

Прогностическая значимость фармакогенетического тестирования в лекарственной терапии возрастной макулярной дегенерации

Н.А. Бакунина — канд. мед. наук, врач-офтальмолог^{1, 2}

С.Н. Щербо — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, вице-президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики²

Л.Н. Колесникова — канд. мед. наук, доцент¹

¹ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, 119049, Москва, Ленинский проспект, д. 8

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Представлен анализ и возможные пути решения проблем лечения возрастной макулярной дегенерации (ВМД) на основании фармакогенетических подходов. Проблема ВМД актуальна из-за роста числа резистентных неоваскулярных мембран, увеличения количества пациентов старшей возрастной категории и описанного в литературе большого количества осложнений от часто применяемой антиVEGF-терапии. В настоящее время наиболее вероятными генами, полиморфизм которых может оказать влияние на метаболизм применяемых лекарственных средств, а следовательно, и тактику лечения ВМД, считают: 1) ген CFH [complement factor H (фактор комплемента H, локус хромосомы 1q32)]; 2) ген IL-8; 3) ген ARMS2 повышенной чувствительности к ВМД; 4) ген VEGF-A; 5) ген NR3C1. Обосновывается необходимость создания диагностических фармакогенетических панелей для выбора целевой терапии ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, фармакогенетика, антиVEGF-терапия, полиморфизмы генов, фармакогенетика.

Для цитирования: Бакунина Н.А., Щербо С.Н., Колесникова Л.Н. Прогностическая значимость фармакогенетического тестирования в лекарственной терапии возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (2): 58-61. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-58-61.

В связи с увеличением количества пациентов с неблагоприятным прогнозом течения возрастной макулярной дегенерации (ВМД) становится актуальным поиск новых путей решения указанной проблемы, в частности с привлечением фармакогенетических подходов [1, 2]. На сегодняшний день активно применяемый эффективный патогенетический метод лечения влажной ВМД — антиVEGF-терапия (vascular endothelial growth factor, сосудистый фактор роста эндотелия сосудов) [3]. Однако данный подход имеет определенные недостатки. Прежде всего, описан ряд тяжелых осложнений

антиVEGF-терапии: отслойка сетчатки, эндофтальмит и травматическая катаракта, интраокулярное воспаление и повышение внутриглазного давления (ВГД) [4]. Показано, что интравитреальное введение антиVEGF-препаратов может привести к разрывам пигментного эпителия вследствие более выраженного сокращения хориоидальной неоваскулярной мембраны [5]. Несмотря на доказанное ингибирование процессов ангиогенеза, некоторые исследования [6] показали, что даже при восстановлении архитектоники комплекса фоторецепторы / пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) / мембрана

Бруха (МБ) / хориокапилляры пациенты теряют центральное зрение безвозвратно. Длительное и многократное применение ингибиторов ангиогенеза может приводить к атрофии хориоретинального слоя [7]. Ограничивает применение антиVEGF-терапии и развитие эффекта тахифилаксии, необходимость многократных интравитреальных инъекций, а также высокая стоимость препаратов [8, 9]. Самые грозные осложнения при применении ингибиторов VEGF (описанные в инструкции к антиVEGF-препаратам) — артериальные тромбоэмболические осложнения (АТО), теоретический риск развития которых существует после интравитреального применения ингибиторов VEGF. АТО, как это определено критериями Сообщества исследователей антитромбоцитарных препаратов (АРТС), включает в себя нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сосудистую смерть (включая смерть неизвестной этиологии). Как указывает официальная инструкция, применение ингибиторов VEGF при наличии у пациентов в анамнезе инсульта или преходящей ишемии головного мозга должно проводиться с осторожностью из-за риска развития тромбоэмболических явлений. В связи с тем, что положительный эффект от антиVEGF-терапии наблюдается далеко не у всех пациентов с экссудативной формой ВМД, разработана классификация морфологического и функционального ответов и введено понятие «рефрактерная (резистентная) неоваскулярная мембрана» (НВМ) [10, 11]. Известно также, что в некоторых случаях пищевые добавки, рекомендуемые для замедления развития ВМД, могут ускорить ее прогрессирование у пациентов с определенными генотипами. Поэтому знание фармакогенетических биомаркеров пациента приобретает большое значение в лечении не только влажной, но и сухой формы ВМД [12–14].

