

*А.М. Клебеко*

## **ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. С.С. Прихожий*

*Кафедра фармакологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A.M. Klebeko*

## **PRINCIPLES OF PHARMACOTHERAPY OF RETINOPATHY OF PREMATURE**

*Tutor: associate professor S.S. Prikhozhiy*

*Department of Pharmacology*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Ведущую роль в развитии ретинопатии недоношенных играет повышение уровня эндотелиального фактора роста сосудов, приводящего к формированию функционально незрелых сосудов сетчатки. Одним из современных подходов фармакотерапии ретинопатии недоношенных является применение ингибиторов эндотелиального фактора роста.

**Ключевые слова:** ретинопатия, эндотелиальный фактор роста, ранимизумаб, бевацизумаб, афлиберцепт.

**Resume.** In the development of retinopathy of prematurity, the leading role is played by an increase in the level of vascular endothelial growth factor, leading to the formation of functionally immature retinal vessels. One of the modern approaches to the pharmacotherapy of retinopathy of prematurity is the use of endothelial growth factor inhibitors.

**Keywords:** retinopathy, endothelial growth factor, ranimizumab, bevacizumab, aflibercept.

**Актуальность.** Ретинопатия недоношенных (РН), обусловленная нарушением васкуляризации незрелой сетчатки, является одной из ведущих причин детской слепоты в развитых странах. Это опасное заболевание поддается фармакотерапии при условии его своевременного выявления и назначения наиболее подходящего лечения. Нормальный васкулогенез и ангиогенез регулируются фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). Повышение его уровня является пусковым фактором развития РН [Shah, Prabhu et al., 2016]. Поэтому современным подходом в лечении РН может быть использование анти-VEGF препаратов.

**Цель:** анализ литературы, выявление и сравнительная характеристика современных препаратов для лечения ретинопатии недоношенных.

**Задачи:**

1. Выявить наиболее перспективные лекарственные средства для лечения РН.
2. Провести сравнительную характеристику данных препаратов и определить наиболее подходящее средство для терапии РН.

**Материалы и методы.** На основе научных статей интернет-ресурсов PubMed, Scopus, eLibrary проведена сравнительная характеристика 3 препаратов, относящихся к ингибиторам эндотелиального фактора роста сосудов, а также обсуждена возможность использования пропранолола в терапии РН.

**Результаты и их обсуждение.** Механизм действия анти-VEGF средств основан на их способности связывать циркулирующий фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и блокировать его взаимодействие с ассоциированными с ним рецепторами.

Это эффективно подавляет последующую передачу сигналов и проявляется в подавлении эндотелиальной пролиферации, снижении сосудистой проницаемости и вероятности формирования функционально незрелых кровеносных сосудов, т.е. предотвращает или уменьшает проявления РН.

Бевацизумаб (Авастин®) представляет собой полноразмерное гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело IgG (149 кДа) против VEGF, которое связывает и ингибирует все изоформы VEGF-A. Бевацизумаб связывает циркулирующий фактор роста эндотелиального происхождения сосудов (VEGF) и блокирует его связывание с ассоциированными с ним рецепторами, эффективно подавляя последующую передачу сигналов.

Бевацизумаб обнаруживается в сыворотке крови в терапевтическом диапазоне в течение двух месяцев после однократной интравитреальной инъекции, а сывороточный VEGF остается низким в течение 8 недель. Следствием этого является повышенный риск воздействия препарата на VEGF развивающихся систем органов, включая легкие и мозг [1].

Клиренс (Cl) бевацизумаба повышается на 30% при высоком уровне альбумина. Элиминация свободного бевацизумаба происходит путём протеолиза на мелкие аминокислоты и пептиды в ретикулоэндотелиальной системе. Часть комплексов бевацизумаб-VEGF может быть разрушена в лизосомах.

В связи с тем, что бевацизумаб является полным антителом высок риск развития внутриглазных воспалительных реакций при его интравитреальном введении. Развитие воспалительных реакций также может быть связано с тем, что форма выпуска бевацизумаба не предназначена для интравитреального введения, специалистами производится самостоятельное разведение препарата и вводится эквивалент по молекулярной массе, что может сопровождаться нарушением стерильности и контаминацией препарата [2].

Применение бевацизумаба в комплексной терапии в дозе 0,625 мг даёт положительные результаты в 90,2% случаев [Atrata, Senkova et al., 2012]. Вероятность развития рецидива при использовании бевацизумаба в качестве монотерапии составляет 4% [Mintz-Hittner, Kennedy et al., 2011].

Интравитреальное введение бевацизумаба позволяет не только купировать проявления РН и сохранить периферию сетчатки, но и у большинства детей нормализует рефрактогенез [3].

