

Эффективность и безопасность лекарственных препаратов передовой терапии при лечении возрастной макулярной дегенерации

Р.Н. Аляутдин, Б.К. Романов, В.К. Лепяхин,
В.А. Меркулов, А.Н. Миронов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме: Возрастная макулярная дегенерация является основной причиной нарушения зрения. В обзоре представлены современные лекарственные средства, используемые для лечения макулярной дегенерации. Сопоставление эффективности и профиля безопасности бевацизумаба, ранибизумаба, афлиберцепта и пегаптаниба позволяет заключить, что каждое из этих соединений имеет собственные достоинства и недостатки. Дальнейшее исследование клинической эффективности позволит выработать рациональные схемы их применения.

Ключевые слова: передовая терапия, лекарственные средства, возрастная макулярная дегенерация, бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт, пегаптаниб

THE EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

R.N. Alyautdin, B.K. Romanov, V.K. Lepakhin,
V.A. Merculov, N.A. Mironov

The Scientific Center for Expertise of Medical Application Products of The Ministry of Health

Summary: Age-related macular degeneration is the main cause of loss of sight in the world. This review presents a current view on modern drugs used for the treatment of macular degeneration. A comparison effectiveness and safety profile of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib aflibercept enables us to conclude that each of these compounds has its own advantages and disadvantages. Further study will develop rational schemes of their application.

Key words: advanced therapy, medicinal products, age-related macular degeneration, bevacizumab, ranibizumab, pegaptanib, aflibercept

Введение. В развитых странах возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной нарушения зрения и развития слепоты после 65 лет. Около 30% людей в возрасте 75 лет и старше имеют признаки макулопатии, а у 6-8 % отмечается снижение зрения, обусловленное развитием данного заболевания^{1,2}.

Основой патогенеза неоваскулярной ВМД является рост новых кровеносных сосудов (неоангиогенез) из уже существующей сосудистой сети. Сосудистый эндотелиальный фактор роста

сосудов (VEGF) является позитивным регулятором ангиогенеза и играет ведущую роль в патологической неоваскуляризации при «влажной» ВМД.

Под «влажной» формой ВМД понимают прорастание новообразованных сосудов, берущих свое начало во внутренних слоях хориоидеи через мембрану Бруха в пространство между пигментным эпителием и сетчаткой, которое в норме отсутствует. Субретинальная неоваскуляризация, как правило, сопровождается серозной отслойкой нейро- и пигментного эпителия

сетчатки, отеком сетчатки и кровоизлияниями^{3,4,5}.

Патогенетические основы развития ВМД. Ангиогенез является сложным взаимодействием нескольких факторов, включая факторы роста, эндотелиальные клетки сосудов, внеклеточные матричные молекулы, хемокины и сигнальную систему клеток. Ведущая роль в этом процессе принадлежит факторам роста эндотелия сосудов (VEGF), представляющих семейство родственных соединений VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и VEGF-E, а также плацентарный фактор роста (PlGF). Эти цитокины опосредуют свое действие за счет связывания с тирозинкиназными рецепторами, расположенными на поверхности клеток. VEGF-A изучается наиболее интенсивно, так как имеет особое значение в ангиогенезе. VEGF секретируется макрофагами, Т клетками, клетками пигментного эпителия, астроцитами, перицитами и гладкомышечными клетками в ответ на гипоксию и стимулы воспалительной реакции. VEGF связывается с тирозинкиназными рецепторами VEGFR1 и VEGFR2, расположенными на клетках сосудистого эндотелия, нейросенсорной сетчатки и пигментном эпителии сетчатки.

Действие VEGF вызывает пролиферацию и повышает выживаемость эндотелиальных клеток. Кроме того, VEGF стимулирует воспаление и увеличивает проницаемость сосудов за счет фенестрации капилляров и венул^{6,7,8,9}.

VEGF является белком, необходимым для развития глаза. Выделение этого фактора происходит конститутивно. Однако, при развитии ВМД в результате гипоксии и ишемии его концентрация повышается критически. В результате, VEGF (рис. 1) является важнейшим патофизиологическим фактором развития ВМД^{10,11}.

Особенности фармакокинетики в средах глаза. В настоящее время антагонисты VEGF являются основными препаратами, обеспечивающими эффективное лечение ВМГ.

