

УДК 617.73:615.216.84

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-3-91-95



Применение нового антивазопролиферативного препарата в лечении экссудативной возрастной макулярной дегенерации

Д.А. Рукина¹, Я.Ф. Пестрякова¹, О.В. Мирошниченко², С.О. Устюгова³¹ Глазной центр, Владивосток, Россия;² Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия;³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) сетчатки – одна из основных причин необратимого снижения зрения среди лиц старшей возрастной группы, в связи с чем является серьезной проблемой современности. В последние два десятилетия в лечении ВМД успешно применяются ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF). Данная работа посвящена изучению нового антивазопролиферативного препарата бролуцизумаб (Визью) при влажной форме ВМД. Препарат продемонстрировал высокую эффективность по скорости наступления терапевтического эффекта, достижению разрешения интравитреальной и субретинальной экссудации.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, интравитреальные инъекции, бролуцизумаб, интравитреальная, субретинальная жидкость

Поступила 16.03.22. После исправления 03.04.22. Принята в печать 01.07.22

Для цитирования: Рукина Д.А., Пестрякова Я.Ф., Мирошниченко О.В., Устюгова С.О. Применение нового антивазопролиферативного препарата в лечении экссудативной возрастной макулярной дегенерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;3:91–95. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-91-95

Для корреспонденции: Пестрякова Яна Феликсовна – канд. мед. наук, главный врач Глазного центра (690106, г. Владивосток, Партизанский пр., 44). ORCID: 0000-0003-0150-0915; тел.: +7 (423) 280-03-04; e-mail: pestrikova75@mail.ru

A new antiproliferative drug for exudative age-related macular degeneration

D.A. Rukina¹, Ya.F. Pestryakova¹, O.V. Miroshnichenko², S.O. Ustyugova³¹ Eye Center, Vladivostok, Russia; ² Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia; ³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract. Age-related macular degeneration (AMD) is one of the major reasons that cause irreversible vision loss among older people. Over the past two decades, vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) inhibitors have been successfully used in the treatment of AMD. In this article, we study a new antivasoproliferative agent brolucizumab for the treatment of exudative AMD forms. The drug has demonstrated its high effectiveness in terms of a more rapid onset of therapeutic effect and the resolution of intraretinal and subretinal exudation.

Keywords: age-related macular degeneration, intravitreal injections, brolucizumab, intraretinal, subretinal fluid

Received 16 March 2022. Revised 03 April 2022. Accepted 1 July 2022

For citation: Rukina D.A., Pestryakova Ya.F., Miroshnichenko O.V., Ustyugova S.O. A new antiproliferative drug for exudative age-related macular degeneration. *Pacific Medical Journal*. 2022;3:91–95. doi: 10.34215/1609-1175-2022-3-91-95

Corresponding author: Yana F. Pestryakova, Chief of Eye Center (44, Partizansky Ave., Vladivostok, 690106, Russian Federation); ORCID: 0000-0003-0150-0915; phone: +7 (423) 280-03-04; e-mail: pestrikova75@mail.ru

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) сетчатки – одна из основных причин необратимого снижения зрения среди лиц старшей возрастной группы, в связи с чем является серьезной проблемой современности. В экономически развитых странах ВМД является наиболее распространенной причиной потери центрального зрения среди взрослого населения [1]. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 человек на 1000 населения [2]. В западных странах от ВМД страдают около 22% людей в возрасте старше 70 лет и 34% людей старше 80 лет. Прогнозируется, что глобальная распространенность вырастет с почти 196 миллионов человек в 2020 году до 288 миллионов к 2040 году [3, 4].

С клинической точки зрения ВМД делится на два подтипа: неэкссудативная (или сухая) форма

и экссудативная влажная форма. Влажная форма, хотя и менее распространена, чаще связана с острой и тяжелой потерей центрального зрения. Ее патогенез обусловлен образованием патологической хориоидальной неоваскуляризации в макулярной зоне, что вызывает суб- и интравитреальное накопление экссудата, а на поздних стадиях – развитие фиброзных рубцов.

