



О чем следует помнить в борьбе за эффективность

В настоящее время прогрессирующее снижение остроты зрения вследствие неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации можно остановить с помощью инновационных препаратов. Основной считается антивазопролиферативная терапия, направленная на блокирование активации рецепторов эндотелиального фактора роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и пролиферацию эндотелиальных клеток.

В рамках XIII Российского общенационального офтальмологического форума состоялся сателлитный симпозиум, посвященный вопросам безопасности при проведении антивазопролиферативной терапии у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. В ходе оживленной дискуссии ведущие российские эксперты обсудили влияние анти-VEGF-терапии на течение заболевания, проанализировали факторы риска развития нежелательных явлений на фоне лечения, данные клинических исследований, рассмотрели примеры из реальной практики ведения пациентов с патологией сетчатки.

По словам главного офтальмолога Новосибирской области, заведующей офтальмологическим отделением Новосибирской областной больницы, д.м.н. Анжеллы Жановны ФУРСОВОЙ, количество интравитреальных инъекций растет в геометрической прогрессии по мере совершенствования технологий диагностики, мониторинга, подходов к ведению пациентов с патологией глаза. Если в 2010 г. прирост ежегодного количества инъекций в мире составлял около миллиона, то сегодня речь идет о десятках и сотнях миллионов инъекций. В связи с этим медицинское сообщество должно ответить на ряд вопросов, касающихся безопасности препаратов, подавляющих фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Необходимо понимать, как анти-VEGF-терапия влияет на состояние сетчатки, риск развития макуляр-

ной атрофии, системных нежелательных явлений или внутриглазных воспалений.

Атрофия сетчатки представляет собой потерю участков ретинального пигментного эпителия (РПЭ), необходимого для поддержания ее нормального функционирования за счет транспорта питательных элементов и ионов, выработки ростовых факторов и защиты от фотоокисления. При возрастной макулярной дегенерации (ВМД) атрофию сетчатки разделяют на ассоциированную с друзами, хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), анти-VEGF-терапией и коллапсом отслойки РПЭ и после разрыва РПЭ^{1,2}.

По результатам международного консенсуса по атрофии вследствие ВМД были предложены система классификации и критерии атрофии. Эксперты выделяют географическую и макулярную атрофию³. Под географической понимают

атрофию в результате естественного течения ВМД при наличии признаков атрофии РПЭ и наружных слоев сетчатки в отсутствие ХНВ. Макулярная атрофия – атрофия РПЭ, связанная с ХНВ либо последствиями ее лечения. Классификация макулярной атрофии базируется на данных оптической когерентной томографии (ОКТ) – основного метода диагностики и визуализации данного состояния. Сухая и влажная формы ВМД могут рассматриваться как последовательно или одновременно протекающие процессы на одном и том же глазу.

В исследовании SEVEN-UP сравнивали глаза пациентов с неоваскулярной ВМД (нВМД) с поражением обоих глаз по итогам семи лет наблюдения. Показано, что на фоне анти-VEGF-терапии площадь атрофии сетчатки глаза меньше – 2,8 мм², чем на фоне естественного течения заболевания в отсутствие

¹ Danis R.P., Lavine J.A., Domalpally A. et al. Geographic atrophy in patients with advanced dry age-related macular degeneration: current challenges and future prospects // Clin. Ophthalmol. 2015. Vol. 9. P. 2159–2174.

² Файзрахманов З.З. Анти-VEGF-терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике // Российский офтальмологический журнал. 2019. Т. 12. № 2. С. 97–105.

³ Sadda S.R., Guymer R., Holz F.G. et al. Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy report 3 // Ophthalmology. 2018. Vol. 125. № 4. P. 537–548.



XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

лечения парного глаза – 5,8 мм². Исследователи сделали вывод, что позднее начало или недостаточная анти-VEGF-терапия нВМД представляют большую угрозу потери зрения, чем макулярная атрофия⁴. Результаты исследования HARBOR продемонстрировали, что меньшая толщина хориоидеи, наличие ретикулярных псевдодруз, увеличенная толщина центральной фовеолярной зоны сетчатки служат ОКТ-предикторами развития макулярной атрофии. При этом были подтверждены факторы риска развития макулярной атрофии, ранее выявленные с помощью флуоресцентной ангиографии (ФАГ) сетчатки и фотографирования глазного дна, такие как исходное наличие ХНВ третьего типа, интратретикулярных кист и макулярной атрофии в парном глазу. Установлено, что исходное наличие субретинальной жидкости ассоциируется со значимо меньшим риском развития макулярной атрофии.

Кроме того, в ходе исследования выявлены новые факторы риска развития макулярной атрофии, определяемые по результатам ОКТ: больший объем центральных друз, исходное наличие ретикулярных псевдодруз, исходное истончение хориоидеи, исходное наличие зарождающейся макулярной атрофии и утолщение центральной фовеолярной зоны⁵.

