

АНТИ-VEGF ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Чехонин Е.С.*

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2022_17_4_S1_54

Резюме. Цель: рассмотреть актуальность и новые направления применения анти-VEGF лекарственных препаратов в лечении диабетической ретинопатии.

Материалы и методы: Обзор литературы проведен с использованием поисковых систем PubMed, Cochrane Library, выполнен анализ источников литературы по заданной теме, опубликованных по 2022 год.

Резюме. Проанализированы данные клинических исследований, посвященных применению анти-VEGF лекарственных препаратов в лечении диабетической ретинопатии в различных стадиях с наличием диабетического макулярного отека или без него. Определены основные дальнейшие перспективные направления в области терапии диабетической ретинопатии анти-VEGF препаратами.

Ключевые слова: анти-VEGF, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отёк.

Более глубокое понимание сложной патофизиологии диабетической ретинопатии (ДР) позволило идентифицировать фактор роста новообразованных сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) как ключевой медиатор прогрессирования заболевания [1]. Разработка лекарств, нацеленных на депрессию VEGF, произвела революцию в подходе к лечению диабетического макулярного отека (ДМО), что играет все более важную роль в лечении ДР. Анти-VEGF препараты признаны безопасными и эффективными в ходе многочисленных клинических испытаний [2; 3]. Однако, несмотря на их эффективность, у части пациентов наблюдается недостаточный ответ на терапию.

Серийная монотерапия интравитреальными инъекциями анти-VEGF препаратами стала стандартом лечения [4]. В отличие от клинических испытаний, реальные данные продемонстрировали, что значительная часть пациентов в клинической практике недостаточно лечится анти-VEGF препаратами и, соответственно, имеет более низкую максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) [5].

Первым анти-VEGF препаратом для лечения ДМО был пегаптаниб, который избирательно связывает VEGF-A165 изоформу и обладает эффективностью при лечении ДМО и пролиферативной стадии ДР (ПДР). Использование пегаптаниба при ДР не имеет широкого распространения из-за доступности альтернативных и более эффективных анти-VEGF препаратов.

Ранибизумаб представляет собой фрагменты моноклональных антител, которые избирательно связываются с изоформами эндотелиального фактора роста сосудов VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165). В нем отсутствует IgG Fc сегмент, и, следовательно, он имеет низкую молекулярную массу.

АНТИ-VEGF FOR DIABETIC RETINOPATHY: NEW PERSPECTIVES

Chekhonin E.S.*

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Objective: to consider the relevance and new directions for the use of anti-VEGF drugs in the treatment of diabetic retinopathy

Methods: Literature review was carried out using PubMed, Cochrane Library search engines, an analysis of literature sources on a given topic published up to 2022 was performed.

Abstract. Data is analyzed from recent studies designed to evaluate the use of anti-VEGF drugs in diabetic retinopathy with various conditions and with or without macular edema diabetes. Certain major promising directions are being invested in the field of anti-VEGF therapy.

Keywords: Anti-VEGF, diabetic retinopathy, diabetic macular edema.

Афлиберцепт представляет собой гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF частей внеклеточных доменов рецептора VEGF-1 (VEGF receptor — VEGFR) и VEGFR-2. Они соединены с Fc доменом человеческого IgG1, и молекула действует как рецептор-ловушка, связывая все изоформы VEGF-A, VEGF-B, а также плацентарный фактор роста. Афлиберцепт может также связывать галектин-1 — белок, который физиологически экспрессируется в сетчатке, но активнее ПДР. Он обладает ангиогенным действием, и уровни этого белка повышаются в глазах при ПДР без корреляции с уровнями VEGF-A.

Новым лекарством в лечении ДМО на территории Российской Федерации стал бролуцизумаб. Бролуцизумаб — фрагмент моноклонального антитела, обладающий низким молекулярным весом, лучшей пенетрацией в ткани, более высокой молярной концентрацией и низкой системной экспозицией [6; 7].

