

*А.С. Емельянова, П.С. Демешко*

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ АНТИ-VEGF  
ТЕРАПИИ БРОЛУЦИЗУМАБОМ РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ  
ДЕГЕНЕРАЦИИ МАКУЛЫ И ЗАДНЕГО ПОЛЮСА**

*Научный руководитель: ассист. И.Г. Гудиевская*

*Кафедра глазных болезней*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A.S. Emelyanova, P.S. Demeshko*

**INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF INTRAVITREAL ANTI-VEGF  
THERAPY WITH BROLUCIZUMAB FOR REFRACTORY FORMS  
OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION**

*Tutor: assistant I.G. Gudievskaya*

*Department of Eye Diseases*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В работе исследовалась эффективность интравитреальной анти-VEGF терапии бролуцизумабом рефрактерных форм дегенерации макулы и заднего полюса. В результате лечения острота зрения повысилась у 40,6% глаз, осталась прежней у 29,7%, снизилась у 29,7%.

**Ключевые слова:** дегенерация макулы и заднего полюса, бролуцизумаб, анти-ФРЭС, неоваскулярная форма возрастной макулярной дистрофии, рефрактерные формы ВМД.

**Resume.** The article dwells on the topic of the effectiveness of brolocizumab therapy for refractory forms of age-related macular degeneration. As a result of therapy, visual acuity increased in 40,6% of eyes, remained the same in 29,7%, and decreased in 29,7%.

**Keywords:** age-related macular degeneration, brolocizumab, anti-VEGF, refractory forms of age-related macular degeneration.

**Актуальность.** Дегенерация макулы и заднего полюса- прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, ведущее к потере центрального зрения и являющееся одной из основных причин необратимой слепоты у лиц в возрасте старше 60 лет. Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF, анти-ФРЭС) произвели революцию в лечении неоваскулярной формы возрастной макулярной дистрофии (нВМД). Несмотря на прогресс в лечении нВМД, у многих пациентов отмечается недостаточный терапевтический ответ, его отсутствие при стандартных режимах введения, а иногда и его снижение после повторных инъекций.

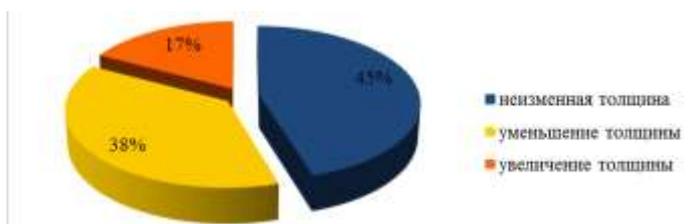
**Цель:** выявление преимуществ лечения рефрактерных форм нВМД (РнВМД) (наличие персистирующей жидкости по данным ОКТ в течение менее чем 30 дней после последних 6 интравитреальных инъекций анти-VEGF – препаратов с интервалом 1 месяц) бролуцизумабом перед другими анти-ФРЭС препаратами.

**Задачи:** проанализировать результаты лечения пациентов с рефрактерными формами нВМД путем интравитреального введения бролуцизумаба.

**Материалы и методы.** В исследование включены 48 пациентов с нВМД, которые находились под наблюдением сотрудников кафедры глазных болезней БГМУ и проходили анти-VEGF терапию бролуцизумабом на базе УЗ «3-я ГКБ имени Е.В. Клумова» в период с 2021-2023 год. Критериями включения пациентов в исследование были : предыдущая пятилетняя терапия анти-VEGF препаратами: бевацизумаб, афлиберцепт, ранибизумаб совместно с субтеоновым введением глюкокортикостероидов с полученными незначимыми и краткосрочными

эффектами лечения, подтвержденными данными ОКТ и визометрии. Недостаточный ответ на терапию обусловлен РнВМД, низкой приверженностью пациентов к регулярным инъекциям, дороговизной препаратов, генетическими вариантами риска устойчивости к анти-VEGF терапии, вариабельностью диагностики и сопутствующими состояниями: артериальная гипертензия, сахарный диабет, отклонения в показателях липидного профиля. В связи с этим данным пациентам был предложен бролуцизумаб, который имеет более пролонгированное действие, самую маленькую молекулярную массу (26 kda) и быстрее вступает во взаимодействие со всеми изоформами VEGF-A. Пациентам по схеме вводилась загрузочная доза препарата (3 инъекции с интервалом 1 месяц) с контролем ответа на терапию. Далее режим лечения определялся индивидуально по требованию («pro re nata») с расширением терапевтического окна. Средний возраст пациентов составил 76,8 лет. Среди исследуемых: 21 пациент мужского пола (43,8%), 27 пациентов женского пола (56,2%). Анти-ФРЭС лечение бролуцизумабом проведено в 64 глаз. 16 пациентов получили интравитреальные инъекции в оба глаза. Пациентам проведено офтальмологическое обследование, включающее: ОКТ макулярной зоны, визометрию, В-сканирование, БТМ, офтальмоскопию. Обследование заднего отрезка глаза (макулярная зона (МЗ), диск зрительного нерва) выполнено с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) на аппарате OCT SOCT Optopol – REVO 80. Анализ толщины сетчатки проводили в фовеолярной зоне радиусом 0,5 мм, парафовеолярной - радиусом 1,5 мм и измерения фиксировались в мкм. Изменения  $\pm 15$  мкм от изначальной толщины сетчатки рассматривали как эффективность терапии. Острота зрения проверена моноокулярно без и с максимальной коррекцией с использованием опто типов на проекторе знаков. Обработка статистических данных проведена с помощью программы «Microsoft Excel 2019»