В последние два десятилетия исследования в области лечения ВМД продвинулись вперед и связаны с разработкой таких препаратов, как ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Препараты имеют различную молекулярную структуру, нацеленную на молекулу VEGF, поскольку VEGF-рецептор (VEGFR) является одной из основных патологических мишеней, задействованных в большинстве сосудистых

патологий сетчатки. VEGF-A играет ключевую роль в ангиогенезе – связывается с VEGFR1 и VEGFR2 и вызывает стимуляцию эндотелиальных клеток, миграцию макрофагов, повышенную проницаемость сосудов, тем самым приводит к нарушению гематоретинального барьера [5].

Бролуцизумаб (торговое название Визью) – ингибитор гуманизированного одноцепочечного фрагмента антитела (scFv) всех изоформ фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A). По сравнению с полным антителом или Fab-фрагментом бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный фрагмент антитела, наименьшую функциональную субъединицу антитела. Бролуцизумаб имеет низкую молекулярную массу, что позволяет уместить более высокую молярную концентрацию лекарственного средства в интравитреальной инъекции с дозировкой препарата в 6 мг. Меньший размер молекулы бролуцизумаба обеспечивает возможность эффективного проникновения через слои сетчатки и сосудистой оболочки по сравнению с другими анти-VEGF-молекулами [6].

Ряд зарубежных исследований подтвердил эффективность применения бролуцизумаба в клинической практике. Показано его превосходящее действие в сравнении с ранее известным анти-VEGF препаратом афлиберцепт [7]: отмечается статистически значимое уменьшение количества интравитреальной (ИРЖ) и субретинальной жидкости (СРЖ) уже после первой интравитреальной инъекции бролуцизумаба.

Бролуцизумаб показал высокую эффективность также при переводе пациентов с других анти-VEGF препаратов, таких как афлиберцепт, бевацизумаб, ранибизумаб [8, 9], к которым отмечалась резистентность (наличие ИРЖ после трех загрузочных инъекций).

Перевод пациентов с афлиберцепта и ранибизумаба на бролуцизумаб позволил добиться более продолжительной ремиссии и увеличения интервалов между инъекциями от 5,3 до 9 недель при наблюдении сроком более 6 месяцев [9].

Отмечается высокая эффективность применения бролуцизумаба при полипозной хориоидальной неоваскуляризации. При сравнении результатов после проведения трех загрузочных проб в группах афлиберцепт и бролуцизумаб в группе бролуцизумаба частота положительных эффектов значительно превосходила благодаря более высокой способности молекулы бролуцизумаба связываться с VEGF и более значимым воздействием на хориоидею, в отличие от афлиберцепта. Что было подтверждено морфологическими и ангиографическими исследованиями [10].

В ООО «Глазной центр» с декабря 2021 г. внедрено в практику применение бролуцизумаба в лечении влажной формы возрастной макулярной дегенерации. Согласно инструкции к применению бролуцизумаба, первые три дозы вводят в виде интравитреальной инъекции (ИВИ) с интервалом четыре недели (ежемесячно). Затем врач может подбирать интервалы между инъекциями в индивидуальном порядке, основываясь

на активности заболевания, которая оценивается по остроте зрения и (или) анатомическим параметрам.

Ниже представлены клинические наблюдения с интравитреальной, субретинальной жидкостью, жидкостью под ПЭС при неоваскулярной ВМД (нВМД), при которых проводилось интравитреальное введение Визью.

Наблюдение 1. Пациент Ч., 77 лет. Жалобы на недостаточное зрение обоих глаз. Зрение снизилось постепенно в течение нескольких лет.

При осмотре острота зрения справа с максимальной коррекцией остроты зрения (МКОЗ) 0,3, слева 0,4. Внутриглазное давление справа 19, слева 20 мм рт. ст. По результатам инструментального обследования и оптической когерентной томографии (ОКТ), где на правом глазу была зарегистрирована ИРЖ с толщиной сетчатки в фовеа 315 μm , на левом – друзы пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), сформулирован диагноз: ВМД обоих глаз, влажная форма правого глаза, сухая форма левого глаза.

Выполнены три интравитреальные инъекции бролуцизумаба в правый глаз с интервалом в один месяц, которые привели к резорбции ИРЖ, уменьшению толщины сетчатки в фовеа до 230 μm по данным ОКТ (рис. 1).