Анатомические особенности расположения органа зрения создают иллюзию простоты лекарственной терапии офтальмологических заболеваний с помощью местного введения препаратов¹². Действительно, введение лекарственных препаратов в конъюнктивальный мешок имеет ряд преимуществ: (а) локализация эффектов препарата, что позволяет избежать ненужных системных побочных эффектов, (б) введение препаратов, не требующее специальных навыков, что трудно достичь при системном введении, и (с), обеспечивается удобный, неинвазивный и безболезненный метод, что особенно важно при длительной терапии. Вместе с тем, местное применение лекарственных веществ в офтальмологии, несмотря на кажущуюся простоту, имеет ряд ограничений. К обстоятельствам, ограничивающим эффективность этого пути введения относятся прекоorneальные факторы, физиологические и биохимические особенности строения роговицы^{13,14}.

Офтальмологические лекарственные формы для местного применения быстро удаляются из конъюнктивального мешка, поэтому время поглощения лекарства составляет только несколько минут, определяя низкую биодоступность лекарственного препарата, обычно менее 5%.

Роговица является следующим существенным барьером на пути лекарственных препаратов. Эта структура глаза является уникальной, так как имеет гидрофильную часть, строму, как сэндвич с двух сторон покрытую двумя липидных слоями (эпителия и эндотелия). В результате препараты, которые одновременно имеют как гидрофобную, так и гидрофильную природу, могут проникать через ткани роговицы свободно. Если же препараты являются полярными или высоколипофильными соединениями, они проникают в роговицу значительно менее эффективно. Пока лекарственное средство находится в контакте с внешней поверхностью глаза, градиент концентрации служит в качестве движущей силы проникновения в

роговицу. В этом случае физико-химические свойства, такие как растворимость в воде и липофильность являются двумя определяющими факторами, которые регулируют скорость проникновения препаратов через роговицу¹⁵.

В процессе формирования поверхностного слоя эпителия роговицы эпителиоциты экспрессируют плотные контакты, которые не характерны для более глубоких слоев эпителия. Плотные контакты в значительной степени снижают парацеллюлярный транспорт, являющийся механизмом проникновения гидрофильных веществ [20]. Этим фактором определяется низкая проницаемость ряда лекарственных веществ через роговицу. Строма – расположенный глубже слой гидратированного коллагена, является препятствием для липофильных соединений¹⁶.

При парентеральном введении биодоступность препаратов в орган зрения также низка. Низкая эффективность при этом пути введения определяется особенностями строения капиллярной сети глаза. Подобно сосудам головного мозга эндотелий сосудов глаза, имеет плотные контакты, препятствующие проникновению лекарственных соединений из плазмы крови в ткани глаза за счет парацеллюлярного транспорта¹⁷.

Лекарственная терапия ВМД. Возможности терапии ВМД значительно расширились при активном внедрении технологии интравитреального введения лекарственных препаратов. Это позволило использовать новые подходы к терапии ВМД. Наибольшее распространение при лечении ВМД получили препараты, препятствующие взаимодействию VEGF с соответствующими рецепторами.

Первым препаратом стал бевацизумаб, гуманизированное моноклональное IgG1 антитело, которое было разработано для лечения колоректального рака а как средство для лечения ВМД использовалось off-label. Этот препарат избирательно связывается с VEGF, снижая концентрацию этого

цитокина в тканях и, таким образом, уменьшая его биологический эффект (ангиогенную активность, рис. 1).

К системным побочным эффектам бевацизумаба относят артериальные и венозные тромбозы, геморрагические осложнения, артериальную гипертензию, лейкопению.

При интравитреальном введении риск системных эффектов бевацизумаба значительно ниже, однако этот риск остается, так как часть препарата все-таки попадает в системный кровоток. Впервые интравитреально бевацизумаб был использован в 2005 году. Высокая эффективность терапии сразу позволила отнести этот препарат к числу наиболее эффективных при ВМД^{18,19}.

Дальнейшим развитием этого направления терапии ВМД явилось целенаправленное создание лекарственного средства для интравитреального введения ранибизумаба.

Этот препарат представляет собой гуманизированный фрагмент антитела к VEGF A, изоформе, в наибольшей степени представленной в тканях глаза. Отсутствие Fc фрагмента привело к уменьшению размера молекулы и как следствие увеличению проникновения препарата в ткани. Сродство ранибизумаба к VEGF значительно выше, чем у бевацизумаба, что позволяет снизить дозу первого, предполагая уменьшение системных эффектов (рис. 1).