KITE & KESTREL — двухлетние рандомизированные двойные слепые многоцентровые исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности бролуцизумаба по сравнению с афлиберцептом у взрослых пациентов с нарушениями зрения вследствие ДМО.

Исследование KESTREL — это второе ключевое исследование фазы III бролуцизумаба при ДМО.

Показал положительные результаты в III фазе исследования KESTREL, посвященного оценке эффективности и безопасности препарата в дозе 3 мг и 6 мг при ДМО. Бролуцизумаб 6 мг достиг первичной конечной точки non-inferiority по сравнению с афлиберцептом 2 мг по изменению МКОЗ к 52 неделе (1 год). Исследование достигло вторичной конечной точки в отношении к non-inferiority среднему изменению МКОЗ у бролуцизумаба 6 мг в сравнение с афлиберцептом 2 мг за период с 40 по

* e-mail: dr.chekhonin@gmail.com

52 неделю. Более того, за тот же период наблюдалось значимое снижение толщины центрального подполя от исходных значений.

Результаты по безопасности, полученные в этом исследовании, также поддерживают благоприятный профиль безопасности бролуцизумаба. Более чем половина пациентов, получавших бролуцизумаб 6 мг, получали инъекции с интервалом 1 раз в 3 месяца после загрузочных инъекций.

Переход с анти-VEGF на глюкокортикоиды

Неполноценный ответ на терапию представляет собой клиническую проблему, поэтому было предложено несколько стратегий для ведения таких пациентов, включая переход на кортикостероидные препараты, увеличение дозы анти-VEGF препаратов, комбинированную терапию и переключение между ними [8].

Результаты наблюдения [9] в течение 12 месяцев пациентов, не реагирующих на анти-VEGF во время фазы загрузки, перешедших в раннем периоде на имплантат с глюкокортикоидом, показали более лучшие функциональные и анатомические результаты по сравнению с теми, кто продолжал использовать только анти-VEGF-агенты.

Наблюдение этого же исследования [10] в течение двух лет сообщает о тех же результатах.

Функциональные и анатомические преимущества, наблюдаемые в глазах, переведенных на глюкокортикоид в раннем периоде на 12-м месяце, сохранялись в течение второго года, что подтверждает результаты предыдущих исследований [11–13].

В глазах, получавших только анти-VEGF терапию, не наблюдалось значительного улучшения зрения или уменьшения их центральной субфовеальной толщины через 12 или 24 месяцев по сравнению с исходным уровнем. Однако эти глаза демонстрировали стабильную остроту зрения, что подтверждает результаты Протокола I DRCR.net (The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) [14].

Данные авторов показали, что при отсутствии положительной реакции на проводимую терапию через 3 месяца у пациентов через 12 месяцев (72%) по-прежнему отсутствовала положительная динамика при продолжении терапии только анти-VEGF. В связи с этим, было поставлено под сомнение продолжение терапии в глазах, которые не реагируют на лечение. Однако значительная часть (24%) глаз, не реагирующих на 12-й месяц, фактически увеличила остроту зрения более чем на одну строку при дальнейшем лечении анти-VEGF препаратами.

Анти-VEGF при диабетической ретинопатии: не только ПДР и ДМО?

Текущие исследования DRCR.net будут посвящены изучению того, эффективна ли анти-VEGF терапия для предотвращения угрожающих зрению осложнений в глазах с тяжелой непролиферативной диабетической ретинопатией (НПДР) [15].

PANORAMA — исследование, целью которого является оценка ингибирования VEGF с интравитреальными инъекциями афлиберцепта в глазах с тяжелой НПДР без диабетического макулярного отека [16].