Острота зрения на протяжении пяти месяцев остается стабильной, пациент отмечает субъективное улучшение качества зрения. Следующий визит назначен через 16 недель (4 месяца) после начала терапии для оценки активности заболевания и определения срока очередной ИВИ.

Наблюдение 2. Пациентка Е., 81 год. Жалобы на снижение зрения обоих глаз. Диагноз ВМД влажная форма обоих глаз. Из анамнеза известно, что за 2020–2021 гг. на правом глазу проводились 6 ИВИ афлиберцепта, при этом через два месяца после введения фиксировался рецидив в виде отслойки нейроэпителия, появления СРЖ и ИРЖ. На левом глазу в 2020 г. проведено эндовитреальное вмешательство по поводу эпиретинальной мембраны, сопутствующий диагноз ВМД сухая форма. В конце 2021 г. по данным ОКТ появилась ИРЖ на левом глазу, то есть переход сухой ВМД во влажную.

При осмотре острота зрения с МКОЗ на правом глазу 0,16, на левом 0,3. ВГД 20 и 19 мм рт. ст. соответственно.

С учетом неустойчивого результата лечения правого глаза принято решение о смене терапии с афлиберцепта на бролуцизумаб для левого глаза. Выполнены три ИВИ с интервалом в один месяц, которые привели к анатомическому и функциональному улучшению, острота зрения с 0,3 повысилась до 0,4, толщина сетчатки уменьшилась со 192 до 154 μm за счет резорбции ИРЖ. (рис. 2).

Наблюдение 3. Пациент М., 82 года. Жалобы на снижение зрения. Острота зрения правого глаза с МКОЗ = 0,6, левого 0,16. Внутриглазное давление справа 19 мм рт. ст., слева 19 мм рт. ст. По данным ОКТ на левом глазу высокая отслойка ПЭС, толщина сетчатки в проекции фовеа 324 μm . Диагноз: ВМД сухая форма правого глаза, влажная форма левого глаза.

Выполнены три ИВИ бролуцизумаба в левый глаз с интервалом в один месяц. В результате достигнуто повышение

