

# Анализ результатов проведения клинических исследований при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации за 2005–2020 гг. Обзор литературы



Н.А. Гаврилова



Н.С. Гаджиева



О.Е. Тищенко



А.В. Зиновьева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Десятская, 20, стр. 1, Москва, 127486, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Офтальмология. 2022;19(1):22–32**

В настоящее время неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД) является одной из основных причин слепоты и инвалидности по зрению. Несмотря на установленную ключевую роль семейства белков сосудистого фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) в регуляции ангиогенеза и вазопроницаемости, точный патогенетический механизм неоваскулярной ВМД остается не до конца изученным и представляет собой сложный каскад, состоящий из широкого спектра молекул, которые могут быть рассмотрены в качестве потенциальных мишеней для лекарственной терапии. В многочисленных клинических исследованиях последних лет исследовались безопасность и эффективность моно- и комбинированной терапии с использованием новых препаратов в зависимости от их дозы и способа введения. В литературном обзоре авторами представлен анализ результатов проведения клинических исследований по применению генетических препаратов на основе вирусных систем доставки и малых интерферирующих РНК, препаратов-антагонистов факторов роста, ингибиторов ферментативной активности клеточных рецепторов при неоваскулярной форме ВМД. Основная информация о препаратах, разработчиках, фазах клинических испытаний и результатах представлена в виде таблиц. Полученные результаты исследований позволяют судить о том, что таргетная терапия неоваскулярной ВМД остается перспективным направлением для проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** VEGF, неоваскулярная ВМД, генная терапия, анти-VEGF, siRNA

**Для цитирования:** Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С., Тищенко О.Е., Зиновьева А.В. Анализ результатов проведения клинических исследований при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации за 2005–2020 гг. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2022;19(1):22–32. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-1-22-32>

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

**Конфликт интересов отсутствует**



# Analysis of Clinical Study Results Obtained in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2005–2020. Review

N.A. Gavrilova, N.S. Gadzhieva, O.E. Tishchenko, A.V. Zinov'eva  
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2022;19(1):22–32**

Currently, there is a wide range of antiglaucoma drugs. Ophthalmologists are faced with the task of choosing certain drugs and their combinations for specific patients. In this regard, studies aimed at studying the effectiveness of treatment, not only in terms of IOP indicators and instrumental research methods, but also in terms of the choice of a particular type of therapy by ophthalmologists, are of great interest. **Purpose:** to analyze the data obtained in the course of the study of the Russian multicenter scientific program: "Analysis of the assortability of ophthalmologists when choosing therapy within the framework of routine medical care in patients with primary open-angle glaucoma (POAG)". The large-scale statistical study carried out was based on the study of 197 medical questionnaires from 61 cities of Russia, containing information on 6851 clinical cases. Doctors were asked to fill out a questionnaire based on the results of treatment (at least 2 months), taking into account the following criteria: satisfaction with treatment, adherence to treatment, accessibility, tolerability and ease of use of drugs. Evaluated the use of 5 antiglaucoma drugs of the company Sentiss Russ, belonging to different pharmacological groups: Prolatan (latanoprost), Bimatan (bimatoprost), Brinex-M (brinzolamide); Tisoptan (bimatoprost / timolol maleate), Brinarga (brinzolamide / timolol maleate). During the study, patients were divided into 6 groups depending on the drug used, and also into 3 groups depending on the stage of primary POAG. The data obtained indicate a statically high level of average values when using the point system of all the above criteria when using these drugs. When analyzing the degree of convenience and the level of tolerance of drugs, a tendency towards a decrease in the average scores of these indicators in patients with advanced stage of glaucoma was noted, which may be due to the long-term use of antiglaucoma therapy in this category of patients with changes in the ocular surface. 98.25% of doctors expressed their intention to continue prescribing antiglaucoma drugs from Sentiss Russ.

**Keywords:** VEGF, neovascular AMD, gene therapy, anti-VEGF, siRNA

**For citation:** Gavrilova N.A., Gadzhieva N.S., Tishchenko O.E., Zinov'eva A.V. Analysis of Clinical Study Results Obtained in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2005–2020. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1):22–32. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-1-22-32>

**Financial Disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned  
**There is no conflict of interests**

## ВВЕДЕНИЕ

Неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД) является одной из основных причин слепоты и инвалидности по зрению. Ключевую роль в развитии неоваскулярной патологии сетчатки играет семейство белков сосудистого фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), которое состоит из факторов VEGF-A, -B, -C, -D -E и плацентарного фактора роста (PlGF).

В 2006 г. Food and Drug Administration (FDA, США) при влажной форме ВМД было одобрено применение препарата ранибизумаб (Луцентис) (Genentech/Roche), селективно связывающего все изоформы VEGF-A, в 2011 г. — препарата афлиберцепт (Эйлеа) (Regeneron Pharmaceuticals), который является растворимым рецептором-ловушкой (VEGF trap) и блокирует, помимо VEGF-A, другие белки семейства VEGF — VEGF-B и PlGF. В настоящее время данные препараты широко используются в клинической практике, их применение одобрено при диабетическом макулярном отеке и макулярном отеке, возникающем при окклюзии центральной вены сетчатки.

Несмотря на достаточно высокую эффективность и широкое применение анти-VEGF терапии в клиниче-

ской практике, максимальный положительный клинический результат в ряде случаев не всегда может быть достигнут [1–5].

В последние годы в развитии ретиноваскулярной патологии сетчатки, помимо семейства VEGF, установлена роль еще целого ряда индукторов неоангиогенеза, широко проводятся клинические исследования по применению препаратов с различными ингибирующими неоваскуляризацию свойствами. В данном обзоре авторами представлен анализ результатов проведения клинических исследований по применению генетических препаратов на основе вирусных векторов и малых интерферирующих РНК, препаратов-антагонистов факторов роста, ингибиторов ферментативной активности клеточных рецепторов при неоваскулярной форме ВМД за период с 2005 по 2020 г.

## ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

### 1.1. Вирусные векторы

В последние годы в офтальмологии достаточно широкое распространение получили вирусные системы доставки генетического материала (трансдукции) клеткам-мишеням. В результате трансдукции в клетках-мишенях происходит экспрессия целевых генов с последующим синтезом терапевтических белков.

В терапии заболеваний сетчатки используются аденовирусные, аденоассоциированные и ретровирусные (g-ретровирусные и лентивирусные) векторы. Отличительными особенностями аденовирусных векторов последних поколений и аденоассоциированных вирусных векторов (AAV) являются: возможность трансдуцирования широкого типа клеток, низкая иммуногенность, низкая токсичность в отношении тканей и отсутствие интеграции в геном клетки-мишени (сохранение в ядре в виде эписом). Дополнительные серотипы AAV (AAV2 и AAV8) обладают повышенным тропизмом к определенным тканям, в частности к тканям сетчатки.

Клинические исследования, которые проводятся в последние годы, направлены на определение безопасности и эффективности применения генетического материала и вирусных систем доставки при неоваскулярной патологии сетчатки.

Компания GenVec (США) одной из первых провела клиническое исследование (фаза I) применения аденовирусного вектора (интравитреальный способ введения), экспрессирующего фактор пигментного эпителия (pigment epithelium-derived factor, PEDF) человека (AdGVPEDE11), у пациентов с неоваскулярной формой ВМД [6]. Серьезных побочных эффектов выявлено не было, но у 25 % пациентов наблюдалось транзиторное интраокулярное воспаление.

