

Опыт применения бролуцизумаба при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации

М.В. Будзинская¹А.А. Плехова¹Ю.С. Андреева¹А.Г. Кургузова¹Н.А. Будзинская²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(4):849–856

Цель: проанализировать эффективность и профиль безопасности интравитреальных инъекций (ИВИ) бролуцизумаба у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации (нВМД) в реальной клинической практике. **Пациенты и методы.** В исследование был включен 21 пациент с впервые диагностированной нВМД, из них 12 женщин, 9 мужчин, средний возраст — $73,5 \pm 9,8$ года. Один пациент через месяц после 3 загрузочных доз был исключен из исследования в связи с развитием воспалительного процесса. Всем пациентам было проведено 5 ИВИ бролуцизумаба (всего 100 ИВИ бролуцизумаба). У пациентов определяли максимально корригируемую остроту зрения. По результатам оптической когерентной томографии оценивали центральную толщину сетчатки (ЦТС), наличие субретинальной, интравитреальной жидкости (СРЖ, ИРЖ), высоту отслойки ретинального пигментного эпителия (ОРПЭ). Внутриглазное давление (ВГД) измеряли до ИВИ, через 1 минуту и через 30 минут после ИВИ. Анализ данных осуществляли до лечения, через три загрузочных ИВИ, через 5 ИВИ. **Результаты.** Средний период наблюдения за пациентами составил $31 \pm 2,5$ недели, средний интервал после 3-х загрузочных доз перед 4 ИВИ — $8,4 \pm 1,2$ недели, средний интервал между 4 и 5 ИВИ — $10,7 \pm 1,9$ недели. На фоне проводимого лечения наблюдалось статистически значимое повышение МНОЗ после 3 ИВИ и после 5 ИВИ препарата бролуцизумаб ($p < 0,001$). Отмечалось статистически значимое уменьшение ЦТС и высоты ОРПЭ ($p < 0,001$), а также уменьшение частоты встречаемости всех типов жидкости ($p < 0,001$). У всех пациентов определялось значительное повышение ВГД через 1 минуту после инъекции, но с нормализацией через 30 мин. Один случай внутриглазного воспаления был зарегистрирован через 16 недель после начала лечения, купированный интравитреальным введением дексаметазона в составе депо-капсулы «Озурдекс». **Заключение.** У пациентов с нВМД на фоне 5 ИВИ анти-VEGF-препарата наблюдались статистически значимые улучшения морфофункциональных показателей. Несмотря на небольшой риск нежелательных явлений, ИВИ бролуцизумаба показало эффективность в первичной терапии нВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, бролуцизумаб, анти-VEGF терапия, оптическая когерентная томография

Для цитирования: Будзинская М.В., Плехова А.А., Андреева Ю.С., Кургузова А.Г., Будзинская Н.А. Опыт применения бролуцизумаба при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2022;19(4):849–856. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-849-856>

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

Конфликт интересов отсутствует



Experience with Brolocizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

M.V. Budzinskaya¹, A.A. Plyukhova¹, Yu.S. Andreeva¹, A.G. Hurguzova¹, K.A. Budzinskaya²

¹ Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):849–856

Purpose: To assess efficacy and safety profile of intravitreal brolocizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in real clinical practice. **Patients and Methods.** This study enrolled 21 patients with nAMD (treatment-naïve), including 12 women, 9 men, mean age was 73.5 ± 9.8 years. One patient was excluded from the study after 3 intravitreal injection (IVI) due to the development of the intraocular inflammation (IOI). All patients received 5 IVI of brolocizumab (in total, 100 injections). All patients were determined best-corrected visual acuity (BCVA). Intraretinal fluid (IRF), subretinal fluid (SRF), central macular thickness (CMT), and pigment epithelial detachment (PED) were evaluated by optical coherence tomography. Intraocular pressure (IOP) was measured before IVI, after 1 minute, 30 minutes. Patients were examined before treatment, after 3 and 5 IVI. **Results.** The average follow-up period for patients was 31 ± 2.5 weeks, the average interval after 3 loading doses was 8.4 ± 1.2 weeks, the average interval between 4 IVI and 5 IVI was 10.7 ± 1.9 weeks. The BCVA improved significantly after 3 IVI and after 5 IVI of brolocizumab ($p < 0.001$). There was a statistically significant decrease in CMT and PED height ($p < 0.001$), as well as a resolution of all types of fluid ($p < 0.001$). All patients showed a significant increase in IOP immediately after injection (1 min) with normalization of IOP after 30 min. One case of IOI was registered 16 weeks after the start of treatment, cured by IVI of dexamethasone implant Ozurdex. **Conclusion.** Patients with nAMD (treatment-naïve) who received 5 IVI of brolocizumab demonstrated a significant improvement of morphological and functional parameters. Brolocizumab has shown efficacy in the treatment of nAMD despite a small risk of IOI.