ЦЕЛЬЮ настоящего обзора является обобщение информации об известных генетических полиморфизмах, определение которых позволяет рационально и безопасно для пациента использовать имеющиеся лекарственные средства для лечения ВМД.

ВМД в настоящее время признается мультифакториальным, генетически детерминированным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования [13–15], которое является результатом взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, причем риск возникновения указанной патологии увеличивается с возрастом, у курящих пациентов, при высоком давлении и др. [16]. Обнаружено, что менее половины полиморфизмов, выявленных в гене CFH, и 15 % полиморфизмов в гене VEGF влияли на количество инъекций, необходимых для положительного визуального эффекта антиVEGF-терапии. Некоторые данные указывают на связь худших результатов лечения с увеличением числа определенных аллелей в известных генах риска (CFH и ARMS2/HTRA1) и полиморфизмах

в гене VEGF-A [17]. По данным литературы, наиболее вероятными генами, полиморфизмы которых могут оказывать влияние на тактику лечения ВМД, считаются: 1) ген CFH [complement factor H (фактор комплемента H, локус хромосомы 1q32)], полиморфизмы в котором влияют на количество необходимых инъекций и эффективность антиVEGF-терапии [1, 18] и на возможность применения терапии лютеинсодержащими пищевыми добавками [19]; 2) ген IL-8, полиморфизмы в котором необходимо учитывать при антиVEGF-терапии [2]; 3) ген повышенной чувствительности к ВМД2 (ARMS2); полиморфизмы в этом гене влияют на выбор терапии лютеинсодержащими пищевыми добавками [19]; 4) ген VEGF-A, определенные полиморфизмы в котором ассоциируются с меньшим количеством необходимых инъекций при антиVEGF-терапии, что делает лечение менее затратным материально [5]; 5) ген NR3C1, полиморфизмы в котором следует учитывать при проведении противоотечной терапии ВМД с помощью глюкокортикостероидов (ГК) [20].

Рассмотрим более подробно полиморфизмы в каждом из перечисленных генов. Ген CFH кодирует фактор комплемента H — белок плазмы из суперсемейства регуляторных белков системы комплемента, который участвует в регуляции иммунного ответа. Фактор комплемента H оказывает противовоспалительный эффект [21]. В литературе имеются данные об индивидуальном ответе на антиоксидантную терапию больных ВМД в зависимости от генетического полиморфизма фактора комплемента H (CFH). Так, антиоксидантное лечение приводит в 70 % случаев к уменьшению прогрессирования заболевания у носителей генотипа низкого риска прогрессирования ВМД — CFH T/T и в 11 % — у носителей высокого риска прогрессирования ВМД — CFH C/C [11]. Помимо этого, полиморфизм Y402H гена CFH имеет прогностическое значение для результатов интравитреального введения антиVEGF моноклонального антитела бевацизумаба больным с экссудативной ВМД, как повышая риск экссудативной ВМД, так и снижая эффективность лечения по критерию остроты зрения [5, 8, 12]. Наличие указанного полиморфизма Y402H в двух копиях гена CFH (генотип HH) ассоциируется с худшей резорбцией, а иногда и с увеличением кистовидного отека макулы после трех инъекций по сравнению со случаями, ассоциированными с генотипами YH и YY [13].

После трех интравитреальных инъекций ранибизумаба у пациентов с ВМД с генотипом TT гена IL-8 (гомозигот без полиморфизма rs4073 или 251A) отмечалось, что острота зрения значительно улучшалась по сравнению с больными с генотипами AT и AA [13].

Заслуживает внимания рандомизированное контролируемое исследование группы авторов из Нешвилля (AREDS), которые разделили пациентов с 9 генотипами на 4 группы на основе фактора ком-

племента H (CFH) и риска возрастной макулопатии (ARMS2) [22]. У носителей генотипа высокого риска прогрессирования ВМД — CFH C/C и генотипа низкого риска прогрессирования ВМД — ARMS2 G/G (13 % случаев) лютеинсодержащие пищевые добавки увеличивали риск прогрессирования ВМД до развитой стадии в течение 7 лет. Для пациентов с генотипом низкого риска прогрессирования ВМД — CFH T/T и высокого риска прогрессирования ВМД — ARMS2 T/T (35 % случаев) риск прогрессирования в течение 7 лет в группе, принимавшей пищевые добавки, был на 37 % ниже, чем в группе плацебо. У пациентов с генотипом CFH C/C и ARMS2 T/T, а также с генотипом CFH T/T и ARMS2 G/G никакого эффекта от приема добавок не было [23]. Это исследование доказало необходимость приема этих препаратов только людям с генотипом CFH T/T и ARMS2 T/T.