В этом исследовании значительно больше глаз с НПДР от умеренной до тяжелой степени тяжести, получавших афлиберцепт, показали двухступенчатое или большее улучшение уровня по шкале DRSS (diabetic retinopathy severity scale) через 24, 52 и 100 недель. У значительно меньшего числа глаз, получавших афлиберцепт, по сравнению с имитацией введения ингибитора ангиогенеза, развились угрожающие потерей зрения осложнения и ДМО. Результаты по шкале DRSS между 1 и 2 годами подчеркивают необходимость постоянной депрессии VEGF и приверженности лечению.

Другим схожим исследованием является Protocol W DRCR.net с той же целью, что у исследования PANORAMA [17].

Протокол W не показал улучшения остроты зрения при ранней интравитреальной инъекции афлиберцепта при умеренной и тяжелой НПДР по сравнению с проведением наблюдения в сочетании с интравитреальными введениями афлиберцепта в случаях прогрессирования до ПДР или вызывающего ухудшение зрения ДМО.

Клинические исследования диабетической ретинопатии Protocol W и PANORAMA продемонстрировали значительно более низкую вероятность развития ДМО, вовлекающего центральную область, или ПДР через 2 года при интравитреальном введении афлиберцепта по сравнению с симуляцией в глазах с умеренной (Протокол W) или умеренно тяжелой (PANORAMA) НПДР. Однако показатели остроты зрения не отличались. Также исследования показали, что улучшение по шкале DRSS не связано с реперфузией сетчатки.

Хотя интравитреальные инъекции афлиберцепта снижают риск осложнений в глазах с НПДР умеренной и тяжелой степени, отсутствие улучшения остроты зрения подтверждает необходимость четырехлетних результатов [18]. Соотношение затрат и выгод также является проблемой.

Заключение

Таким образом, анти-VEGF терапия не теряет актуальности в лечении диабетической ретинопатии независимо от её стадии и наличия макулярного отека. Результаты долгосрочных исследований определяют дальнейшие перспективы и целесообразность их использования и при непролиферативной стадии диабетической ретинопатии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Антиангиогенная терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Файзрахманов Р.Р., Воропаев В.Ю., Суханова А.В., Шаталова Е.О. Вестник офтальмологии. 2021. Т. 137. № 1. С. 83-93.

