

Новые возможности в лечении заболеваний сетчатки, сопровождающихся неоваскуляризацией

Применение специфических антагонистов ангиогенных факторов как потенциально эффективная стратегия лечения макулярной дистрофии было предложено более 30 лет назад. С того времени получены многочисленные доказательства ведущей роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в патогенезе ряда заболеваний органа зрения у человека, ассоциирующихся с неоваскуляризацией и повышением проницаемости сосудов сетчатки. Было установлено, что уровень VEGF в тканях глаза человека повышается синхронно и пропорционально с усилением роста новых сосудов и повышением их проницаемости. На животных моделях с неоваскуляризацией роговицы, радужки, сетчатки и сосудистой оболочки глаза было показано, что процесс неоваскуляризации зависит от уровня VEGF. Кроме того, эксперименты продемонстрировали, что введение VEGF в здоровый глаз животных приводит к такой же патологической неоваскуляризации, что и в тканях глаза при заболевании. Эти данные стали основанием для рассмотрения VEGF как терапевтической мишени при заболеваниях глаз у человека, которые проявляются неоваскуляризацией и повышением проницаемости сосудов.

Актуальность проблемы

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) в настоящее время является ведущей причиной необратимого тяжелого ухудшения зрения вплоть до его полной утраты у людей в возрасте 55 лет и старше в большинстве развитых стран мира, и, к сожалению, данная проблема еще далека от окончательного решения. По оценкам экспертов, ВМД отвечает приблизительно за 8,7% случаев слепоты. Интересно, что на неоваскулярные формы заболевания приходится примерно 10% случаев ВМД, но при этом они являются причиной примерно 90% случаев выраженного снижения зрения. В Великобритании примерно 3,5% лиц в возрасте 75 лет и старше являются слабовидящими или слепыми вследствие ВМД. Подсчитано, что в США более чем 15 млн человек страдают той или иной формой ВМД. Более чем у 1,6 млн из них отмечается активная неоваскуляризация и повышение проницаемости сосудов сетчатки, связанные с неоваскулярной формой ВМД. Многочисленные исследования показали, что 2/3 глаз у лиц с этим заболеванием становятся слабовидящими или слепыми в течение двух лет после начала заболевания.

Неоваскулярная ВМД характеризуется неоваскуляризацией сосудистой оболочки глаза, которая вторгается в субретинальное пространство, что часто приводит к экссудации и кровоизлияниям. Если не лечить это патологическое состояние, происходит повреждение фоторецепторов и потеря центрального зрения. Через некоторое время (в среднем от нескольких месяцев до нескольких лет) хориоидальные сосуды в значительной степени замещаются фиброваскулярным рубцом.

Пациенты, у которых развивается центральная скотома, испытывают существенные трудности при выполнении жизненно важных функций и задач, таких как чтение, ходьба, вождение автомобиля, распознавание людей, что не может не влиять на их качество жизни.

Пегаптаниб — первый анти-VEGF-препарат, одобренный для лечения неоваскулярной ВМД

Когда был тщательно изучен и в целом понят патогенез неоваскулярной ВМД, были разработаны и предложены новые эффективные методы лекарственного воздействия на молекулярные механизмы, лежащие в основе этого заболевания. Прежде всего, речь идет об анти-VEGF-терапии. Пегаптаниб натрия (Макуген) стал первым анти-VEGF-препаратом, одобренным FDA (Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств, США) для лечения заболеваний глаз у человека. Так, интравитреальные инъекции пегаптаноба натрия для лечения всех подтипов неоваскулярной ВМД получили разрешение

FDA в декабре 2004 года на основании результатов исследования VISION (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization, исследование по ингибированию VEGF при глазной неоваскуляризации).

Пегаптаниб — это пегилированный модифицированный олигонуклеотид (аптамер), который высокоспецифично связывается с внеклеточным VEGF-165, обладает очень высоким сродством к нему и подавляет его активность. VEGF-165 — это изоформа VEGF, преимущественно вовлеченная в патологический процесс глазной неоваскуляризации.

