Фармакологический анализ резистентности к анти-VEGF-препаратам

М.В. Будзинская

А.А. Плюхова

И.В. Андреева

А.В. Кузнецов, А.В. Шеланкова, П.А. Сорокин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(4):382–387

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — заболевание, возникающее у лиц старше 50 лет и являющееся одной из основных причин необратимой потери зрения в развитых странах. ВМД характеризуется поражением макулярной зоны сетчатки и приводит к ухудшению центрального зрения. Терапия, направленная на борьбу с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), сопровождается увеличением корригуемой остроты зрения у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Возможные значительные различия ответа на анти-VEGF-терапию объясняются существованием нескольких анти-VEGF-агентов с различными молекулярными конфигурациями. В настоящее время нет единого мнения относительно того, как классифицировать оптимальный ответ или его отсутствие с помощью данного метода лечения. В частности, существует путаница в отношении таких терминов, как «статус ответчика» после лечения n-AMD, «тахифилаксия» и «резистентная» n-AMD. Толерантность к лекарственным препаратам — фармакологическое понятие, применимое к реакции пациента на конкретный препарат, при этом физиологическая концентрация данного препарата снижается при его повторном введении, что требует увеличения дозы или частоты приема препарата для достижения желаемого терапевтического эффекта. Тахифилаксия — термин, обозначающий внезапное снижение ответа на лекарственный препарат после его введения. Данный процесс может развиваться как после первоначального поступления препарата, так и после нескольких его введений в малых дозах. Тахифилаксия развивается на фоне или после лечения ранибизумабом при по меньшей мере двух инъекциях препарата. Переключение режима терапии на афлиберцепт или конберцепт может быть эффективным у пациентов, резистентных к бевасцизумабу или ранибизумабу. Вовлечение в механизм развития неоваскулярной формы ВМД других патологических процессов, помимо повышенной экспрессии VEGF, диктует необходимость использования комбинированной терапии для лечения этой группы пациентов.

Ключевые слова: сетчатка, возрастная макулярная дегенерация, Anti-VEGF-терапия, афлиберцепт, ранибизумаб, бивасцизумаб, хориоидальная неоваскуляризация, резистентность

Для цитирования: Будзинская М.В., Плюхова А.А., Андреева И.В., Кузнецов А.В., Шеланкова А.В., Сорокин П.А. Фармакологический анализ резистентности к анти-VEGF-препаратам. *Офтальмология*. 2018;15(4):382–387. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-382-387>

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

Конфликт интересов отсутствует

Pharmacological Analysis of Resistance to Anti-VEGF Therapy

M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova, I.V. Andreeva, A.V. Huznetsov, A.V. Shelankova, P.A. Sorokin

Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(4):382–387

Age-related macular degeneration (AMD) is a disease that occurs in adults over 50 years old and the leading cause of irreversible blindness in developed countries. AMD is characterized with a lesion of retina macular area and leads to a deterioration in central vision. Therapy aimed at combating the vascular endothelial growth factor (VEGF) resulted in an increase of corrected visual acuity in patients with neovascular age-related macular degeneration. Possible significant differences in the response to anti-VEGF therapy are due to the existence of several anti-VEGF agents with different molecular configurations. Currently, there is no consensus on classification of the optimal response or its absence with this method of treatment. In particular, there is confusion about such terms as “defendant status” after treatment with n-AMD, “tachyphylaxis” and “resistant” n-AMD. Drug tolerance is a pharmacological concept applicable to a patient’s response to a particular drug, with the physiological drug concentration is reducing in case of re-introduced. It requires the increasement the dose or frequency of drug administration to achieve the desired therapeutic effect. Tachyphylaxis is a term indicating a sudden decrease in response to a drug after its administration. This process can develop both after the initial or several administration in small doses. Tachyphylaxis develops in the background or after treatment with ranibizumab with at least two injections of the drug. Switching the treatment regimen to aflibercept or conbercept can be effective in patients resistant to bevacizumab or ranibizumab. The involvement of other pathological processes in the development mechanism of the neovascular form of AMD in addition to increased expression of VEGF dictates the need for combined therapy for this group of patients.

Keywords: retina, Age-related macular degeneration, Anti-VEGF therapy, aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, choroidal neovascularization, resistance

For citation: Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A., Andreeva I.V., Huznetsov A.V., Shelankova A.V., Sorokin P.A. Pharmacological Analysis of Resistance to Anti-VEGF Therapy. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(4):382–387. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-382-387>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — заболевание, возникающее у лиц старше 50 лет и являющееся одной из основных причин необратимой потери зрения в развитых странах. ВМД характеризуется поражением макулярной зоны сетчатки и приводит к ухудшению центрального зрения [1].