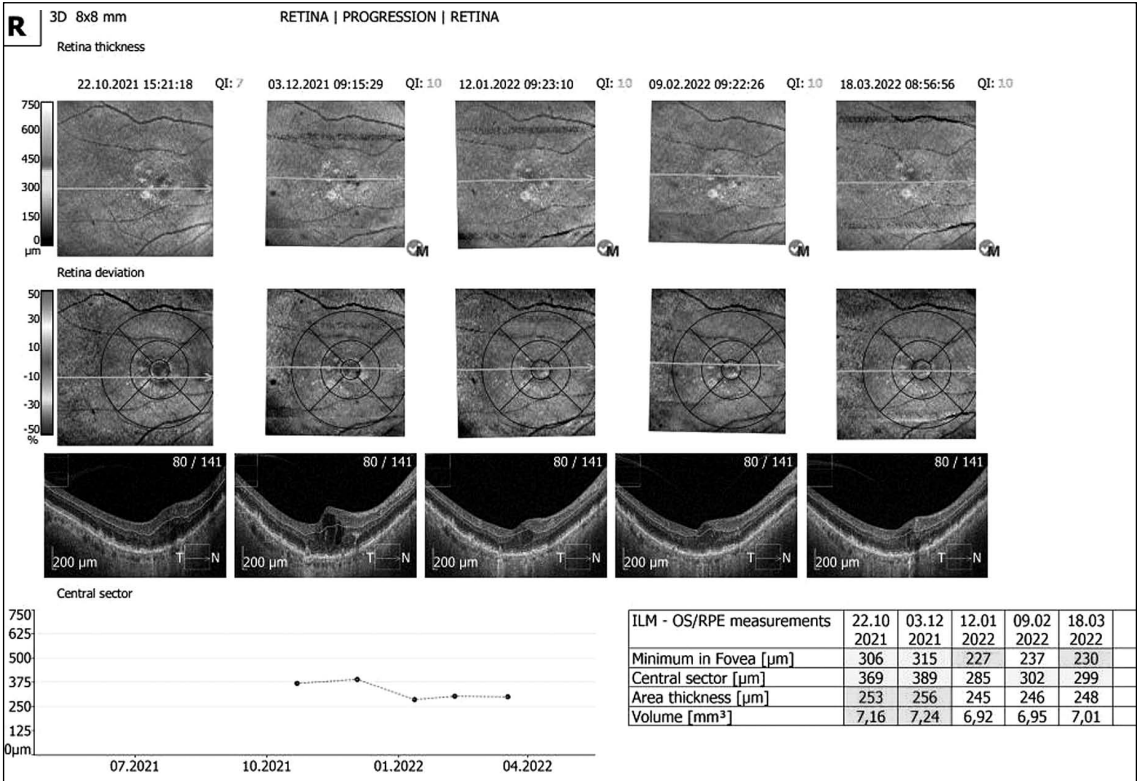


Рис. 1. Протоколы ОКТ правого глаза пациента Ч. до и после трех ИВИ бролуцизумаба. До лечения асимметрия фовеолярного профиля за счет крупных интравитреальных кист, друзы ПЭС. После лечения кистозный отек купирован, толщина сетчатки в фовеа уменьшилась.

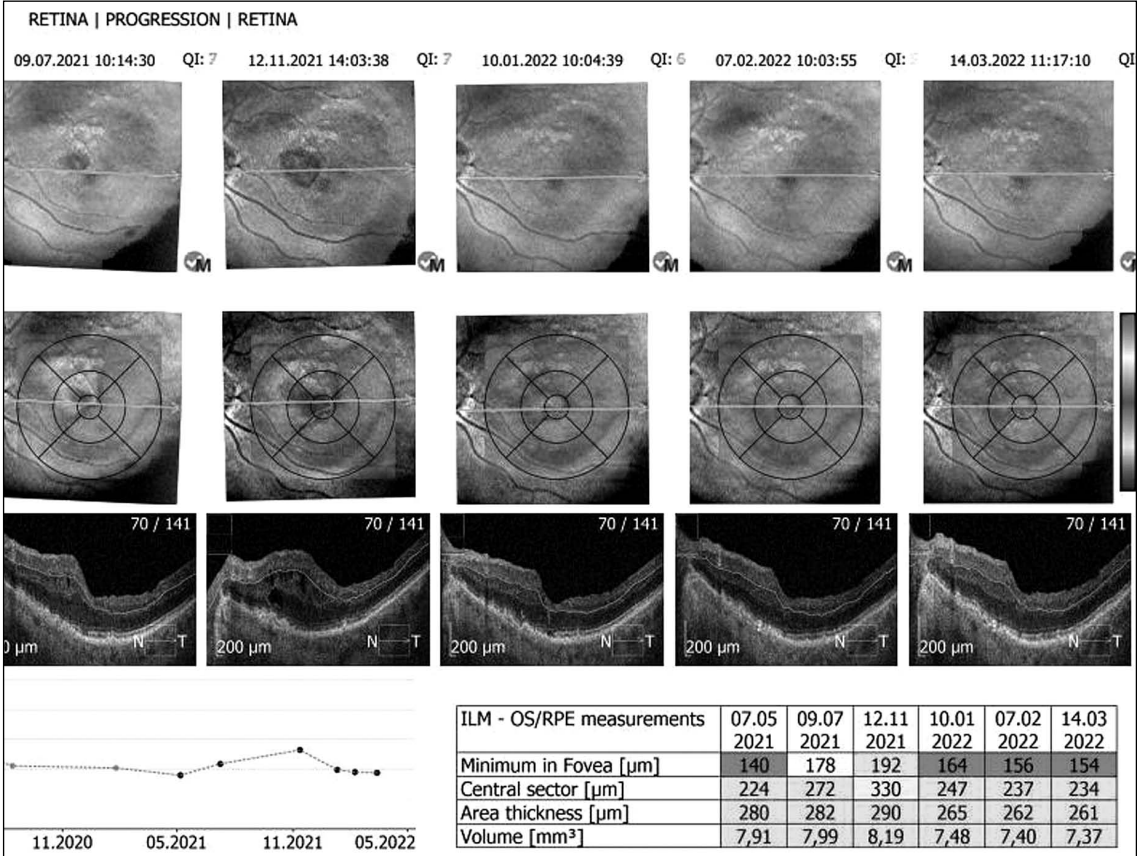


Рис. 2. Протоколы ОКТ левого глаза пациентки Е. до и после трех ИВИ бролуцизумаба. До лечения деформация фовеолярного профиля за счет ИРЖ, друзы ПЭС. После лечения разрешение ИРЖ, уменьшение толщины сетчатки.