Ранибизумаб (Луцентис®) представляет собой фрагмент гуманизированного моноклонального антитела против VEGF, которое связывает все изоформы VEGF-A, препятствуя их взаимодействию с VEGFR-1 и VEGFR-2, расположенными на поверхности эндотелиальных клеток. Интравитреальное введение ранибизумаба подавляет эндотелиальную пролиферацию, уменьшает пропотевание жидкости через сосудистую стенку и снижает вероятность формирования новых функционально неполноценных кровеносных сосудов.

Ранибизумаб обладает небольшой молекулярной массой (49 кДа) из-за отсутствия Fc-фрагмента, что позволяет снизить риск развития воспалительных реакций в сравнении с бевацизумабом. Концентрация ранибизумаба в сыворотке крови приблизительно в 90 000 раз ниже таковой в стекловидном теле [3]. За счет этого уровень

VEGF в сыворотке крови снижается незначительно, что уменьшает риск системных осложнений.

Средняя продолжительность супрессии VEGF-A ранибизумабом составляет 34 дня. Элиминация несвязанного препарата происходит путём лизосомального протеолитического расщепления до коротких пептидов и аминокислот. В неизменном виде экскретируется менее 2% ранибизумаба [4].

Установлено, что наиболее эффективным является введение ранибизумаба в дозе 0,2 мг/месяц. Применение ранибизумаба в дозе 0,2 мг/месяц в течение 6 месяцев в комплексе лечения активной стадии РН позволяет добиться полной ремиссии заболевания в 84,8% случаев [Карякин, Степанова, 2021].

Афлиберцепт (Eylea®) представляет собой рекомбинантный белок (115 кДа), содержащий VEGF-связывающие домены VEGFR-1 и VEGFR-2 человека. Препарат действует как ловушка VEGF и с очень высокой аффинностью связывается со всеми формами VEGF и плацентарного фактора роста (PIGF). По сравнению с бевацизумабом и ранибизумабом афлиберцепт обладает более высоким аффинитетом к VEGF-A ( $K_d = 0,5 \text{ pM}$ ). Способность афлиберцепта блокировать VEGF-A-индуцированную активацию VEGFR-1 и VEGFR-2 в 71 и 92 раза сильнее, чем у ранибизумаба и бевацизумаба соответственно.

Препарат снижает уровень VEGF в плазме на срок до 12 недель. Метаболизм афлиберцепта протекает без участия цитохрома P450 печени. В связи с тем, что Стах свободного афлиберцепта после интравитреальной инъекции намного ниже значений концентрации афлиберцепта, необходимой для связывания половины системного VEGF, риск развития системных побочных эффектов незначителен [2].

Применение препарата в дозе 0,6 мг даёт положительный результат в 99,62% случаев [Сидоренко, 2020].

**Табл. 1.** Сравнительная характеристика ингибиторов эндотелиального фактора роста

Критерий	Ранимизумаб	Бевацизумаб	Афлиберцепт
Специфичность связывания	Все изоформы VEGF-A	Все изоформы VEGF-A	VEGF-A, VEGF-B
T1/2	7,2 дня	До 20 дней	7,13 дней
Аффинитет к VEGF	+	+	+++
Стах	0,79–2,90 нг/мл	17,38 мкг/мл	0,02-0,05 мкг/мл
Время достижения Стах	В течение суток	Через 2,5 часа	В течение 1-3 суток
Vd	2,77 л	2,84 л	6л
Cl	24,8 л/сут	0,207 л/сут	0,88 л/сут
Побочные эффекты	Риск развития воспалительных реакций ниже чем у бевацизумаба	Высокий риск воздействия на VEGF развивающихся систем органов и развития воспалительных реакций	Риск развития системных побочных эффектов незначителен
Эффективность	Применение ранибизумаба в дозе 0,2 мг/месяц в течение 6 месяцев позволяет добиться полной ремиссии заболевания в 84,8% случаев	Применение бевацизумаба в комплексной терапии в дозе 0,625 мг даёт положительные результаты в 90,2% случаев.	Применение препарата в дозе 0,6 мг даёт положительный результат в 99,62% случаев

В последнее время установлена роль  $\beta$ -адренергической системы в регуляции ангиогенеза сетчатки (Рис.1). Норадреналин стимулирует экспрессию и секрецию VEGF в клетках сетчатки [Casini, Monte et al., 2014].