Keywords: age-related macular degeneration, brolocizumab, anti-VEGF therapy, optical coherence tomography

For citation: Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A., Andreeva Yu.S., Hurguzova A.G., Budzinskaya K.A. Experience with Brolocizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):849–856. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-849-856>

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) — прогрессирующее хроническое многофакторное заболевание сетчатки, которое приводит к нарушению зрения и слепоте у людей старше 60 лет [1]. Неоваскулярная форма ВМД (нВМД) характеризуется наличием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), в результате роста которой происходит накопление патологической жидкости в различных слоях сетчатки, что заканчивается нейродегенерацией [2]. «Золотым стандартом» лечения нВМД считают проведение интравитреальных инъекций (ИВИ) анти-VEGF-препаратов, на фоне которых удается сохранить зрение, причем у 30 % пациентов наблюдается значительное его улучшение. Тем не менее в 40–50 % случаев зрение не улучшается, а продолжает стремительно снижаться. Причиной снижения остроты зрения могут быть не только свойства используемого препарата, но и поздняя стадия заболевания, а также нерегулярность проводимых инъекций [3]. Большое количество визитов пациентов в клинику (как с диагностической, так и с лечебной целью) и отсутствие желаемого повышения остроты зрения — основная причина неудовлетворенности от анти-VEGF-терапии и стимул для поиска новых препаратов, позволяющих не только сохранить, но и улучшить зрительные функции при минимальной «инъекционной» нагрузке [4–6].

Недавно разработанная анти-VEGF-молекула — бролуцизумаб — продемонстрировала высокую проника-

ющую способность, длительный срок действия, улучшение анатомических показателей и остроты зрения, что указывает на хорошие перспективы применения нового препарата в широкой клинической практике. Бролуцизумаб представляет собой гуманизированный одноцепочечный вариативный фрагмент (scFv), который ингибирует VEGF-A. Учитывая молекулярную массу — около 26 кДа, можно сказать, что это самая маленькая из существующих анти-VEGF-молекул, используемых в офтальмологии [7–9]. Ожидается, что бролуцизумаб может снизить лечебную нагрузку за счет более длительных интервалов между инъекциями при устойчивом контроле заболевания. Несмотря на то что препарат зарегистрирован в России с 2020 г., пока не накоплено достаточно данных об эффективности и безопасности применения бролуцизумаба в широкой клинической практике [10–12].

Цель исследования: проанализировать эффективность и профиль безопасности интравитреальных инъекций бролуцизумаба у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации в реальной клинической практике.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 21 пациент с впервые диагностированной экссудативной формой возрастной

макулярной дегенерации, из них 12 женщин, 9 мужчин, средний возраст — $73,5 \pm 9,8$ года.

Критерии включения в исследование: пациенты с впервые диагностированной экссудативной формой ВМД, ранее не получавшие ИВИ анти-VEGF-препарата.

Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующей витреоретинальной патологии, значительные помутнения оптических сред, препятствующие объективной оценке глазного дна, наличие аутоиммунного заболевания или системного васкулита в анамнезе, внутриглазное воспаление в анамнезе, офтальмогипертензия или предшествующий диагноз глаукомы.

Один пациент через один месяц после 3 загрузочных доз был исключен из исследования в связи развитием воспалительного процесса.

Всем пациентам были проведены интравитреальные введения препарата Визью (бролуцизумаб, «Novartis Pharma Stein, AG» (Швейцария), раствор для внутриглазного введения 120 мг/мл: 0,23 мл фл, рег. №: ЛП-006598 от 24.11.2020) в объеме 0,05 мл (0,5 мг). Инъекции выполняли в условиях операционной по стандартной методике. Первые 3 загрузочные ИВИ проводили стандартно с интервалом в 4 недели, затем через 16 недель от начала лечения оценивали активность заболевания. У пациентов без признаков активности интравитреальное введение препарата осуществляли каждые 12 недель (3 месяца). У пациентов с признаками активности введение препарата осуществляли каждые 8 недель (2 месяца). Критерии активности заболевания: снижение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ), по данным оптической когерентной томографии: увеличение центральной толщины сетчатки (ЦТС), наличие субретинальной и интратретинальной жидкости (СРЖ, ИРЖ), жидкости под ретинальным пигментным эпителием (РПЭ).

Проводили оценку функциональных и морфологических данных до лечения, после выполнения загрузочных доз (3 ИВИ), после выполненной пятой ИВИ. Всего было выполнено 100 ИВИ бролуцизумаба.

Визометрию выполняли по общепринятой методике: монокулярно с максимальной коррекцией аметропии и с использованием таблиц Снеллена. Всем пациентам проводили биомикроскопию и офтальмоскопию для определения симптомов воспаления переднего и заднего сегмента глаза.

При помощи прибора Spectralis HRA+ОСТ «Heidelberg Engineering» (Германия) выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) и ОКТ-ангиографию в стандартном режиме. По результатам ОКТ оценивали ЦТС, СРЖ, ИРЖ, высоту отслойки РПЭ. СРЖ определялась как гипорефлективная зона между нейросенсорным отделом сетчатки и слоем РПЭ, ИРЖ — как гипорефлективные зоны в нейроэпителии, отслойка РПЭ — в виде отделения базальной мембраны РПЭ от внутреннего коллагенового слоя мембраны Бруха. По результатам ангио-ОКТ определялся тип хориоидальной неоваскуляризации. Анализ данных проводили до лечения, через три загрузочных ИВИ, через 5 ИВИ.

