

Ингибиторы ангиогенеза в терапии диабетического макулярного отека

**И.В. Воробьева, Д.А. Меркушенкова,
Л.Г. Эстрин¹, Н.И. Калинина², Д.П. Иванова²**

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития России,

¹ ГУЗ «Офтальмологическая клиническая больница ДЗ г. Москвы»,

² Факультет фундаментальной медицины МГУ им М.В. Ломоносова

Резюме

Авторы обсуждают лечение макулярного диабетического отека с помощью ингибиторов ангиогенеза (пегаптаниб, бевацизумаб, ранибизумаб).

Ключевые слова: диабетический отек макулы, ингибиторы ангиогенеза.

Abstract

Inhibitors of angiogenesis in the treatment of diabetic macular oedema. Literary review

**I.V. Vorob'eva, D.A. Merkusheva,
L.G. Estrin, N.I. Kalinina, D.P. Ivanova**

*GOU VPO Russian medical academy of postdiploma education of
Minzdravsootsrazvitiya of Russia
GUZ Ophthalmologic Hospital
Department of fundamental medicine of Moscow State
University named after Lomonosov M.V.*

Authors discuss treatment of diabetic retinopathy with inhibitors of angiogenesis (pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab).

Keywords: diabetic macular oedema, inhibitors of angiogenesis.

Диабетический макулярный отек (ДМО) является основной причиной снижения остроты зрения (ОЗ) у больных сахарным диабетом (СД). ДМО может развиваться на любой стадии диабетической ретинопатии и при отсутствии лечения у 25% больных приводит к выраженному снижению ОЗ в течение трех лет [1]. Единственным эффективным методом лечения ДМО до настоящего времени остается лазеркоагуляция сетчатки (ЛКС). Однако ЛКС позволяет лишь стабилизировать, но не улучшить ОЗ. Роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в патогенезе ДМО признана ключевой, а анти-VEGF препараты (ингибиторы ангиогенеза) активно применяют при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации (ВМД). В данном обзоре представлены основные результаты исследований эффективности лечения ДМО различными ингибиторами ангиогенеза.

У больных СД на фоне гипоксии сетчатки под действием провоспалительных цитокинов перициты сосудов сетчатки, клетки Мюллера, нейроны ганглионарного, внутреннего и наружного ядерных слоев сетчатки активно продуцируют VEGF [1–3]. VEGF вызывает увеличение фенестр между эндотелиальными клетками ретинальных сосудов, таким образом приводя к нарушению проницаемости внутреннего слоя гематоретинального барьера, накоплению жидкости и отеку сетчатки [11].

ЛКС в настоящее время является «золотым стандартом» лечения ДМО. По данным ETDRS, проведенная у больных с ДМО ЛКС позволяет на 50% снизить риск умеренной потери зрения, однако улучшение ОЗ при этом отмечается лишь в 3% случаев [10]. Таким образом, существует высокая потребность в эффективных в отношении повышения ОЗ методах лечения ДМО.

Ингибиторы ангиогенеза достаточно широко применяются при неоваскулярной форме ВМД. В последние го-

ды был проведен ряд исследований, в которых изучались возможности применения анти-VEGF препаратов (пегаптаниб, бевацизумаб, ранибизумаб) для лечения ДМО.

Первым из препаратов – ингибиторов ангиогенеза официально был разрешен к применению при влажной форме ВМД **пегаптаниб** (Макуген, Pfizer, США). Пегаптаниб является аптамером РНК из 28 нуклеотидов, обладает высокой специфичностью в отношении наиболее активной изоформы VEGFA (VEGF165) и неактивен в отношении VEGF121 [6].