Аптамеры (лат. aptus — подходящий и греч. meros — часть) — синтетические одноцепочечные рибо- или дезоксирибонуклеотиды длиной 30–100 нуклеотидов, обладающие способностью распознавать и связывать определенные молекулы лиганда с высоким сродством и специфичностью. Аптамеры получают с помощью метода SELEX (селекция in vitro). Они способны различать низкомолекулярные вещества, высокомолекулярные соединения (включая белки и нуклеиновые кислоты) и даже клетки. Аптамеры к белкам часто являются ингибиторами белков-мишеней. Эти

соединения являются функциональными аналогами моноклональных антител, но в отличие от последних они более стабильны, имеют более широкий спектр действия, мало иммуногенны и не дорогостоящие.

Доказательная база эффективности пегаптаноба

Основным клиническим испытанием, на основании результатов которого пегаптаниб был рекомендован для клинического применения, стало исследование VISION. Оно было разработано как два параллельных рандомизированных двойных слепых клинических исследования с участием в общей сложности 1208 пациентов, которые получали инъекции пегаптаноба натрия (0,3 мг, 1,0 мг или 3,0 мг) или симуляцию инъекции (плацебо-процедура) в один глаз каждые 6 нед в течение 48 нед (E.S. Gragoudas et al., 2004). В исследование включали пациентов 50 лет и старше, имевших субфовеальную хориоидальную неоваскуляризацию (ХНВ) как следствие ВМД и остроту зрения с наилучшей коррекцией от 20/40 до 20/320 у исследуемого глаза. ХНВ включала классический, минимально классический и скрытый типы.

Пациентам, включенным в эти исследования, разрешалось проведение одного сеанса фотодинамической терапии (ФДТ) с вертепорфином до начала исследования и любое количество сеансов ФДТ с вертепорфином в течение всего периода исследования (по решению исследователя). Такой протокол исследования обеспечивал то условие, что инъекции пегаптаноба натрия производились пациентам, уже получавшим обычное лечение неоваскулярной ВМД. Первичной конечной точкой исследования было относительное количество пациентов, которые утратили менее 15 букв остроты зрения к 54 нед наблюдения.

Комбинированный анализ первичной конечной точки (всего 1186 пациентов) показал высокую эффективность препарата без зависимости эффекта от дозы. Эффективность продемонстрировали все три дозы пегаптаноба ($p < 0,001$ в сравнении с инъекцией плацебо для 0,3 и 1,0 мг; $p = 0,03$ для 3 мг). В среднем и у пациентов, получавших 0,3 мг пегаптаноба, и у тех, кто получал симуляцию инъекции, продолжалось снижение зрения. Однако скорость снижения зрения в группе пегаптаноба была достоверно меньшей, чем у пациентов, которым производилась плацебо-процедура. Семьдесят процентов пациентов, получавших лечение инъекциями пегаптаноба натрия (0,3 мг, $n = 294$), утратили менее 15 букв по остроте зрения, по сравнению с 55% в контрольной группе ($n = 296$) ($p < 0,001$). Десять процентов пациентов, получавших пегаптаниб натрия (0,3 мг, $n = 294$), имели значительное снижение остроты зрения (30 и более букв) по сравнению с 22% в контрольной группе ($n = 296$) ($p < 0,001$). Достоверно большее количество пациентов, получавших пегаптаниб 0,3 мг, по сравнению с группой контроля сохранили исходную остроту зрения или даже улучшили ее (33 против 23%, $p = 0,003$). Уже к 6-й неделе после начала терапии и в последующих временных точках средняя острота зрения в группе пегаптаноба 0,3 мг была достоверно лучше, чем в группе плацебо. Таким образом, в этом исследовании было показано, что пегаптаниб обеспечивает статистически достоверное и клинически значимое преимущество в лечении ВМД по сравнению с плацебо. Благоприятный эффект был выявлен при всех типах неоваскуляризации (рис.).