Компания Avalanche Biotechnologies (США) совместно с Australian Lions Eye Institute провела клиническое исследование (фаза I/IIa) применения AAV, содержащего sFLT-1 (rAAV.sFLT-1) (субретинальный способ введения) у пациентов с неоваскулярной формой ВМД [7, 8]. sFLT-1 является эндогенно экспрессируемым ингибитором VEGF. В фазе I исследования было установлено, что использование векторных генов (vg) sFLT-1 безопасно как в низкой дозе ( $1 \times 10^{10}$  vg), так и в высокой ( $1 \times 10^{11}$  vg). В фазе IIa было проведено исследование эффективности применения rAAV.sFLT-1 в высокой дозе ( $1 \times 10^{11}$  vg) (субретинальный способ введения), при необходимости в этой группе пациентов дополнительно выполняли интравитреальное введение ранибизумаба по заранее установленным критериям. В группе сравнения проводилась монотерапия с использованием ранибизумаба (начало исследования, 4-я неделя исследования, далее по необходимости (*pro re nata*, PRN)). Статистически достоверной разницы по результатам повышения максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) между группами выявлено не было. Среднее количество повторных введений ранибизумаба в группе, в которой проводилась генная терапия, составило 2,0 (межквартильный диапазон от 1,0 до 6,0), в группе сравнения — 4,0 (межквартильный диапазон от 3,5 до 4,0).

Компания Sanofi Genzyme (США) провела клиническое исследование (фаза I) применения AAV, содержащего sFLT01 (AAV2-sFLT01) [9]. sFLT01 представляет собой гибридный белок домена 2 sFLT-1 с доменом Fc (кристаллизующийся фрагмент) IgG1. Оценивали

безопасность и эффективность интравитреального использования AAV2-sFLT01 у пациентов с неоваскулярной ВМД в различных дозах ( $2 \times 10^8$  vg,  $2 \times 10^9$  vg,  $6 \times 10^9$  vg,  $2 \times 10^{10}$  vg). Наличие sFLT01 во влаге передней камеры было выявлено при использовании максимальной дозы AAV2-sFLT01 только у 5 пациентов из 10, но при этом у 4 из них отсутствовали антитела к AAV2 в сыворотке крови. У остальных пациентов, наоборот, присутствовали антитела, но наличие sFLT01 во влаге передней камеры не регистрировалось. На основании полученных данных компания приняла решение не продолжать дальнейшую разработку этого препарата.

RegenexBio (США) провела клиническое исследование (фаза I/IIa) при субретинальном введении AAV (250 мкл), содержащего анти-VEGF Fab (RGX-314), у пациентов с неоваскулярной ВМД. RGX-314 экспрессирует растворимый фрагмент (Fab) моноклонального антитела против VEGF в трансдуцированных клетках сетчатки. В фазе I исследования TRIAL была определена безопасность различных доз RGX-314 (3E9 GC, 1E10 GC, 6E10 GC, 1.6E11 GC, 2.5E11 GC). В декабре 2019 г. компания приступила к проведению фазы II исследования LTFU.

Компания Oxford Biomedica (Великобритания) выполняла клиническое исследование GEM (фаза I) при субретинальном введении лентивирусного вектора, содержащего ингибиторы ангиогенеза — ангиостатин и эндостатин (RetinoStat), у пациентов с прогрессирующей неоваскулярной ВМД [10]. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что лентивирусные векторы EIAV являются безопасной платформой для генной терапии в офтальмологии с устойчивой экспрессией трансгена.

Компания Nemera Biosciences (США) провела клиническое исследование (фаза I) интравитреального введения аденоассоциированного вектора, содержащего CD59 (AAVCAGsCD59) — HMR59, у пациентов с экссудативной формой ВМД. CD59 является мембранно-связанным ингибитором образования комплекса мембранной атаки (MAC), вызывающим гибель клеток в результате разрушения клеточной мембраны [11]. При экссудативной форме ВМД интравитреальное введение HMR-59 проводили через 7 дней после применения анти-VEGF препаратов; после инъекции HMR-59 введение анти-VEGF выполняли в режиме PRN. По итогам исследования было установлено, что применение HMR-59 являлось безопасным; развитие умеренного интраокулярного воспаления регистрировалось только у 3 из 24 пациентов (купировалось топическими и системными стероидами). На протяжении 6 месяцев 18 % пациентов не потребовались повторные инъекции VEGF [12].

Компания Adverum Biotechnologies (США) в 2018 г. начала проводить клиническое исследование OPTIC (фаза I) рекомбинантного AAV, содержащего кодон-оптимизированную комплементарную ДНК белка афилиберцепта (ADVM-022). По протоколу исследования пациентам с ВМД, активной хориоидальной неоваскулярной

мембраной выполняется интравитреальное введение препарата в дозе 6E11 или 2E11 vg. На данный момент результаты исследования пока не представлены.

Таким образом, в последние годы при неоваскулярной форме ВМД проводятся клинические исследования по применению генетических препаратов с ингибирующими неоваскуляризацию свойствами на основе вирусных векторов; исследуются их безопасность и эффективность в зависимости от дозы и способа введения. Полученные результаты даже небольшого числа исследований дают возможность говорить о безопасности их применения, не позволяют сомневаться в их эффективности и перспективности развития данного направления в дальнейшем. При интравитреальном способе введения генетических препаратов число осложнений меньше, чем при субретинальном способе введения, однако предполагается, что процесс трансдукции (процесс передачи ДНК от клетки-донора клетке-реципиенту), наоборот, более эффективен при субретинальном способе введения [13]. Современный уровень развития робототехники в офтальмологии предполагает в ближайшем будущем внедрение в широкую клиническую практику витреоретинальных хирургических роботизированных систем, позволяющих проводить пациентам длительную медленную инфузию лекарственных

веществ в субретинальное пространство с минимальными рисками ятрогенной травмы сетчатки, что позволит сделать данный метод введения преимущественным при проведении генной терапии [14].

## 1.2. Малые интерферирующие РНК (siRNA)

В настоящее время большой интерес в лечении ретиноваскулярной патологии представляет использование механизма РНК-интерференции (RNAi), позволяющего ингибировать экспрессию специфических генов.

Малые интерферирующие РНК (siRNA, small interfering RNA) представляют класс двухцепочечных РНК длиной 20–25 нуклеотидов. При поступлении в клетку siRNA связываются с комплексом сайленсинга, индуцированного РНК (RNA-induced silencing complex, RISC). Каталитическая часть RISC активирует деградацию матричных РНК (мРНК), комплементарных связанной siRNA, что предотвращает трансляцию мРНК на рибосомах в кодируемый ею белок. Каждый активированный RISC может связываться с сотнями мРНК, разрушая их. Таким образом, siRNA угнетают экспрессию целевых генов и ингибируют синтез патологических белков [15–17].

Компания OPKO Health (США) проводила клиническое исследование CARBON (фаза III) препарата Бевасириб (Cand5) — siRNA, подавляющего

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика клинических исследований вирусных векторов для доставки генетического материала в терапии неоваскулярной ВМД

**Table 1.** Comparative characteristics of clinical studies of viral vectors for the genetic material delivery in the neovascular AMD treatment

Препарат Medication	Разработчик Sponsor	Путь введения Route of drug administration	Фаза исследования/ регистрационный номер (Clinicaltrials.gov) Study Phase / registration number (Clinicaltrials.gov)	Сведения Information
AdGVPEDF.11D	GenVec	Интравитреальный Intravitreal	1 NCT00109499	Отсутствовали серьезные побочные эффекты Транзиторное внутриглазное воспаление у 25 % пациентов No serious side effects Transient intraocular inflammation in 25 % of patients
rAAV.sFLT-1	Avalanche Biotechnologies	Субретинальный Subretinal	1/2a NCT01494805	Благоприятный профиль безопасности Исследование не подтвердило биологическую эффективность из-за малой выборки Favorable safety profile The study did not confirm biological effectiveness due to the small sample
AAV2-sFLT01	Sanofi Genzyme	Интравитреальный Intravitreal	1 NCT01024998	sFLT01 во влаге передней камеры был выявлен при использовании максимальной дозы AAV2-sFLT01 только у 5 пациентов из 10, при этом у 4 из них отсутствовали антитела к AAV2 в сыворотке крови; у остальных пациентов, наоборот, присутствовали антитела, но sFLT01 во влаге передней камеры не регистрировался. Sanofi Genzyme не продолжила разработку sFLT01 in the anterior chamber aqueous humor was detected only when using the maximum dose of AAV2-sFLT01 in only 5 out of 10 patients, while 4 of them lacked antibodies to AAV2 in serum; in other patients, on the contrary, antibodies were present, but sFLT01 was not detected in the aqueous humor of the anterior chamber. "Sanofi Genzyme" did not continue development
RGX-314	RegenexBio	Субретинальный Subretinal	1/2a NCT03066258	Благоприятный профиль безопасности. Фаза 2 исследования (NCT03999801) началась в декабре 2019 г. Favorable safety profile. Phase 2 of the study (NCT03999801) started in December 2019
RetinoStat	Oxford Biomedica	Субретинальный Subretinal	1 NCT01301443	Благоприятный профиль безопасности Favorable safety profile
AAVCAGsCD59 (HMR59)	Hemera Biosciences	Интравитреальный Intravitreal	1 NCT03585556	Благоприятный профиль безопасности. 18 % пациентов не требовались повторные инъекции анти-VEGF Favorable safety profile. 18 % of patients did not require repeated injections of anti-VEGF
ADVM-022	Adverum Biotechnologies	Интравитреальный Intravitreal	1 NCT03748784	Результаты не опубликованы Results not published



экспрессию генов, продуцирующих VEGF-A. В клиническом исследовании предполагалось оценить эффективность применения комбинации бевасирабиба и ранибизумаба у пациентов с неоваскулярной ВМД в сравнении с монотерапией ранибизумабом. Данное исследование было отозвано в связи с опубликованными данными, в которых сообщалось о том, что бевасираиб ингибирует неоваскуляризацию не в результате специфического угнетения синтеза VEGF siRNA, а вследствие активации Toll-подобного рецептора (TLR)-3 и NF-κB генов, кодирующих IFN-γ и IL-12 (эффакторы ангиогенеза) [18].

Компанией Allergan проводилось клиническое исследование (фаза I) с оценкой безопасности и эффективности интравитреального введения siRNA AGN211745 (Sirna-027) пациентам с неоваскулярной ВМД [19]. В фазе I была доказана его безопасность, но в фазе II исследование было тоже прекращено, в связи с тем, что хориоидальную неоваскуляризацию siRNA AGN211745 ингибирует не в результате инактивации VEGFR-1 — рецептора VEGF, а за счет активации TLR-3.

Компания Pfizer (США) завершила клиническое исследование MONET (фаза II), в котором исследовалась безопасность комбинированного лечения siRNA PF-04523655 с ранибизумабом и сравнивались его эффективность с монотерапией ранибизумабом [20]. Посредством механизма РНК-интерференции siRNA PF-04523655 ингибирует экспрессию индуцированного гипоксией гена RTP801, в результате инактивируется m-TOR путь и снижается продукция VEGF [21]. Все пациенты с неоваскулярной ВМД (предварительно всем пациентам вводили ранибизумаб 0,5 мг) были рандомизированы в 5 групп в зависимости от используемой дозировки PF-04523655 и числа интравитреальных инъекций: 1-я группа: PF-04523655 1 мг каждые 4 недели с 4-й по 12-ю неделю; 2-я группа: PF 3 мг каждые 4 недели с 4-й

по 12-ю неделю; 3-я группа: PF-04523655 3 мг каждые 2 недели с 4-й по 12-ю неделю; 4-я группа: PF-04523655 1 мг + ранибизумаб 0,5 мг (комбинация) каждые 4 недели от исходного уровня до 12 недели; 5-я группа (группа контроля): ранибизумаб 0,5 мг каждые 4 недели до 12 недель. Безопасность PF-04523655 была подтверждена и было установлено, что в группе пациентов, в которой проводилось комбинированное лечение, МКОЗ повысилась больше (9,5 буквы), чем в группе с монотерапией ранибизумабом (6,8 буквы) ( $p > 0,5$ ), однако при проведении монотерапии PF-04523655 МКОЗ повысилась меньше, чем в группе с монотерапией ранибизумабом.

Таким образом, клинические исследования по применению siRNA при неоваскулярной ВМД, которые проводились в последние годы, свидетельствуют о безопасности их применения; эффективность препаратов показана рядом исследований, однако часть из них были прекращены в связи с тем, что не подтвердился предполагаемый механизм ингибирования неоваскуляризации.

## ФАКТОРЫ РОСТА

Факторы роста представляют собой естественные сигнальные молекулы, способные стимулировать рост, пролиферацию и/или дифференцировку живых клеток.

### 2.1. Сосудистые эндотелиальные факторы роста (VEGF)

В октябре 2019 г. FDA был одобрен новый анти-VEGF препарат для лечения неоваскулярной ВМД — бролицизумаб (Beovu), который представляет собой фрагмент гуманизированного одноцепочечного антитела с молекулярной массой 26 кДа. Эффективность бролицизумаба в лечении неоваскулярной ВМД была продемонстрирована в двух идентично спроектированных исследованиях HAWK и HARRIER (фаза III) [22]. В данных исследованиях пациенты были рандомизированы на интравитреальное введение бролицизумаба 3 мг (только

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика клинических исследований siRNA в терапии неоваскулярной ВМД