Пегаптаниб был изучен в ходе многоцентрового рандомизированного плацебо контролируемого исследования (фазы II и III) Macugen Diabetic Retinopathy Study [6]. В фазе II исследования приняли участие 172 пациента с ДМО; была определена оптимальная для интравитреального введения доза 0,3 мг. В ходе III фазы изучали эффективность интравитреальных инъекций в дозе 0,3 мг в лечении ДМО. Были проанализированы данные 260 пациентов с ДМО, и по истечении года прибавка ОЗ на 2 строки по шкале ETDRS была отмечена у 36,8% пациентов, получавших пегаптаниб, по сравнению с 19,7% пациентов из группы плацебо. Во второй год исследования тенденция сохранилась. Нежелательные эффекты встречались нечасто и были одинаковы в обеих группах, кроме подъема внутриглазного давления, который чаще отмечался в основной группе.

Бевацизумаб (Авастин, Hoffmann–la Roche, Швейцария) является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, имеет молекулярный вес 149 кДа и блокирует все изоформы VEGF. С 2004 г. бевацизумаб разрешен для применения при колоректальном раке с метастазированием [4].

Применению бевацизумаба при ДМО посвящено достаточно много исследований [12,13,17]. Наиболее крупным из них стало рандомизированное многоцентровое ис-

следование, проведенное группой DRCR.net, включавшее 121 глаз 121 пациента с ДМО [9], в ходе которого сравнивали эффективность ЛКС (контрольная группа) с эффективностью интравитреального введения бевацизумаба в дозе 1,25 мг и 2,5 мг и комбинированного лечения (бевацизумаб с отсроченной фокальной ЛКС).

Через 12 нед. от начала исследования ОЗ повысилась более чем на 1 строку по шкале ETDRS, а толщина сетчатки уменьшилась во всех группах, где вводили бевацизумаб, независимо от дозы. В большинстве случаев через 3 нед. после инъекции уменьшение толщины сетчатки оставалось или она начинала нарастать. Комбинированное лечение не дало каких-либо преимуществ перед монотерапией бевацизумабом. Среди системных побочных явлений были отмечены 2 случая острого инфаркта миокарда и 1 случай эндофтальмита (на 185 инъекций) [9].

Ранибизумаб (Луцентис, Novartis Pharma, Швейцария) является человеческим моноклональным фрагментом антител к VEGF-A с молекулярным весом 48 кДа, экспрессируется рекомбинантным штаммом *E. coli* и блокирует все изоформы VEGF-A. Ранибизумаб официально разрешен во всем мире и в России для интравитреального введения, в том числе при ДМО.

Применению ранибизумаба при ДМО посвящен ряд крупных исследований: READ-2 [16], RESOLVE [14], RESTORE [15], исследования группы DRCR.net [8]. Наиболее крупными исследованиями стали RESOLVE и RESTORE.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании фазы III RESTORE длительностью 12 мес. приняли участие 345 больных. В трех группах: интравитреальное введение ранибизумаба (0,5 мг) + плацебо–ЛКС, интравитреальное введение ранибизумаба (0,5 мг) + ЛКС, ЛКС + введение плацебо в течение 12 мес. оценивали изменение ОЗ и толщины сетчатки по данным ОКТ [15].

По истечении 12 мес. исследования прибавка ОЗ более 10 знаков по ETDRS составила в группе ранибизумаба 37,4%, ранибизумаба + ЛКС – 43,2%, ЛКС – 15,5%. Центральная толщина сетчатки уменьшилась в группе ранибизумаба в среднем на 118 мкм, в группе ранибизумаба + ЛКС – на 128 мкм, в группе ЛКС – на 61,3 мкм.

Ни в одной группе серьезных местных побочных эффектов выявлено не было. Среди системных побочных эффектов, предположительно связанных с собственно ранибизумабом или с процедурой его введения, были отмечены: кишечная непроходимость (0,9%), гипогликемия (0,9%), эмболия легочной артерии (1,7%), диспноэ (0,9%), артериальный тромбоз конечностей (0,9%), окклюзия коронарной артерии (0,8%).

В настоящее время проходит клинические испытания препарат афлиберцепт (VEGF Trap-Eye) – «ловушка» для VEGF, связывающий все изоформы VEGF [18]. Также исследуется эффективность бевасирабиба, блокирующего синтез VEGF через инактивацию его мРНК [7].