Частота распространения ВМД по всему миру приближается к 30 250 млн, и эта цифра будет постоянно расти по мере старения населения. В России заболеваемость возрастной макулярной дегенерацией составляет более 15 человек на 1000 населения.

Терапия, направленная на борьбу с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), привела к увеличению наилучшей корригуемой остроты зрения у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. В международных практических рекомендациях введение анти-VEGF-препаратов является стандартом лечения данного заболевания.

Возможные значительные различия в ответе на анти-VEGF-терапию объясняются существованием нескольких анти-VEGF-агентов с различными молекулярными конфигурациями. Было установлено, что ответ на анти-VEGF-терапию зависит от множества факторов, включая возраст пациента, характеристики поражения, продолжительность поражения, исходную остроту зрения и наличие определенных аллелей генов. Кроме того, определенный процент глаз с не-

васкулярной формой ВМД демонстрирует снижение остроты зрения или морфологии сетчатки несмотря на проводимую терапию или требует более частых повторных инъекций. В настоящее время нет единого мнения относительно того, как классифицировать оптимальный ответ или его отсутствие с помощью данного метода лечения. В частности, существует путаница в отношении таких терминов, как «статус ответчика» после лечения n-AMD, «тахифилаксия» и «резистентная» n-AMD. В соответствии с этим необходимо иметь понимание фармакологических аспектов терминологии резистентности к анти-VEGF-терапии [2].

ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Толерантность к лекарственным препаратам — фармакологическое понятие, применимое к реакции пациента на конкретный препарат, при этом физиологическая концентрация данного препарата снижается при его повторном введении, что требует увеличения дозы или частоты приема препарата для достижения желаемого терапевтического эффекта [3]. Однако в ряде случаев восстановления эффективности не происходит даже в случае прекращения лечения. Толерантность к лекарственным препаратам классифицируют по нескольким подтипам, включая фармакодинамическую, фармакокинетическую (метаболическую) и поведенческую (в отношении психоактивных веществ) толерантность [4].

Во время проведения анти-VEGF-терапии фармакодинамическая толерантность может быть обусловлена повышенной экспрессией VEGF (особенно полученной из макрофагов, локализованных в хориоидальной неоваскулярной ткани и отвечающих на ингибирование VEGF путем повышающей регуляции), увеличенной экспрессией рецепторов VEGF, изменениями в сигнальной трансдукции или смещением ростового фактора HNF в сторону других ростовых факторов [5]. Фармакокинетическая толерантность развивается в связи с уменьшением объема действующего вещества, достигающего точки приложения. С фармакокинетической толерантностью ассоциированы также системный иммунный ответ, нейтрализация антител, повышенный клиренс (коэффициент очищения) или рефлюкс препарата из глаза непосредственно после интравитреальной инъекции [5]. Согласно заявлению о регистрации лекарственного препарата (Biologics License Application), базовая частота иммунореактивности ранибизумаба составляет 0–3 % с увеличением до 1–6 % после ежемесячных инъекций препарата в течение 12–24 месяцев. Данные получены на основании одногодичной оценки эффективности и безопасности препарата в рамках III фазы двух опорных исследований — ANCHOR и MARINA, а также I–II фазы исследования FOCUS [6].

В ряде работ изучали взаимосвязь между увеличением дозы препарата и последующими анатомическими и функциональными изменениями. Результаты исследования HARBOR и работы F. Forooghian и соавт. показали, что высокие дозы ранибизумаба/бевасцизумаба, вводимые ежемесячно, не приводили к восстановлению терапевтического ответа у пациентов с развитием толерантности [6, 7]. В то же время, согласно данным исследования LAST и работе Brown и соавт. по изучению эффективности высоких доз ранибизумаба (2,0 мг) у пациентов с ВМД и наличием персистирующей/рецидивирующей жидкости в области макулы, препарат в дозе 2,0 мг ранибизумаба позволял добиться анатомических изменений и сохранить или улучшить максимально корригируемую остроту зрения у пациентов с персистирующей или рецидивирующей субретинальной или интравитреальной жидкостью вне зависимости от предшествующей стандартной анти-VEGF-терапии [8]. Необходимо отметить, что данные исследования HARBOR представляются более убедительными по сравнению с тремя другими указанными работами в связи с большей выборкой пациентов. В исследовании показано, что высокие дозы анти-VEGF-препаратов при интравитреальном введении не всегда одинаково эффективны в отношении восстановления терапевтического ответа у пациентов. Помимо отсутствия убедительных данных об эффективности, лечение имеет и финансовую нагрузку на пациентов в связи с необходимостью повышения дозы препарата, что не всегда применимо в клинической практике [7].