VEGF-A — гликозилированный митоген, действует специфично на эндотелиальные клетки, вызывая повышение проницаемости сосудистой стенки, образование новых сосудов и рост эндотелиальных клеток, усиливает миграцию клеток и подавляет апоптоз [21]. У пациентов с T-аллелем rs3025000 наблюдался значительный визуальный результат через 6 мес после антиVEGF-терапии. Результаты пациентов с отсутствием T-аллеля rs3025000 были сопоставимы с результатами клинических испытаний, но были достигнуты при меньшем количестве инъекций, что делает лечение более эффективным с точки зрения затрат в некоторых подгруппах пациентов [22].

Так как антиVEGF-терапия часто бывает неэффективной, требует большого количества инъекций в течение длительного времени, считаем важным привести классификацию ответа на эту терапию и определение резистентной НВМ. Резистентная НВМ характеризуется стационарной или увеличивающейся экссудацией в макуле на фоне 3 и более последовательных инъекций антиVEGF-препаратов. При выявлении резистентных форм НВМ возможна: 1) смена препарата, т. к. существует толерантность к антиVEGF-препаратам (а не к антиVEGF-терапии!); 2) использование комбинированной терапии (сочетание с фотодинамической терапией (ФДТ) и ГК) [10, 11].

Создана классификация ответа на антиVEGF-терапию. Оценка ответа проводится на первом визите после 3-й инъекции. Хороший морфологический ответ: отсутствие интратетинальных кист, субретинальной жидкости, жидкости в слоях сетчатки, уменьшение толщины сетчатки в центре более 75 % от основного уровня. Частичный ответ: уменьшение толщины сетчатки на 25–75 % от основного уровня, персистирующая интратетинальная или субретинальная жидкость, интратетинальные кисты. Плохой ответ: снижение толщины сетчатки в центре от 0–25 %, персистирующие или новые интратетинальные кисты, отек сетчатки. Нет ответа:

нет изменений в толщине сетчатки, появление новых кист, отек [24]. Хороший функциональный ответ: улучшение остроты зрения (ОЗ) более 5 букв по сравнению с исходной. Частичный ответ: улучшение ОЗ на 1–5 букв по сравнению с исходной. Плохой ответ: потеря ОЗ на 0–4 буквы по сравнению с исходной. Отсутствие ответа: потеря ОЗ более чем на 5 букв по сравнению с исходной [24].

Для того чтобы минимизировать риск развития побочных эффектов, связанных с многократными интравитреальными инъекциями, используют комбинированную терапию. Одним из первых примеров такой терапии было сочетание ранибизумаба с ФДТ вертепорфином [6]. Такая терапия обеспечивает статистически значимое снижение частоты инъекций [25]. Удачной комбинацией также является сочетание интравитреального введения антиVEGF и кортикостероидов [11]. ГК являются в некоторой степени альтернативой антиVEGF-терапии. Так, при выраженном макулярном отеке многие хирурги предпочитают интравитреальное введение озурдекса. Однако иммуносупрессия может повысить риск воспалительных осложнений, например эндофтальмита [26]. При этом нельзя забывать о том, что ГК повышают ВГД у некоторых пациентов. Идентификация генетических факторов, способствующих этому, позволит предотвратить неблагоприятный фармакологический эффект. Известно, что чувствительность к ГК зависит от наличия генетического полиморфизма ГК-рецептора, кодируемого геном NR3C1. Обнаружена корреляция между полиморфизмом N363S (замена аспарагина-363 на серин вследствие мутации в сайте rs6195 гена NR3C1) в молекуле ГК-рецептора и риском развития офтальмогипертензии под действием ГК [20]. Различия по фармакоактивности имеют клиническое значение, например, при выборе типа и дозы стероидного препарата. Таким образом, при выборе в качестве интравитреальной терапии озурдекса при экссудативной ВМД нельзя забывать о фармакогенетике ГК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полная характеристика аллелей генов, вовлеченных в патогенез ВМД, позволит расширить перспективы превентивной терапии сухой и экссудативной формы ВМД. По нашему мнению, создание фармакогенетических диагностических панелей для прогноза возможных неблагоприятных побочных эффектов при интравитреальных инъекциях и использование генетических биомаркеров, когда это необходимо, принесет положительный эффект.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