**Table 2.** Comparative characteristics of clinical studies of siRNA in the treatment of neovascular AMD

Препарат Medication	Разработчик Sponsor	Путь введения Route of drug administration	Фаза исследования / регистрационный номер (Clinicaltrials.gov) Study Phase / registration number (Clinicaltrials.gov)	Сведения Information
Бевасира- ниб (Cand5) Bevasiranib (Cand5)	OPKO Health	Интравитреальный Intravitreal	3 CARBON NCT00557791	Не достигнута контрольная точка. OPKO Health прекратила исследования Study endpoint not reached. "OPKO Health" discontinued research
AGN211745 (Sirna-027)	Allergan	Интравитреальный Intravitreal	1 NCT00395057	Allergan досрочно прекратила исследование из-за неподтверждения предполагаемого механизма ингибирования неоваскуляризации "Allergan" prematurely discontinued the study due to non-confirmation of the alleged mecha- nism of inhibition of neovascularization
PF-04523655	Pfizer	Интравитреальный Intravitreal	2 MONET NCT00713518	Благоприятный профиль безопасности. В группе с комбинированным лечением PF-04523655 1 мг и ранибизумабом 0,5 мг — большее повышение МКОЗ в сравнении с группой монотерапии ранибизумабом 0,5 мг (9,5 буквы против 6,8 буквы при $p > 0,5$ ) Favorable safety profile. In the combined treatment group PF-04523655 1 mg and ranibizumab 0.5 mg showed a greater increase in BCVA compared with the ranibizumab 0.5 mg monotherapy group (9.5 letters versus 6.8 letters for $p > 0.5$ )

исследование HAWK) и 6 мг в сравнении с афлиберцептом 2 мг. Производились три ежемесячные загрузочные инъекции бролицизумаба, затем инъекции делали каждые 12 или 8 недель (в зависимости от активности процесса); инъекции афлиберцепта выполняли каждые 8 недель. Динамика зрительных функций на 48-й неделе была одинаковой при использовании как бролицизумаба, так и афлиберцепта (HAWK: +6,6 буквы бролицизумаб 6 мг, +6,1 буквы бролицизумаб 3 мг, +6,8 буквы афлиберцепт; HARRIER: +6,9 буквы бролицизумаб 6 мг, +7,6 буквы афлиберцепт;  $p < 0,001$ ). При использовании бролицизумаба 6 мг в 50 % случаев до 48-й недели исследования удавалось сохранить интервал между введениями — 12 недель. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) более значительно уменьшилась толщина сетчатки в фовеа при применении бролицизумаба 6 мг, чем при использовании афлиберцепта, в исследовании HAWK (-172,8 и -143,7 мкм;  $p = 0,001$ ), в исследовании HARRIER (-193,8 против -143,9 мкм;  $p < 0,001$ ).

Allergan (Ирландия) завершила клинические испытания SEQUOIA и CEDAR (фаза III) — интравитреальное введение препарата абисипар для лечения неоваскулярной ВМД. Абисипар представляет собой белок с антикириновыми повторами, связывающий все изоформы VEGF-A. В обоих исследованиях пациенты были рандомизированы на три группы: 1) абисипар 2 мг в 1-й день, на 4-й и 8-й неделе, далее каждые 8 недель; 2) абисипар 2 мг в 1-й день, на 4-й и 12-й неделе, далее каждые 12 недель; 3) ранибизумаб — каждые 4 недели (13 раз). Результаты исследования были представлены на заседании Американской академии офтальмологии в 2018 г. [23]. По завершении 12 месяцев лечения в обоих исследованиях были получены аналогичные результаты — абисипар при его 6- и 8-кратном введении был настолько же эффективен, как ранибизумаб при его 13-кратном введении. Побочные эффекты, которые наблюдались во всех трех группах, были одинаковыми. В исследовании SEQUOIA количество пациентов со стабильными зрительными функциями составляло: 94,8 % — в группе с интервалами введения абисипара каждые 8 недель; 91,3 % — с интервалами введения абисипара каждые 12 недель и 96 % — в группе ранибизумаба. В исследовании CEDAR количество пациентов со стабильными зрительными функциями составляло: 91,7 % в группе с интервалами введения абисипара каждые 8 недель; 91,2 % — с интервалами введения абисипара каждые 12 недель и 95,5 % — в группе ранибизумаба. Однако в группах пациентов с использованием абисипара, по результатам двух исследований, была значительно выше частота случаев интраокулярного воспаления — в исследовании SEQUOIA при введении абисипара каждые 8 и 12 недель — 15,7 и 15,3 % соответственно; при использовании ранибизумаба — 0,6 %; в исследовании CEDAR при введении абисипара каждые 8 и 12 недель — 15,1 и 15,4 %, при использовании ранибизумаба — 0 %. На основании полученных результатов исследования Allergan

усовершенствовала технологический процесс изготовления абисипара, что позволило, согласно результатам исследования MAPLE, снизить частоту случаев интраокулярного воспаления до 8,9 % [24].

Компания Chengdu Kanghong Biotech Co (Китай) завершила клиническое исследование PHOENIX (фаза III) — интравитреальное введение препарата конберцепт у пациентов с неоваскулярной ВМД [25]. Данный препарат был одобрен для использования Китайским управлением по контролю за продуктами и лекарствами (China Food and Drug Administration, CFDA) в 2013 г. Конберцепт является рекомбинантным гибридным белком, который состоит из второго Ig-домена VEGFR1 и третьего и четвертого Ig-доменов VEGFR2 на кристаллизующемся фрагменте (Fc) человеческого IgG1. Конберцепт связывает VEGF-A, VEGF-B, PlGF. В исследовании PHOENIX пациенты были рандомизированы в группы с интравитреальным введением конберцепта 0,5 мг и плацебо. МКОЗ через 3 месяца от начала исследования увеличилась в группе конберцепта на +9,20 буквы, в группе плацебо на +2,02 буквы ( $p < 0,001$ ); через 12 месяцев — на +9,98 и +8,81 буквы, ( $p = 0,64$ ) соответственно. В настоящее время фармкомпанией проводятся исследования PANDA-1 и PANDA-2 (фаза III), в которых предполагается сравнить эффективность конберцепта (0,5 и 1,0 мг) и афлиберцепта (2,0 мг).

Компания Opthea (Канада) завершила сравнительное клиническое исследование (фаза IIb) комбинированного применения препарата OPT-302 (0,5 и 2 мг), связывающего VEGF-C и VEGF-D с ранибизумабом 0,5 мг. В группе пациентов, в которой проводилась комбинированная терапия с 2 мг OPT-302, наблюдалось более значительное повышение МКОЗ по сравнению с группой пациентов, у которых осуществляли монотерапию ранибизумабом ( $p = 0,0107$ ); отмечено более выраженное снижение толщины сетчатки в фовеа, уменьшение количества субретинальной жидкости, интравитреальных кист и площади неоваскуляризации [26].

## 2.2. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)

Фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF) является митогеном для фибробластов и клеток мезенхимного происхождения, способствует миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, рекрутированию и созреванию перицитов. Основным местом хранения PDGF являются  $\alpha$ -гранулы тромбоцитов. Исследования последних лет показали наличие PDGF и в некоторых других типах клеток.

Семейство PDGF состоит из пяти лигандов: A, B, C, D и AB. Они функционируют как гомодимеры, за исключением лиганда AB, который действует как гетеродимер. Все лиганды PDGF связываются с двумя структурно связанными тирозинкиназными рецепторами  $\alpha$  и  $\beta$  на клеточной поверхности, инициирующими передачу сигнала через пути Ras и фосфатидилинозитол-II. PDGF-AA, -AB, -BB и -CC активируют рецептор PDGF- $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ ),

PDGF-BB и -DD связываются с рецептором PDGFR- $\beta$  [27]. Экспрессия PDGFR- $\beta$  зарегистрирована в перипитах сосудов сетчатки и хориоидеи. Предполагается, что при длительном проведении анти-VEGF терапии может повышаться экспрессия PDGF [27].