Внутриглазное давление (ВГД) измеряли точечным контактным тонометром ICare Pro до интравитреального введения, через 1 и 30 минут после ИВИ.

Фоторегистрацию глазного дна выполняли при наличии признаков внутриглазного воспаления на приборе «Торсон» (Япония).

Математическая и статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием статистической программы SPSS 23.3. Количественные переменные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Статистическую значимость изменения данных по сравнению с исходным уровнем анализировали с помощью парного t -критерия при нормальном распределении или критерия Уилкоксона при распределении, отличном от нормального. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний период наблюдения за пациентами составил $31 \pm 2,5$ недели, средний интервал после 3-х загрузочных доз перед 4 ИВИ — $8,4 \pm 1,2$ недели, средний интервал между 4 и 5 ИВИ — $10,7 \pm 1,9$ недели. На фоне проводимого лечения наблюдалось статистически значимое повышение МКОЗ после 3 ИВИ и после 5 ИВИ препарата бролуцизумаб ($p < 0,001$), что можно объяснить резорбцией отека и уменьшением ЦТС ($p < 0,001$), а также уменьшением высоты отслойки РПЭ ($p < 0,001$) (табл. 1). Наибольшее уменьшение ЦТС и отслойки РПЭ наблюдалось после загрузочных ИВИ. На рисунке 1 отражены морфологические изменения макулярной зоны сетчатки по данным ОКТ на фоне лечения бролуцизумабом:

Таблица 1. Морфофункциональные изменения у пациентов на фоне терапии бролуцизумабом

Table 1. Morphological and functional changes in patients treated with brolocizumab

Параметры / Parameters	До лечения / Before treatment	После 3 ИВИ / After 3 IVI	После 5 ИВИ / After 5 IVI	P-value (до и через 3 ИВИ) / (before and after 3 IVI)*	P-value (до и через 5 ИВИ) / (before and after 5 IVI)*
МКОЗ / BCVA	$0,30 \pm 1,50$	$0,44 \pm 1,80$	$0,47 \pm 1,80$	$<0,001$	$<0,001$
ЦТС, мкм / central macular thickness, μm	$463,2 \pm 186,5$	$279,0 \pm 68,9$	$276,3 \pm 59,4$	$<0,001$	$<0,001$
Высота отслойки РПЭ, мкм / PED height, μm	$343,6 \pm 211,7$	$169,1 \pm 168,8$	$150,9 \pm 154,1$	$<0,001$	$<0,001$

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения; $M \pm \sigma$ — среднее значение \pm стандартное отклонение.

Note: * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0,05$); BCVA — best-corrected visual acuity; $M \pm \sigma$ — mean value \pm standard deviation.

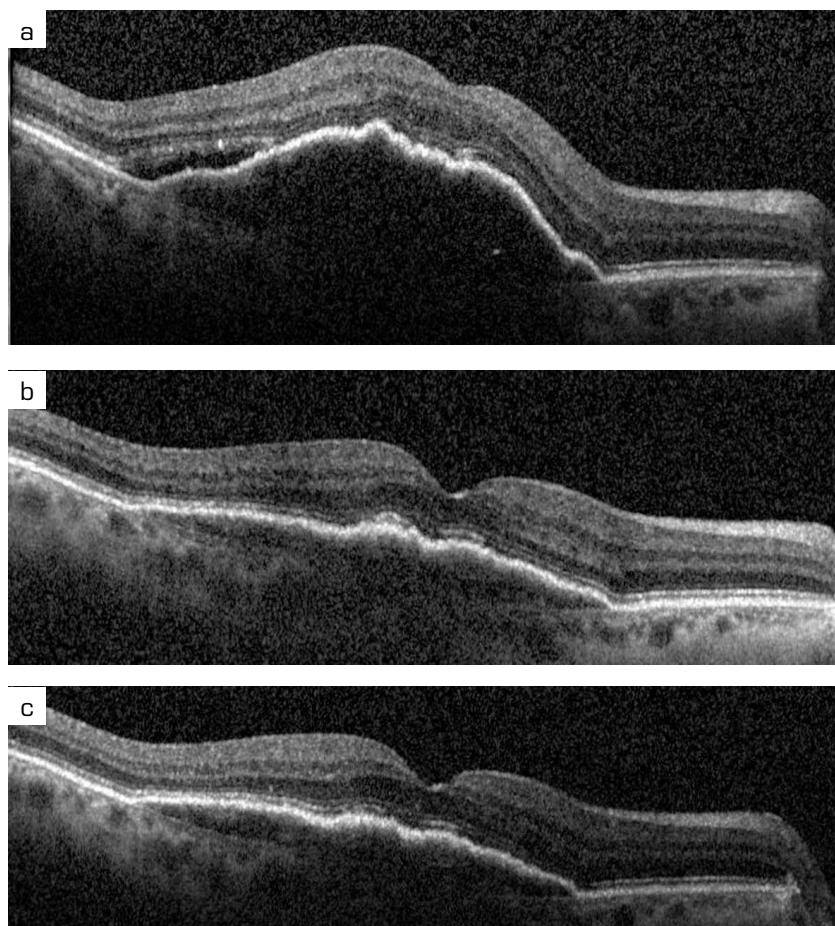


Рис. 1. ОКТ макулярной области сетчатки правого глаза: а — до лечения; б — после 3 ИВИ бролуцизумаба; с — после 5 ИВИ бролуцизумаба

