



# Антиангиогенные препараты в лечении диабетического макулярного отека

Р.Н. Амиркулиева, И.А. Лоскутов, д.м.н.

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

Для цитирования: Амиркулиева Р.Н., Лоскутов И.А. Антиангиогенные препараты в лечении диабетического макулярного отека. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (46): 38–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-46-38-41

*В статье представлены характеристики первого антиангиогенного препарата, зарегистрированного для лечения диабетического макулярного отека, ранибизумаба, а также нового препарата пролонгированного действия бролуцизумаба.*

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

## Введение

В мире ежегодно увеличивается количество пациентов с сахарным диабетом (СД). По прогнозам, к 2035 г. этот показатель достигнет 592 млн [1].

Диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отек (ДМО) являются серьезными осложнениями, приводящими к потере зрения у пациентов с СД [2]. ДМО может развиваться на любой стадии ДР. Данная патология приводит к инвалидизации трудоспособного населения и считается одной из актуальных проблем современного здравоохранения в связи с увеличением экономических затрат на лечение и реабилитацию пациентов. Кроме того, в настоящее время особое значение в офтальмологии приобретает скрининг ДР и ДМО для правильного выбора тактики ведения пациентов с СД.

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, который вырабатывается на ранней стадии ДР. Гипоксия и гипергликемия вызывают повышенный синтез VEGF и его рецепторов, а гиперпродукция VEGF в свою очередь способствует повышению проницаемости ретинальных сосудов, развитию отека макулы и неоваскуляризации. Определение роли VEGF в патогенезе ДР и ДМО положило начало исследованиям взаимодействия про- и антиангиогенных факторов роста, провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, хемокинов и протеаз [3]. В результате изучения фактора VEGF были разработаны ингибиторы ангиогенеза (антиангиогенные препараты, или анти-VEGF-препараты). Именно с этими препаратами

связан прорыв в лечении пациентов с ДМО. Тем не менее, несмотря на доказанную эффективность антиангиогенных препаратов в современной офтальмологии, поиск новых лекарственных средств в целях снижения количества инъекций и нагрузки на пациентов и врача продолжается. В клинических исследованиях новые анти-VEGF-препараты демонстрируют безопасность и эффективность. Между тем, если в исследованиях применение данных препаратов ассоциируется с сохранением или улучшением остроты зрения практически в 90% случаев, в реальной клинической практике таких результатов не наблюдается [4]. Офтальмологи часто сталкиваются с тем, что пациенты нарушают межинъекционные интервалы из-за обострения других сопутствующих заболеваний, не всем пациентам подходят новые препараты. Подход к выбору терапии у каждого пациента с СД должен быть сугубо индивидуален. Клиницистам не следует забывать и об уже рекомендовавших себя известных препаратах.

Рассмотрим характеристики первого антиангиогенного препарата, зарегистрированного для лечения ДМО, ранибизумаба, а также нового препарата пролонгированного действия бролуцизумаба.

## Ранибизумаб

Ранибизумб – антиангиогенный препарат, специально созданный для применения в офтальмологии. В 2006 г. препарат был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов



и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (ВМД), в 2010 г. – для лечения макулярного отека после окклюзии центральной вены сетчатки и ее ветвей, а в 2012 г. – для лечения ДМО. Ранибизумаб стал первым препаратом для внутриглазного введения при ДМО. В 2015 г. была получена дополнительная лицензия FDA на лечение ДР у пациентов с ДМО, которая в 2017 г. распространилась на всех пациентов с ДР, включая пациентов без ДМО. С 2019 г. действует лицензия на применение ранибизумаба при ретинопатии недоношенных [2].

Ранибизумаб представляет собой фрагмент гуманизованного антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов А (VEGF-A), избирательно связывающийся с VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165) и предотвращающий его взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGFR1 и VEGFR2), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации эндотелиальных клеток [5]. При снижении остроты зрения (ОЗ) на фоне ДМО рекомендуемая доза ранибизумаба у взрослых составляет 0,5 мг, что соответствует 0,05 мл раствора, в виде интравитреальной инъекции. Между введениями препарата в один глаз следует соблюдать интервал не менее четырех недель. Для достижения стабилизации заболевания изначально могут потребоваться три и более последовательные ежемесячные инъекции препарата. После достижения стабилизации заболевания временной интервал между инъекциями устанавливает врач в зависимости от активности заболевания, оцениваемой исходя из максимально корригируемой остроты зрения и/или анатомических параметров. Существует два режима введения препарата – лечение и продление (treat and extend, T&E) и лечение по мере необходимости (pro re nata, PRN). При использовании режима T&E по достижении максимальной ОЗ и/или в отсутствие признаков активности заболевания возможно поэтапное увеличение интервалов между интравитреальными инъекциями. При ДМО каждый последующий интервал между инъекциями увеличивают не более чем на один месяц [5].