Систематические обзоры, в которых сравнивается эффективность и побочные эффекты бевацизумаба и ранибизумаба, не формируют однозначного мнения в отношении превалирования одного из препаратов. Частота побочных эффектов выше при использовании бевацизумаба, однако эта разница не критична.

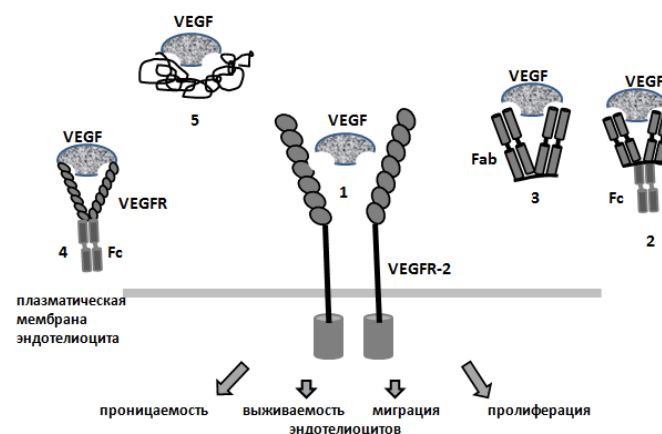
При фармакоэкономическом анализе использования этих препаратов преимущество отдается бевацизумабу, стоимость которого ниже^{20,21}.

Анти-VEGF принцип заложен в основу действия еще одного препарата, используемого при ВМД, афлиберцепта. Однако, в отличие от бевацизумаба и

ранибизумаба, молекула афлиберцепта состоит из Fc фрагмента антитела, связанного с рецепторами VEGFR1 и VEGFR2.

Таким образом, афлиберцепт представляет собой «фальшивый» рецептор, связывающий VEGF в тканях глаза (рис. 1). Афлиберцепт имеет самый высокий аффинитет к VEGF и способен

связывать PlGF. Вместе с тем, при сопоставлении эффективности и побочных эффектов профиль афлиберцепта близок профилю ранибизумаба. Более широкий спектр действия афлиберцепта предполагает расширение показаний для его использования. Однако, высокая цена препарата ограничивает его клиническое использование²².



Примечания:

- 1 – взаимодействие VEGF с тирозинкиназным VEGF рецептором.
- 2 – бевацизумаб, гуманизированное антитело к VEGF, связывает этот цитокин в тканях.
- 3 – ранибизумаб представляет собой гуманизированный Fab фрагмент антитела, что позволяет нейтрализовывать действие VEGF.
- 4 – афлиберцепт включает VEGF- рецепторы, связанные с Fc фрагментом антитела.
- 5 – пегилированный аптамер пегаптамиб, содержит 28 нуклеотидов, образующих структуру, способную специфически связываться с VEGF.

Рисунок 1 – Механизмы действия анти-VEGF лекарственных веществ.

Структурно принципиально иным соединением, используемым для лечения ВМД, является пегаптамиб, относящийся к классу аптамеров. Аптамеры представляют собой последовательность олигонуклеотидов, образующих трехмерную структуру, способную блокировать активные центры белковых молекул.

Последовательность определяется in vitro путем селекции наиболее активных препаратов. Эта группа соединений имеет свои определенные преимущества по сравнению с белками: технологичность синтеза, отсутствие иммуногенности, хорошая проникаемость в ткани. Вместе с тем, быстрая деградация аптамеров нуклеазами, активное выведение с мочой значительно

укорачивают время действия этих соединений, сокращая его до 10-30 мин при системном введении. Для пролонгации действия аптамеров используется ПЭГ-илирование молекул, снижающее экскрецию препарата (пегаптамиб). За 20 лет исследования аптамеров пегаптамиб стал первым соединением этой группы, разрешенной FDA к клиническому использованию. Ограниченные барьерами среды глаза имеют лимитированные возможности для ферментативного разрушения препарата и выведения этого гидрофильного соединения в системный кровоток (рис. 1). Безопасность пегаптамиба не отличалась от таковой других антиVEGF средств. Спектр офтальмологических побочных эффектов

включал кровоизлияния, паноптальмит, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты. Системные побочные эффекты возникли у 2% пациентов и относились в основном к сердечно-сосудистым осложнениям^{23,24}.