1. *Бойко Э.В., Чурашов С.В., Камилова Т.А.* Молекулярно-генетические основы ВМД. Вестник офтальмологии. 2013; 129 (2): 86–90.
Boiko E.V., Churashov S.V., Kamilova T.A. Molecular genetic basis of AMD. Vestnik oftal'mologii. 2013; 129 (2): 86–90 (in Russian).
2. *Будзинская М.В., Погода Т.В., Генерозова Э.В. и др.* Современные фармакогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2013; 129 (5): 127–35.
Budzinskaya M.V., Pogoda T.V., Generozova E.V., et al. Modern pharmacogenetic approaches to the treatment of age-related macular degeneration. Vestnik oftal'mologii. 2013; 129 (5): 127–35 (in Russian).
3. *McNamara D.* Bevacizumab, Ranibizumab comparable for macular degeneration. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2013 Annual Meeting Presented. Washington; May 7, 2013. doi: 10.1056/NEJMo1102673.
4. *Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L., et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology. 2012; 119 (7): 1388–98. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053.
5. *Ersöz M.G., Karacorlu M., Arf S., Sayman Muslubas I., Hocoğlu M.* Retinal pigment epithelium tears: classification, pathogenesis, predictors, and management. Surv. Ophthalmol. 2017; 62: 493–505. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.03.004.
6. *Barak Y., Heroman W.J., Tezel T.H.* The past, present, and future of exudative age-related macular degeneration treatment. Middle East African Journal of Ophthalmology. 2012; 19 (1): 43–51. http://dx.doi.org/10.4103/0974-9233.92115.
7. *Young M., Chui L., Fallah N., et al.* Exacerbation of choroid and retinal pigment epithelial atrophy after anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2014; Jul; 34 (7): 1308–15. doi:10.1097/IAE.0000000000000081.
8. *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): 2199–205. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.07.007.
9. *Hong N., Shen Y., Yu C.Y., Wang, S.Q., Tong J.P.* Association of the polymorphism Y402H in the CFH gene with response to anti-VEGF treatment in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. Acta Ophthalmol. 2016; 94: 334–45. doi: 10.1111/aos.13049.
10. *Broadhead G.K., Hong T., Chang A.A.* Treating the untreatable patient current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol. 2014; 92 (8): 713–23. doi: 10.1111/aos.12463.
11. *Jonas B.J., Libondi T., Golubkina L.* Combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone in exudative age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol. 2010; 88 (6): 630–4. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01502.
12. *Lauer N., Mhlan N., Hartmann A., et al.* Complement regulation at necrotic cell lesions is impaired by the age-related macular degeneration-associated factor-His402 risk allele. J. Immunol. 2011; 187: 4374–83. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002488.
13. *Seddon J.M., George S., Rosner B., et al.* CFH gene variant Y402H and smoking body mass index environmental associations with advanced age-related macular degeneration. Hum Hered. 2006; 61: 157–65. doi: 10.1159/000094141.
14. *Yang X., Hu J., Zhang J., Guan H.* Polymorphism in CFH HTRA1 and CX3CR1 confer risk to exudative age-related macular degeneration in Han Chinese. Br. J. Ophthalmol. 2010; 94 (9): 1211–4. http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.165811.
15. *Chen W.* Meta-analysis of the association of the HTRA1 polymorphisms with the risk of age-related macular degeneration. Exp. Eye Res. 2009; 89 (3): 292–300. doi: 10.1016/j.exer.2008.10.017.
16. *Hyman L., Nebrosky R.* Risk factor for age-related macular degeneration: An update. Curr. Opin. Ophthalmol. 2002; 13 (3): 171–5.
17. *Finger R.P., Wickremasinghe S.S., Baird P.N., Guymer R.H.* Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. Survey of Ophthalmology. 2014; 59 (1): 1–18. doi: 10.1016/j.survophthal.2013.03.009.
18. *Kepez Yıldız B., Özdek S., Ergun M.A., et al.* CFH Y402H and VEGF polymorphisms and anti-VEGF treatment response in exudative age-related macular degeneration. Ophthalmic Res. 2016; 56 (3): 132–8. doi: 10.1159/000446186.
19. *Donald T.* AMD Risk Alleles predict response to nutritional supplementation. Retina today. 2013; 7 (October): 50–2.
20. *Бойко Э.В., Чурашов С.В., Камилова Т.А.* Молекулярно-генетические аспекты патогенеза глаукомы. Вестник офтальмологии. 2013; 129 (4): 77–82.
Boiko E.V., Churashov S.V., Kamilova T.A. Molecular and genetic aspects of glaucoma pathogenesis. Vestnik oftal'mologii. 2013; 129 (4): 77–82 (in Russian).
21. *Будзинская М.В., Погода Т.В., Стрелкова И.Д.* Влияние генетических мутаций на клиническую картину субретинальной неоваскуляризации. Вестник офтальмологии. 2011; 127 (4): 9–16.
Budzinskaya M.V., Pogoda T.V., Strelkova I.D. The influence of genetic mutations on the clinical picture of subretinal neovascularization. Vestnik oftal'mologii. 2011; 127 (4): 9–16 (in Russian).
22. *Abedi F., Wickremasinghe S., Richardson A.J., et al.* Variants in the VEGFA gene and treatment outcome after anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2013 Jan; 120 (1): 115–21. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.10.006.
23. *Liutkeviciene R.* Factors determining age-related macular degeneration: a current view. Medicina (Kaunas) 2010; 46 (2): 89–94.
24. *Amoaku W.M., Chkravarthy U., Gale R., et al.* Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. Eye. 2015; 29 (6): 721–31. doi: 10.1038/eye.2015.48.
25. *Moutray T., Chkravarthy U.* Age-related macular degeneration: current treatment and future options. Therapeutic advances in chronic disease. 2011; 2 (5): 325–31. doi: 10.1177/2040622311415895.
26. *Telander D.G.* Inflammation and age-related macular degeneration (AMD). Semin. Ophthalmology. 2011; 26 (3): 192–7. doi: 10.3109/08820538.2011.570849.