Эффективность ранибизумаба при ДМО доказана в ряде рандомизированных многоцентровых исследований, выполненных по стандартам GCP, а также подтверждена многолетним опытом применения препарата в реальных клинических условиях [6].

В исследованиях READ-2 и RESTORE показаны преимущества терапии ранибизумабом и ее комбинации с лазерной коагуляцией сетчатки (ЛКС) перед традиционным лазерным методом лечения.

В исследовании READ-2 (Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes) участвовали 126 больных ДМО, которые были разделены на три группы. Пациенты первой группы получали 0,5 мг ранибизумаба в начале исследования и через один, три и пять месяцев. Больным второй группы выполнялась фокальная

ЛКС в начале исследования и (по показаниям) через три месяца. В третьей группе использовали комбинацию 0,5 мг ранибизумаба и фокальной ЛКС.

Лучшие результаты (улучшение ОЗ и уменьшение толщины сетчатки) через шесть и 24 месяца от начала лечения получены в группе ранибизумаба [7].

Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы RESTORE (Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema) было посвящено оценке эффективности и безопасности ранибизумаба у пациентов с нарушениями зрения, вызванными ДМО. 345 пациентов с СД 1-го и 2-го типов были разделены на три группы:

- 1) ранибизумаб 0,5 мг в комбинации с имитацией лазерной коагуляции;
- 2) ранибизумаб в комбинации с лазерной коагуляцией;
- 3) имитация инъекции в комбинации с лазерной коагуляцией.

К концу исследования в группах ранибизумаба наблюдалось повышение ОЗ (первая группа +6,1 буквы, вторая +5,9 буквы). В группе ЛКС ОЗ значительно не изменилась (+0,8 буквы). На фоне применения ранибизумаба уменьшение толщины сетчатки в макулярной зоне было более выраженным [8].

В рандомизированном контролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании II фазы RESOLVE (Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema) через 12 месяцев оценивали безопасность и эффективность ранибизумаба как средства лечения ДМО у 151 пациента с ДМО. Участников исследования разделили на три группы:

- 1) введение ранибизумаба в начальной дозе 0,3 мг;
- 2) введение ранибизумаба в начальной дозе 0,5 мг;
- 3) имитация интравитреальных инъекций (плацебо).

Протокол исследования предусматривал три ежемесячных введения ранибизумаба в начальной дозе 0,3 или 0,5 мг или имитацию интравитреальных инъекций. Улучшение ОЗ на фоне введения препарата отмечалось через месяц после первой инъекции, эффект усиливался при продолжении терапии. Через 12 месяцев лечения в группе ранибизумаба ОЗ улучшилась в среднем на 10,3 буквы. В группе плацебо наблюдалось ухудшение показателя (-1,4 буквы). Толщина сетчатки уменьшилась в среднем на 194 мкм на фоне активного лечения и на 48 мкм при имитации инъекций препарата [9].

Самое крупное исследование, подтвердившее эффективность ранибизумаба, – DRRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research network). В 2010 г. были опубликованы результаты этого ключевого проекта. DRRCR.net – многоцентровое исследование, в котором участвовал 691 пациент (854 глаза). Больных разделили на четыре группы:

- 1) плацебо-инъекции + срочная ЛКС (через 3–10 дней после инъекции);
- 2) ранибизумаб 0,5 мг + срочная ЛКС;
- 3) ранибизумаб 0,5 мг + ЛКС, отсроченная на 24 или более недель;
- 4) триамцинолон 4 мг + срочная ЛКС.