Результаты исследования VISION позволили установить, что в группе пациентов с неоваскулярной ВМД с различными ангиографическими субтипами заболевания, получавших пегаптаниб, 6% показали достоверное улучшение зрения по сравнению с 2% пациентов в группе плацебо. В некоторых публикациях отмечается, что в других исследованиях, например в исследовании ANCHOR с ранибизумабом, улучшение зрения было достигнуто у большего количества пациентов, чем в исследовании VISION. Однако необходимо отметить, что когорта пациентов в исследовании VISION имела существенные отличия, поскольку в нем принимали участие в том числе и пациенты с более запущенными стадиями болезни, с тяжелыми поражениями сетчатки и значительным снижением зрения, а также лица, ранее уже получавшие другие виды лечения по поводу влажной формы ВМД. Так, у 25% проводилась фотодинамическая и лазерная

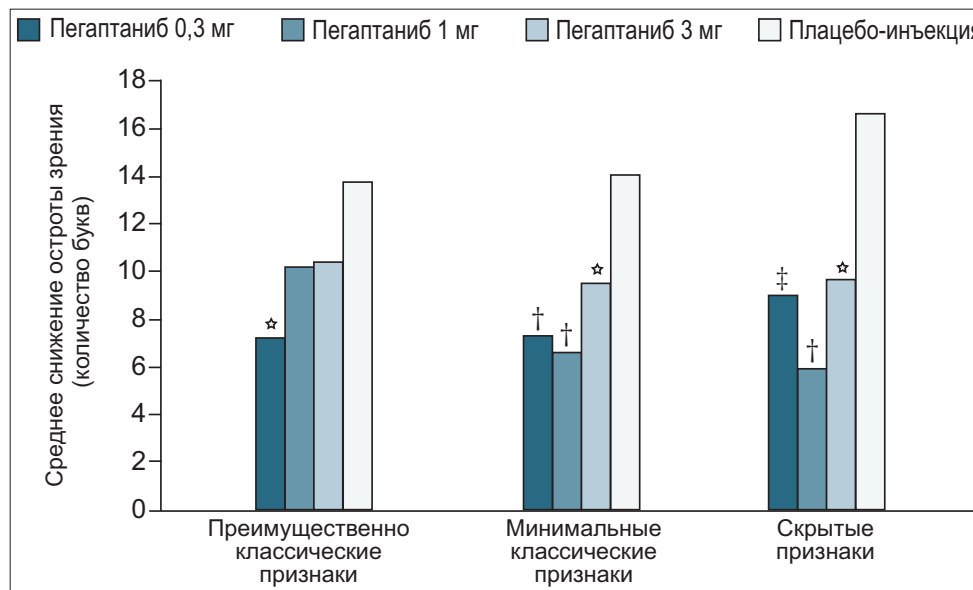
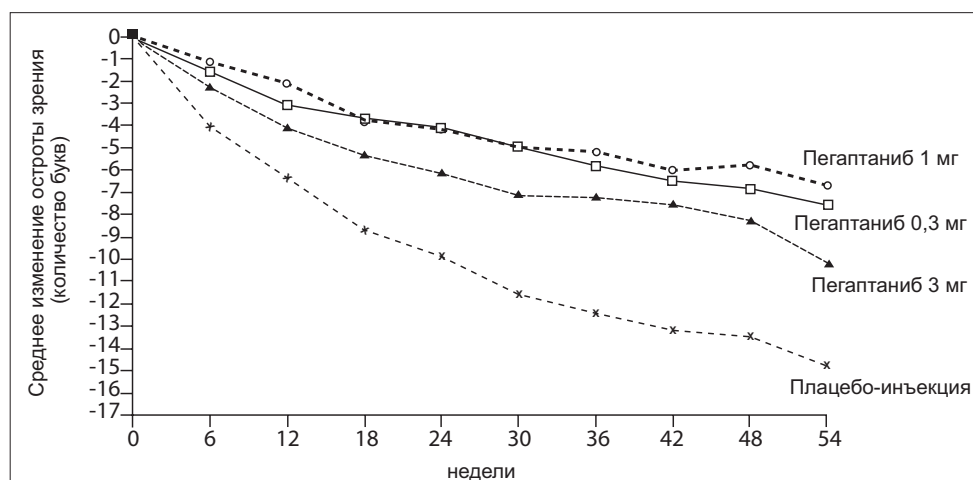


Рис. Динамика остроты зрения у пациентов с неоваскулярной ВМД при применении разных доз пегаптаноба по сравнению с плацебо-процедурой

терапия до начала исследования или в ходе его. Таким образом, значительная часть пациентов в исследовании VISION имели достаточно неблагоприятный прогноз. В то же время подгрупповой анализ с включением только пациентов с менее выраженными или незначительными нарушениями, ранее не получавших лечения по поводу ВМД, показал, что улучшение остроты зрения на три и более линии было отмечено в 12-20% случаев.