В сравнительном ретроспективном исследовании MANEX оценивали уровень развития и прогрессирования макулярной атрофии у пациентов с ВМД, получавших анти-VEGF-терапию в режимах «лечить и увеличивать интервал»

(Treat&Extend – T&E) или «по потребности» (pro re nata – PRN) в течение четырех лет. Показаны различия режимов терапии и их влияние на частоту развития макулярной атрофии. Пациенты группы T&E, получавшие антивазопролиферативную терапию, продемонстрировали прибавку остроты зрения по сравнению с пациентами группы PRN, показавшими отрицательный результат (+0,66 и -4,12 буквы по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) соответственно). При этом количество инъекций в группе T&E составило 32, в группе PRN – 17. Скорость прогрессирования атрофии статистически не различалась между группами. Таким образом, наиболее интенсивное лечение имеет лучший результат в аспекте функционального прогноза и не влияет на скорость прогрессирования макулярной атрофии⁶.

В post-hoc-анализе исследования HARBOR оценивали распространенность и прогрессирование макулярной атрофии по данным ОКТ. Пациенты получали препарат ранибизумаб 0,5 и 2,0 мг ежемесячно и в режиме PRN на протяжении 24 месяцев. Показано, что доза препарата, а также режим дозирования не влияют на степень прогрессирования макулярной атрофии⁷. В исследовании RIVAL сравнивали площадь очагов атрофии на фоне терапии ранибизумабом и афлиберцептом. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие статистической разницы в отношении развития очагов атрофии сетчатки между препаратами^{8,9}.

Докладчик привела в качестве примера клинический случай пациента. Исходно – географическая атрофия правого глаза (Vis OD=0,02 н.к.). На левом глазу наряду с географической атрофией (Vis OS=0,1 н.к.) появилась ХНВ, после чего было принято решение о применении ингибиторов ангиогенеза. После трех инъекций анти-VEGF-препарата в фиксированном режиме острота зрения увеличилась (на фоне атрофии сетчатки) и достигла 0,3 н.к. Поскольку активность процесса до конца купировать не удалось, врачи и пациент решили продолжать лечение.

Другой пациент с 2012 по 2020 г. получал лечение на левом глазу в режиме T&E – всего 106 инъекций. Максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) на фоне терапии – OS=1,0. Лечение на правом глазу подключили в 2018 г. из-за развития ХНВ. Проведено 28 инъекций анти-VEGF-препарата. Показатели МКОЗ достигли OD=1,0. Таким образом, на фоне многочисленных инъекций анти-VEGF-препарата показатели остроты зрения достигли 100%. При этом признаки развития макулярной атрофии отсутствовали. Риск развития системных нежелательных явлений на фоне анти-VEGF-терапии оценил заведующий Центром офтальмологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, д.м.н., профессор Ринат Рустамович ФАЙЗРАХМАНОВ. Он отметил, что, несмотря на широкое применение антивазопролиферативной терапии у пациентов с ВМД, диа-

⁴ Bhisitkul R.B., Desai S.J., Boyer D.S. et al. Fellow Eye Comparisons for 7-year outcomes in ranibizumab-treated AMD subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP study) // *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123. № 6. P. 1269–1277.

⁵ Sada S.V.R., Abdelfattah N.S., Lei J. et al. Spectral-domain OCT analysis of risk factors for macular atrophy development in the HARBOR study for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2020. Vol. 127. № 10. P. 1360–1370.

⁶ Spooner K. Comparison of macular atrophy in eyes with neovascular age related macular degeneration treated with VEGF inhibitors using a treat-and-extend or a pro re nata regimen: four year results of the manex study. Abstr. Free Paper Session 15: AMD III. EURETINA, 2019.

⁷ Gune S., Abdelfattah N.S., Karamat A. et al. Spectral-domain OCT-based prevalence and progression of macular atrophy in the HARBOR study for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. 2020. Vol. 127. № 4. P. 523–532.

⁸ Baldo B.A. Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety // *Drug. Saf.* 2015. Vol. 38. № 5. P. 455–479.

⁹ Gillies M. Key efficacy outcomes and treatment intervals with treat-and-extend (T&E) ranibizumab compared to aflibercept for neovascular age-related macular degeneration (nAMD): the 24-month, randomized, RIVAL study. Abstr. Free Paper Session 15: AMD III. EURETINA, 2019.



XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

бетическим макулярным отеком и другими состояниями, имеется ряд вопросов по поводу системных нежелательных явлений данной терапии. Наиболее дискуссионные из них:

- способны ли антивазопролиферативные препараты для интравитреального введения вызывать инсульт или инфаркт;
- влияют ли они на уровень системного VEGF;
- попадают ли анти-VEGF-препараты в системный кровоток;
- следует ли ориентироваться на скорость системного клиренса препарата?

Способны ли антивазопролиферативные препараты для интравитреального введения вызывать инсульт или инфаркт?

Ринат Рустамович представил данные ретроспективного когортного исследования, в котором выявлен сопоставимый кумулятивный риск возникновения инсульта, инфаркта миокарда и смерти как у пациентов, не получавших анти-VEGF-терапию, так и у пациентов контрольных групп, получавших такое лечение. Исследователи не нашли доказательств связи между интравитреальными инъекциями анти-VEGF-препаратов и риском возникновения инсульта, инфаркта и смерти у пациентов с ВМД¹⁰.

Влияют ли анти-VEGF-препараты на уровень системного VEGF?

При оценке уровня циркулирующего системного VEGF крайне важен выбор метода измерения. Дело в том, что для оценки

уровня VEGF используют плазму и сыворотку крови. Плазма крови – жидкость, получаемая из несвернувшейся крови, а сыворотка – жидкая фракция свернувшейся крови. Таким образом, в плазме и сыворотке крови содержание вазопротерогенных факторов разное. Концентрация VEGF в сыворотке приблизительно в 6–20 раз превышает таковую в плазме^{11,12}.

Системный VEGF – цитокин, который «хранится» в гранулах тромбоцитов и гранулоцитов. В ряде работ изучали распределение системного VEGF в зависимости от его локализации. Показано, что в плазме здоровых добровольцев VEGF содержится примерно в 1–2%, в тромбоцитах – 34%, гранулоцитах – 58%. Соответственно значение концентрации системного VEGF зависит от источника, в котором она измеряется. Следовательно, при переходе в сыворотку крови концентрация VEGF возрастает¹³.

Попадают ли анти-VEGF-препараты в системный кровоток?

Важно помнить, что после интравитреальных инъекций антивазопротерогенный препарат медленно поступает в системный кровоток, в основном в виде стойкого неактивного комплекса с VEGF.

По данным исследований, лишь 3% от общего количества анти-VEGF-препарата, определяемого в плазме, находится в несвязанном состоянии¹⁴.

При этом известно, что VEGF действует в пределах тканей, а не через кровоток. Продукция VEGF и его

высвобождение клетками происходят при их активации в соответствующих очагах поражения. Значит, влияние на системный кровоток практически отсутствует. Циркулирующий же VEGF быстро удаляется из системного кровотока¹⁵.

В исследовании IVAN с участием пациентов с нВМД сравнивали показатели эффективности и безопасности терапии ранибизумабом и бевацизумабом. Несмотря на то что снижение системного VEGF было более выражено в группе бевацизумаба, оба препарата имели сопоставимый профиль безопасности. Частота инфаркта миокарда и инсульта оставалась на сопоставимом уровне при использовании как ранибизумаба, так и бевацизумаба. Корреляции между снижением VEGF в сыворотке и частотой развития артериотромботических событий не установлено¹⁶.

Ринат Рустамович представил данные, подтверждающие влияние ряда факторов на уровень VEGF. Так, в одном из исследований изучали уровень VEGF в плазме крови пациентов. Согласно результатам, пациенты с пролиферативной ретинопатией имели достоверно повышенный уровень VEGF в плазме крови по сравнению со здоровыми добровольцами. После панретинальной лазерной коагуляции уровень VEGF в плазме крови больных пролиферативной ретинопатией значительно снижался. Исследователи предположили, что уровень VEGF

¹⁰ Dalvin L.A., Starr M.R., AbouChehade J.E. et al. Association of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with risk of stroke, myocardial infarction, and death in patients with exudative age-related macular degeneration // JAMA Ophthalmol. 2019. Vol. 137. № 5. P. 483–490.

¹¹ Manau D., Fábregues F., Peñarrubia J. et al. Vascular endothelial growth factor levels in serum and plasma from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. № 3. P. 669–675.

¹² Ohta M., Konno H., Tanaka T. et al. The significance of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in gastric cancer // Cancer Lett. 2003. Vol. 192. № 2. P. 215–225.

¹³ Kusumanto Y.H., Dam W.A., Hospers G.A.P. et al. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor // Angiogenesis. 2003. Vol. 6. № 4. P. 283–287.

¹⁴ Kaiser P.K., Kodjikian L., Korobelnik J.-F. et al. Systemic pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of intravitreal aflibercept injection in patients with retinal diseases // BMJ Open. Ophthalmol. 2019. Vol. 4. № 1. P. e000185.

¹⁵ Gabhann F.M., Popel A.S. Systems biology of vascular endothelial growth factors // Microcirculation. 2008. Vol. 15. № 8. P. 715–738.

¹⁶ IVAN Study Investigators; Chakravarthy U., Harding S.P., Rogers C.A. et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. № 7. P. 1399–1411.



XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

в плазме можно использовать как прогностический маркер эффективности терапии¹⁷.