Fig. 1. OCT of the right eye: a — before treatment; b — after 3 IVI of brolucizumab; c — after 5 IVI of brolucizumab

до лечения ИРЖ отсутствует, определяется субретинальная жидкость, жидкость под РПЭ; после 3 ИВИ — резорбция субретинальной жидкости и жидкости под РПЭ; после 5 ИВИ (интервал между введениями 12 недель) — ИРЖ, СРЖ и жидкость под РПЭ отсутствуют.

Хориоидальная неоваскуляризация I типа определялась в 75 %, II типа — в 20 %, III типа — в 5 % случаев, этим можно объяснить более часто встречающуюся СРЖ (75 %) и жидкость под РПЭ (80 %) на старте терапии. Необходимо отметить, что после 3 ИВИ в наибольшей степени резорбировалась СРЖ, темпы резорбции

ИВИ — $40,9 \pm 6,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), через 30 минут после ИВИ — $18,0 \pm 1,8$ мм рт. ст.

За период исследования у одного пациента был зарегистрирован ретиноваскулит с окклюзией верхне-височной и верхне-носовой ветви центральной артерии сетчатки, обнаруженный через 16 недель после начала лечения. Внутриглазное воспаление (ВГВ) было купировано интравитреальным введением дексаметазона в виде депо-капсул «Озурдекс» и не сопровождалось утратой зрения. МКОЗ до начала лечения — 0,5, через 16 недель — 0,5, через 32 недели — 0,5. На рисунке 3

ИРЖ и жидкости под РПЭ были одинаковыми. Эффективное проникновение молекулы бролуцизумаба через РПЭ может лежать в основе одинаковой резорбции как ИРЖ, так и жидкости под РПЭ (табл. 2). На рисунке 2 представлена динамика изменения различных типов жидкости по данным ОКТ у пациента с нВМД: до лечения определяются все виды жидкости (ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ), субретинальный гиперрефлексивный материал; после 3 ИВИ бролуцизумаба и после 5 ИВИ (интервал между инъекциями 12 недель) отмечается резорбция ИРЖ, СРЖ и жидкости под РПЭ, парафовеально определяется субретинальная гиперрефлексивная ткань (фиброз).

При оценке безопасности проводили мониторинг внутриглазного давления. После первой интравитреальной инъекции среднее ВГД до ИВИ составляло $14,9 \pm 1,1$ мм рт. ст., ВГД через 1 мин после ИВИ повысилось до $40,7 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Через 30 минут после ИВИ ВГД снизилось до $17,2 \pm 1,5$ мм рт. ст. Вариабельность подъема ВГД после 3-й инъекции: среднее ВГД до ИВИ составило $14,9 \pm 0,9$ мм рт. ст., через 1 мин после ИВИ — $40,8 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), через 30 минут после ИВИ — $17,2 \pm 1,8$ мм рт. ст. Изменения ВГД после 5-й инъекции: среднее ВГД до ИВИ составило $14,9 \pm 1,9$ мм рт. ст., через 1 мин после

Таблица 2. Динамика различных видов жидкости в сетчатке на фоне терапии бролуцизумабом

Table 2. Changes in the types of retinal fluid during therapy with brolucizumab

Признак / Sign	До лечения / Before treatment	После 3 ИВИ / After 3 IVI	После 5 ИВИ / After 5 IVI	p-value (до и через 3 ИВИ) / (before and after 3 IVI)*	p-value (до и через 5 ИВИ) / (before and after 5 IVI)*
ИРЖ / IRF (%)	8 (40 %)	3 (15 %)	2 (10 %)	0,02	0,01
СРЖ / CRF (%)	16 (80 %)	4 (20 %)	2 (10 %)	<0,001	<0,001
Жидкость под РПЭ / Fluid under RPE (%)	15 (75 %)	10 (50 %)	8 (40 %)	0,02	0,005

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); $M \pm \sigma$ — среднее значение \pm стандартное отклонение.

Note: * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0,05$); $M \pm \sigma$ — mean value \pm standard deviation.