- [Antiangiogenaja terapija neovaskularnoj vozrastnoj makuljarnoj degeneracii. Fajzrahmanov R.R., Voropaev V.Ju., Suhanova A.V., et. al. Vestnik oftal'mologii. 2021. T. 137. № 1. S. 83-93. (In Russ..)]
2. Современные аспекты терапии субмакулярных кровоизлияний на фоне макулярной дегенерации. Файзрахманов Р.Р., Босов Э.Д., Шишкин М.М., Ворopaев В.Ю., Суханова А.В., Чехонин Е.С., Мионов А.В. Вестник офтальмологии. 2022. Т. 138. № 2. С. 87-93. [Sovremennye aspekty terapii submakuljarnyh krovoizlijanij na fone makuljarnoj degeneracii. Fajzrahmanov R.R., Bosov Je.D., Shishkin M.M., et. al., Vestnik oftal'mologii. 2022. T. 138. № 2. S. 87-93. (In Russ..)]
 3. Морфофункциональная результативность оперативного лечения субретинальных геморрагий. Босов Э.Д., Файзрахманов Р.Р., Карпов Г.О., Калинин М.Е., Мионов А.В. Современные технологии в офтальмологии. 2022. № 1 (41). С. 23-27. [Morfofunkcional'naja rezul'tativnost' operativnogo lechenija subretinal'nyh gemorragij. Bosov Je.D., Fajzrahmanov R.R., Karpov G.O., Kalinin M.E., et. al., Sovremennye tehnologii v oftal'mologii. 2022. № 1 (41). S. 23-27. (In Russ..)]
 4. Анти-VEGF при диабетической ретинопатии. Чехонин Е.С., Файзрахманов Р.Р., Суханова А.В., Босов Э.Д. Вестник офтальмологии. 2021. Т. 137. № 4. С. 136-142. [Anti-VEGF pri diabeticheskoj retinopatii. Chehonin E.S., Fajzrahmanov R.R., Suhanova A.V., et. al. Vestnik oftal'mologii. 2021. T. 137. № 4. S. 136-142. (In Russ..)]
 5. Анализ показателей сетчатки после малоинвазивной хирургии субмакулярных кровоизлияний. Босов Э.Д., Файзрахманов Р.Р., Карпов Г.О., Калинин М.Е. Российский общенациональный офтальмологический форум. 2022. Т. 1. С. 116-119. [Analiz pokazatelej setchatki posle maloinvazivnoj hirurgii submakuljarnyh krovoizlijanij. Bosov Je.D., Fajzrahmanov R.R., Karpov G.O., et. al., Rossijskij obshhenacional'nyj oftal'mologicheskij forum. 2022. T. 1. S. 116-119. (In Russ..)]
 6. Polonelli L, et al. Antibody Complementarity-Determining Regions (CDRs) Can Display Differential Antimicrobial, Antiviral and Antitumor Activities. PLoS One. 2008; 3:e2371. doi:10.1371/journal.pone.0002371
 7. Gabrielli E, et al. Antibody Complementarity-Determining Regions (CDRs): A Bridge between Adaptive and Innate Immunity. PLoS One. 2009; 4: e8187. doi:10.1371/journal.pone.0008187
 8. Bahrami B, Zhu M, Hong T, et al. Diabetic macular oedema: pathophysiology, management challenges and treatment resistance. Diabetologia. 2016;59:1594-1608
 9. Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, Lains I, Santos AR, Lupidi M et al (2018) Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. Acta Diabetol 55(8):789-796
 10. Busch, C., Fraser-Bell, S., Iglicki, M. et al. Real-world outcomes of non-responding diabetic macular edema treated with continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant: 2-year results. Acta Diabetol 56, 1341-1350 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01416-4>
 11. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ et al (2014) Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology 121(10):1904-1914
 12. Iglicki M, Busch C, Zur D, Okada M, Mariussi M, Chhablani JK, et al. (2018) Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naive compared with refractory eyes: The International Retina Group real-life 24-month multicenter study. The IRGREL-DEX study. Retina 39(1), pp. 44-51. <https://doi.org/10.1097/AE.0000000000002196>
 13. Malcles A, Dot C, Voirin N, Agard E, Vie AL, Bellocq D et al (2017) Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the reldex study. Retina. 37(4):753-760
 14. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, Kiss S, Loewenstein A, Augustin AJ et al (2016) Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of protocol I Data. Am J Ophthalmol 172:72-79
 15. Sun JK, Jampol LM. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) and Its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy. Ophthalmic Res. 2019;62(4):225-230. doi: 10.1159/000502779. Epub 2019 Sep 25.
 16. Brown DM, Wyckoff CC, Boyer D, Heier JS, Clark WL, Emanuelli A, Higgins PM, Singer M, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Berliner AJ, Chu K, Reed K, Cheng Y, Vittit R. Evaluation of Intravitreal Aflibercept for the Treatment of Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Results From the PANORAMA Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2021 Sep 1;139(9): 946-955. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.2809.
 17. Maturi RK, Glassman AR, Josic K, Antoszyk AN, Blodi BA, Jampol LM, Marcus DM, Martin DF, Melia M, Salehi-Had H, Stockdale CR, Punjabi OS, Sun JK; DRCR Retina Network. Effect of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor vs Sham Treatment for Prevention of Vision-Threatening Complications of Diabetic Retinopathy: The Protocol W Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2021 Jul 1;139(7):701-712. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.0606.
 18. Nanegrungsunk O, Bressler NM. Prevention of vision-threatening complications in diabetic retinopathy: two perspectives based on results from the DRCR Retina Network Protocol W and the Regeneron-sponsored PANORAMA. Curr Opin Ophthalmol. 2021 Nov 1;32(6):590-598. doi: 10.1097/ICU.0000000000000799.