Повышение уровня артериального давления (АД) – наиболее чувствительный индикатор системного действия ингибиторов VEGF. Как показали результаты исследования VIEW, антивазопролиферативная терапия не влияет на системный кровяной в виде повышения систолического и диастолического АД. На протяжении исследования изменение средних и медианных показателей АД не имело значимой динамики в группах афлиберцепта и ранибизумаба¹⁸.

Очевидно, что при планировании анти-VEGF-терапии необходимо учитывать риск развития нежелательных побочных эффектов. В проведенном независимом ретроспективном когортном исследовании (87 844 пациента) базы данных пациентов, получавших интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратами по поводу ВМД, диабетического макулярно-го отека и окклюзии вен сетчатки в 2007–2018 гг., сравнили влияние ранибизумаба и афлиберцепта на риск развития цереброваскулярных заболеваний, обширного кровотечения, инфаркта миокарда. Разницы между назначаемыми антиангиогенными препаратами в отношении риска возникновения системных нежелательных явлений в течение 180 дней от начала терапии не выявлено. Результаты исследования продемонстрировали, что риск возникновения системного нежелательного явления сопоставим при назначении различных анти-VEGF-препаратов (имеют различные показатели системного клиренса) в клинической практике¹⁹.

Далее А.Ж. Фурсова перешла к теме внутриглазного воспаления и иммуногенности. Она подчеркнула, что большинство случаев развития внутриглазного воспаления и эндофтальмита в России, Европе и Соединенных Штатах Америки ранее ассоциировались только с препаратом бевацизумаб. Согласно данным рандомизированных клинических исследований, при использовании анти-VEGF-препаратов афлиберцепта и ранибизумаба внутриглазное воспаление и эндофтальмит – редкие нежелательные явления, наблюдаемые менее чем в 1% случаев²⁰.

Внутриглазное воспаление – признак воспалительной реакции внутренних структур глаза, в частности сосудистой оболочки. Оно сопровождается не только покраснением глаза, «мушками», повышенной чувствительностью к свету, болью, но и снижением остроты зрения, часто постепенным и безболезненным. Пациенты с такой патологией обращаются за медицинской помощью не сразу, что принципиально меняет результаты лечения. При этом спектр воспалительных внутриглазных состояний достаточно широк – от вялотекущих иридоциклитов, иритов, передних увеитов до тяжелого эндофтальмита, хориоретинита, заднего увеита и панувеита.

Эндофтальмит – серьезная форма внутриглазного воспаления, при которой воспаляются внутренние оболочки/структуры глазного яблока, и всегда требует экстренного вмешательства.

Эндофтальмит подразделяют на инфекционный и неинфекционный. Схема лечения заболевания

зависит от этиологии. При неинфекционном (стерильном) эндофтальмите обычно назначается терапия глюкокортикостероидами и проводится наблюдение за состоянием пациента. Инфекционный процесс может быть вирусным и грибковым. При эндофтальмите, вызванном бактериальными агентами, применяют антибиотики. В отсутствие лечения инфекционный эндофтальмит часто заканчивается потерей функции зрения или даже глаза.

Внутриглазное воспаление может развиваться отдельно от эндофтальмита, хотя часто эти два заболевания трудно дифференцировать.

На сегодняшний день разработаны подходы к классификации внутриглазных воспалительных процессов. Так, в соответствии с классификацией внутриглазного воспаления/увеита в зависимости от локализации, увеит подразделяют на передний, промежуточный, задний и генерализованный (панувеит). Тип увеита также определяют на основании клеточного состава, который меняется и определяет степень тяжести внутриглазного воспаления на основании определенных критериев – количества клеток в передней камере, степени помутнения передней камеры и помутнения в стекловидном теле – от их отсутствия до выраженных изменений²¹.

По данным U. Schmidt-Erfurth и соавт., на фоне терапии ранибизумабом 0,5 мг и афлиберцептом 2 мг частота развития внутриглазного воспаления составила 0,41 и 0,28% соответственно. В свою очередь эндофтальмит наблюдал-

¹⁷ Lip P.L., Belgore F., Blann A.D. et al. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. Vol. 41. № 8. P. 2115–2119.

¹⁸ Steinle N.C., Du W., Gibson A., Saroj N. Outcomes by baseline choroidal neovascularization features in age-related macular degeneration: a post hoc analysis of the VIEW studies // Ophthalmol. Retina. 2020.

¹⁹ Maloney M.H., Payne S.R., Herrin J. et al. Risk of systemic adverse events after intravitreal bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept in routine clinical practice // Ophthalmology. 2020.

²⁰ Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.-F. et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies // Ophthalmology. 2014. Vol. 121. № 1. P. 193–201.

²¹ Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop // Am. J. Ophthalmol. 2005. Vol. 140. № 3. P. 509–516.



XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

ся у 0,8% пациентов, получавших ранибизумаб, и 0,7% больных, применявших афлиберцепт в режиме ежемесячного введения. Частота внутриглазного воспаления и эндофтальмита была низкой во всех исследуемых группах на протяжении 96 недель исследований VIEW 1 и 2²⁰.

В настоящее время также опубликованы данные о безопасности анти-VEGF-препарата бролуцизумаб. Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) отметили новые виды осложнений антиангиогенной терапии, в частности бролуцизумаба, такие как ретинальный васкулит и окклюзия сосудов сетчатки. Причем ретинальный васкулит, воспаленные сосудов сетчатки может быть самостоятельным диагнозом или частью локального/системного воспалительного процесса. Окклюзия сосудов сетчатки представляет собой нарушение сосудистого кровотока в сетчатке вследствие окклюзии приносящих и/или выносящих сосудов, в том числе из-за васкулита, что может приводить к стремительной потере зрения. Кроме того, выделяют окклюзию артерии сетчатки, когда нарушается нормальный артериальный кровоток. В результате васкулита артериальной стенки развивается окклюзирующий ретинальный васкулит – васкулит сосудов сетчатки, сопровождающийся окклюзией, нарушением кровотока и соответственно выраженными функциональными нарушениями – снижением зрения. Термин «окклюзирующий ретинальный васкулит» отсутствует в словаре кодирования медицинских терминов, поэтому в ходе диагностики обычно используют другие термины – «ретинальный васкулит» и «окклюзия сосудов сетчатки».

Докладчик отметила, что в исследованиях HAWK&HARRIER у пациентов, получавших бролуцизумаб 6 мг, зафиксировано значительно большее количество случаев внутриглазного воспаления, включая эндофтальмит, чем в группах афлиберцепта²². Таким образом, риск развития внутриглазного воспаления при использовании бролуцизумаба выше, чем на фоне применения афлиберцепта. Эксперты пришли к выводу, что ретинальный васкулит и окклюзия сосудов сетчатки, которые могут приводить к потере зрения, – новый сигнал о безопасности для бролуцизумаба. Исходя из этого, в июне 2020 г. FDA одобрило внесение изменений в инструкцию бролуцизумаба, касающихся безопасности.

В продолжение темы профессор Р.Р. Файзрахманов отметил, что соответствующие нежелательные явления воспалительного характера (ретинальные васкулиты) зарегистрированы при использовании бролуцизумаба в том числе после его внедрения в клиническую практику. Уже накопилось внушительное количество публикаций с подробным описанием клинических случаев, а также имеются опубликованные данные ASRS (Американское общество ретинологов), эксперты которого весной 2020 г. проанализировали группу пациентов с соответствующим нежелательным явлением для выявления общих закономерностей его развития. В анализ ASRS были включены 26 глаз (25 пациентов) с ретинальным васкулитом вследствие интравитреальных инъекций бролуцизумаба. При этом в отличие от исследований HAWK&HARRIER, в которых васкулиты развивались у пациентов, ранее не получавших анти-VEGF-терапию, в реальной практике бролуцизумаб использовался в основном в качестве второй линии терапии. Все вклю-

ченные в данный анализ пациенты с нВМД до начала терапии бролуцизумабом длительное время находились на терапии другими анти-VEGF-препаратами (в среднем 39 инъекций до начала терапии бролуцизумабом). По данным анализа, после начала терапии бролуцизумабом в результате развития ретинального васкулита 12 глаз (46%) потеряли более трех строк, а девять глаз (35%) – более шести строк остроты зрения²³.

Если на момент начала терапии острота зрения составляла 64,5 буквы по таблице ETDRS, то после развития нежелательных побочных явлений в виде окклюзирующего васкулита снизилась до 41 буквы. Средняя наихудшая острота зрения составила 20 букв. У пациентов с окклюзирующим васкулитом противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами не привела к полному восстановлению функциональных параметров сетчатки. Интересно, что нежелательные реакции развивались не сразу после инъекции, а в среднем через 25,5 дня. При этом в анамнезе отсутствовали признаки воспаления на фоне продолжительной предшествовавшей терапии.

Нежелательные явления развивались в некоторых случаях не только после первой инъекции (44%), но и после второй (44%) и даже третьей (12%). В рамках данного анализа дополнительно изучали подгруппу пациентов с более длительным наблюдением после развития нежелательного явления. Общая тенденция по выраженности и необратимости изменения остроты зрения после развития васкулита сохранялась. Необратимость снижения остроты зрения, вероятно, можно связать с выраженным повреждением сетчатки на фоне данного патологического процесса, который в ряде случаев мог сопровождать-

²² Dugel P.U., Koh A., Ogura Y. et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brodalumab for neovascular age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2020. Vol. 127. № 1. P. 72–84.

²³ Witkin A.J., Hahn P., Murray T.G. et al. Occlusive retinal vasculitis following intravitreal brodalumab // J. Vitreoretin. Dis. 2020. Vol. 4. № 4. P. 269–279.



XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

ся окклюзирующими изменениями артерий и вен.

На конкретных клинических случаях докладчик проиллюстрировал, какие изменения сетчатки происходят у пациентов на фоне терапии бролуцизумабом.

Пациентка, 88 лет, получала антивазопролиферативную терапию правого глаза с 2014 г., левого глаза – с 2017 г.: 26 инъекций на правый глаз, 21 – на левый. Острота зрения в обоих глазах была удовлетворительной. Воспалительные нежелательные явления в анамнезе или признаки воспаления отсутствовали. Пациентку перевели на терапию бролуцизумабом. Выполнено по одной инъекции в оба глаза. Через четыре недели после инъекции развились нежелательные побочные эффекты в виде переднего увеита на правом и левом глазу, а также отмечалось снижение зрения. Была назначена терапия преднизолоном в виде 1%-ных капель. Спустя две недели на правом глазу сохранялись снижение остроты зрения, утолщение стенки верхних височных сосудов сетчатки. В левом глазу также сохранялись снижение остроты зрения, светобоязнь, сероватые отложения в стенках артерий и их утолщение, артериовенозные окклюзии, васкулит, ликедж красителя по данным ФАГ. Еще через две недели было принято решение об интравитреальном введении импланта дексаметазона на левом глазу. После его введения отмечались положительная динамика в отношении воспалительных процессов, уменьшение ликеджа. Вместе с тем окклюзия височной артерии сохранялась, острота зрения оставалась сниженной. Анализ клинических данных позволяет предположить наличие у пациентки артериовенозного окклюзирующего васкулита (реакция гиперчувствитель-

ности четвертого (замедленного) типа) в ответ на инъекции бролуцизумаба²⁴.

Еще один клинический случай, представленный докладчиком, также продемонстрировал нежелательную реакцию на препарат бролуцизумаб, но после второй инъекции. Пациентке с нВМД проводили длительную антивазопролиферативную терапию (не бролуцизумабом). Воспалительные нежелательные явления в анамнезе или признаки воспаления отсутствовали. Пациентке были сделаны две инъекции бролуцизумаба в левый глаз без значимых изменений состояния. После третьей инъекции бролуцизумаба произошло снижение остроты зрения до «счета пальцев» с расстояния одного метра, выявлены клеточная реакция в стекловидном теле 1+, кровоизлияния в виде языков пламени и белые очаги на сетчатке – признаки васкулита и окклюзии артерий и вен сетчатки.

Пациентке назначили преднизолон в 1%-ных каплях. Спустя неделю функциональные параметры оставались без изменений. По данным ФАГ, периваскулярная гиперфлюоресценция, задержка заполнения артерий красителем вследствие окклюзий, очаги инфаркта сетчатки. По мнению исследователей, реакция гиперчувствительности четвертого типа, развившаяся на фоне инъекций бролуцизумаба, могла привести к внутрисосудистому воспалению (васкулиту). Таким образом, не всегда можно гарантировать переносимость бролуцизумаба, даже если нежелательные явления отсутствовали после первых интравитреальных инъекций.

В свою очередь А.Ж. Фурсова представила результаты ретроспективного анализа 15 глаз (12 пациентов) с развитием ретинального васкулита и внутриглазного воспаления

после инъекций бролуцизумаба в течение первых трех месяцев с момента его доступности в клинической практике²⁵.

До терапии бролуцизумабом средняя острота зрения у пациентов составляла 20/53 по Снеллену. Количество инъекций анти-VEGF-препаратов – от 2 до 80.

После начала терапии бролуцизумабом во всех пораженных глазах отмечались признаки внутриглазного воспаления в виде различных сочетаний: очагового или протяженного утолщения сосудов, нарушения целостности мелких и крупных артерий сетчатки, склеротических изменений артерий, очагов сосудистой неперфузии, ватообразных очагов, изменений калибра вен с наличием расширенных и склеротических сегментов перивенулярных кровоизлияний и очагов флебита. Это было подтверждено данными ФАГ: задержка наполнения артерий красителем, ретинальная сосудистая неперфузия, протечка красителя из пораженных сосудов и вокруг диска зрительного нерва.

Признаки ретинального васкулита и внутриглазного воспаления наблюдались в среднем через 30,3 дня после инъекций бролуцизумаба.

Далее А.Ж. Фурсова представила клинический случай из данного ретроспективного анализа. Пациентка, 74 года. Перед назначением бролуцизумаба острота зрения высокая (0,5), в анамнезе 18 инъекций анти-VEGF-препаратов (не бролуцизумаб). Через три недели после инъекции бролуцизумаба острота зрения снизилась до 0,1, появились жалобы на плавающие «мушки», дискомфорт в глазах. Зафиксированы уменьшение четкости фотографии, признаки увеита. Назначены преднизолон и противовоспалительная терапия в виде

²⁴ Haug S.J., Hien D.L., Gunay Uludag G. et al. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolocizumab administration // Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2020. Vol. 18. ID 100680.

²⁵ Bauml C.R., Spaide R.F., Vajzovic L. et al. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolocizumab // Ophthalmology. 2020. Vol. 127. № 10. P. 1345–1359.



XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

глазных капель. Однако через пять дней после манифестации внутриглазного воспаления резко ухудшились показатели максимальной корригированной остроты зрения до «движения руки». Выявлены множественные ватобразные очаги по границе диска зрительного нерва, белесоватость сетчатки в области фовеа, васкулит. Назначена более агрессивная терапия: преднизолон перорально, триамцинолон и дифлупреднат в виде глазных капель²⁵.

Спустя еще пять дней, по данным ФАГ, зарегистрировано дальнейшее прогрессирование процесса – большое количество ватобразных очагов, ретиальная окклюзия. Таким образом, через восемь недель после единственной инъекции бролуцизумаба острота зрения оставалась критически низкой – «счет пальцев» у лица. Пациентке выполнена витрэктомия с диагностической биопсией. Образец стекловидного тела был чистым и отрицательным в отношении бактериальных и грибковых культур. Вирусная полимеразная цепная реакция и окраска по Граму патологии не выявили. Можно предположить, что реакция гиперчувствительности четвертого типа после интравитреального введения бролуцизумаба приводила к воспалительной реакции внутри сосудов (например, накоплению иммунных комплексов) вдоль стенки сосуда, где плазма контактирует с чужеродным белком (бролуцизумаб) с последующей окклюзией сосудов²⁶.

Докладчик озвучила выводы экспертов ASRS относительно анализа данных рандомизированных исследований HAWK&HARRIER, а также данных клинической практики: у 30,4 и 21,7% пациентов в группе бролуцизумаба, у которых развилось внутриглазное воспаление с окклюзирующим

ретиальным васкулитом, наблюдалось снижение остроты зрения более чем на 15 и 30 букв соответственно²⁷.

Оценка распространенности внутриглазного воспаления с сопутствующим ретиальным васкулитом и сосудистой окклюзией на фоне терапии бролуцизумабом и афлиберцептом показала, что в 23 случаях среди 1088 пациентов, получавших бролуцизумаб, развились нежелательные явления, тогда как в группе афлиберцепта зафиксирован только один случай возможного внутриглазного воспаления среди 729 пациентов.

Итак, отсутствие воспалительных неблагоприятных явлений после первых инъекций бролуцизумаба не гарантирует их отсутствие в дальнейшем. В течение первых шести месяцев проведения интравитреальных инъекций бролуцизумабом манифестировало 74% случаев воспалительных неблагоприятных явлений.

С учетом этих данных была опубликована инструкция для врачей, касающаяся пациентов с внутриглазным воспалением, развившимся на фоне применения бролуцизумаба. Кроме того, опубликованы общие инструкции о необходимости исключать признаки воспаления перед проведением инъекции. Если определяется активное воспаление, категорически противопоказано введение ингибиторов ангиогенеза. Использование анти-VEGF-препаратов противопоказано при наличии интра- или периокулярной инфекции, активного внутриглазного воспаления и повышенной чувствительности к препарату.

Р.Р. Файзрахманов еще раз подчеркнул, что в 2020 г. FDA одобрило внесение изменений о новом сигнале о безопасности в инструкцию бролуцизумаба в США в раздел «Предупреждения и меры пре-

досторожности». В инструкции указано, что ретиальный васкулит и окклюзия сосудов сетчатки, как правило, определяются в присутствии внутриглазного воспаления и зарегистрированы при использовании бролуцизумаба. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости сообщать о любых изменениях зрения после интравитреальной инъекции без промедления.

В инструкции других стран также внесена информация о новых сигналах безопасности и повышении титра антител на фоне применения бролуцизумаба. В частности, в Республике Беларусь в инструкцию внесено изменение, касающееся иммуногенности. Так, у пациентов, которым проводилась терапия данным препаратом, существует потенциал иммунного отклика. После использования бролуцизумаба в течение 88 недель лечения повышение уровня антител к бролуцизумабу выявлено у 23–25% пациентов. Среди пациентов с повышением уровня антител наблюдалось увеличение частоты внутриглазного воспаления.

На сегодняшний день опубликовано много работ, посвященных проблеме развития нежелательных явлений воспалительной природы, в частности ретиальных васкулитов, на фоне анти-VEGF-терапии. Ученые всего мира активно изучают основные механизмы, которые способны запускать подобные реакции со стороны организма.

«Последние данные свидетельствуют, что разные участки биологических препаратов способны потенцировать развитие иммунного ответа различной степени выраженности», – резюмировала А.Ж. Фурсова.

Все анти-VEGF-препараты, которые сейчас используются, имеют

²⁶ Jain A., Chea S., Matsumiya W. et al. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolocizumab administrations // Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2020. Vol. 18. ID 100687.

²⁷ ASRS member communication; June 2020. 2. Safety Review Committee (SRC) Report. <http://www.euretinia.org/wp-content/uploads/2020/06/SRC-Report.pdf>.