В литературе доступны единичные публикации, посвященные влиянию увеличения частоты интравитреаль-

ных инъекций до нескольких раз в месяц. Stewart и соавт. показали, что введение анти-VEGF-препарата (ранибизумаба, бевасцизумаба и афлиберцепта) каждые две недели приводило к значительному усилению эффекта за счет связывающей активности. Короткие двухнедельные интервалы между инъекциями, по мнению авторов, служат хорошей альтернативой для пациентов с благоприятным функциональным ответом после первой инъекции препарата, но с усилением экссудации в области макулы через один месяц после начала терапии. Однако режим терапии с частотой инъекции два раза в месяц может представлять затруднение как для пациентов с недостаточной приверженностью к лечению, так и в связи с высокой стоимостью терапии. Более того, в настоящее время короткие (2 недели и меньше) интервалы при лечении анти-VEGF-препаратами не были одобрены в FDA для пациентов с неоваскулярной формой ВМД [9].

ТАХИФИЛАКСИЯ

Тахифилаксия — термин, обозначающий внезапное снижение ответа на лекарственный препарат после его введения [10]. Это может развиваться как после первоначального введения препарата, так и после нескольких введений в малых дозах. Впервые гипотеза о возможном развитии тахифилаксии на фоне лечения ранибизумабом опубликована в работе Keane и соавт., в то время как, по мнению других авторов, тахифилаксия развивается после по меньшей мере двух инъекций препарата [11, 12]. Тахифилаксию невозможно преодолеть за счет увеличения дозы препарата. Однако эффективность может быть восстановлена при прекращении введения препарата на короткий период времени или при увеличении интервала между введениями. Вместе с тем механизм развития тахифилаксии во время приема анти-VEGF-препаратов при экссудативной форме ВМД остается неясным [12].

При развитии тахифилаксии показано временное прекращение терапии или переключение на аналогичный препарат с различными свойствами [5]. В подавляющем большинстве случаев описано переключение с бевасцизумаба на ранибизумаб [13–16], с ранибизумаба на бевасцизумаб [13–17] и с бевасцизумаба/ранибизумаба на афлиберцепт [18–27].

Предполагаемый механизм, обуславливающий увеличение эффективности терапии при переключении между двумя анти-VEGF-препаратами — бевасцизумабом и ранибизумабом, обусловлен различной молекулярной массой и ассоциированными с ней особенностями транспорта молекул через сетчатку в субретинальное пространство. Ранибизумаб определяли диффузно во всей сетчатке после интравитреальной инъекции, что связано с его меньшей молекулярной массой. Бевасцизумаб также может достигать субретинального пространства с различным распределением препарата в сетчатке после интравитреальной инъекции [28]. Афлиберцепт — новый ингибитор VEGF с высокой эффективностью связывания и более широким спектром активности по сравнению

с бевасцизумабом и ранибизумабом [9]. В четырнадцати мультицентровых исследованиях показано, что у пациентов, резистентных к ранибизумабу или бевасцизумабу, отмечали терапевтический и анатомический эффект после переключения на афлиберцепт, но только в пяти из них отмечено и улучшение зрительных функций [19–21].

Конберцепт обладает аналогичной афлиберцепту молекулярной структурой и представляет собой гибридный белок, содержащий домен 2 VEGFR-1 и домены 3 и 4 VEGFR-2, гибридизированные с Fc-фрагментом IgG1 [29]. Препарат одобрен китайской FDA в 2013 году и в настоящее время не поступал на рынки в других странах. В литературе пока не представлены доказательства эффективности переключения с других анти-VEGF-препаратов на конберцепт при возникновении тахифилаксии, однако данное направление представляется перспективным для исследования в будущем [29].