Исследования последних лет были направлены на изучение эффективности и безопасности применения антагонистов PDGF в комбинации с анти-VEGF препаратами.

Компания Ophthotech (США) завершила клиническое исследование (фаза IIb) препарата пегплераниб (Fovista) у пациентов с неоваскулярной ВМД [28]. Пегплераниб является антагонистом PDGF, представляет собой пегилированный аптамер ДНК, селективно связывающийся с гомодимерами PDGF-BB и гетеродимерами PDGF-AB и блокирующий их взаимодействие с рецепторами тирозинкиназы PDGF, экспрессируемыми на перипитах. Участники исследования были рандомизированы на 3 группы, проводилась комбинированная терапия: интравитреальное введение пегплераниба 0,3 или 1,5 мг в комбинации с ранибизумабом и монотерапия ранибизумабом 0,5 мг. Пегплераниб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. Так, в группе пациентов с проводимой комбинированной терапией пегплеранибом 1,5 мг и ранибизумабом 0,5 мг наблюдался более высокий прирост среднего значения МКОЗ, чем в группе, в которой проводилась монотерапия ранибизумабом 0,5 мг (+10,6 и +6,5 буквы соответственно;  $p = 0,019$ ). В связи с полученными данными компания приступила к фазе III исследования препарата. Однако в пресс-релизе Ophthotech от декабря 2016 года было объявлено, что испытания фазы III комбинированной терапии не достигли своей первичной конечной точки, и дальнейшая разработка пегплераниба была приостановлена [29].

Regeneron Pharmaceuticals (США) провела клиническое испытание CAPELLA (фаза II) препарата ринукумаб — моноклонального антитела к PDGFR- $\beta$ . Пациенты с неоваскулярной ВМД были рандомизированы в 3 группы, проводилось комбинированное лечение — 2 мг афлиберцепта и 1 или 3 мг ринукумаба или монотерапия — афлиберцепт 2 мг. Средние значения МКОЗ в группах пациентов с использованием моно- и комбинированной терапии не отличались (+5,8 и +7,5 буквы соответственно). Ввиду недостижения первичной контрольной точки в сентябре 2016 г. Regeneron Pharmaceuticals прекратила исследование ринукумаба.

### 2.3. Ангиопоэтины (ANG)

Ангиопоэтины (angiotensins, ANG) представляют собой белковые факторы роста, участвующие в механизмах ангиогенеза. Выделяют несколько изоформ ангиопоэтинов: ANG1, ANG2, ANG3 и ANG4. ANG-1 и ANG-2, которые играют ключевую роль в регуляции ангиогенеза и вазопроницаемости, данные эффекты реализуются вследствие их связывания с рецептором

TIE-2 (тирозинкиназа с иммуноглобулиноподобным EGF-подобным доменом 2), который экспрессируется на эндотелиальных клетках. ANG-1, являясь агонистом TIE-2, ингибирует неоваскуляризацию хориоидеи и снижает проницаемость сосудов. ANG-2, наоборот, является антагонистом TIE-2 и синергистом VEGF, его действие приводит к дестабилизации эндотелия [30].

Исследования последних лет были направлены на изучение препаратов, ингибирующих ANG-2; предполагается, что в этом случае ANG-1 будет проявлять более выраженный антиангиогенный эффект за счет более активной стимуляции рецептора TIE-2.

Компанией Regeneron Pharmaceuticals (США) были завершены клинические исследования RUBY и ONYX (фаза II) препарата несвакумаб у пациентов с неоваскулярной формой ВМД и ДМО соответственно. Несвакумаб является человеческим моноклональным антителом IgG1, специфически связывающимся и инактивирующим ANG2 (лиганд рецептора TIE-2). В исследованиях оценивалась эффективность комбинированного лечения с применением несвакумаба 3 и 6 мг и афлиберцепта 2 мг в сравнении с монотерапией при использовании афлиберцепта 2 мг. При проведении обоих исследований не была достигнута первичная конечная точка эффективности: отсутствовала статистически значимая разница в приросте МКОЗ или в изменении субфовеальной толщины сетчатки. В ноябре 2017 г. Regeneron Pharmaceuticals было объявлено, что фаза III исследования проводиться не будет [31].

Компаниями Roche (Швейцария) и Genetech (США) завершены клинические испытания AVENUE и STAIRWAY (фаза II) препарата фарицимаб у пациентов с неоваскулярной ВМД. Фарицимаб представляет собой биспецифическое антитело к ANG-2 и VEGF-A с высокой аффинностью и специфичностью. В исследовании AVENUE оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии с использованием ранибизумаба 0,5 мг и фарицимаба 6,0 мг и монотерапии с применением только фарицимаба (1,5 или 6,0 мг) и только ранибизумаба 0,5 мг. Результаты исследования были представлены Pravin U. Dugel (Retinal Consultants of Arizona) на ежегодном собрании Retina Society annual meeting, согласно которым исследование достигло конечной точки к 36-й неделе, наибольший прирост МКОЗ (+9,1 буквы) наблюдался при использовании фарицимаба 1,5 мг каждые 4 недели [32]. В исследовании STAIRWAY оценивали эффективность и безопасность монотерапии с использованием фарицимаба 6 мг каждые 12 или 16 недель и монотерапии с использованием ранибизумаба 0,5 мг каждые 4 недели. Конечной точки исследование достигло к 52-й неделе: в группах пациентов, в которых инъекции фарицимаба делали с интервалом 12 и 16 недель, прирост среднего значения МКОЗ составил +10,08 и +11,42 буквы соответственно; в группе пациентов с применением ранибизумаба — +9,59 буквы [33]. В результате компании принимают решение о проведении



дальнейших исследований препарата — новые исследования LUCERNE и TENAYA (фаза III).

Таким образом, клинические исследования по применению антагонистов факторов роста при неоваскулярной форме ВМД свидетельствуют о безопасности их применения. Высокую эффективность продемонстрировали новые препараты — антагонисты сосудистых эндотелиальных факторов роста: бролицизумаб, абисипар, конберцепт и препарат фарицимаб, представляющий собой биспецифическое антитело к ангиопоэтину-2 и VEGF-A. Комбинированная терапия с использованием антагонистов тромбоцитарного и анти-VEGF препаратов, по результатам исследований, не является более эффективной, чем анти-VEGF монотерапия.

Полученные результаты клинических исследований по антагонистам факторов роста не позволяют сомневаться в их эффективности и перспективности развития данного направления в дальнейшем.

## ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

### 3.1. Ингибиторы тирозинкиназы PDGFR, VEGFR

Tyrogenex (США) завершили клиническое исследование APEX (фаза II) препарата X-82 — мультикиназного ингибитора внутриклеточной передачи сигналов рецепторов тромбоцитарного (PDGFR) и сосудистого факторов роста (VEGFR). Проводилось лечение пациентов с экссудативной формой ВМД — комбинированное с использованием X-82 в разной дозе (50, 100, 200 мг) и анти-VEGF препарата (ранибизумаб, афлиберцепт,

бевацизумаб) в режиме PRN или монотерапия с использованием только анти-VEGF препарата в режиме PRN. В группе пациентов, в которой осуществляли комбинированное лечение, наблюдалось более выраженное увеличение МКОЗ по сравнению с группой пациентов, в которой проводилась анти-VEGF монотерапия (+1,7 и +0,3 буквы соответственно) [34].