Заключение. Создание нового поколения анти-VEGF лекарственных препаратов в сочетании с применением технологии интравитреального введения позволило создать эффективный и безопасный метод лечения вызывающего слепоту ВМД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hadrill M. Macular degeneration treatment [webpage on the Internet]. [Http://www.allaboutvision.com](http://www.allaboutvision.com)
2. Thomas M., Mousa S.S., Mousa S.A. Comparative effectiveness of aflibercept for treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration.// Clin. Ophthalmol., 2013,7, 495-501
3. Stewart M.W. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age -related vacular degeneration.// Clin. Ophthalmol., 2012, 6, 1175-1186
4. Kvanta A. Ocular angiogenesis: the role of growth factors.// Acta Ophthalmol. Scand., 2006, 84, 282-288
5. Penn J.S., Madan A., Caldwell L.D. Vascular endothelial growth factor in eye disease. // Prog. Retin. Eye Res., 2008, 27, 331-371
6. Fournier E., Birnbaum D., Borg J.P. Receptors for factors of the VEGF.// Bull. Cancer., 1997, 84, 397-405
7. Smith L.E., Kopchick J.J., Chen W. Essential role of growth hormone in ischemic-induced retinal neovascularisation. Science, 1997,276, 1706-1709
8. Bylsma G.W., Guymer R.H. Treatment of age-related macular degeneration.// Clin. Exp. Optom., 2005, 88, 322-334
9. Tsutsumi C., Sonoda K.H., Egashira K. et al. The critical role of ocular infiltrating macrophages in the development of choroidal neovascularisation.// J. Leukos. Biol. 2003, 74, 25-32
10. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery?// Nat Rev Drug Discov., 2007,6,273-286.
11. Sanro de Falco. Antiangiogenesis therapy: an update after the first decade.// Korean J Intern Med 2014, 29,1-11
12. Malhotra M., Majumdar D.K. Permeation through cornea. Indian J. Exp. Biol. 2001; 39: 11-24
13. Kawakami S., Yamamura K., Mukai T., et al: Sustained ocular delivery of tilisolol to rabbits after topical administration or intravitreal injection of lipophilic prodrug incorporated in liposomes. J. Pharm. Pharmacol. 2001; 53: 1157-61.
14. Barar J., Javadzadeh A.R., Omid Y. Ocular novel drug delivery: impacts of membranes and barriers. Expert. Opin. Drug Deliv. 2008; 5(5): 567-81
15. Р. Н. Аляутдин, И. Н. Иежица, Р. Агарвал (R. Agarwal). Транспорт лекарственных средств через роговицу глаза. Вестник офтальм. 2014, №2
16. Lallemand F, Bayeaens O, Besseghir K et al. Cyclosporine delivery to the eye: pharmaceutical challenge. Eur. Pharm. Biopharm. 2003; 56: 307-319.
17. Р.Н. Аляутдин. Транспорт лекарственных веществ через гемато-энцефалический барьер: линия Мажино или волшебный Сезам?// Молек.мед., 2013, №3, 12-17
18. Bylsma J.V., Guymer R.H. Treatment of age-related macular degeneration.//Clin. Exp. Optom. 2005, 234, 117-120
19. P. Ventrice, C. Leporini, J/F. Aloe, Anti-vascular endothelial growth factor drugs safety and efficacy in ophthalmic diseases.// J Pharmacol

- Pharmacother.2013; 4(Suppl1): S38–S42
20. A. Ozkaya, Z. Alkin, Y. Karakucuk. Bevacizumab versus Ranibizumab on as-needed treatment regimen for neovascular age-related macular degeneration in turkish patients.// ISRN Ophthalmol. 2013; 2013: 151027.
21. A. Manna, O. Oyede, B. Ning. Avastin and Lucentis: what do patients know? A prospective questionnaire survey.// JRSN Short Rep. Sep 2013; 4(9): 2042533313484146
22. K. K. Ciomur, J. Berlin. Aflibercept. // Clin.Cancer.Res., 2013, 19, 1920-1925
23. A.V. Lakhin, V.Z. Tarantul, L.V. Gening. Aptamers: problems, solutions, prospects.// Acta Naturae, 2013, №4, 34-43
24. C.A. Trujillo, A.A. Nery, J.M. Martis. Development of the anti-VEGF aptamer to a therapeutic agent for clinical ophthalmology.// Clin. Ophthalmol., 2007, 1, 393-402.