XIII Российский общенациональный офтальмологический форум

биологическое происхождение. В целом в медицине использование препаратов – так называемых биологиков (biologics) получило достаточно широкое распространение (при онкологических заболеваниях, псориазе и т.д.). Одним из их недостатков является потенциал к формированию иммунного ответа вследствие их применения. Вырабатываемые в ходе такого иммунного ответа антитела теоретически могут влиять на соответствующий препарат, нейтрализуя его молекулы и изменяя клиренс, или приводить к развитию реакций гиперчувствительности.

Ранее офтальмологи также активно обсуждали возможность развития иммунного ответа и образование антител в ответ на используемые в офтальмологии препараты (бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт). Появление препарата бролуцизумаб дало новый виток этим обсуждениям. Создание моноклональных антител для медицинского применения прошло длительный эволюционный путь. И сегодня в арсенале практикующего врача имеется широкий спектр биологических препаратов.

Химерные антитела (АТ) представляют собой антитела от видов, которые не относятся к человеку и белковые последовательности которых были заменены на человеческие в ходе процедуры гуманизации. Гуманизация – это процесс оптимизации варибельной части антител с целью снижения величины иммунного ответа организма при их применении.

У гуманизированных АТ, как и у химерных, гетерологические сегменты заменяются с помощью методов генной инженерии на гомологичные фрагменты антител

человека (но в отличие от химерных несут меньше участков нечеловеческого белка).

Ранибизумаб – фрагмент гуманизированного антитела (экспрессируется рекомбинантным штаммом *Escherichia coli*).

Бевацизумаб – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное АТ.

Человеческие АТ: преимущество человеческих моноклональных АТ перед мышинными заключается в том, что существует низкая вероятность формирования АТ к ним у реципиента, однако антиидиотипические и, возможно, антиаллотипические антитела могут продуцироваться.

Фьюжн-белки (гибридные белки) получают объединением двух или более генов, изначально кодирующих отдельные белки. Трансляция гибридного гена приводит к синтезу белка, который может сочетать некоторые функциональные свойства обоих исходных белков. Например, афлиберцепт является гибридным белком, который состоит из Fc-фрагмента и фрагментов естественных рецепторов VEGF. Гибридные белки могут обладать низкой иммуногенностью вследствие того, что имеют белковые последовательности, обладающие низким потенциалом к запуску иммунного ответа (видоспецифичный (человеческий) Fc-фрагмент с постоянными последовательностями, фрагменты человеческих рецепторов VEGF). При этом в варибельных областях других биологиков (biologics) могут находиться антигенные последовательности, которые способны запускать иммунный ответ и характеризоваться образованием АТ к препарату^{28, 29}. Явление образования антител к препарату (ADA) зафиксировано в исследо-

ваниях HAWK&HARRIER для бролуцизумаба³⁰.

Уровень АТ к препарату увеличивается после введения бролуцизумаба. Интересно, что АТ к бролуцизумабу определялись в образцах сыворотки крови примерно у половины пациентов, ранее не получавших лечения. После введения первой инъекции бролуцизумаба уровень АТ повышался. При этом частота определения АТ к афлиберцепту до инициации терапии составляла всего 1–3%. После терапии афлиберцептом в течение 24–100 недель уровень АТ не повышался³¹.

Экспертами ЕМА озвучена гипотеза о том, что наличие иммунного ответа у пациентов, получавших бролуцизумаб, определяло большее количество случаев внутриглазного воспаления.

Подводя итог, А.Ж. Фурсова подчеркнула, что позднее начало или недостаточная анти-VEGF-терапия нВМД является большей угрозой потери зрения, чем макулярная атрофия.

Р.Р. Файзрахманов констатировал, что на данный момент нет убедительных доказательств связи антивазопролиферативной терапии с повышением риска развития инсульта, инфаркта или смерти у пациентов с ВМД. Кроме того, такие состояния, как внутриглазное воспаление или эндофтальмит, – редкие нежелательные явления для препаратов афлиберцепт и ранибизумаб.

Докладчики также акцентировали внимание аудитории на сохранении бдительности в отношении новых сигналов безопасности, которые могут возникать при разработке биологических препаратов. Необходимо помнить, что основная и финальная цель терапии – повышение качества жизни каждого больного. ●

²⁸ Jullien D., Prinz J.C., Nestle F.O. Immunogenicity of biotherapy used in psoriasis: the science behind the scenes // J. Invest. Dermatol. 2015. Vol. 135. № 1. P. 31–38.

²⁹ biomolecula.ru/articles/biotekhnologija-antitel.

³⁰ FDA drug approval package: BEOVU (brolicizumab-dbII); Clinical pharmacology review(s) // www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761125Orig1s000ClinPharmR.pdf.

³¹ Beovu – European public assessment report // www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beovu-epar-public-assessment-report_en.pdf.