представлены фотографии глазного дна пациента с развившимся ВГВ после ИВИ бролуцизумаба: через 16 недель от начала лечения бролуцизумабом (начало развития ВГВ) определялись отложение экссудата, штрихообразные геморрагии, воспалительные муфты по сосудам верхней-височной и верхней-носовой аркады, ступенчатость границ диска зрительного нерва. Через 1 месяц после интравитреального введения Озурдекса отмечалась частичная резорбция экссудата, воспалительные муфты по сосудам верхней-височной и верхней-носовой аркады уменьшились на фоне лечения; через 4 месяца сохранялись остаточные штрихообразные воспалительные муфты по сосудам верхне-височной аркады. На рисунке 4 представлены данные ОКТ макулярной области сетчатки правого глаза пациента с развившимся ВГВ после ИВИ бролуцизумаба: до начала лечения бролуцизумабом определялась субретинальная жидкость, жидкость под РПЭ; после 16 недель от начала лечения бролуцизумабом ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ отсутствовала; через 4 месяца после интравитреального введения Озурдекса ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

В наше исследование был включен 21 пациент с впервые выявленной нВМД, однако 1 пациент после 3 ИВИ анти-VEGF-препарата был исключен в связи с развитием внутриглазного воспаления. Проанализированы результаты 20 пациентов, которым было проведено 5 ИВИ бролуцизумаба. После 3 загрузочных доз у 5 пациентов (25 %) удалось увеличить интервал между инъекциями

до 12 недель, после 4 ИВИ у 14 пациентов (70 %) интервал между инъекциями составил 12 недель и у 6 пациентов (30 %) — 8 недель. Полученные данные согласуются с исследованиями HAWK и HARRIER, в которых на 16-й неделе активность заболевания определялась в 34,5 и 32,2 % случаев соответственно, более чем в 50 % случаев в обоих исследованиях межинъекционный интервал составил 12 недель на протяжении 48 недель [13].

При анализе полученных данных наблюдалось значительное улучшение МКОЗ вместе с заметным

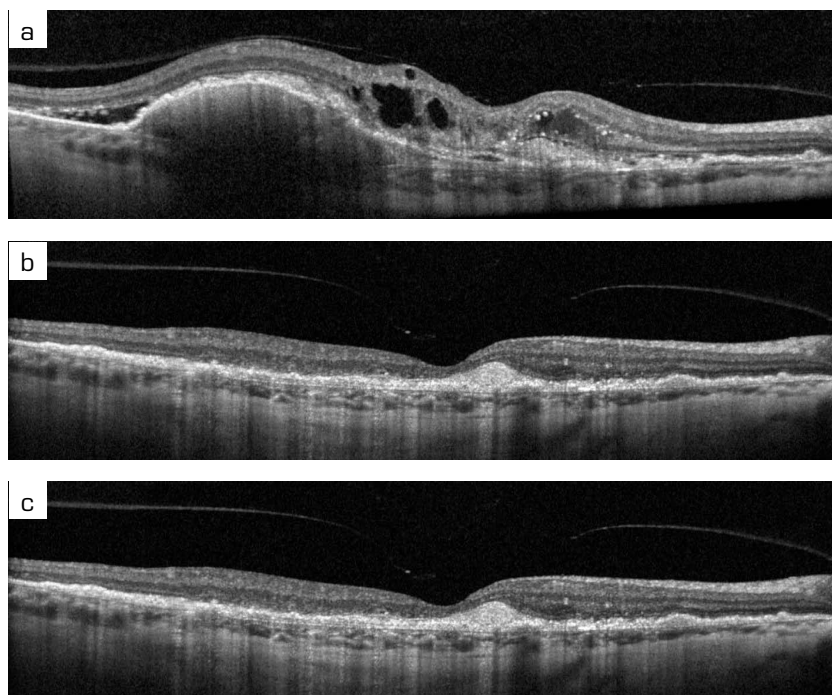


Рис. 2. ОКТ макулярной области сетчатки правого глаза: а — до лечения; б — после 3 ИВИ бролуцизумаба; с — после 5 ИВИ бролуцизумаба

Fig. 2. OCT of the right eye: a — before treatment; b — after 3 IVI of brolucizumab; c — after 5 IVI of brolucizumab