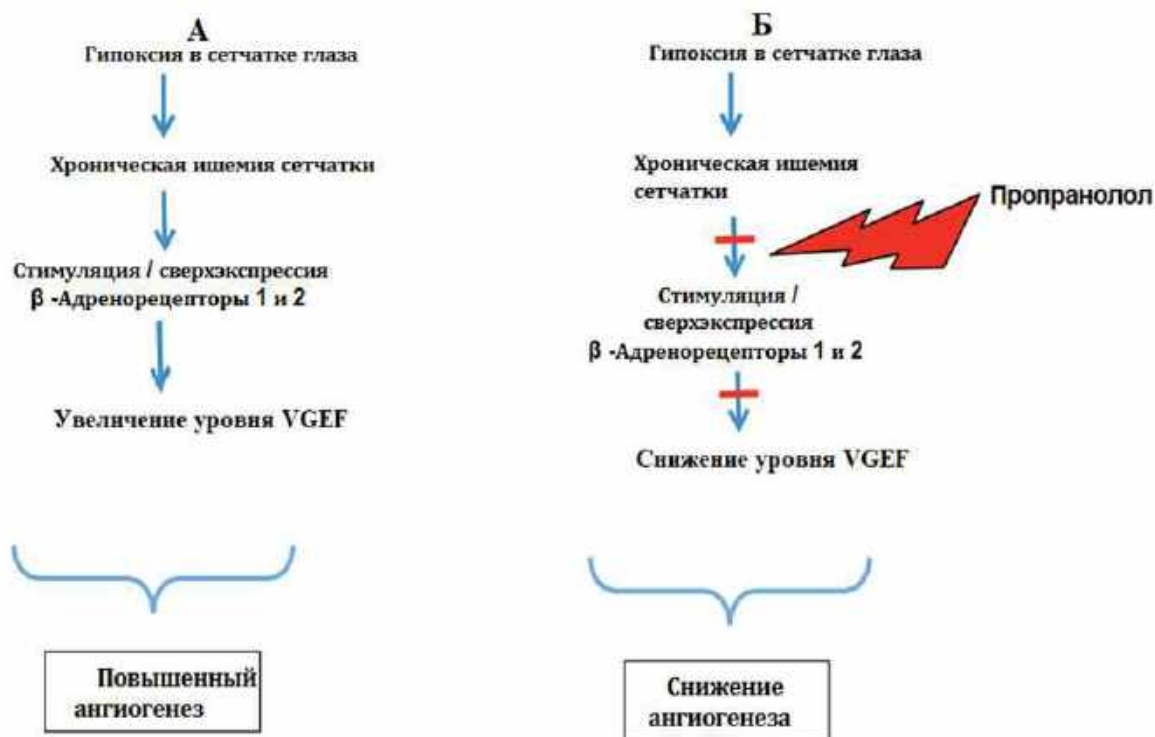


Рис. 1 – Механизм действия пропранолола

В исследованиях на животной модели кислородно-индуцированной ретинопатии было показано, что блокада  $\beta$ -адренергических рецепторов ингибирует ангиогенный каскад и препятствует повышенной пролиферации сосудов сетчатки. Таким не-селективным  $\beta$ -адренергическим блокатором является пропранолол, обладающий системным действием [2]. Пропранолол показал себя как высокоэффективное средство в подавлении экспрессии VEGF сетчатки [Makhoul, Peleg et al., 2013]. Установлено, что блокада  $\beta$ -адренорецепторов не влияет на уровень VEGF в мозге, легких и сердце. Пероральный пропранолол показал себя как эффективное средство профилактики тяжелой формы РН у недоношенных детей в 90% случаев [Bancalari, Schade et al., 2016]. Однако для определения безопасности, точных показаний, продолжительности терапии и оптимальной дозы пропранолола необходимы более крупные рандомизированные и контролируемые многоцентровые исследования.

#### Выводы:

1. Среди рассматриваемых ингибиторов VEGF наибольшую активность по данным литературы проявляет афлиберцепт, который при лечении РН давал эффект в 99,62% случаев, бевацизумаб был эффективен в 84,8% случаев, ранимизумаб – в 90,2%.

2. Более высокая эффективность афлиберцепта при фармакотерапии РН может быть связана с его более высоким аффинитетом к VEGF.

3. Достаточно перспективным для лечения РН по данным литературы представляет применение пропранолола, который при РН проявляет эффективность в 90% случаев.

4. Использование ингибиторов VEGF и блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов перспективно для лечения РН и требует дальнейшего изучения их эффективности и безопасности.

#### Литература

1. Deborah, K. V. Anti-vascular endothelial growth factor intravitreal therapy for retinopathy of prematurity / K. V. Deborah, U. C. Sule // *Seminars in Perinatology*. – 2019. – P. 1-6.
2. Bancalari A. M. Update in the Treatment of Retinopathy of Prematurity / A. M. Bancalari, R. Y. Schade // *American Journal of Perinatology*. – 2020. – P. 1-9.
3. Жукова, О. В. Возможности применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов при лечении детей с ретинопатией недоношенных / О. В. Жукова, И. А. Мальцева, А. В. Золотарев // *Клиническая офтальмология*. – 2020. – Том 20, №4. – С. 216-220.
4. Карякин, М. А. Применение препарата «Ранибизумаб» в комплексной терапии ретинопатии недоношенных / М. А. Карякин, Е. А. Степанова, С.А. Коротких, Н. С. Тимофеева, С. И. Суртаев // *Российская педиатрическая офтальмология*. – 2021. – Том 16, №3. – С. 5-10.