также отмечалось определенное повышение частоты инсультов на фоне терапии ранибизумабом в дозе 0,5 мг по сравнению с терапией в дозе 0,3 мг у пациентов, имевших в анамнезе инсульт (частота – 9,6 против 2,7% соответственно) или аритмии сердца (частота – 3,5 против 0,5 соответственно), хотя данное различие не было статистически достоверным [8].

Таким образом, частота артериальных тромбозов в клинических исследованиях (2,5%) не была выше наблюдающейся в общей популяции больных ВМД.

Бевацизумаб (Авастин, Genentech, Inc, США) является препаратом рекомбинантных человеческих моноклональных антител класса IgG1, подавляющим все изоформы VEGF человека. Он был одобрен Комитетом по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration) для применения путем внутривенного введения у больных метастатическим колоректальным раком. Недавно опубликованы несколько серий клинических наблюдений по использованию в клинической практике бевацизумаба вне зарегистрированных показаний (*off-label*) – интравитреально при VEGF-опосредованных заболеваниях. После интравитреального введения бевацизумаба в глаза с повышенным уровнем VEGF – например при неоваскулярной глаукоме, диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации, макулярном отеке, связанном с диабетической ретинопатией и окклюзией вен сетчатки, выявлено значительное увеличение остроты зрения и исчезновение новообразованных сосудов [3]. Несмотря на наличие значительного, но разрозненного клинического опыта доказательств системной безопасности бевацизумаба в офтальмологии нет.

У человека интравитреальное введение 1,25 мг бевацизумаба, согласно оценкам, сопровождается его периодом полувыведения, равным 6,7 дня в стекловидном теле, и уровень свободного VEGF в стекловидном теле отрицательно коррелирует с концентрацией бевацизумаба [48]. Krohne T.U. et al. сообщили, что период полувыведения из водянистой влаги после введения в стекловидное тело 1,5 мг бевацизумаба составлял 9,82 дня [26].

Matsuyama K. et al. обнаружили у больных с диабетической ретинопатией значительное снижение уровня VEGF в плазме после интравитреального введения бевацизумаба через 1 день, 7 дней и даже 1 мес. [30]. Их данные также свидетельствуют в пользу предположения о том, что бевацизумаб после интравитреального введения может перейти в системный кровоток и вызвать снижение уровня VEGF в крови. Heiduschka P. et al. и Julien S. et al. сообщили, что у приматов после интравитреальной инъекции бевацизумаба в глаз препарат быстро проникал в сетчатку,

сосудистую оболочку, вены сетчатки, ткань зрительного нерва, проникал в радужную оболочку, угол передней камеры и цилиарное тело и накапливался, в частности, в стенках кровеносных сосудов [23,25]. Кроме того, 125I-меченый бевацизумаб был обнаружен в крови через 1 день после интравитреальной инъекции и сохранялся в относительно стабильном количестве до 7-го дня [23].

Даже небольшого количества бевацизумаба – например, 1,25 мг/0,05 мл при одной инъекции – было бы достаточно, чтобы значительно уменьшить концентрацию VEGF в крови, и его действие сохранялось бы как минимум 1 мес. Таким образом, при повторном введении бевацизумаба его эффект может продолжаться дольше, и в результате ревааскуляризации после инфаркта миокарда и на фоне облитерирующего атеросклероза будет отсрочена. Чтобы оценить генерализованные эффекты, были выполнены ретроспективные сравнительные исследования оценки системной безопасности антиангиогенных препаратов.

Сравнительная системная безопасность антиангиогенных препаратов

В США было проведено ретроспективное когортное исследование 146 942 пациентов системы Medicare в возрасте 65 лет и старше, у которых в период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2006 г. выявлена возрастная макулярная дегенерация. В группу контроля были включены пациенты, получавшие фотодинамическую терапию. В другие группы были включены пациенты, получавшие инъекции в стекловидное тело пегаптанаба октанатриевой соли, бевацизумаба, ранибизумаба. Основными критериями исхода были связь проводимого лечения с риском смерти от любых причин, частотой развития инфаркта миокарда, кровотечения, инсульта.

Первичный анализ после коррекции по исходным свойствам и сопутствующим заболеваниям обнаружил значительные различия между группами лечения по показателям смертности и частоты развития инфаркта миокарда. В частности, риск смерти был значительно ниже при терапии ранибизумабом по сравнению с фотодинамической терапией (отношение рисков составило 0,85 при 99% доверительном интервале от 0,75 до 0,95) или применением пегаптанаба (0,84; 0,74–0,95), а риск развития инфаркта миокарда был значительно ниже при использовании ранибизумаба, чем при фотодинамической терапии (0,73; 0,58–0,92). Существенных различий по смертности или частоте развития инфаркта миокарда между группами, получавшими бевацизумаб, по сравнению с получавшими другие виды терапии при первичном анализе не выявлено. Не обнаружено и

статистически значимой взаимосвязи между группами лечения и частотой развития кровотечений или инсульта [13].