Инъекции ранибизумаба проводили ежемесячно, триамцинолон вводили один раз в 16 недель. Через год лучшие результаты по изменению ОЗ продемонстрировали больные, получавшие ранибизумаб (+9 букв), по сравнению с пациентами, которым назначались плацебо-инъекции и срочная ЛКС (+3 буквы). Достоверных различий в приросте ОЗ при использовании триамцинолона и ЛКС не отмечалось. К концу второго года наблюдения положительная динамика ОЗ сохранялась в группах ранибизумаба (+7 букв при сочетании с немедленной ЛКС, +10 букв при сочетании с отсроченной ЛКС) [3].

Безопасность ранибизумаба подтверждена многолетним опытом его использования. Большинство нежелательных реакций, возникающих на фоне применения ранибизумаба, связаны именно с проведением процедуры интравитреальной инъекции, а не с действием препарата. К нежелательным реакциям относятся боль в глазу, повышение внутриглазного давления, покраснение глаза, конъюнктивальное кровоизлияние, синдром сухого глаза, блефарит, ретиальное кровоизлияние, воспаление и помутнение стекловидного тела, отслойка стекловидного тела. Более серьезными, но не часто встречающимися осложнениями являются отслойка сетчатки, эндофтальмит, ятрогенная травматическая катаракта [5].

### Сравнительные характеристики ранибизумаба и бролуцизумаба

Характеристика	Ранибизумаб	Бролуцизумаб
Торговое название	Луцентис	Визью
Молекулярный вес	48 кДа	26 кДа
Строение, специфичность связывания	Антигенсвязывающий фрагмент рекомбинантного гуманизированного антитела к VEGF-A. Связывает изоформы VEGF-A, VEGF110, VEGF121, VEGF165	Одноцепочечный Fv (scFv) фрагмент гуманизированного моноклонального антитела. С высокой аффинностью связывается с различными изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF110, VEGF121 и VEGF165), тем самым препятствуя связыванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2
Показания к применению	нВМД, ДМО, ПДР, ОВС, мХНВ, ХНВ, РН	нВМД и ДМО у взрослых пациентов старше 18 лет
Доза/режим лечения при ДМО	0,5 мг (0,05 мл) три загрузочные дозы, далее либо режим T&E, либо PRN	6 мг (0,05 мл раствора); первые пять загрузочных доз вводят в виде интравитреальной инъекции с интервалом шесть недель, далее восемь или 12 недель (в зависимости от активности заболевания)
Исследования при лечении ДМО	RESOLVE, RESTORE, RISE, RIDE, READ-2, DRCR.net	KITE и KESTREL

Примечание. нВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация. ДМО – дегенеративный макулярный отек. ПДР – пролиферативная диабетическая ретинопатия. ОВС – окклюзия вен сетчатки. мХНВ – миопическая хориоидальная неоваскуляризация. РН – ретинопатия недоношенных.

Следует отметить, что в большинстве первоначальных клинических испытаний терапии ДМО анти-VEGF-агентом использовали ранибизумаб, специально разработанный для интравитреального применения. Бевацизумаб не был одобрен FDA для интравитреального применения.

### Бролуцизумаб

В 2019 г. FDA одобрило к применению препарат бролуцизумаб. Бролуцизумаб – одноцепочечный Fv (scFv) фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, который с высокой аффинностью связывается с различными изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF110, VEGF121 и VEGF165), препятствуя связыванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2. Бролуцизумаб подавляет связывание VEGF-A, тем самым угнетает пролиферацию эндотелиальных клеток, уменьшая патологическую неоваскуляризацию и проницаемость сосудов [10]. Бролуцизумаб – один из современных антиангиогенных препаратов, применяемых в офтальмологии. Преимуществом бролуцизумаба является низкая молекулярная масса (26 кДа) по сравнению с другими анти-VEGF-молекулами, что позволяет в одной дозе вводить большее количество препарата. Следовательно, его продолжительность действия и пенетрация в ткани выше [11].

KITE и KESTREL – рандомизированные двухлетние многоцентровые двойные слепые исследования III фазы по оценке безопасности и эффективности бролуцизумаба при ДМО. В ходе данных исследований бролуцизумаб показал положительные результаты [12]. В обоих исследованиях после введения первых пяти доз каждые шесть недель (загрузочная доза) пациентов переводили на лечение с введением препарата каждые 12 или восемь недель (в зависимости от активности заболевания). Эффективность бролуцизумаба не уступала таковой препарата сравнения афлиберцепта 2 мг [13].