остроты зрения до 0,4, уменьшение СРЖ, жидкости под ПЭС до 223 μm (рис. 3).

Наблюдение 4. Пациентка Л., 65 лет, жалобы на снижение зрения левого глаза. При обследовании острота зрения с МКОЗ справа 1,0, слева 0,3. ВГД 16 мм рт. ст. на обоих глазах. Из анамнеза известно, что на протяжении 2019–2021 гг. проводилось 4 ИВИ афлиберцепта, срок ремиссии после трех загрузочных инъекций составил 6 месяцев, после 4-й сократился до 3 месяцев. Учитывая сокращение срока терапевтического эффекта от афлиберцепта, принято решение о переводе пациентки на ИВИ бролуцизумаб. После первой ИВИ через один месяц острота зрения остается стабильной, толщина сетчатки уменьшилась с 222 до 173 μm за счет резорбции ИРЖ, СРЖ (рис. 4).

Несмотря на благоприятный профиль безопасности, некоторые исследования указывают на потенциальные риски глазных и системных нежелательных явлений, которые могут развиваться на фоне введения анти-VEGF препаратов в стекловидное тело [11]. В литературе представлено описание случаев ретинальных окклюзий, ретиноваскулита, внутриглазного воспаления (ВГВ) при терапии нВМД препаратом бролуцизумаб [12]. При тщательном сборе анамнеза и отборе пациентов на лечение антивазопролиферативными препаратами риск развития осложнений после ИВИ значительно уменьшается. При планировании лечения важно обращать внимание на факторы риска развития

окклюзий сетчатки: артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклеротические поражения сонных и коронарных артерий, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. При наличии ВГВ в анамнезе, а также признаков ВГВ перед выполнением ИВИ от выполнения последней следует воздержаться. В нашей практике нежелательных побочных эффектов на ИВИ бролуцизумаба не наблюдалось ни на одном из этапов лечения.

В настоящее время большинство исследований направлено на поиск лучших альтернатив частым инъекциям. Бролуцизумаб представляет собой наиболее эффективный антивазопролиферативный препарат в лечении нВМД по скорости наступления терапевтического эффекта, достижению разрешения жидкости в сетчатке и продолжительности ремиссии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – РДА, ПЯФ

Сбор и обработка материала – МОВ, УСО

Написание текста – РДА, УСО

Редактирование – РДА, ПЯФ, МОВ

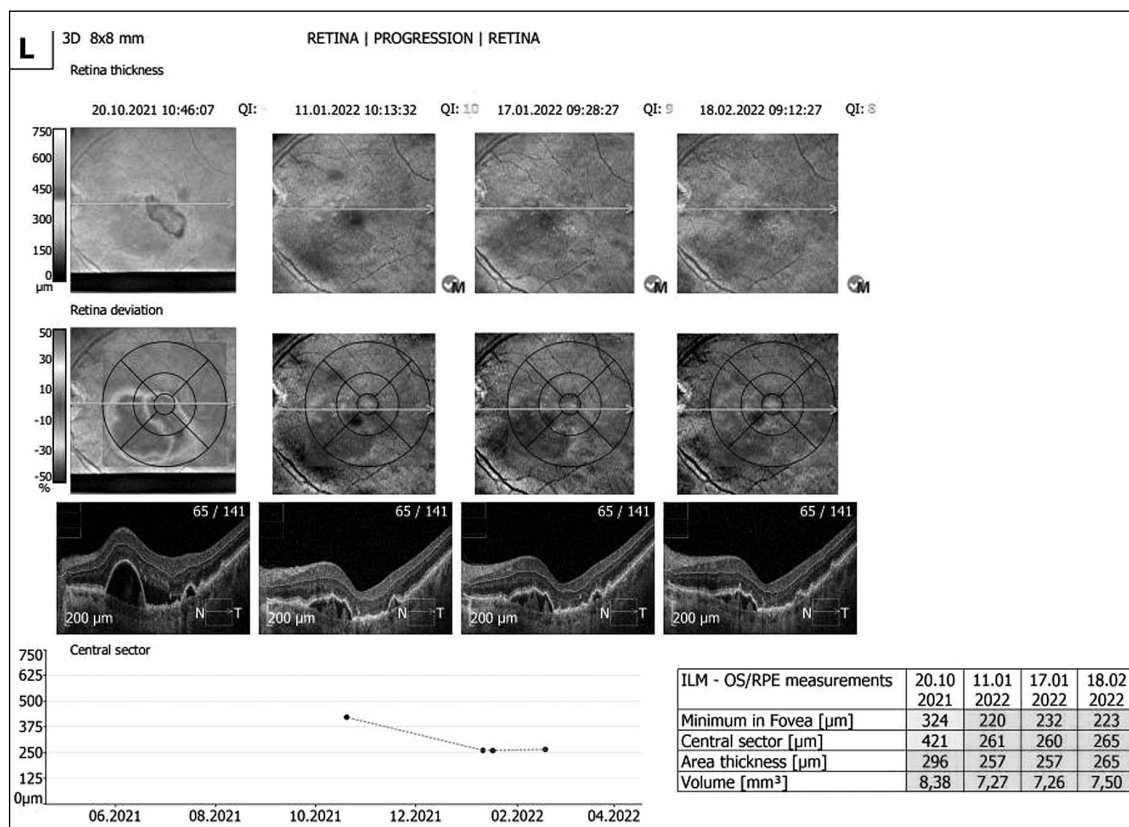


Рис. 3. Протоколы ОКТ пациента М. до и после трех ИВИ бролуцизумаба. До лечения грубая деформация фовеолярного профиля, высокая отслойка ПЭС, СРЖ, ИРЖ, друзы ПЭС. После лечения улучшение фовеолярного профиля, уменьшение отслойки ПЭС, разрешение СРЖ, ИРЖ.

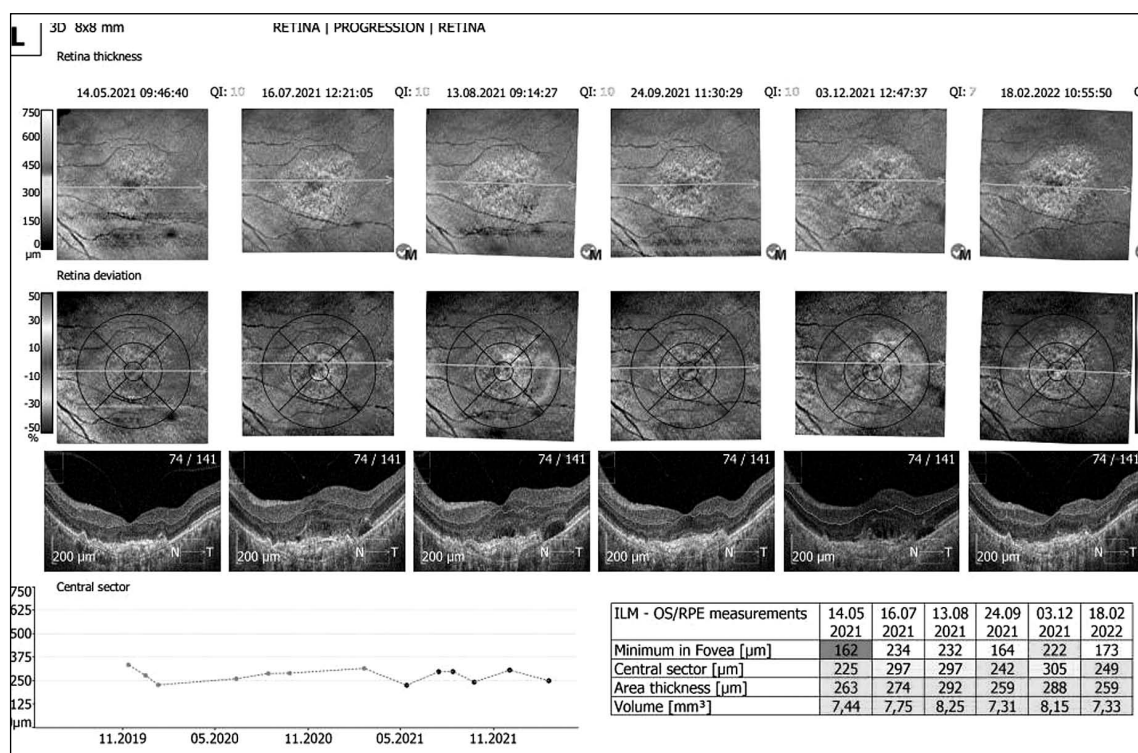


Рис. 4. Протоколы ОКТ пациентки Л. После ИВИ афлиберцепта (скан № 4) и бролуцизумаба (скан № 6). До лечения деформация фовеолярного профиля, СРЖ, ИРЖ, жидкость под ПЭС, друзы, деструкция ПЭС. После лечения: улучшение профиля, разрешение СРЖ, жидкости под ПЭС.

Литература / References

- Wang D, Jiang Y, He M, Scheetz J, Wang W. Disparities in the Global Burden of Age-Related Macular Degeneration: An Analysis of Trends from 1990 to 2015. *Curr Eye Res.* 2019;44(6):657–63. doi: 10.1080/02713683.2019.1576907
- Оганезова Ж.Г. Возрастная макулярная дегенерация: новое средство для профилактики и лечения. *Клиническая офтальмология.* 2013;14(3):130–5. [Oganezova JG. A new drug for treatment and prophylaxis of age-related macular degeneration. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2013;14(3):130–5 (In Russ.)]
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
- Будзинская М.В., Плюхова А.А. Перспективы антиангиогенной терапии при заболеваниях сетчатки. *Офтальмология.* 2021;18(3S):638–45. [Budzinskaya MV, Pluhova AA. Prospects of antiangiogenic therapy in retinal diseases. *Ophthalmology.* 2021;18(3S):638–45 (In Russ.)]
- Королева И.А., Гветадзе А.А., Романова Т.Б. Фармакотерапия ВМД: обзор новых тенденций. *Клиническая Офтальмология.* 2019;2:105–9. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-2-105-109. [Koroleva IA, Gvetadze AA, Romanova TB. Pharmacotherapy of AMD: overview of new trends. *Clin. Ophthalmol.* 2019;2:105–9. URL: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Farmakoterapiya_VMD_obzor_novyh_tendenciy/#ixzz7NfohCUNz (In Russ.)]
- Tadayoni R, Sararols L, Weissgerber G, Verma R, Clemens A. Brolucizumab: a newly developed anti-VEGF molecule for the treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica.* 2021; 244:93–101. doi: 10.1159/000513048
- Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberg A. Brolucizumab versus Aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *American Academy of Ophthalmology.* 2017;3:1–9. doi: 10/2016/j.ophtha.2017.03.057
- Hussan RM, Ntal A, Yanussi NA, Patel KH, Huo S. Brolucizumab for persistent macular fluid in neovascular age-related macular degeneration after prior anti-VEGF treatments. *Therapeutic Advances in Ophthalmology.* 2021;13:1–10. doi: 10.1177/25158414211055964
- Haensli C, Pfister IB, Garweg JG. Switching to Brolucizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Incompletely Responsive to Ranibizumab or Aflibercept: Real-Life 6 Month Outcomes. *J. Clin. Med.* 2021;10:2666. doi: 10.3390/jcm10122666
- Fukuda Y, Sakurada Y, Matsubara M, Hasebe Y, Sugiyama A, Kikushima W. Comparison of outcomes between 3 monthly Brolucizumab and Aflibercept injections for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Biomedicine.* 2021;9:1164. doi: 10.3390/biomedicine9091164
- Montesl A, Bucolo C, Sallo FB, Eandi CM. Short-term efficacy and safety outcomes of Brolucizumab in the real-life clinical practice. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12. doi: 10.3389/fphar.2021.720345
- Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, Bailey Freund K, Walter SD, John V, Rich R, Chaudhry N, Lakhanpal RR. Retinal Vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of Brolucizumab. *Ophthalmology.* 2020;127(10):1345–59. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.017