ПОВРЕЖДЕНИЕ СТРУКТУРЫ НОВООБРАЗОВАННЫХ СОСУДОВ

Сосудистые эндотелиальные клетки играют значительную роль в формировании новых сосудов. Мутации в этих клетках могут приводить к конформационным изменениям рецепторов и влиять на профиль экспрессии, что в результате приводит к изменениям чувствительности к антиангиогенным веществам. Кроме того, анти-VEGF-терапия может способствовать апоптозу эндотелиальных клеток, что приводит к запустеванию сосудистых рукавов, сформированных персистирующими перицитами и сосудистой базальной мембраной. Данные пустые сосудистые рукава служат «каналами» для пролиферации эндотелиальных клеток при прекращении анти-VEGF-терапии, что относится к одной из основных причин рецидива ХНВ [30].

Согласно данным онкологов, для опухолевых сосудов характерен увеличенный диаметр сосуда, наличие взрослых перицитов, иммунореактивности к десмину, фактора роста тромбоцитов β и позднего маркера зрелости α гладкомышечного актина, что приводит к усилению созревания сосудов во время антиангиогенной блокады. Пролонгированный антиангиогенез приводит к значимым нарушениям экспрессии ангиогенных факторов в стимулированных сосудистых перицитах, что вызывает выраженные морфологические изменения в сосудах [31]. Аналогичные изменения предполагаются и для сосудистой архитектуры при пролонгированной антиангиогенной блокаде у пациентов с ХНВ, что, в свою очередь, значительно усложняет лечение больных [32].

Хроническое воспаление может приводить к перманентным структурным повреждениям сосудистой стенки при ХНВ, что обуславливает ее патологическую проницаемость и персистирующую экссудацию, резистентную к анти-VEGF-терапии. Воспалительная стимуляция также усиливает фиброз при ХНВ, действующий как барьер для поглощения веществ и снижающий чувствительность пациентов к анти-VEGF-препаратам [7].

Мутации эндотелиальных клеток, формирование сосудистых рукавов, ремоделирование сосудов и хронические воспалительные изменения оказывают существенное влияние на резистентность к анти-VEGF-терапии. Несмотря на отсутствие в настоящее время эффективной терапии при мутациях эндотелиальных клеток и апоптозе во время антиангиогенной терапии, перспективным направлением представляется комбинирование противовоспалительных и антифиброзных препаратов во время анти-VEGF-терапии у пациентов с ХНВ [32].

ДРУГИЕ ИЗБЫТОЧНЫЕ ПРОАНГИОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

Избыточные или компенсаторные ангиогенные факторы

Несмотря на ключевую роль VEGF в развитии ХНВ, многие другие проангиогенные факторы могут также стимулировать ангиогенез. К ним относят фактор роста фибробластов, трансформирующий ростовой фактор, фактор некроза опухоли, интерлейкины, фактор роста тромбоцитов (PDGF) и фактор роста плаценты. Сигнальный путь VEGF тесно связан с другими сигнальными путями, такими как PDGF [33, 34] и фактор роста фибробластов [35]. Увеличение экспрессии указанных факторов может приводить к активизации альтернативных сигнальных путей ангиогенеза, которые, в свою очередь, запускают процесс независимой от VEGF неоваскуляризации и приводят к развитию резистентности к анти-VEGF-препаратам [33–35].

Лечение таких пациентов включает необходимость динамической регуляции дозы вводимого препарата или комбинации с другими ингибиторами ангиогенеза, такими как анти-PDGF препараты. PDGF принимает участие в стимуляции перицитов, а анти-PDGF терапия позволяет предотвратить защиту перицитами новообразованных сосудов, что, в свою очередь, приводит к увеличению чувствительности к анти-VEGF-терапии [36]. Во IIb фазе многоцентрового клинического исследования было показано, что у пациентов, получавших ранибизумаб в комбинации с Фовистой (анти-PDGF препарат), имело место значительное улучшение зрительных функций по сравнению с данными пациентов, получавших монотерапию ранибизумабом [36].

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Помимо собственно ангиогенеза, в патогенез ВМД вовлечены также системы комплемента и воспалительного ответа. Анти-VEGF-терапия позволяет ингибировать связанную с VEGF неоваскуляризацию, однако последовательная активация системы комплемента и воспалительного ответа могут снижать чувствительность к анти-VEGF-препаратам. Данный факт обуславливает необходимость включения противовоспалительных препаратов и иммуномодулирующих белков в схему терапии неоваскулярной формы ВМД. Триамцинолон — синтети-