Чтобы проверить гипотезу о том, что пегаптанб эффективнее у пациентов с более ранними стадиями заболевания, не получавших лечение по поводу ВМД, Quiram et al. (2007) провели ретроспективный анализ наблюдения за 90 пациентами с недавно выявленной влажной формой ВМД, у которых пегаптанб использовался как стартовая терапия. Критерием включения в этот анализ было наличие ХНВ любого ангиографического типа и размера. Критерием исключения была любая патология глаза, для лечения которой уже применяли ФДТ, интравитреальное введение триамцинолона или лечение лазером. Пациентам каждые 6 нед инъекционно вводили пегаптанб и после каждых трех инъекций проводили флуоресцентную ангиографию и оптическую когерентную томографию.

Исходно из всех пациентов, получавших стартовую терапию пегаптанбом, скрытые признаки ВМД выявлены у 80% (72/90), минимальные классические – у 13% (12/90), преимущественно классические – у 7% (6/90). Размер поражения у 50% (45/90) пациентов составил менее 4 площадей зрительного диска и у 50% – более 4 площадей диска. Средний период наблюдения – 9,1±2 мес (интервал 6-14 мес).

Улучшение остроты зрения на 3 и более линии было отмечено у 20% (18/90) пациентов, стабилизация зрения (предупреждение утраты 3 линий) – у 70% (63/90), утрата 3 и более линий – у 10% (9/90) пациентов. Таким образом, ответ на терапию

составил 90%. У пациентов, которые улучшили зрение на 3 и более линии, среднее количество инъекций составило 3,5. Из всей когорты пациентов был отмечен один случай эндофтальмита.

Данный ретроспективный анализ позволил сделать вывод о том, что пегаптанб, применяемый в качестве стартовой терапии у пациентов с ХНВ, не получавших ранее лечения, обеспечивает 90% частоту улучшения или стабилизации зрения. Этот результат значительно лучше, чем в исследовании VISION, и акцентирует внимание на необходимости более раннего начала лечения.

Получив хорошие результаты в исследовании VISION, авторы решили проверить, позволит ли продолжение терапии добиться еще более выраженного эффекта. Для этого пациенты из группы пегаптанба через 54 нед, то есть после завершения основного исследования, были повторно рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы – продолжения и прекращения лечения пегаптанбом в течение еще 48 нед (8 инъекций). Пациенты, исходно включенные в группу плацебо-процедуры, были рандомизированы для продолжения или прекращения ее проведения либо же для лечения пегаптанбом. Всего во второй этап программы VISION было включено 88% участников первого этапа (1053/1190), из них 89% завершили второй год наблюдения (941/1053). Как показал комбинированный анализ, острота зрения сохранялась на исходном уровне достоверно чаще при продолжении терапии пегаптанбом 0,3 мг по сравнению с группой прекращения лечения. Доля пациентов, которые утратили остроту зрения на 15 и более букв от показателя на 54-й неделе, составила 7% в группе продолжения терапии и 14% в группе прекращения. Также в группе продолжения лечения была выше частота повышения остроты зрения

и ниже риск его полной утраты. Таким образом, это исследование показало целесообразность продолжения терапии пегаптанбом у пациентов с неоваскулярной ВМД после годичного курса лечения.

Аспекты безопасности

При использовании некоторых ингибиторов VEGF было отмечено повышение риска развития таких нежелательных явлений, как системная гипертензия, серьезные геморрагические или тромбозоэмболические осложнения. Оценка долгосрочной кардиоваскулярной безопасности анти-VEGF терапии очень важна, поскольку заболевание поражает преимущественно лиц в возрасте 65 лет и старше, которые уже имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда и инсульт. Поэтому при изучении профиля безопасности пегаптанба особый акцент был сделан на его сердечно-сосудистой безопасности.