Проведенный вторичный сравнительный анализ системной безопасности препаратов показал, что нескорректированные сравнения бевацизумаба и ранибизумаба свидетельствуют о более низком риске смерти и развития инсульта при терапии ранибизумабом. После внесения поправок на характеристики пациентов было выявлено значительное снижение риска смерти от всех причин, частоты развития инфаркта миокарда и инсульта при терапии ранибизумабом по сравнению с терапией бевацизумабом (табл. 1) [13]. Хотя в рандомизированных контролируемых исследованиях ни фотодинамическая терапия, ни использование пегаптанаба не были связаны с развитием серьезных системных нежелательных эффектов, риск развития системных нежелательных явлений оказался самым низким при использовании ранибизумаба.

Заключение

В данной статье представлена важная информация об относительной безопасности препаратов для лечения ВМД. Результаты рандомизированных клинических исследований доказали высокую местную и системную безопасность ранибизумаба, в то время как для бевацизумаба такие данные отсутствуют. Для ранибизумаба реализована программа регистров, обеспечивающая глобальный контроль частоты серьезных нежелательных явлений в условиях реальной клинической практики. Рандомизированные сравнительные клинические исследования эффективности и безопасности ранибизумаба и бевацизумаба IVAN и CATT, возможно, смогут ответить на ряд вопросов о сравнительной эффективности бевацизумаба и ранибизумаба в офтальмологии, однако с точки зрения оценки системной безопасности их статистическая мощность будет недостаточной. Ретроспективные исследования, опубликованные в течение 2010 г., позволяют предположить тесную взаимосвязь длительно циркулирующего в системном кровотоке бевацизумаба с риском развития фатальных тромбоэмболических осложнений. По имеющимся на сегодняшний день данным, ранибизумаб является единственным зарегистрированным и наиболее безопасным и эффективным из средств, используемых для лечения неоваскуляризация хориоидеи, обусловленной возрастной макулярной дегенерацией.

Литература

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet the-

Таблица 1. Результаты лечения ранибизумабом и бевацизумабом через 1 год

Нежелательное явление	Число нежелательных явлений / % пациентов		Отношение рисков (95% доверительный интервал)	
	Ранибизумаб (19 026 чел)	Бевацизумаб (21 815 чел)	Нескорректированное	Скорректированное
Смертность от всех причин	647 / 4,1	833 / 4,7	0,87 (0,76–0,99)	0,86 (0,75–0,98)
Инфаркт миокарда	1390 / 1,1	1793 / 1,3	0,84 (0,64–1,08)	0,83 (0,64–1,08)
Кровотечение	2025 / 5,8	2403 / 5,6	1,04 (0,92–1,16)	1,03 (0,92–1,16)
Инсульт	1471 / 1,8	1893 / 2,2	0,80 (0,65–0,97)	0,78 (0,64–0,96)