ческий кортикостероид с пролонгированным действием, который вводят интравитреально для уменьшения макулярного отека. Schaal и соавт. показали, что комбинация триамцинолон ацетата и анти-VEGF-терапии позволяет уменьшить эффект сниженной биологической доступности после повторных интравитреальных инъекций [37]. Тандоспирон — агонист серотониновых рецепторов — обладает локальным нейропротекторным и противовоспалительным эффектом, а возможность его применения при неоваскулярной форме ВМД в настоящее время активно изучается [32]. Перспективным направлением в терапии ВМД является применение препаратов-модуляторов системы комплемента, таких как антитела (LFG316, FCFD4514S, экулизумаб), пептиды (POT-4), аптамеры (ARC1905) и фрагменты антител (лампализумаб) [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С 2004 года в клиническую практику внедрены пять анти-VEGF-препаратов. Несмотря на значительный прогресс в лечении неоваскулярной формы ВМД, многие пациенты нуждаются в повторных частых введениях препаратов и длительном регулярном наблюдении. В многоцентровом клиническом исследовании SEVEN-UP показано, что средняя острота зрения пациентов, выбывших

из исследований MARINA и ANCHOR и получавших повторное лечение по мере необходимости, последовательно снижалась [39]. Эти данные указывают на обоснованность терминов «рефрактерная неоваскулярная ВМД» и «рецидивирующая неоваскулярная ВМД». Эти понятия в настоящее время широко используются в клинической практике. Новые анти-VEGF-препараты — афлиберцепт и конберцепт — обладают более высокой эффективностью связывания и более широким спектром активности по сравнению с бевасцизумабом и ранибизумабом [9, 29]. Переключение режима терапии на афлиберцепт или конберцепт может быть эффективным у пациентов, резистентных к бевасцизумабу или ранибизумабу. Кроме того, вовлечение в механизм развития неоваскулярной формы ВМД других патологических процессов, помимо повышенной экспрессии VEGF, диктует необходимость использования комбинированной терапии для лечения этой группы пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Будзинская М.В. — научное редактирование;
Плюхова А.А. — написание текста;
Шеланкова А.В. — техническое редактирование;
Андреева И.В. — техническое редактирование;
Сорокин П.А. — техническое редактирование;
Кузнецов А.В. — оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., Holz F.G., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728–1738. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7
- Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol*. 2012;96(1):1–2. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301236
- Arjamaa O., Minn H. Resistance, not tachyphylaxis or tolerance. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(8):1153–1154. DOI: 10.12147/DDDT.S97653
- Rogers F.B. Medical subject headings. *Bull Med Libr Assoc*. 1963;51:114–116.
- Westfall T.C., Westfall D.P. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2011.
- Forooghian F., Cukras C., Meyerle C.B., Chew E.Y., Wong W.T. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29(6):723–731.
- Busbee B.G., Ho A.C., Brown D.M. et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046–1056. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.014
- Brown D.M., Chen E., Mariani A., Major J.C., Jr. Group S.S. Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration—primary end point. *Ophthalmology*. 2013;120(2):349–354. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.08.008
- Stewart M.W., Rosenfeld P.J., Penha F.M. et al. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina*. 2012;32(3):434–457. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31822c290f
- Bunell C.A. Intensive Review of Internal Medicine. Boston, MA: Harvard Medical School, 2009.
- Keane P.A., Liakopoulos S., Ongchin S.C. et al. Quantitative subanalysis of optical coherence tomography after treatment with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3115–3120.
- Almony A., Mansouri A., Shah G.K., Blinder K.J. Efficacy of intravitreal bevacizumab after unresponsive treatment with intravitreal ranibizumab. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(2):182–185. DOI: 10.3129/110-095
- Kent J.S., Iordanous Y., Mao A., Powell A.M., Kent S.S., Sheidow T.G. Comparison of outcomes after switching treatment from intravitreal bevacizumab to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(2):159–164. DOI: 10.1016/j.cjco.2012.01.003
- Kaiser R.S., Gupta O.P., Regillo C.D. et al. Ranibizumab for eyes previously treated with pegaptanib or bevacizumab without clinical response. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;43(1):13–19. DOI: 10.3928/15428877-20111006-01
- Ehlken C., Jungmann S., Bohringer D., Agostini H.T., Junker B., Pielen A. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye (Lond)*. 2014;28(5):538–545. DOI: 10.1038/eye.2014.64
- Aslankurt M., Aslan L., Aksoy A., Erden B., Cekic O. The results of switching between 2 anti-VEGF drugs, bevacizumab and ranibizumab, in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(4):553–557. DOI: 10.5301/ejo.5000268
- Pinheiro-Costa J., Freitas-da-Costa P., Falcao M.S., Brandao E.M., Falcao-Reis F., Carneiro A.M. Switch from intravitreal ranibizumab to bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: clinical comparison. *Ophthalmologica*. 2014;232(3):149–155. DOI: 10.1159/000381221
- Yonekawa Y., Andreoli C., Miller J.B. et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):29–35.e22. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.03.030
- Kumar N., Marsiglia M., Mrejen S. et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33(8):1605–1612. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31828e8551
- Fassnacht-Riederle H., Becker M., Graf N., Michels S. Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(11):1705–1709. DOI: 10.1007/s00417-014-2589-3
- Singh R.P., Srivastava S., Ehlers J.P., Bedi R., Schachat A.P., Kaiser P.K. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(Suppl. 1):i22–i27. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304798
- Ferrone P.J., Anwar F., Naysan J. et al. Early initial clinical experience with intravitreal aflibercept for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(Suppl. 1):i17–i21. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304474
- Hall L.B., Zebardast N., Huang J.J., Adelman R.A. Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration in previously treated patients. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(4):346–352. DOI: 10.1089/jop.2013.0188
- Messenger W.B., Campbell J.P., Faridi A. et al. Injection frequency and anatomic outcomes 1 year following conversion to aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1205–1207. DOI: 10.1038/eye.2015.87
- Ho V.Y., Yeh S., Olsen T.W. et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):23–28.e22. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.02.009
- Heussen F.M., Shao Q., Ouyang Y., Jousen A.M., Muller B. Clinical outcomes after switching treatment from intravitreal ranibizumab to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(6):909–915. DOI: 10.1007/s00417-013-2553-7