Таким образом, препараты – ингибиторы ангиогенеза воздействуют на основное звено патогенеза ДМО, а их эффективность подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. Анти-VEGF терапия наиболее эффективна в сочетании с ЛКС. В настоящий момент только ранибизумаб официально зарегистрирован для применения при ДМО в России и в мире.

Литература

1. Ермакова Н.А., Сыроедова О.Н., Анциферов М.Б., Балацкая Н.В., Краснова Л.Б. Роль фактора роста эндотелия сосудов в развитии диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 1-го типа // Вестник офтальмологии. 2008. № 1. С. 25–28.

- Нероев В.В., Сарыгина О.И., Левкина О.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. 2009. № 2. С. 58–60.
- Сыроедова О.Н. Факторы риска развития диабетической ретинопатии: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. С. 178.
- Щадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Использование анти-VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека // Офтальмологические ведомости. 2011. IV. № 1. С. 83–92.
- Aiello LP Diabetic Retinopathy – Over Third of Diabetic Patients Don't Follow Vision Care Guidelines, Health & Medicine Week // Diabetes Care. 1998. Vol. 21 [1]. P. 143–156.
- Cunningham E.T. Jr., Adamis A.P., Altaweel A.P. et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema // Ophthalmology. 2005. Vol. 122. N. 10. P. 1747–1757.
- Dejneka N.S., Wan S., Bond O.S., Kornbrust D.J., Reich S.J. Ocular biodistribution of bevasiranib following a single intravitreal injection to rabbit eyes // Mol Vis. 2008. Vol. 14. P. 997–1005.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Googe J., Brucker A.J., Bressler N.M., Qin H., Aiello L.P., Antoszyk A., Beck R.W., Bressler S.B., Ferris F.L. 3rd, Glassman A.R., Marcus D., Stockdale C.R. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation // Retina. 2011. Jun. Vol. 31(6). P. 1009–1027.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott I.U., Edwards A.R., Beck R.W., Bressler N.M., Chan C.K., Elman M.J., Friedman S.M., Greven C.M., Maturi R.K., Pieramici D.J., Shami M., Singerman L.J., Stockdale C.R. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema // Ophthalmology. 2007. Vol. 114 (10). P. 1860–1867.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report number 1 // Arch Ophthalmol. 1985. Vol. 103. N. 12. P. 1796–1806.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. 2004. Aug 25. Vol. 4. P. 581–611.
- Goyal S., Lavalley M., Subramanian M.L. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011 Jan. Vol. 249 (1). P. 15–27.
- Haritoglou C., Kook D., Neubauer A., Wolf A., Priglinger S., Strauss R., Gandorfer A., Ulbig M., Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema // Retina. 2006. Vol. 26 (9). P. 999–1005.
- Massin P., Bandello F., Garweg J.G., Hansen L.L., Harding S.P., Larsen M., Mitchell P., Sharp D., Wolf-Schnurrbusch U.E., Gekkieva M., Weichselberger A., Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study // Diabetes Care. 2010 Nov. Vol. 33 (11). P. 2399–2405.
- Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U., Lang G.E., Massin P., Schlingemann R.O., Sutter F., Simader C., Burian G., Gerstner O., Weichselberger A. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema // Ophthalmology. 2011 Apr. Vol. 118 (4). P. 615–625.
- Nguyen Q.D., Shah S.M., Khawaja A.A., Channa R., Hatef E., Do D.V., Boyer D., Heier J.S., Abraham P., Thach A.B., Lit E.S., Foster B.S., Kruger E., Dugel P., Chang T., Das A., Ciulla T.A., Pollack J.S., Lim J.I., Elliott D., Campochiaro P.A. READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study // Ophthalmology. 2010. Vol. 117 (11). P. 2146–2151.
- Roh M.I., Byeon S.H., Kwon O.W. Repeated intravitreal injection of bevacizumab for clinically significant diabetic macular edema // Retina. 2008. Vol. 28 (9). P. 1314–1318.
- Stewart M.W. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology // Mayo Clin Proc. 2012 Jan. Vol. 87 (1). P. 77–88.