- rapy in various categories of patients// *BMJ*. 1994. Vol. 308. P. 81–106.
2. Avery L., Pearlman J., Pieramici J. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy // *Ophthalmology*. 2006. Vol. 113. P. 1695–1705.
 3. Avery L., Pieramici J., Rabena D. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2006. Vol. 113. P. 363–372.
 4. Bakri S.J., Snyder M.R., Reid J.M. et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin) // *Ophthalmology*. 2007. Vol. 114. P. 855–859.
 5. Bhisitkul R.B. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments// *Br. J. Ophthalmol.* 2006. Vol. 90. P. 1542–1547.
 6. Bhutto I.A., McLeod D.S., Hasegawa T. et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration // *Exp. Eye Res.* 2006. Vol. 82. № 1. P. 99–110.
 7. Boyer D.S., Chung C.Y., Tuomi L.A. Safety Overview of Ranibizumab in Patients With Wet AMD: ANCHOR, MARINA, PIER, and SAILOR Studies. Abstract PO247 presented at the AAO/SOE // Joint Annual Meeting. Atlanta, USA. 2008.
 8. Boyer D.S., Heier J.S., Brown D.M. et al. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration// *Ophthalmology*. 2009. Vol. 116. P. 1731–1739.
 9. Bressler N.M. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness// *JAMA*. 2004. Vol. 291. P. 1900–1901.
 10. Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration// *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 1432–1444.
 11. Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K. et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study// *Ophthalmology*. 2009. Vol. 116. P. 57–65.
 12. Cheng C.K., Peng P.H., Tien L.T. et al. Bevacizumab is not toxic to retinal ganglion cells after repeated intravitreal injection// *Retina*. 2009. Vol. 29. P. 306–312.
 13. Curtis L.H., Hammill B.G., Schulman K.A., Cousins S.W. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration// *Arch. Ophthalmol.* 2010. Vol. 128. № 10. P. 1273–1279.
 14. Das A., McGuire P.G. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog. Retin. Eye Res.* 2003. Vol. 22. P. 721–748.
 15. Dawson D.W., Volpert O.V., Gillis P. et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis// *Science*. 1999. Vol. 285. P. 245–248.
 16. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev.* 1997. Vol. 18. P. 4–25.
 17. Ferris III F.L., Fine S.L., Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy// *Arch. Ophthalmol.* 1984. Vol. 102. P. 1640–1642.
 18. Funk M., Karl D., Georgopoulos M. Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab // *Ophthalmology*. 2009. Vol. 116. № 12. P. 2393–2399.
 19. Galazios G., Papazoglou D., Tsikouras P., Kolios G. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pregnancy// *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2009. Vol. 22. P. 371–378.
 20. Gaudreault J., Fei D., Rusit J. et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. Vol. 46. P. 726–733.
 21. Genentech Inc. Avastin (bevacizumab): prescribing Information// Genentech Inc. San Francisco, California, USA. 2008.
 22. Haughney P.C., Lowe J., Kearns A., et al. Clinical pharmacokinetics of ranibizumab (Lucentis™) in subjects with AMD// *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. Vol. 46. P. 1383.
 23. Heiduschka P., Fietz H., Hofmeister S. et al. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007. Vol. 48. P. 2814–2823.
 24. Holz F.G., Meyer C., Eter N. Safety and efficacy of ranibizumab treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration: 12-month results of the SUSTAIN study// *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009. Vol. 50. P. 3095.
 25. Julien S., Heiduschka P., Hofmeister S. et al. Immunohistochemical localisation of intravitreally injected bevacizumab at the posterior pole of the primate eye: implication for the treatment of retinal vein occlusion // *Br. J. Ophthalmol.* 2008. Vol. 92. P. 1424–1428.
 26. Krohne T.U., Eter N., Holz F.G. et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in human // *Am. J. Ophthalmol.* 2008. Vol. 146. P. 508–512.
 27. Kvanta A., Algevers P.V., Berglin L., Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996. Vol. 37. P. 1929–1934.
 28. Lowe J., Araujo J., Yang J. et al. Ranibizumab inhibits multiple forms of biologically active vascular endothelial growth factor in vitro and in vivo // *Exp. Eye Res.* 2007. Vol. 85. P. 425–430.
 29. Maharaj A.S., D'Amore P.A. Roles for VEGF in the adult// *Microvasc. Res.* 2007. Vol. 74. P. 100–113.
 30. Matsuyama K., Ogata N., Matsuo M. et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab // *Br. J. Ophthalmol.* 2010. Vol. 94. № 9. P. 1215–1258.
 31. Mitchell P., Smith W., Attebo K., Wang J.J. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye study // *Ophthalmology*. 1995. Vol. 102. P. 1450–1460.
 32. Mordenti J., Cuthbertson R.A., Ferrara N. et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration// *Toxicol. Pathol.* 1999. Vol. 27. P. 536–544.
 33. Narukawa M., Yafune A., Takeuchi M. Observation of time-dependent adverse events and the influence of drop-out thereon in long-term safety studies—simulation study under the current practice of post-marketing safety evaluation in Japan // *J. Biopharm. Stat.* 2004. Vol. 14. P. 403–414.
 34. Novartis Pharma AG Lucentis (ranibizumab): summary of product characteristics// Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 2008.
 35. Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P. et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1 // *Am. J. Ophthalmol.* 2008. Vol. 145. P. 239–248.
 36. Resnikoff S., Pascolini D., Etya'ale D. et al. Global data on visual impairment in the year 2002 // *Bull World Health Organ.* 2004. Vol. 82. P. 844–851.
 37. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 1419–1431.
 38. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Schneider S. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 749–750.
 39. Royal College of Ophthalmologists. Ranibizumab: the clinician's guide to commencing, continuing and discontinuing treatment. 2008.
- Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>