27. Cho H., Shah C.P., Weber M., Heier J.S. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(8):1032–1035. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303344
28. Gaudreault J., Fei D., Beyer J.C. et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina.* 2007;27(9):1260–1266.
29. Lu X., Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2311–2320. DOI: 10.2147/DDDT.S67536
30. Inai T., Mancuso M., Hashizume H. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol.* 2004;165(1):35–52.
31. Huang J., Soffer S.Z., Kim E.S. et al. Vascular remodeling marks tumors that recur during chronic suppression of angiogenesis. *Mol Cancer Res.* 2004;2(1):36–42.
32. Wu E., Palmer N., Tian Z. et al. Comprehensive dissection of PDGF-PDGFR signaling pathways in PDGFR genetically defined cells. *PLoS One.* 2008;3(11):e3794.
33. Abramson A., Lindblom P., Betsholtz C. Endothelial and nonendothelial sources of PDGF-B regulate pericyte recruitment and influence vascular pattern formation in tumors. *J Clin Invest.* 2003;112(8):1142–1151.
34. Rusnati M., Presta M. Fibroblast growth factors/fibroblast growth factor receptors as targets for the development of anti-angiogenesis strategies. *Curr Pharm Des.* 2007;13(20):2025–2044.
35. Kaiser P.K. Emerging therapies for neovascular age-related macular degeneration: drugs in the pipeline. *Ophthalmology.* 2013;120(5 Suppl.):S11–S15. DOI: 10.1016/j.optha.2013.01.061
36. Schaal S., Kaplan H.J., Tezel T.H. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology.* 2008;115(12):2199–2205.
37. Yang S., Zhao J., Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Design, Development and Therapy.* 2016;10:1857–1867. DOI: 10.2147/DDDT.S97653
38. Weber B.H., Charbellissa P., Pauly D., Herrmann P., Grassmann F., Holz F.G. The role of the complement system in age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(8):133–138. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0133
39. Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S., Sadda S.R., Zhang K. SEVEN-UP Study Group Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013;120(11):2292–2299. DOI: 10.18240/ijo.2017.01.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Будзинская Мария Владимировна
доктор медицинских наук, заведующая отделом клинических исследований
в офтальмологии, заместитель директора
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Плюхова Анна Анатольевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Шеланкова Александра Вадимовна
младший научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Андреева Ирина Валентиновна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Кузнецов Алексей Витальевич
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Сорокин Павел Александрович
лаборант-исследователь
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Budzinskaya Maria V.
MD, Head of the Department of Clinical Trials in Ophthalmology, Deputy Director
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Plyukhova Anna A.
PhD, Research Officer
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Shelankova Alexandra V.
Junior Researcher
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Andreeva Irina V.
PhD, Research Officer
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Kuznetsov Alexey V.
PhD, Research Officer
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia

Research Institute of Eye Diseases
Sorokin Pavel A.
Assistant Researcher
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia