

УДК 617.735-06

## Інгібітори фактору росту ендотелію судин при ексудативних захворюваннях сітківки: огляд досягнень останніх років та перспективи подальшого розвитку

Г. В. Зайченко, професор, д-р мед. наук; В. П. Розумний

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця

Київ (Україна)

### Ключові слова:

анти-VEGF препарати; інгібітори фактору росту ендотелію судин; біофармацевтичні препарати; біосиміляри; фармакологія; неоваскулярна вікова макулярна дегенерація; ексудативні захворювання сітківки, сітківка.

*За 20 років застосування інгібіторів фактору росту ендотелію судин (анти-VEGF препаратів) в офтальмології вдалося значно зменшити кількість випадків сліпоти внаслідок ексудативних захворювань сітківки. Однак незважаючи на досягнення останніх років, поточні результати анти-VEGF терапії не завжди є оптимальними. Метою даного огляду наукових публікацій є висвітлення досягнень у розробці інгібіторів фактору росту ендотелію судин та визначення потенційних шляхів покращення результатів анти-VEGF терапії й подолання поточних проблем у лікуванні ексудативних захворювань сітківки.*

Захворювання сітківки є однією з головних причин розвитку сліпоти у світі [1]. Основним механізмом розвитку захворювань сітківки, що супроводжуються набряком макули, таких як неоваскулярна вікова макулярна дегенерація (нВМД), діабетичний набряк макули (ДНМ), тромбоз центральної вени сітківки або її гілок (ТЦВС) та міопічна хоріоїдальна неоваскуляризація (МХНВ), є розвиток новоутворених судин (неоваскуляризації) внаслідок збільшення вироблення фактору росту VEGF-A у відповідь на порушення ретинального кровотоку, гіпоксію, оксидативний стрес та активацію системи комплементу. Тому інгібітори фактору росту ендотелію судин (анти-VEGF препарати) на сьогодні є стандартом лікування та першою лінією терапії при даних патологіях [2-5]. Завдяки широкому впровадженню анти-VEGF терапії в клінічну практику, за останні роки в світі вдалося значно зменшити кількість нових випадків сліпоти внаслідок ексудативних захворювань сітківки [6]. Проте в лікуванні даних захворювань є ряд важливих проблем, які можливо вирішити у майбутньому: значне терапевтичне навантаження на пацієнтів, висока вартість лікування, недостатній комплаєнс із боку пацієнтів, обмежений контроль за перебігом захворювання, погіршення з часом досягнутої гостроти зору [7]. Метою даного огляду наукових публікацій є висвітлення досягнень у розробці оригінальних біофармацевтичних препаратів і біосимілярів, визначення потенційних шляхів покращення результатів анти-VEGF терапії й подолання на-

явних проблем у лікуванні ексудативних захворювань сітківки.

### Розширення показань

Станом на квітень 2024 року в Україні схвалені для медичного застосування в офтальмології 4 анти-VEGF препарати: афліберсепт, бролуцизумаб, ранібізумаб та фарицимаб [8-11]. Перелік схвалених показань для офтальмологічного застосування анти-VEGF препаратів в Україні наведено у таблиці 1.

Наступний можливий крок подолання проблем у лікуванні ексудативних захворювань сітківки — розширення українським регуляторним органом показань для застосування, які вже схвалені в інших країнах світу: афліберсепт — при діабетичній ретинопатії (США), ретинопатії недоношених (США, ЄС), неоваскулярній глаукомі (Японія); фарицимаб — при тромбозі вени сітківки (США) [12-15]. Також у ряді країн світу застосовується off-label препарат бевацизумаб, який офіційно не схвалений для застосування в офтальмології, але в клінічних дослідженнях продемонстрував свою ефективність при ексудативних захворюваннях сітківки [16-17]. Компанією Outlook Therapeutics було створено окреме офтальмологічне формулювання бевацизумабу (бевацизумаб-гамма, препарат ONS-5010), який у травні було схвалено European Commission Marketing Authorization для застосування в ЄС при нВМД [18]. Реєстрація даного препарату в Україні в майбутньому

**Таблиця 1.** Перелік показань для офтальмологічного застосування анти-VEGF препаратів в Україні [8-11]

	Афліберсепт	Бролуцизумаб	Ранібізумаб	Фарицимаб
Неоваскулярна вікова макулярна дегенерація	+	+	+	+
Діабетичний набряк макули	+	+	+	+
Тромбоз центральної вени сітківки або її гілок	+	–	+	–
Міопічна хоріоїдальна неоваскуляризація	+	–	+	–
Помірна або тяжка непроліферативна та проліферативна діабетична ретинопатія	–	–	+	–
Активна хоріоїдальна неоваскуляризація	–	–	+	–
Ретинопатія недоношених	–	–	+	–

може розширити перелік анти-VEGF препаратів, доступних для застосування в офтальмології.

Покращити поточну клінічну практику можливо за рахунок реєстрації показань для анти-VEGF препаратів при ексудативних захворюваннях сітківки, для яких сьогодні відсутнє ефективне лікування, яке здатне не лише сповільнити втрату зору, але й відновити зір у пацієнтів. У літературі опубліковано значну кількість робіт, в яких повідомляється про ефективність анти-VEGF препаратів при наступних ексудативних захворюваннях сітківки: хоріоїдальна неоваскуляризація внаслідок центральної серозної хоріоретинопатії [19, 20]; хвороба Беста, або вітеліформна макулярна дистрофія [21, 22]; хоріоїдальна неоваскуляризація внаслідок ангіоїдних смуг при синдромі Гренблада-Штранберга (pseudoxanthoma elasticum) [23, 24]; хоріоїдальна неоваскуляризація внаслідок хоріоретиніту [25]; синдром Ірвіна-Гасса [26, 27]; неоваскуляризація внаслідок макулярної телеангіектазії II типу [28, 29]; набряк макули внаслідок хвороби Коатса [30, 31]. Окрім того, відомо про успішний досвід застосування анти-VEGF препаратів перед процедурою вітректомії для зниження ризику інтраопераційних геморагічних ускладнень та скорочення тривалості операції [32].

#### **Поглиблення знань про фармакологічні властивості анти-VEGF препаратів**

Фармакодинаміка і фармакокінетика — два розділи фармакології, де фармакодинаміка вивчає вплив лікарського засобу на організм, а фармакокінетика вивчає вплив організму на лікарський засіб. Кожен спеціаліст з охорони здоров'я, котрий займається призначенням, підбором дози та проведенням фармакологічної терапії, повинен добре знати фармакологічні особливості зазначених препаратів [33]. Відповідно, подальше поглиблення знань про фармакокінетику та фармакодинаміку анти-VEGF препаратів буде покращувати прийняття клінічних рішень ретинологами [34].

У той час, як фармакологічні властивості молекул анти-VEGF препаратів на сьогодні достатньо вивчені перш за все завдяки дослідженням науковців компанії-розробників [35], такі аспекти фармакокінетики анти-VEGF препаратів, як період напіввиведення й

шляхи виведення з ока, афінність зв'язування з ключовими лігандами, залежність фармакокінетики від частоти введення й дози препарату, мають лише обмежену кількість даних, отриманих переважно шляхом досліджень на тваринах та підрахунку на математичних моделях. Для покращення знань про фармакологію анти-VEGF препаратів необхідне проведення додаткових досліджень за участю здорових добровольців, пацієнтів, у тому числі в межах порівняльних клінічних випробувань, особливо, що стосуються нових препаратів, які лише нещодавно з'явилися на фармацевтичному ринку [36-38].

Одним із прикладів позитивного впливу розширення знань про фармакологію анти-VEGF препаратів є впровадження індивідуалізованих режимів введення, таких, як treat-and-extend (лікування та подовження), завдяки більш ретельному вивченню тривалості ефективного блокування VEGF-A та властивостей окремих молекул анти-VEGF препаратів. Режим treat-and-extend дозволяє досягти кращих результатів лікування з меншою кількістю інтравітреальних ін'єкцій, що відображено в тому числі в національних рекомендаціях [39].

Перспективним також виглядає подальше вивчення можливості збільшення концентрації анти-VEGF препаратів для покращення результатів лікування ексудативних захворювань сітківки та зменшення терапевтичного навантаження на пацієнтів. Одним із результатів роботи в даному напрямку стала розробка та дослідження збільшеної дози афліберсепту — 8 мг. У клінічних дослідженнях було підтверджено її співставну ефективність з меншою кількістю необхідних інтравітреальних введень, порівнюючи з дозою 2 мг. На сьогодні афліберсепт 8 мг схвалено Управлінням з продовольства та медикаментів США (Food and Drug Administration — FDA) для застосування у пацієнтів із нВМД, ДНМ та діабетичною ретинопатією, а також Європейською Медичною Агенцією (European Medicines Agency — EMA) у пацієнтів із нВМД та ДНМ [40, 41].

До патогенезу ексудативних захворювань сітківки залучена значна кількість білків і факторів росту,

які не належать до сімейства VEGF, при цьому анти-VEGF препарати блокують переважно лише VEGF-A, що може потенційно обмежувати ефективність лікування [42, 43]. Однак останні дослідження демонструють можливий вплив існуючих анти-VEGF препаратів на фактори росту, які не блокуються безпосередньо молекулами лікарського засобу [44, 45]. Таким чином, подальші дослідження впливу анти-VEGF препаратів на інші ключові шляхи патогенезу ексудативних захворювань сітківки можуть покращити підходи до лікування за рахунок більш зваженого вибору препарату, враховуючи додаткові переваги при індивідуальній клінічній картині у пацієнта.

Окремо варто виділити важливість розширення знань про профіль безпеки анти-VEGF препаратів. На сьогодні існує лише обмежена інформація щодо впливу властивостей анти-VEGF препаратів на ризик розвитку внутрішньоочних та системних побічних явищ [46]. Також клінічний інтерес становить оцінка концентрації анти-VEGF препаратів у системному кровообігу після одночасного білатерального інтравітреального введення. Хоча в декількох роботах було підтверджено достатньо низький ризик внутрішньоочних та системних побічних явищ при одночасному білатеральному інтравітреальному введенні анти-VEGF препаратів, питання впливу фармакокінетики/фармакодинаміки анти-VEGF препаратів на ризик розвитку внутрішньоочних та системних побічних явищ потребує подальшого вивчення [47, 48].

#### **Оригінальні біофармацевтичні препарати та біосиміляри**

Біосиміляр — це біологічний лікарський засіб, який має високу подібність (однак не є ідентичним) до оригінального біофармацевтичного лікарського засобу, вже схваленого для застосування регуляторними органами (так званий «референтний препарат»). Метою розробки біосиміляру є демонстрація біологічної схожості — значної подібності молекулярної структури, біологічної активності та ефективності, безпеки та профілю імуногенності [49]. Станом на квітень 2024 року зі сторони ЕМА схвалено для медичного застосування декілька біосимілярів ранібізумабу [50, 51]. В Україні поки не зареєстровано жодного біосиміляру анти-VEGF препаратів для застосування в офтальмології, однак з часом даний клас препаратів може стати доступним і в нашій країні.

Схвалення біосимілярів ґрунтується на порівняльних дослідженнях для виключення будь-яких клінічно значущих відмінностей від референтного препарату та підтвердження біоподібності. Програми досліджень біосимілярів зазвичай охоплюють меншу кількість пацієнтів в порівнянні з референтним препаратом та не потребують підтвердження біоеквівалентності для всіх показань (достатньо лише одного показання з подальшою екстраполяцією на всі інші) [49]. Тому для ефективного та безпечного застосування біосимілярів у повсякденній практиці важливим є накопичення й

аналіз довгострокової інформації щодо профілю безпеки та імуногенності біосимілярів [52]. Прикладом важливості суворого фармаконагляду за біосимілярами є відкликання та переформулювання одного з біосимілярів ранібізумабу після повідомлень про розвиток стерильних ендотальмітів на тлі застосування препарату в Індії [53].

#### **Оновлення клінічних рекомендацій та протоколів лікування**

Рекомендації авторитетних офтальмологічних товариств щодо підходів до лікування ексудативних захворювань сітківки є важливим орієнтиром для практикуючих спеціалістів. За відсутністю на сьогодні в Україні настанов від національних офтальмологічних товариств або асоціацій по веденню пацієнтів з ексудативними захворюваннями сітківки спеціалістам із лікування захворювань сітківки в Україні доводиться орієнтуватися на рекомендації європейських товариств. Тому розробка й прийняття локальних рекомендацій щодо лікування ексудативних захворювань сітківки з урахуванням особливостей діагностики й ведення пацієнтів в Україні є пріоритетною задачею.

Якщо говорити про європейські настанови, то значної потреби в щорічному перегляді їх рекомендацій немає, але своєчасне їх оновлення є запорукою актуальності підходів до лікування, особливо з появою нових препаратів та методик лікування. Останній перегляд настанов Європейського товариства ретинальних спеціалістів (European Society of Retina Specialists — EURETINA) по веденню пацієнтів із нВМД відбувся в 2014 році [54], пацієнтів із ДНМ — у 2017 році [55], пацієнтів із ТЦВС — у 2019 році [56], по методиці інтравітреальних ін'єкцій — у 2018 році [57]. При цьому взагалі відсутні загальноєвропейські рекомендації по веденню, наприклад, пацієнтів із мХНВ. Також на сьогодні відсутні рекомендації щодо лікування рефрактерних випадків та схеми переключення з одного анти-VEGF препарату на інший.

В останні роки почали з'являтися повідомлення про збільшення частоти внутрішньоочних ускладнень та появу раніше не описаних побічних явищ на тлі застосування нових анти-VEGF препаратів [58]. Одним з таких побічних явищ є васкуліт судин сітківки, розвиток якого не було описано в літературі до публікації результатів досліджень CEDAR і SEQUOIA препарату абіципар пегол та початку застосування бролуцизумабу в повсякденній практиці [59]. З'явилися також повідомлення про розвиток васкуліту сітківки з оклюзією або без неї в пацієнтів, які отримували інтравітреальні ін'єкції фарицимабу [60]. Оскільки васкуліт судин сітківки є серйозним побічним явищем, що може призвести до значної втрати зору [61], розробка і широке впровадження рекомендацій по мінімізації подібних явищ є запорукою досягнення оптимальних результатів анти-VEGF терапії при ексудативних захворюваннях сітківки.

### Перспективні препарати, що знаходяться на етапі досліджень

Незважаючи на певний неуспішний досвід розробки нових препаратів у минулому, активно продовжуються програми досліджень значної кількості нових кандидатів, які потенційно можуть покращити результати лікування ексудативних захворювань сітківки. Нижче представлені основні молекули, які наразі знаходяться на різних етапах клінічних досліджень (I-III фаза) та мають перспективи виходу на ринок уже в найближчі 5-10 років.

KSI-301 (tarcocimab tedromer, Kodiak Sciences) — антитіло-біополімерний кон'югат, створений для тривалого блокування VEGF-A за рахунок більшого розміру молекули (до 950 кДа). Незважаючи на неоднозначні результати дослідження ІІ/ІІІ фази, препарат має потенціал для лікування з тривалими інтервалами між введеннями, що наразі оцінюється в дослідженнях ІІІ фази при нВМД, ДНМ та ТЦВС [62]. Kodiak Sciences також досліджує ще один антитіло-біополімерний кон'югат — KSI-501, який, окрім VEGF-A, блокує додатково про-запальний цитокін ІІ-6. Наразі продовжується дослідження І фази у пацієнтів із ДНМ в США [63].

OPT-302 (Opthea limited) — рекомбінантний білок-пастка, що блокує VEGF-C та VEGF-D, які не блокуються наявними анти-VEGF препаратами. У рандомізованому контрольованому дослідженні ІІ фази у пацієнтів із нВМД було досягнуто статистично кращого приросту гостроти зору в групі комбінації OPT-302 2,0 мг+ ранібізумаб 0,5 мг порівнюючи з групою ранібізумаб 0,5 мг + імітація ін'єкцій [64]. Наразі тривають дослідження ІІІ фази препарату OPT-302 у дозі 2,0 мг у пацієнтів із нВМД [65, 66].

RGX-314 (RegenxBio) — вектор аденоасоційованого вірусу серотипу 8, що експресує анти-VEGF-A антигензв'язуючий фрагмент для безперервного блокування VEGF-A після одноразової субретинальної ін'єкції. У дослідженні з поступовим збільшенням дози І/Іа фази субретинальне введення RGX-314 у пацієнтів із нВМД, як правило, добре переносилося без клінічно підтверджених імунних реакцій. Результати цього дослідження лягли в основу програми з подальшого дослідження препарату RGX-314 у пацієнтів із нВМД [67].

Ixo-vec (ixoberogene soroparvovect, раніше відомий як ADVM-022, Adverum biotechnologies) — новий векторний капсид AAV2.7m8, що містить послідовність кодування афліберсепту під контролем універсальної експресійної касети. На доклінічній фазі препарат продемонстрував довготривалу стабільну експресію афліберсепту на рівнях, достатніх для адекватної терапії нВМД. У дослідженні І фази OPTIC Ixo-vec продемонстрував сприятливий профіль безпеки зі збереженням гостроти зору та анатомічними покращеннями після єдиного інтравітреального введення у пацієнтів із нВМД [68].

Також продовжуються дослідження ряду потенційних молекул-кандидатів для лікування ексудативних захворювань сітківки шляхом впливу на різні ланки патогенезу: ATX107 (Asclepix Therapeutics) — блокує рецептори VEGF 2-го типу та активує рецептори Tie2 [69]; efdamrofusp alfa (раніше відомий як IB1302, Innovent Biologics) — блокує VEGF та комплемент C3b/C4b[70]; PAN-90806 (PanOptica) — селективний інгібітор рецепторів VEGF у формі топічних крапель [71]; GB-102 (GrayBug Vision) — депо-формула інгібітора VEGF у вигляді мікрочастинок сунітінібу малеату [72].

### Заклучення

За 20 років застосування анти-VEGF препаратів в офтальмології вдалося значно зменшити кількість випадків сліпоти внаслідок ексудативних захворювань сітківки. Однак незважаючи на досягнення останніх років, поточні результати анти-VEGF терапії не завжди є оптимальними.

Огляд сучасної літератури дозволив ідентифікувати ряд потенційних напрямків для покращення результатів анти-VEGF терапії в офтальмології. Такими напрямками є:

- розширення показань для застосування анти-VEGF препаратів, особливо при ексудативних захворюваннях сітківки, для яких наразі відсутні ефективні методи лікування;
- поглиблення знань про фармакокінетику/фармакодинаміку анти-VEGF препаратів, особливо в дослідженнях за участю людей;
- більш ретельна оцінка профілю безпеки анти-VEGF препаратів із детальним вивченням впливу їх особливостей на виникнення внутрішньоочних та системних побічних реакцій;
- покращення фармаконагляду за анти-VEGF препаратами, особливо за біосимілярами, які тільки з'являються на фармацевтичному ринку та мають обмежені доказові дані щодо ефективності і безпеки, а також короткий період застосування в повсякденній практиці;
- розробка і впровадження в Україні оновлених клінічних рекомендацій і настанов щодо лікування ексудативних захворювань сітківки, вдосконалення методики інтравітреального введення та мінімізації ризику побічних явищ на тлі застосування анти-VEGF препаратів, а також регулярне оновлення клінічних рекомендацій провідних європейських товариств;
- початок нових та продовження поточних програм досліджень нових потенційних молекул для лікування ексудативних захворювань сітківки з урахуванням попереднього досвіду, в тому числі неуспішного.

### Література

1. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight:

- an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160.
2. **Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U.** Age-Related Macular Degeneration: A Review. *JAMA*. 2024 Jan 9;331(2):147-157.
  3. **Nozaki M, Ando R, Kimura T, Kato F, Yasukawa T.** The Role of Laser Photocoagulation in Treating Diabetic Macular Edema in the Era of Intravitreal Drug Administration: A Descriptive Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jul 17;59(7):1319.
  4. **Wang B, Zhang X, Chen H, Koh A, Zhao C, Chen Y.** A Review of Intraocular Biomolecules in Retinal Vein Occlusion: Toward Potential Biomarkers for Companion Diagnostics. *Front Pharmacol*. 2022 Apr 26;13:859951.
  5. **Chen Y, Han X, Gordon I, Safi S, Lingham G, Evans J, et al.** A systematic review of clinical practice guidelines for myopic macular degeneration. *J Glob Health*. 2022 Mar 26;12:04026.
  6. **Lanzetta P.** Anti-VEGF therapies for age-related macular degeneration: a powerful tactical gear or a blunt weapon? The choice is ours. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Dec;259(12):3561-3567.
  7. **Khachigian LM, Liew G, Teo KYC, Wong TY, Mitchell P.** Emerging therapeutic strategies for unmet need in neovascular age-related macular degeneration. *J Transl Med*. 2023 Feb 21;21(1):133.
  8. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу АЙЛІЯ® (UA/12600/01/01), розміщена в інформаційному фонді "Державний реєстр лікарських засобів України" (<http://drlz.com.ua>) станом на березень 2024 р.
  9. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ВІЗКБЮ (UA/18833/01/01), розміщена в інформаційному фонді "Державний реєстр лікарських засобів України" (<http://drlz.com.ua>) станом на березень 2024 р.
  10. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЛУЦЕНТІС (UA/9924/01/01), розміщена в інформаційному фонді "Державний реєстр лікарських засобів України" (<http://drlz.com.ua>) станом на березень 2024 р.
  11. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ВАБІСМО (UA/20151/01/01), розміщена в інформаційному фонді "Державний реєстр лікарських засобів України" (<http://drlz.com.ua>) станом на березень 2024 р.
  12. Regeneron Pharmaceuticals Inc. EYLEA – prescribing information; Revised: December 2023.
  13. Bayer AG. EYLEA – summary of product characteristics; Last updated: 20/03/2024.
  14. Bayer Yakuhin, Ltd.; Santen Pharmaceutical Co., Ltd. Press release March 25, 2020. Available from: <https://ssl4.eir-parts.net/doc/4536/tdnet/1809806/00.pdf>
  15. VABYSMO™ (faricimab-svoa) Prescribing Information. San Francisco, USA: Genentech, Inc. Revised: 10/2023
  16. **Singh RP, Avery RL, Barakat MR, Kim JE, Kiss S.** Evidence-Based Use of Bevacizumab in the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2024 Mar;55(3):156-162.
  17. **Zur D, Hod K, Trivizki O, Rabinovitch D, Schwartz S, Shulman S.** Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Diabetic Macular Edema-Results from a Large Single Center Cohort with Bevacizumab As First-Line Therapy. *Retina*. 2024 Mar 12.
  18. Outlook Therapeutics® Receives European Commission Marketing Authorization for LYTENAVA™ (bevacizumab gamma) for the Treatment of Wet AMD. Available from: <https://ir.outlooktherapeutics.com/news-releases/news-release-details/outlook-therapeuticsr-receives-european-commission-marketing>
  19. **Huang YT, Tien PT, Chen PY, Yang CL, Chen SN.** Comparative efficacy of brolucizumab, half-dose photodynamic therapy, and aflibercept in managing chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024 Jan 15.
  20. **Romdhane K, Zola M, Matet A, Daruich A, Elalouf M, Behar-Cohen F, et al.** Predictors of treatment response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) therapy for choroidal neovascularisation secondary to chronic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2020 Jul;104(7):910-916.
  21. **Laich Y, Georgiou M, Fujinami K, Daich Varela M, Fujinami-Yokokawa Y, Hashem SA, et al.** Best Vitelliform Macular Dystrophy Natural History Study Report 1: Clinical Features and Genetic Findings. *Ophthalmology*. 2024 Jan 24:S0161-6420(24)00086-1.
  22. **Adiyeke SK, Ture G.** Choroidal Neovascularization Associated with Best Vitelliform Macular Dystrophy. *Beyoglu Eye J*. 2022 May 27;7(2):103-108.
  23. **Tsokolas G, Tossounis C, Tyradellis S, Motta L, Panos GD, Empeplidis T.** Angioid Streaks Remain a Challenge in Diagnosis, Management, and Treatment. *Vision (Basel)*. 2024 Mar 5;8(1):10.
  24. **Gliem M, Birtel J, Herrmann P, Fimmers R, Berger M, Coch C, et al.** Aflibercept for choroidal neovascularizations secondary to pseudoxanthoma elasticum: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Feb;258(2):311-318.
  25. **Korol AR, Zborovska O, Kustryn T, Dorokhova O, Pasychnikova N.** Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularization associated with chorioretinitis: a pilot study. *Clin Ophthalmol*. 2017 Jul 20;11:1315-1320.
  26. **Orski M, Gawęcki M.** Current Management Options in Irvine-Gass Syndrome: A Systemized Review. *J Clin Med*. 2021 Sep 25;10(19):4375.
  27. **Akay F, Işık MU, Akmaz B, Güven YZ.** Comparison of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents and treatment results in Irvine-Gass syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2020 Oct 18;13(10):1586-1591.
  28. **Bottini AR, Blackorby BL, Michaels M, Burkett K, Dang S, Blinder KJ, et al.** Long-Term Outcomes in Macular Telangiectasia Type 2 With Subretinal Neovascularization. *J Vitreoretin Dis*. 2020 Jun 17;4(5):386-392.
  29. **Sen S, Rajan RP, Damodaran S, Arumugam KK, Kannan NB, Ramasamy K.** Real-world outcomes of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monotherapy in proliferative type 2 macular telangiectasia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 May;259(5):1135-1143.
  30. **Li L, Li S, Liu J, Deng G, Ma J, Lu H.** Long-term efficacy and complications of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents combined with ablative therapies in juvenile Coats disease: a five year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024 Jan;262(1):305-312.
  31. **Alsaggaf K, Jalloun M, Alkhotani W, Albeedh M.** Three-Year Results of Management of Adult-Onset Coats' Disease by Possibly Targeting Placental Growth Factor. *Cureus*. 2020 Sep 25;12(9):e10652.

32. **Ponomarchuk V, Velichko L, Korol A, Umanets N.** Concentration of Vascular Endothelial Growth Factor in the Vitreous and Features of Vitrectomy in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy after Various Doses of Intravitreal Aflibercept. *Ophthalmology*. Eastern Europe. 2022; 12(1): 98-107.
33. **Marino M, Jamal Z, Zito PM.** Pharmacodynamics. [Updated 2023 Jan 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507791/>
34. **Veritti D, Sarao V, Gorni G, Lanzetta P.** Anti-VEGF Drugs Dynamics: Relevance for Clinical Practice. *Pharmaceutics*. 2022 Jan 23;14(2):265. doi: 10.3390/pharmaceutics14020265. PMID: 35213999; PMCID: PMC8877911.
35. **Arrigo A, Bandello F.** Molecular Features of Classic Retinal Drugs, Retinal Therapeutic Targets and Emerging Treatments. *Pharmaceutics*. 2021 Jul 20;13(7):1102.
36. **García-Quintanilla L, Luaces-Rodríguez A, Gil-Martínez M, Mondelo-García C, Maroñas O, Mangas-Sanjuan V, et al.** Pharmacokinetics of Intravitreal Anti-VEGF Drugs in Age-Related Macular Degeneration. *Pharmaceutics*. 2019 Jul 31;11(8):365.
37. **Laminsalo M, Urtti A, Ranta VP.** Quantitative pharmacokinetic analyses of anterior and posterior elimination routes of intravitreal anti-VEGF macromolecules using published human and rabbit data. *Exp Eye Res*. 2022 Sep;222:109162.
38. **Schubert W, Terjung C, Rafique A, Romano C, Ellinger P, Rittenhouse KD.** Evaluation of Molecular Properties versus In Vivo Performance of Aflibercept, Brolocizumab, and Ranibizumab in a Retinal Vascular Hyperpermeability Model. *Transl Vis Sci Technol*. 2022 Oct 3;11(10):36.
39. **Ross AH, Downey L, Devonport H, Gale RP, Kotagiri A, Mahmood S, et al.** Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2020 Oct;34(10):1825-1834.
40. Eylea HD (aflibercept) injection 8 mg approved by FDA for treatment of wet age-related macular degeneration (WAMD), diabetic macular edema (DME) and diabetic retinopathy (DR). Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/eylea-hd-aflibercept-injection-8-mg-approved-fda-treatment-wet>
41. New Eylea™ 8 mg approved in EU. Available from: <https://www.bayer.com/media/en-us/new-eylea-8-mg-approved-in-eu/>
42. **Batsos G, Christodoulou E, Christou EE, Galanis P, Katsanos A, Limberis L, Stefanidou M.** Vitreous inflammatory and angiogenic factors on patients with proliferative diabetic retinopathy or diabetic macular edema: the role of Lipocalin2. *BMC Ophthalmol*. 2022 Dec 19;22(1):496.
43. **Gong QY, Hu GY, Yu SQ, Qian TW, Xu X.** Comprehensive assessment of growth factors, inflammatory mediators, and cytokines in vitreous from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol*. 2022 Nov 18;15(11):1736-1742.
44. **Lange C, Tetzner R, Strunz T, Rittenhouse KD.** Aflibercept Suppression of Angiopoietin-2 in a Rabbit Retinal Vascular Hyperpermeability Model. *Transl Vis Sci Technol*. 2023 May 1;12(5):17.
45. **Guo J, Liu ZH, Pan M, An GQ, Du LP, Zhou PY, et al.** [The effect of anti-VEGF therapy on the expression levels of TGF- $\beta$  and related microRNAs in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2021 Dec 11;57(12):922-929. Chinese.
46. **Martínez-Vacas A, Di Pierdomenico J, Gómez-Ramírez AM, Vidal-Sanz M, Villegas-Pérez MP, et al.** Dose-Related Side Effects of Intravitreal Injections of Humanized Anti-Vascular Endothelial Growth Factor in Rats: Glial Cell Reactivity and Retinal Ganglion Cell Loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024 Apr 1;65(4):10.
47. **Juncal VR, Francisconi CLM, Altomare F, Chow DR, Giavedoni LR, Muni RH, et al.** Same-Day Bilateral Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections: Experience of a Large Canadian Retina Center. *Ophthalmologica*. 2019;242(1):1-7.
48. **Bjerager J, Hajari J, Klefter ON, Subhi Y, Schneider M.** Systemic adverse events and all-cause mortality following same-session bilateral intravitreal anti-VEGF injections: a systematic review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024 Jan 9.
49. EMA. Biosimilars in the EU: information guide for healthcare professionals. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf)
50. EMA. Byooviz (ranibizumab). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/byooviz-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/byooviz-epar-medicine-overview_en.pdf).
51. Formycon AG. Formycon announces EU-approval of FYB201/Ranivisio® a biosimilar to Lucentis®. Available from: <https://www.formycon.com/en/blog/press-release/formycon-announces-eu-approval-of-fyb201-ranivisio1-a-biosimilar-to-lucentis2/>.
52. **Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, Bandello F, Loewenstein A.** Biotherapeutics and immunogenicity: ophthalmic perspective. *Eye (Lond)*. 2019 Sep;33(9):1359-1361.
53. **Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, Bandello F, Loewenstein A.** Ophthalmic biosimilars and biologics-role of endotoxins. *Eye (Lond)*. 2020 Apr;34(4):614-615.
54. **Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al.** European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014 Sep;98(9):1144-67.
55. **Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al.** Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
56. **Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, et al.** Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019;242(3):123-162.
57. **Grzybowski A, Told R, Sacu S, Bandello F, Moisseiev E, Loewenstein A, et al.** Euretina Board. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239(4):181-193.
58. **Iyer PG, Albini TA.** Drug-related adverse effects of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021 May 1;32(3):191-197.
59. **Sharma A, Kumar N, Parachuri N, Singh S, Bandello F, Kuppermann BD, et al.** Brolocizumab-related retinal vasculitis: emerging disconnect between clinical trials and real world. *Eye (Lond)*. 2021 May;35(5):1292-1294.

60. DHCP Important Drug Warning: VABYSMO® (faricimab-sova), New Warnings and Precautions: Retinal Vasculitis and/or Retinal Vascular Occlusion. Available from: [https://www.gene.com/download/pdf/Vabysmo\\_DHCP\\_Important\\_Drug\\_Warning\\_2023-11-03.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/Vabysmo_DHCP_Important_Drug_Warning_2023-11-03.pdf).
61. **Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, Tadayoni R, Albini TA, Kaiser PK, et al.** Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolucizumab: Post Hoc Review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*. 2021 Jul;128(7):1050-1059.
62. **Stern HD, Hussain RM.** KSI-301: an investigational anti-VEGF biopolymer conjugate for retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs*. 2022 May;31(5):443-449.
63. KSI-501: A Novel Bispecific Antibody Biopolymer Conjugate Targeting IL-6 and VEGF. *Clinical Trials at the Summit 2023*. Available from: <https://ir.kodiak.com/static-files/113a6a55-e305-4d89-abf7-dbbfd55ec1ac>
64. **Jackson TL, Slakter J, Buyse M, Wang K, Dugel PU, Wykoff CC, et al.** A Randomized Controlled Trial of OPT-302, a VEGF-C/D Inhibitor for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2023 Jun;130(6):588-597.
65. OPT-302 With Afibercept in Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD) (COAST). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04757636>
66. OPT-302 With Ranibizumab in Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD) (ShORE). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04757610>
67. **Camposchiaro PA, Avery R, Brown DM, Heier JS, Ho AC, Huddleston SM, et al.** Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration by subretinal delivery of RGX-314: a phase 1/2a dose-escalation study. *Lancet*. 2024 Apr 20;403(10436):1563-1573.
68. **Khanani AM, Boyer DS, Wykoff CC, Regillo CD, Busbee BG, Pieramici D, et al.** Safety and efficacy of ixoberogene soroparvovec in neovascular age-related macular degeneration in the United States (OPTIC): a prospective, two-year, multicentre phase 1 study. *EClinicalMedicine*. 2023 Dec 22;67:102394.
69. **Lima E Silva R, Mirando AC, Tzeng SY, Green JJ, Popel AS, Pandey NB, et al.** Anti-angiogenic collagen IV-derived peptide target engagement with  $\alpha\beta3$  and  $\alpha5\beta1$  in ocular neovascularization models. *iScience*. 2023 Jan 30;26(2):106078.
70. **Yang S, Li T, Jia H, Gao M, Li Y, Wan X, et al.** Targeting C3b/C4b and VEGF with a bispecific fusion protein optimized for neovascular age-related macular degeneration therapy. *Sci Transl Med*. 2022 Jun;14(647):eabj2177.
71. PanOptica Anti-VEGF Eye Drop Shows Promise in Treatment of Neovascular (Wet) AMD. Available from: <https://www.panoptica.com/wp-content/uploads/2019/10/PanOptica-PAN-90806-Data-Summary-Release-Clean-Final-Oct-09-2019.pdf>
72. Graybug Vision Reports Preliminary Topline Results from Phase 2b ALTISSIMO Trial. Available from: <https://graybug.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/graybug-vision-reports-preliminary-topline-results-phase-2b>

### **Відомості про авторів та розкриття інформації**

**Автор листування:** Розумний Віктор – [viktor.rozumnyi@gmail.com](mailto:viktor.rozumnyi@gmail.com)

**Внесок авторів.** Зайченко Г.В. – концептуалізація; формальний аналіз, написання – рецензування та редагування; Розумний В.П. – формальний аналіз, написання – початковий проект, рецензування та редагування. Усі автори проаналізували результати та погодили кінцевий варіант рукопису.

**Конфлікт інтересів.** Зайченко Г.В. отримувала гонорари за лекції для ТОВ «Байер». Розумний В.П. є співробітником ТОВ «Байер». Однак дана стаття не представляє позицію або заяву компанії «Байер», її дочірніх компаній у всьому світі, а також офіційну позицію будь-якого співробітника компанії. Ця стаття не є рекламою компанії «Байер», її дочірніх компаній у всьому світі або її продукції. Ця стаття не пов'язана з будь-якими фінансовими або нефінансовими винагородами для авторів із боку компанії «Байер», її дочірніх компаній у всьому світі, а також з офіційною позицією будь-якого співробітника компанії..

**Джерела підтримки.** Відсутні.

**Відмова від відповідальності.** Ця стаття відображає погляди авторів і є результатом професійного та незалежного наукового авторського дослідження.

**Список скорочень.** ДНМ – діабетичний набряк макули; МХНВ – міопічна хоріоїдальна неоваскуляризація; нВМД – неоваскулярна вікова макулярна дегенерація; ТЦВС – тромбоз центральної вени сітківки або її гілок; ЕМА – European Medicines Agency (Європейська медична агенція); FDA – U.S. Food and Drug Administration (Управління з продовольства та медикаментів США); VEGF – Vascular endothelial growth factor (фактор росту ендотелію судин).

Надійшла 16.05.2024