Компания GlaxoSmithKline (Великобритания) провела клинические испытания (фаза IIb) пазопаниба — мультикиназного ингибитора PDGFR и VEGFR. В исследование были включены пациенты с неоваскулярной формой ВМД, проводимая терапия была комбинированной — инстиляции пазопаниба 5 или 10 мг/мл и интравитреальное введение ранибизумаба 0,5 мг, монотерапия — интравитреальное введение ранибизумаба 0,5 мг. Применение пазопаниба не позволило снизить количество инъекций ранибизумаба в режиме PRN на  $\geq 50$  % (установленный критерий эффективности) [35]. В связи с этим GlaxoSmithKline решила не проводить дальнейшие исследования пазопаниба.

Компания Ohr Pharmaceutical Inc. (США) завершила клиническое исследование MAKO (фаза III) — применение скваламина лактата у пациентов с неоваскулярной ВМД. Скваламин лактат представляет собой мультикиназный ингибитор передачи сигнала VEGFR1, VEGFR2, PDGFR, b-FGFR. В исследовании оценивали эффективность комбинированного применения инстилляций скваламина лактата и интравитреального введения ранибизумаба в сравнении с монотерапией ранибизумабом. В январе 2018 г. фармкомпанией было объявлено,

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика клинических исследований фарицимаба

**Table 3.** Comparative characteristics of clinical studies of faricimab

Фаза исследования / регистрационный номер Study Phase / registration number (Clinicaltrials.gov)	Режим и доза (контрольная и экспериментальные группы) Administration mode and dose (control and experimental groups)	Сведения Information
2 AVENUE NCT02484690	ранибизумаб 0,5 мг каждые 4 нед. фарицимаб 1,5 мг каждые 4 нед. фарицимаб 6 мг каждые 4 нед. фарицимаб 6 мг каждые 8 нед. ранибизумаб 0,5 мг каждые 4 нед., далее фарицимаб 6 мг каждые 4 нед. ranibizumab 0.5 mg every 4 weeks. faricimab 1.5 mg every 4 weeks. faricimab 6 mg every 4 weeks. faricimab 6 mg every 8 weeks. ranibizumab 0.5 mg every 4 weeks., then faricimab 6 mg every 4 weeks	Конечная точка достигнута к 36 нед. max прирост МКОЗ (+9,1 буквы) в группе фарицимаба 1,5 мг каждые 4 нед. The endpoint of the study was reached by 36 weeks. max increase of BCVA (+9,1 letters) in the group of faricimab 1.5 mg every 4 weeks.
2 STAIRWAY NCT03038880	ранибизумаб 0,5 мг ежемесячно. фарицимаб 6 мг 4 ежемесячные инъекции, далее каждые 12 нед. фарицимаб 6 мг 4 ежемесячные инъекции, далее каждые 16 нед. ranibizumab 0.5 mg monthly faricimab 6 mg 4 monthly injections, then every 12 weeks. faricimab 6 mg 4 monthly injections, then every 16 weeks	Конечная точка достигнута к 52 нед. max прирост МКОЗ (+11,42 буквы) в группе фарицимаба 6 мг 4 ежемесячные инъекции, далее каждые 16 нед. The endpoint of the study was reached by 52 weeks. max increase of BCVA (+11,42 letters) in the group of faricimab 6 mg 4 monthly injections, then every 16 weeks
3 LUCERNE NCT03823300	афлиберцепт 3 ежемесячные инъекции, далее каждые 8 недель. фарицимаб — несколько ежемесячных инъекций, далее каждые 16, 12 или 8 нед. afibercept 3 monthly injections, then every 8 weeks. faricimab — several monthly injections, then every 16, 12 or 8 weeks	Первичная конечная точка ожидается через 48 нед. The primary endpoint is expected in 48 weeks
3 TENAYA NCT03823287	афлиберцепт 3 ежемесячные инъекции, далее каждые 8 недель. фарицимаб — несколько ежемесячных инъекций, далее каждые 16, 12 или 8 нед. afibercept 3 monthly injections, then every 8 weeks. faricimab — several monthly injections, then every 16, 12 or 8 weeks	Первичная конечная точка ожидается через 48 нед. The primary endpoint is expected in 48 weeks



что исследование не достигло основной конечной точки эффективности — повышение МКОЗ в группе пациентов, в которой проводилось комбинированное лечение, составило +8,33 буквы, в группе пациентов с монотерапией ранибизумабом — +10,58 буквы [36].

Bayer (Германия) было завершено клиническое исследование DREAM (фазы IIa/b), в котором оценивали эффективность и безопасность топического применения регорафениба 25 мкл (30 мг/мл) у пациентов с неоваскулярной ВМД [37]. Регорафениб является мультикиназным ингибитором внутриклеточной передачи сигналов VEGFAR, PDGFR. Препарат не продемонстрировал достаточную эффективность: 20 пациентам из 51 потребовалось проведение лечения ранибизумабом. Разработка препарата не была продолжена фармкомпанией.

Компания GrayBug Vision (США) завершила исследование ADAGIO (фазы I/IIa) малеата сунитиниба (GB-102) у пациентов с неоваскулярной ВМД. Малеат сунитиниб представляет собой ингибитор тирозинкиназы VEGFAR и PDGFR, инкапсулированный в биоразлагаемые полимерные наночастицы — инъекционное депо. Исследование достигло своей основной конечной точки — подтверждены безопасность, хорошая переносимость и отсутствие токсичности препарата, отсутствие серьезных побочных эффектов со стороны глаз [38]. Компанией анонсировано начало исследования фазы II b в 2019 г. после нового производственного процесса GB-102, оптимизированного для устранения дисперсии частиц.

Таким образом, клинические исследования, направленные на изучение регуляторов ферментативной активности клеточных рецепторов — мультикиназных ингибиторов VEGFR и PDGFR, продемонстрировали безопасность их применения. Исследования, направленные на изучение применения мультикиназных ингибиторов VEGFR, PDGFR в виде инстилляций в конъюнктивальный мешок, были приостановлены ввиду недостаточной эффективности топического использования данной группы препаратов как в виде монотерапии, так и в комбинации с интравитреальным введением антиангиогенных препаратов. Эффективность комбинированной терапии анти-VEGF с использованием препаратов данной группы в виде интравитреальных инъекций (малеат сунитиниба) предстоит оценить в дальнейших исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы при неоваскулярной форме ВМД проводятся многочисленные исследования по применению генетических препаратов на основе вирусных векторов и малых интерферирующих РНК; препаратов-антагонистов факторов роста; ингибиторов ферментативной активности клеточных рецепторов. В клинических испытаниях исследуются безопасность и эффективность моно- и комбинированной терапии с использованием новых препаратов в зависимости от их дозы и способа введения. Полученные результаты исследований позволяют судить о том, что, несмотря на ключевую роль

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика клинических исследований ингибиторов ферментативной активности VEGFR, PDGFR при неоваскулярной ВМД

**Table 4.** Comparative characteristics of clinical trials of inhibitors of the enzymatic activity of VEGFR, PDGFR in neovascular AMD

Препарат Medication	Разработчик Sponsor	Путь введения Route of drug administration	Фаза исследования/ регистрационный номер (Clinicaltrials.gov) Study Phase / registration number (Clinicaltrials.gov)	Сведения Information
X-82	Tyrogenex	Местный Topical	2 APEX NCT02348359	В группе комбинированного лечения X-82 и анти-VEGF — больший прирост МКОЗ в сравнении с группой монотерапии анти-VEGF (1,7 против 0,3 буквы) In the combined treatment group X-82 and anti-VEGF, there is a greater increase of BCVA compared to the anti-VEGF monotherapy group (1.7 letters versus 0.3 letters)
Пазопаниб Pazopanib	GlaxoSmithKline	Местный Topical	2b NCT01134055	Пазопаниб не снижал количество инъекций ранибизумабом PRN на ≥50 % (установленный критерий эффективности). GlaxoSmithKline не объявила о дальнейшем исследовании Pazopanib did not reduce the number of injections of ranibizumab PRN by ≥50 % (established performance criterion). "GlaxoSmithKline" has not announced further research
Сквалямина лактат Squalamine lactate	Ohr Pharmaceutical Inc.	Местный Topical	3 MAKO NCT02727881	В группе комбинированного лечения сквалямина лактатом и ранибизумабом — меньший прирост МКОЗ в сравнении с группой монотерапии ранибизумабом (8,33 против 10,58 буквы). Исследование не достигло конечной точки In the combined treatment group of squalamine with lactate and ranibizumab, there is a smaller increase of BCVA in comparison with the ranibizumab monotherapy group (8.33 letters versus 10.58 letters). The study did not reach the endpoint
Регорафениб Regorafenib	Bayer	Местный Topical	2a/b DREAM NCT02222207	Регорафениб не продемонстрировал достаточную эффективность: 40 % пациентов потребовалось лечение ранибизумабом. Bayer не продолжила разработку Regorafenib did not demonstrate sufficient efficacy: 40 % of patients required ranibizumab treatment. "Bayer" did not continue development
Малеат сунитиниба (GB-102) Sunitinib Maleate (GB-102)	GrayBug Vision	Интравитреальный Intravitreal	1/2a ADAGIO NCT03249740	Исследование достигло основной конечной точки безопасности и переносимости. GrayBug Vision анонсировано начало исследования фазы 2 b в 2019 г. The study reached the main endpoint of safety and portability. "GrayBug Vision" announced the start of a Phase 2 b study in 2019

семейства белков VEGF в регуляции ангиогенеза и вазопроницаемости, точный патогенетический механизм неоваскулярной ВМД остается не до конца изученным и представляет собой сложный каскад, состоящий из широкого спектра молекул, которые могут быть рассмотрены в качестве потенциальных мишеней для лекарственной терапии. Таким образом, таргетная терапия

неоваскулярной ВМД остается перспективным направлением для проведения дальнейших исследований.

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Гаврилова Н.А. — идея и концепция публикации, написание текста, редактирование, утверждение рукописи для публикации;  
Гаджиева Н.С. — редактирование;  
Тищенко О.Е. — написание текста;  
Зиновьева А.В. — написание текста, подбор материала.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fernández-Robredo P, Sancho A, Johnen S, Recalde S, Gama N, Thumann G, Groll J, García-Layana A. Current treatment limitations in age-related macular degeneration and future approaches based on cell therapy and tissue engineering. *J Ophthalmol*. 2014;2014:510285. DOI: 10.1155/2014/510285
- Daniel E, Toth C.A., Grunwald J.E., Jaffe G.J., Martin D.F., Fine S.L., Huang J., Ying G., Hagstrom S.A., Winter K., Maguire M.G. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2014;121(3):656–666. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.019
- Lally D.R., Gerstenblith A.T., Regillo C.D. Preferred therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2012;23(3):182–188. DOI: 10.1097/ICU.0b013e328352411c
- Kim M., Kim E.S., Seo K.H., Yu S.Y., Kwak H.W. Change of retinal pigment epithelial atrophy after anti-vascular endothelial growth factor treatment in exudative age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(6):427–433. DOI: 10.4103/0301-4738.187659
- Yang S., Zhao J., Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1857–1867. DOI: 10.2147/DDDT.S97653
- Campochiaro P.A., Nguyen Q.D., Shah S.M., Klein M.L., Holz E., Frank R.N., Saperstein D.A., Gupta A., Stout J.T., Macko J., DiBartolomeo R., Wei L.L. Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial. *Hum Gene Ther*. 2006;17(2):167–176.
- Constable I.J., Lai C.M., Magno A.L., French M.A., Barone S.B., Schwartz S.D., Blumenkranz M.S., Degli-Esposti M.A., Rakoczy E.P. Gene Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration: Three-Year Follow-up of a Phase I Randomized Dose Escalation Trial. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:150–158. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.02.018
- Rakoczy E.P., Magno A.L., Lai C.M., Pierce C.M., Degli-Esposti M.A., Blumenkranz M.S., Constable I.J. Three-Year Follow-up of Phase I and 2a RAAV.SFLT-1 Subretinal Gene Therapy Trials for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;204:113–123. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.03.006
- Heier J.S., Kherani S., Desai S., Dugel P., Kaushal S., Cheng S.H., Delacono C., Purvis A., Richards S., Le-Halpere A., Connelly J., Wadsworth S.C., Varona R., Buggage R., Scaria A., Campochiaro P.A. Intravitreal injection of AAV2-sFLT01 in patients with advanced neovascular age-related macular degeneration: a phase 1, open-label trial. *Lancet*. 2017;390(10089):50–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30979-0
- Campochiaro P.A., Lauer A.K., Sohn E.H., Mir T.A., Naylor S., Anderton M.C., Kelleher M., Harrop R., Ellis S., Mitrophanous K.A. Lentiviral Vector Gene Transfer of Endostatin/Angiostatin for Macular Degeneration (GEM) Study. *Hum Gene Ther*. 2017;28(1):99–111. DOI: 10.1089/hum.2016.117
- Cashman S.M., Ramo K., Kumar-Singh R. A non membrane-targeted human soluble CD59 attenuates choroidal neovascularization in a model of age related macular degeneration. *PLoS One*. 2011;6(4):e19078. DOI: 10.1371/journal.pone.0019078
- Dugel P.U. CLINICAL TRIAL DOWNLOAD: Data on a Gene Therapy for Dry and Wet AMD. A phase 1 clinical trial program is targeting both disease states. *Retinal Physician*. 2020;17:16–17.
- Moore N.A., Bracha P., Hussain R.M., Morral N., Ciulla T.M. Gene therapy for age-related macular degeneration. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017;10:1235–1244. DOI: 10.1080/14712598.2017.1356817
- Edwards T.L., Xue K., Meenink H.C.M., Beelen M.G., Naus G.J.L., Simunovic M.P., Latasiewicz M., Farmery A.D., de Smet M.D., MacLaren R.E. First-in-human study of the safety and viability of intraocular robotic surgery. *Nat Biomed Eng*. 2018;2:649–656. DOI: 10.1038/s41551-018-0248-4
- Corydon T. J. Antiangiogenic Eye Gene Therapy. *Human Gene Therapy*. 2015;26(8):525–537. DOI: 10.1089/hum.2015.064
- Garba A.O., Mousa S.A. Bevasiranib for the treatment of wet, age-related macular degeneration. *Ophthalmol Eye Dis*. 2010;2:75–83. DOI: 10.4137/OED.S4878
- Guzman-Arangué A., Loma P., Pintor J. Small-interfering RNAs (siRNAs) as a promising tool for ocular therapy. *Br J Pharmacol*. 2013;170(4):730–747. DOI: 10.1111/bph.12330
- Kleinman M.E., Yamada K., Takeda A., Chandrasekaran V., Nozaki M., Baffi J.Z., Albuquerque R.J., Yamasaki S., Itaya M., Pan Y., Appukuttan B., Gibbs D., Yang Z., Karikó K., Ambati B.K., Wilgus T.A., DiPietro L.A., Sakurai E., Zhang K., Smith J.R., Taylor E.W., Ambati J. Sequence- and target-independent angiogenesis suppression by siRNA via TLR3. *Nature*. 2008;452(7187):591–597. DOI: 10.1038/nature06765
- Kaiser P.K., Symons R.C., Shah S.M., Quinlan E.J., Tabandeh H., Do D.V., et al. RNAi-based treatment for neovascular age-related macular degeneration by Sirna-027. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:33–39.
- Nguyen Q.D., Schachar R.A., Nduaka C.I., Sperling M., Klammer K.J., Chi-Burris K., Yan E., Paggiarino D.A., Rosenblatt L., Aitchison R., Erlich S.S.; MONET Clinical Study Group. Evaluation of the siRNA PF-04523655 versus ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (MONET Study). *Ophthalmology*. 2012;119(9):1867–1873. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.043
- Corradetti M.N., Inoki K., Guan K.L. The stress-induced pro-teins RTP801 and RTP801L are negative regulators of the mammalian target of rapamycin pathway. *J Biol Chem*. 2005;280:9769–9772.
- Dugel P.U., Koh A., Ogura Y., Jaffe G.J., Schmidt-Erfurth U., Brown D.M., Gomes A.V., Warburton J., Weichselberger A., Holz F.G.; HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72–84. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017
- Khurana R.N. Abicipar for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results from CEDAR and SEQUOIA phase 3. Presented at: American Academy of Ophthalmology annual meeting; October 11–15, 2019; San Francisco.
- Dugel P.U. CLINICAL TRIAL DOWNLOAD: Data on Abicipar From the MAPLE Study. A new formulation showed reduced inflammation rates. *Retinal Physician*. 2019;16:18, 42.
- Liu K., Song Y., Xu G., Ye J., Wu Z., Liu X., Dong X., Zhang M., Xing Y., Zhu S., Chen X., Shen Y., Huang H., Yu L., Ke Z., Rosenfeld P.J., Kaiser P.K., Ying G., Sun X., Xu X.; PHOENIX Study Group. Conbercept for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results of the Randomized Phase 3 PHOENIX Study. *Am J Ophthalmol*. 2019;197:156–167. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.08.026
- Mettu P.S. What might the future of wet AMD therapy look like? *Retina Today. The Neovascular AMD Pipeline*. 2019;14(80):25–28.
- Sadiq M.A., Hanout M., Sarwar S., Hassan M., Do D.V., Nguyen Q.D., Sepah Y.J. Platelet derived growth factor inhibitors: A potential therapeutic approach for ocular neovascularization. *Saudi J Ophthalmol*. 2015;29(4):287–291. DOI: 10.1016/j.sjopt.2015.05.005
- Jaffe G.J., Ciulla T.A., Ciardella A.P., Devin F., Dugel P.U., Eandi C.M., Masonson H., Monés J., Pearlman J.A., Quaranta E.L., Maftouhi M., Ricci F., Westby K., Patel S.C. Dual Antagonism of PDGF and VEGF in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Phase IIb, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(2):224–234. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.10.010
- Dunn E.N., Hariprasad S.M., Sheth V.S. An Overview of the Fovista and Rinucumab Trials and the Fate of Anti-PDGF Medications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(2):100–104. DOI: 10.3928/23258160-20170130-02
- Hussain R.M., Neiveem A.E., Kansara V., Harris A., Ciulla T.A. Tie-2/Angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2019;28(10):861–869. DOI: 10.1080/13543784.2019.1667333
- Helzner J. Eylea/Ang2 Combo Disappoints in Phase 2. *Retinal Physician*. 2017; Nov/Dec.
- Helzner J. Faricimab Shows Potential for 16-Week Dosing Initial data presented from Genentech's STAIRWAY study. *Retinal Physician*. 2018; Sep.
- Danzig C., Ruiz C., Basu K., Grzeschik S., Sahni J., Silverman D., Osborne A., Hasikova Z. Efficacy and Safety of Faricimab Every 16 or 12 Weeks for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: STAIRWAY Phase 2 Results. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology Vancouver, BC, Canada. April 28–May 2, 2019.
- Al-Kharsan H., Hussain R.M., Ciulla T.A., Dugel P.U. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(15):1879–1891. DOI: 10.1080/14656566.2019.1636031
- Csaky K.G., Dugel P.U., Pierce A.J., Fries M.A., Kelly D.S., Danis R.P., Wurzelmann J.L., Xu C.F., Hossain M., Trivedi T. Clinical evaluation of pazopanib eye drops versus ranibizumab intravitreal injections in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(3):579–588. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.036
- Helzner J. Squalamine Eye Drop Fails in Wet AMD. *Retinal Physician*. 2018; Jan/Feb.
- Joussen A.M., Wolf S., Kaiser P.K., Boyer D., Schmelzer T., Sandbrink R., Zeitz O., Deeg G., Richter A., Zimmermann T., Hoechel J., Buethorn U., Schmitt W., Stemper B., Boettger M.K. The Developing Regorafenib Eye drops for neovascular Age-related Macular degeneration (DREAM) study: an open-label phase II trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(2):347–355. DOI: 10.1111/bcp.13794
- Helzner J. Intravitreal Pan-VEGF Inhibitor Effective in Wet AMD Trial. *Retinal Physician*. 2019; Jan/Feb.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Гаврилова Наталья Александровна  
доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой глазных болезней  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-0368-296X>

ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Гаджиева Нурия Саниевна  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры глазных болезней  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0002-4197-1984>

ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Тищенко Ольга Евгеньевна  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры глазных болезней  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0001-8777-0275>

ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Зиновьева Александра Витальевна  
старший лаборант кафедры глазных болезней  
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация  
<https://orcid.org/0000-0003-4373-3135>

**ABOUT THE AUTHORS**

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Gavrilova Natalia A.  
MD, Professor  
Delegatskaya str., 20, p. 1, Moscow, 127473, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-0368-296X>

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Gadzhieva Nuria S.  
PhD, Assistant Professor  
Delegatskaya str., 20, p. 1, Moscow, 127473, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-4197-1984>

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Tishchenko Olga E.  
PhD, Assistant Professor  
Delegatskaya str., 20, p. 1, Moscow, 127473, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-8777-0275>

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Zinov'eva Aleksandra V.  
senior laboratory assistant  
Delegatskaya str., 20, p. 1, Moscow, 127473, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-4373-3135>