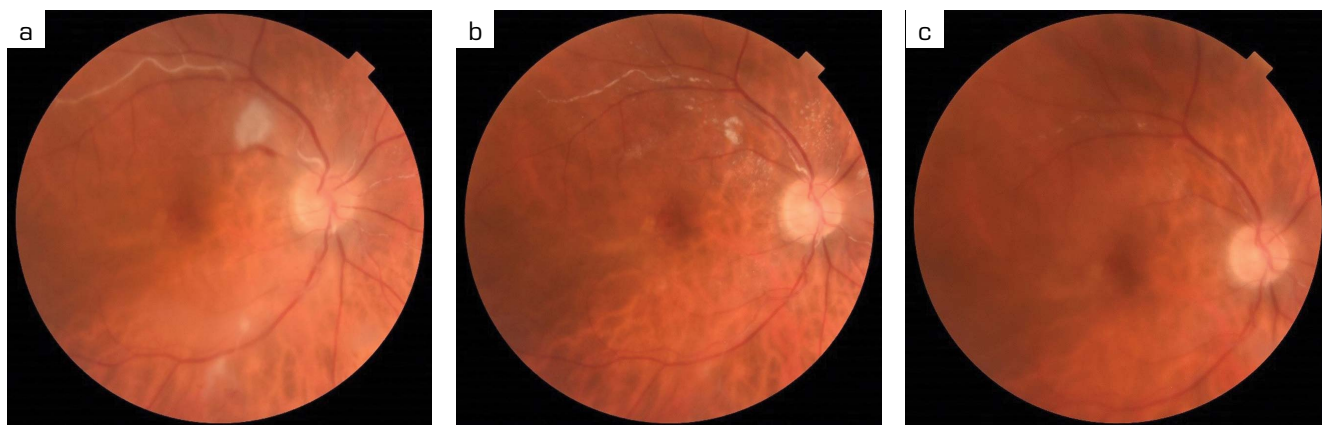


Рис. 3. Фотография глазного дна пациента с развившимся внутриглазным воспалением после ИВИ бролуцизумаба: а — после 16 недель от начала лечения; б — через 1 месяц после ИВИ Озурдекса; с — через 4 месяца после ИВИ Озурдекса

Fig. 3. Fundus photograph of a patient with intraocular inflammation after IVI of brolucizumab: a — 16 weeks after the start of treatment with brolucizumab; b — 1 month after IVI of Ozurdex; c — 4 months after IVI of Ozurdex

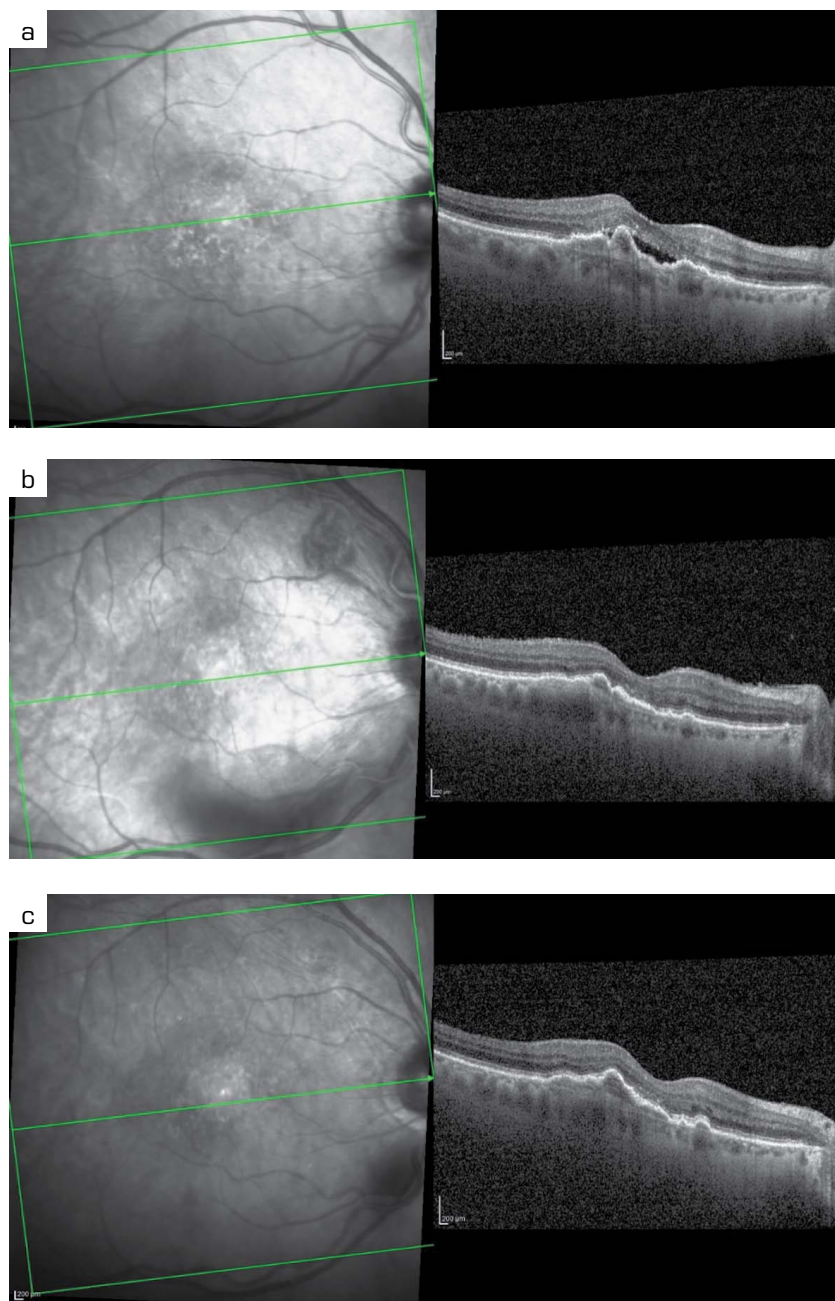


Рис. 4. ОКТ макулярной области сетчатки правого глаза пациента с развившимся ВГВ после ИВИ бролуцизумаба: а — до начала лечения; б — после 16 недель от начала лечения бролуцизумабом; с — через 4 месяца после интравитреального введения Озурдекса

Fig. 4. OCT of the right eye patient with intraocular inflammation after IVI of brolucizumab: a — before treatment; b — 16 weeks after the start of treatment with brolucizumab; c — 4 months after intravitreal injection of Ozurdex

снижением ЦТС. Детальная томографическая оценка показала уменьшение количества интра- и субретинальной жидкости, а также размеров отслойки РПЭ.