Сначала были проанализированы данные по безопасности за первый год наблюдения, которые не выявили каких-либо поводов для беспокойства относительно повышения кардиоваскулярного риска. Нежелательные явления были представлены преимущественно местными реакциями, которые были связаны непосредственно с инъекцией и характеризовались как легкие и проходящие. Серьезные нежелательные явления были достаточно редкими. Так, частота серьезных осложнений, связанных с инъекциями, составила для эндофтальмита 0,16%, отслойки сетчатки – 0,08%, травматического повреждения хрусталика – 0,07%. Эти показатели были сопоставимы с частотой осложнений, выявленных в большом обзоре по изучению безопасности интравитреальных инъекций любых препаратов с включением более 15 тыс. пациентов. Таким образом, риск интраокулярных

осложнений пегаптанба не отличается от такового при применении интраокулярных инъекций других лекарственных средств.

Затем были оценены результаты двухлетней терапии, для чего проанализировали данные наблюдения за 425 пациентами (0,3 мг, n=128; 1 мг, n=126; 3 мг, n=120; плацебо, n=51), которые продолжили участие в программе VISION в течение второго года. Эти пациенты в целом получили 663 инъекции пегаптанба и 388 плацебо-инъекций. В целом профиль безопасности пегаптанба, установленный в течение первого года программы VISION, был подтвержден и в течение второго года. Не было получено никаких доказательств связи такой терапии с риском развития системной гипертензии и серьезных тромбозоэмболических и геморрагических событий по сравнению с группой контроля.

Анализ безопасности проводился и на третий год терапии. Пациенты, получавшие пегаптанб 0,3 или 1 мг в течение второго года, продолжали такое же лечение на третий год исследования. Пациенты из других групп были повторно рандомизированы для получения пегаптанба в дозе 0,3 или 1 мг в течение третьего года. В целом 422 пациента были включены в третью фазу программы VISION. Из них 161 пациент получал пегаптанб в течение всех трех лет наблюдения. Этот анализ подтвердил такой же профиль безопасности, что и в течение первого и второго года исследования.

Место ингибиторов VEGF в клинических рекомендациях

Важное место в лечении неоваскулярной ВМД отведено пегаптанбу в клиническом руководстве Американской академии офтальмологии (2008). В этом документе отмечено, что с внедрением в клиническую практику ингибиторов VEGF пегаптанба натрия (Макугена) в декабре 2004 г. и ранибизумаба в июне 2006 г. появились эффективные методики лечения неоваскулярной ВМД. Ингибиторы VEGF демонстрируют лучшие исходы в отношении остроты зрения по сравнению с другими методами лечения и стали методом первого выбора в лечении неоваскулярной ВМД. Применение инъекций пегаптанба натрия при всех подтипах неоваскулярной ВМД было утверждено FDA с рекомендуемой дозой 0,3 мг, вводимой интравитреально каждые 6 нед, на основании результатов двух двойных-слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований. Место пегаптанба в лечении неоваскулярной ВМД и практические аспекты его применения суммированы в таблице.

Литература

1. Age-related macular degeneration. American Academy of Ophthalmology. 2008. http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content.aspx?cid=f413917a-8623-4746-b441-f817265cafb4
2. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U., Adamis A.P., Cunningham E.T. Jr, Goldbaum M., Guyer D.R., Katz B., Patel M. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pегаптанb for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2006 Sep;113(9):1508.e1-25.
3. Gragoudas E.S., Adamis AP, Cunningham E.T.-Jr. et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004; 351: 2805-16.
4. Ng E.W., Shima D.T., Calias P., Cunningham E.T. Jr, Guyer D.R., Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. Nat Rev Drug Discov. 2006 Feb; 5(2): 123-32.
5. Quiram P.A., Hassan T.S., Williams G.A. Treatment of naive lesions in neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib. Retina. 2007 Sep; 27(7): 851-6.
6. Singerman L.J., Masonson H., Patel M., Adamis A.P., Buggage R., Cunningham E., Goldbaum M., Katz B., Guyer D. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. Br J Ophthalmol. 2008 December; 92(12): 1606-1611.

Информационная статья опубликована при поддержке компании Pfizer.