Поступила: 05.03.2018

The prognostic value of pharmacological and genetic testing in medical therapy of age-related macular degeneration

N.A. Bakunina — Cand. Med. Sci., ophthalmologist^{1, 2}

S.N. Shcherbo — Dr. Med. Sci., Professor, head of the chair of clinical and laboratory diagnostics, vice-president of Russian association of medical laboratory diagnostics²

L.N. Kolesnikova — Cand. Med. Sci., assistant professor¹

¹N.I. Pirogov City Clinical Hospital #1, 8, Leninsky prospect, Moscow, 119049, Russia

²N.I. Pirogov Russian State National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia
nata-oko@mail.ru

The review presents the analysis and possible ways of solving the issues of treatment of age-related macular degeneration (AMD) based on pharmacogenetic approaches. The AMD problem is relevant because of the growing number of resistant neovascular membranes, an increase in the number of older-age patients, and a large number of complications from frequently used anti-VEGF therapy as described in the literature. According to literary data, currently the most probable genes whose polymorphisms can affect the metabolism of drugs used, and hence the tactics of AMD treatment are: 1) CFH gene [complement factor H, chromosome 1q32 locus]; 2) IL-8 gene; 3) ARMS2 gene of increased sensitivity to AMD; 4) VEGF-A gene; 5) NR3C1 gene. The need for diagnostic pharmacogenetic panels to select targeted AMD therapy is discussed.

Keywords: age-related macular degeneration, pharmacogenetics, anti-VEGF therapy, genes polymorphisms.

For citation: Bakunina N.A., Shcherbo S.N., Kolesnikova L.N. The prognostic value of pharmacological and genetic testing in medical therapy of age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (2): 58–61. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-58-61 (In Russian).

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Бакунина Наталья Александровна
E-mail: nata-oko@mail.ru