В исследованиях HAWK и HARRIER бролуцизумаб продемонстрировал сравнимую с афлиберцептом эффективность в отношении остроты зрения через 96 недель. В этих испытаниях конечное улучшение зрения, отмеченное при ИВИ 6 мг бролуцизумаба, составило 5,9

и 6,1 буквы по стандартным таблицам ETDRS соответственно [13]. В исследовании Bilgic и соавт. также отмечалась улучшение показателей остроты зрения на фоне лечения препаратом бролуцизумаб у нативных пациентов [14].

Проведенное нами исследование в условиях реальной клинической практики демонстрирует определенную тенденцию к улучшению показателей всех биомаркеров активности заболевания по данным ОКТ после применения препарата бролуцизумаб. Полученные данные согласуются с результатами исследований HAWK и HARRIER, в которых в группе с бролуцизумабом уменьшение СРЖ и жидкости под РПЭ достигало 30 %. Доля глаз с ИРЖ и СРЖ на 96-й неделе в исследовании HAWK составила 24 % для 6 мг бролуцизумаба и 37 % для афлиберцепта; в HARRIER — 24 % для бролуцизумаба 6 мг и 39 % для афлиберцепта [13].

Серьезное нежелательное явление возникло у 1 пациента через 16 недель от начала лечения препаратом бролуцизумаб — ретиноваскулит с окклюзией верхне-височной и верхне-носовой ветви центральной артерии сетчатки. Как следует из рисунков 3 и 4, данные ОКТ не дают информации о развитии ВГВ, а отражают положительную динамику в плане резорбции СРЖ и жидкости под РПЭ. Наличие ВГВ подтверждается проведением офтальмоскопии и выявлением признаков воспаления на глазном дне. Внутриглазное воспаление было полностью купировано ИВИ дексаметазона в составе депо-капсулы «Озурдекс». Поскольку острота зрения у пациентов с ВМД снижена, а ОКТ-картина не дает полной информации о развитии воспаления, всем пациентам после ИВИ необходимо проводить офтальмоскопию. В нашем исследовании частота воспалительных реакций составила 4,7 %, что несколько превышало данные клинических исследований HAWK и HARRIER (4 %),

но воспаление было купировано и не повлияло на МКОЗ пациента [13]. В исследовании SWIFT было показано, что у 12,4 % из 207 пациентов при ИВИ бролуцизумаба отмечалось внутриглазное воспаление, в то время как Enríquez и соавт. обнаружили, что у 8,1 % из 172 изученных глаз наблюдалось данное нежелательное явление.

Профилактика, ранняя диагностика и своевременное адекватное лечение внутриглазного неинфекционного

воспаления — основная задача при использовании анти-VEGF-препаратов. При назначении анти-VEGF-терапии и, в частности, препарата бролуцизумаб необходимо взвешивать факторы, определяющие отношение польза/риск. Следует тщательно собирать жалобы и анамнез пациента с акцентом не только на оперативные вмешательства по поводу заболеваний глаз, но и на все заболевания, имеющиеся в анамнезе. Важно выявлять пациентов с наличием в анамнезе предшествующего ВГВ и/или окклюзии сосудов сетчатки, которые относятся к факторам повышенного риска. Необходимо проведение биомикроскопии глаза для исключения инфекционно-воспалительных процессов, наличие которых является противопоказанием к ИВИ. Тщательное наблюдение пациентов, включающее не только ОКТ, но и офтальмоскопию, в первые месяцы после лечения необходимо для выявления потенциальных признаков воспаления, т.к. большинство нежелательных явлений (НЯ) развивается в первые 6 месяцев. Необходимо также информирование пациентов о симптомах, требующих особого внимания. В случае развития НЯ следует немедленно начинать интенсивное лечение ВГВ с использованием стандартной терапии в соответствии с официальными рекомендациями [15–17].

У всех пациентов определялось значительное повышение ВГД сразу после инъекции (1 мин.) с нормализацией

ВГД через 30 мин., однако не было отмечено тенденции к повышению ВГД в период наблюдения. Полученные данные согласуются с результатами Bilgic и соавт., в соответствии с которыми ни у одного из пациентов, включенных в исследование, не было отмечено повышения ВГД в процессе мониторинга [14].

К основным ограничениям данного исследования можно отнести малую выборку пациентов, небольшой период наблюдения. В дальнейшем планируется публикация отдаленных результатов исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с нВМД на фоне 5 ИВИ анти-VEGF-препарата наблюдались статистически значимые улучшения морфофункциональных показателей. Несмотря на небольшой риск нежелательных явлений, ИВИ бролуцизумаба показали эффективность в первичной терапии нВМД. Необходим более длительный опыт применения данного препарата с большим размером выборки для оценки профиля безопасности.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Будзинская М.В. — концепция и дизайн исследования; написание текста; научное редактирование.

Плюхова А.А. — написание текста; техническое редактирование; сбор и обработка материала.