Подготовила Наталья Мищенко



Рекомендуемое лечение	Диагнозы, при которых показано данное лечение	Рекомендуемое ведение
Интравитреальная инъекция 0,5 мг ранибизумаба – рекомендуется литературой по ранибизумабу [A:I]	Субфовеальная ХНВ	Пациентов следует проинструктировать о необходимости без промедления сообщать врачу о любых симптомах, которые могут указывать на эндофтальмит (боль или усиливающееся ощущение дискомфорта в глазах, нарастающая краснота, ухудшение или нечеткость зрения, повышенная световая чувствительность к свету или увеличение количества плавающих мушек) [A:III]. Повторное обследование и лечебные процедуры каждые 4 нед [A:III]. Контроль остроты зрения вблизи монокулярно (чтение/решетка Амслера) [A:III]
Интравитреальная инъекция бевацизумаба, как рекомендуется в опубликованных статьях по бевацизумабу [A:III]. Офтальмолог должен получить соответствующее информированное согласие с учетом статуса off-label [A:III]	Субфовеальная ХНВ	Пациентов следует проинструктировать о необходимости без промедления сообщать врачу о любых симптомах, которые могут указывать на эндофтальмит (боль или усиливающееся ощущение дискомфорта в глазу, нарастающая краснота, ухудшение или нечеткость зрения, повышенная световая чувствительность к свету или увеличение количества плавающих мушек) [A:III]. Повторное обследование через 4-8 нед после лечения [A:III]. Дальнейшее наблюдение зависит от клинической картины и решения лечащего офтальмолога [A:III]. Контроль остроты зрения вблизи монокулярно (чтение/решетка Амслера) [A:III]
Интравитреальные инъекции пегаптанба натрия – рекомендовано в литературе по пегаптанбу [A:I]	Субфовеальная ХНВ, первичная или рецидив, размер преимущественно классического поражения ≤ 12 площадей диска по MPS. Минимально классические, или скрытые без классического компонента, если размер общей площади поражения ≤ 12 площадей диска, субретинальные кровоизлияния, связанные с ХНВ, составляют ≤ 50% поражения, и/или присутствуют липидные отложения, и/или пациент потерял по остроте зрения 15 или более букв за последние 12 нед	Пациентов следует проинструктировать о необходимости без промедления сообщать врачу о любых симптомах, которые могут указывать на эндофтальмит (боль или усиливающееся ощущение дискомфорта в глазу, нарастающая краснота, ухудшение или нечеткость зрения, повышенная световая чувствительность к свету или увеличение количества плавающих точек) [A:III]. Повторное обследование и лечебные процедуры каждые 6 нед [A:III]. Контроль остроты зрения вблизи монокулярно (чтение/решетка Амслера) [A:III]
ФДТ с вертепорфином – рекомендовано в отчетах TAP и VIP [A:I]	Субфовеальная ХНВ, первичная или рецидив, если классический компонент > 50% поражения, а общая площадь поражения ≤ 4000 мкм. При скрытой ХНВ вариант ФДТ можно рассматривать при остроте зрения < 20/50 или если размер ХНВ < 4 площадей диска по MPS при остроте зрения > 20/50	Повторное обследование с флуоресцентной ангиографией каждые 3 мес до стабилизации состояния, повторные курсы по показаниям [A:III]. Контроль остроты зрения вблизи монокулярно (чтение/решетка Амслера) [A:III]
Лазеркоагуляция, как рекомендовано в отчетах MPS [A:I]	Экстрафовеальная классическая ХНВ, первичная или рецидив. Можно рассматривать при кюстапикулярной ХНВ	Повторное обследование с флуоресцентной ангиографией примерно через 2-4 нед после проведения лечения, а затем через 4-6 нед; далее в зависимости от клинических и ангиографических данных [A:III]. Повторные процедуры по показаниям. Контроль остроты зрения вблизи монокулярно (чтение/решетка Амслера) [A:III]

Примечание: ХНВ – хориоидальная неоваскуляризация; MPS – исследование по макулярной лазеркоагуляции; ФДТ – фотодинамическая терапия; TAP – исследование по фотодинамической терапии ВМГ; VIP – исследование по ФДТ с вертепорфином.