Говоря о безопасности бролуцизумаба, следует подчеркнуть, что его применение ассоциируется с такой нежелательной реакцией, как конъюнктивальное кровоизлияние. К самым серьезным осложнениям относятся эндофтальмит, васкулит сетчатки и/или окклюзия сосудов сетчатки. Осложнения отмечаются у пациентов с антителами, появившимися на фоне лечения. Данные иммуноопосредованные явления могут развиваться как после первой интравитреальной инъекции, так и в любой момент лечения, чаще в его начале. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в случае резкого снижения зрения им следует незамедлительно обратиться к врачу-офтальмологу [10].

В 2022 г. для бролуцизумаба было зарегистрировано новое показание к применению: лечение снижения зрения, связанного с ДМО. В 2023 г. бролуцизумаб был внесен в новые клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» [14].

Сравнительные характеристики ранибизумаба и бролуцизумаба представлены в таблице.



## Заключение

В отечественной практике используют различные антиангиогенные препараты для лечения пациентов с ДМО. Однако в современной офтальмологии продолжается поиск новых лекарственных средств, использование которых ассоциируется с меньшим количеством инъекций, а следовательно, меньшей нагрузкой на пациента и систему здравоохранения. Выбор конкретного препарата у пациентов с ДМО должен быть сугубо индивидуальным и учитывать особенности анамнеза, течения СД, а также наличие другой соматической патологии. Несмотря

на успех новых препаратов, продемонстрированный в клинических испытаниях, требуется время, чтобы оценить их эффективность в реальной клинической практике. Офтальмологам при выборе тактики ведения пациентов не стоит забывать об уже известных препаратах, безопасность которых подтверждена многолетним опытом их применения. 📌

*Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.  
Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература

1. Das A., McGuire P.G., Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology*. 2015; 122 (7): 1375–1394.
2. Diabetic macular edema. S. Saxena, G. Cheung, T.Y.Y. Lai, S.R. Sadda. Ed. 2022 // doi.org/10.1007/978-981-19-7307-9.
3. Лоскутов И.А., Хомякова Е.Н. Диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек – как достичь регресса. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023.
4. Юсеф Н.Ю., Будзинская М.В. Базовые принципы антиангиогенной терапии заболеваний глазного дна. Учебное пособие. Казань: Логос-Пресс, 2023.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис // www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/product-info/2021-04-02\_Lucentis\_NPI%20v1-full.pdf.
6. Ruiz M.C., Ubiarco L.V. Cost-effectiveness of ranibizumab on patients with diffuse diabetic macular edema within the public Mexican health care system. *Value Health*. 2015; 17 (7): A607.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema (rapid review of TA237) // guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/41.
8. Haig J., Barbeau M., Ferreira A. Cost-effectiveness of ranibizumab in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema. *J. Med. Econ*. 2016; 19 (7): 663–671.
9. Massin P., Bandello F., Garweg J.G., et al. 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; 33 (11): 2399–2405.
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Визкью // www.novartis.com/ru-ru/sites/novartis\_ru/files/2022-04-29-visiqq-npIv0-full.pdf.
11. Kuo B.L., Singh R.P. Brolucizumab for the treatment of diabetic macular edema. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2022; 33 (3): 167–173.
12. Чехонин Е.С., Файзрахманов Р.Р., Суханова А.В., Босов Э.Д. Анти-VEGF препараты в лечении диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (4): 136–142.
13. Brown D., Emanuelli A., Bandello F., et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol*. 2022; 238: 157–172.
14. Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический. Клинические рекомендации. 2023 // [sr.minzdrav.gov.ru/schema/115\\_2?ysclid=lfyg7q94j7526511611](http://sr.minzdrav.gov.ru/schema/115_2?ysclid=lfyg7q94j7526511611).

## Antiangiogenic Drugs in the Treatment of Diabetic Macular Edema

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

*M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute*

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

*The article presents the characteristics of the first antiangiogenic drug registered for the treatment of diabetic macular edema, ranibizumab, as well as a new drug of prolonged action brolucizumab.*

**Keywords:** *diabetic retinopathy, diabetic macular edema, antiangiogenic therapy, ranibizumab, brolucizumab, neovascularization*