Андреева Ю.С. — написание текста; сбор и обработка материала; статистическая обработка; оформление библиографии; подготовка иллюстраций.

Кургузова А.А. — написание текста; сбор и обработка материала.

Будзинская К.А. — написание текста; подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mitchell P, Liew G., Gopinath B., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018;392:1147–1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2
- Bakri S.J., Thorne J.E., Ho A.C. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126:55–63. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.07.028
- Oca A.I., Pérez-Sala A., Ochoa R., Velilla S., Peláez R., Larráyoiz I.M. Predictive Biomarkers of Age-Related Macular Degeneration Response to Anti-VEGF Treatment. *J. Pers. Med.* 2021;11:1329. DOI: 10.3390/jpm11121329
- Зайцева О.В., Нероева Н.В., Охотимская Т.Д., Бобыкин Е.В. Современный взгляд на проблему недостаточной эффективности антиангиогенной терапии возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):90–99. [Zaytseva O.V., Neroeva N.V., Okhotsinskaya T.D., Bobykin E.V. Current view on the issue of insufficient effectiveness of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii* 2022;138(1):90–99 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202213801190
- Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF-терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований — к реальной клинической практике. *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(2):97–105. [Fayzrahmanov R.R. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2019;12(2):97–105 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2022-0076-2019-12-2-97-105
- Бобыкин Е.В., Коротких С.А., Крохалев В.Я., Буслаев Р.В., Береснева Н.С., Морозова О.В. Антиангиогенная терапия «влажной» возрастной макулярной дегенерации: анализ причин отказа пациентов от последующего наблюдения. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(2):66–74. [Bobykin E.V., Korotkih S.A., Krokhalov V.Ya., Buslaev R.V., Beresneva N.S., Morozova O.V. Anti-VEGF therapy of wet age-related macular degeneration: analysis of patients lost to follow-up. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(2):66–74 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202113702166
- Brown D.M., Emanuelli A., Bandello F. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2022;238:157–172. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.01.004
- Nguyen Q.D., Das A., Do D.V. Brolucizumab: Evolution Through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127:963–976. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.031
- Tietz J., Spohn G., Schmid G., Konrad J., Jampen S., Maurer P. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor A for the treatment of retinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56 (Abstract 150).
- Куликов А.Н., Мальцев Д.С., Малафеева А.Ю. Первый опыт применения бролуцизумаба в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология* 2022;22(2):108–115. [Kulikov A.N., Maltsev D.S., Malafeeva A.Yu. The first experience with brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya* 2022;22(2):108–115 (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-108-115
- Sharma A., Kumar N., Parachuri N. Brolucizumab-early real-world experience: BREW study. *Eye (Lond)*. 2021;35(4):1045–1047. DOI: 10.1038/s41433-020-1111-x
- Будзинская М.В., Плюхова А.А., Алхари Л. Наш первый опыт применения препарата бролуцизумаб. *Современные технологии в офтальмологии*. 2022;1:284–286. [Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A., Alkhari L. Our first experience with intravitreal injection of brolucizumab. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2022;1:284–286 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2312-4911-2022-1-284-286
- Dugel P.U., Koh A., Ogura Y. 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
- Bilgic A., Kodjikian L., March de Ribot F. Real-world experience with brolucizumab in wet age-related macular degeneration: the REBA study. *J Clin Med*. 2021;10(13):2758. DOI: 10.3390/jcm10132758
- Bulirsch L.M., Saßmannshausen M., Nadal J., Liegl R., Thiele S., Holz F.G. Short-term real-world outcomes following intravitreal brolucizumab for neovascular AMD: SHIFT study. *Br J Ophthalmol*. 2021;bjophthalmol-2020-318672. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-318672
- Enriquez A.B., Bauman C.R., Crane A.M. Early experience with brolucizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(4):441–448. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.7085
- Holz F.G., Iida T., Maruko I., Sadda S.R. A consensus on risk mitigation for brolucizumab in neovascular age-related macular degeneration: patient selection, evaluation, and treatment. *Retina*. 2022 Sep 1;42(9):1629–1637. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003556

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
 Будзинская Мария Викторовна
 доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом патологии сетчатки и зрительного нерва
 ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
 Плюхова Анна Анатольевна
 кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
 ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
 Андреева Юлия Сергеевна
 аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
 ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8319-926X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
 Кургузова Александра Геннадьевна
 кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
 ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3990-4491>

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
 Будзинская Кристина Алексеевна
 студентка
 ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9274-4159>

ABOUT THE AUTHORS

Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
 Budzinskaya Maria V.
 MD, head of the Retina and optic nerve pathology department
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
 Plyukhova Anna A.
 PhD, research officer of the Retina and optic nerve pathology department
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>

Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
 Andreeva Yuliya S.
 postgraduate of the Retina and optic nerve pathology department
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8319-926X>

Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
 Kurguzova Aleksandra G.
 PhD, research officer of the the Retina and optic nerve pathology department
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3990-4491>

Pirogov Russian National Research Medical University
 Budzinskaya Kristina A.
 student
 Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9274-4159>