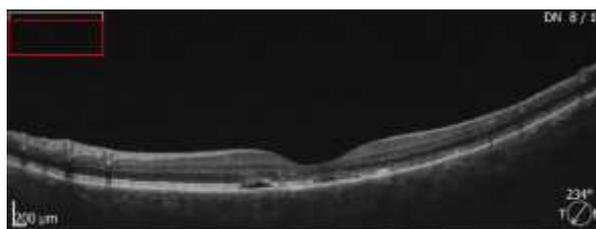
**Результаты и их обсуждение.** Анти-ФРЭС лечение бролуцизумабом по данным ОКТ в 37,5% (24 глаза) привело к уменьшению толщины центральной зоны сетчатки, в 17,2% (11 глаз) сопровождалось увеличением толщины центральной зоны сетчатки, в 45,3% (29 глаз) толщина осталась неизменной. Средняя толщина центральной зоны сетчатки после терапии уменьшилась на 76,15 мкм (20,3%).



**Диагр. 1** – Изменение толщины центральной зоны сетчатки на ОКТ после интравитреального введения бролуцизумаба

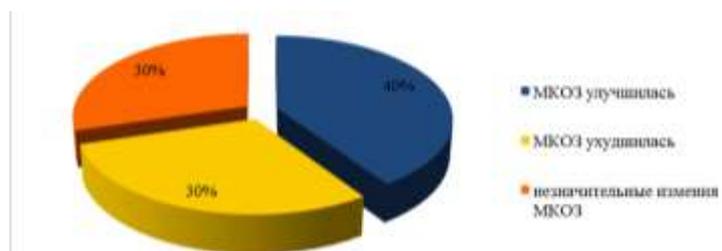


**Рис. 1** – ОКТ пациентки М., 75 лет, retina R eye до начала терапии бролуцизумабом 31.03.2022  
Средняя толщина центральной зоны сетчатки по данным ОКТ 392 мкм.



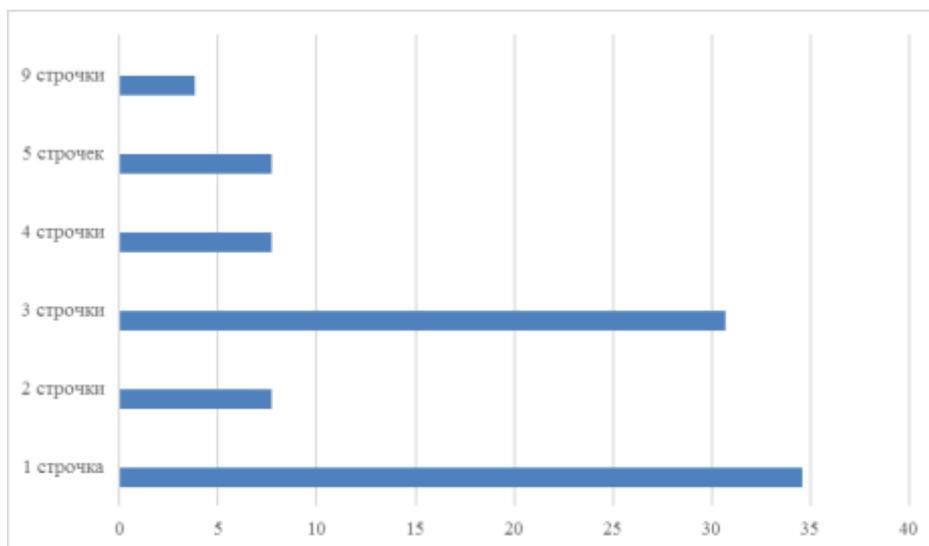
**Рис. 2** – ОКТ пациентки М., 75 лет, retina R eye после курса терапии бролуцизумабом 15.02.2023  
Средняя толщина центральной зоны сетчатки по данным ОКТ 324,8 мкм.

По данным визометрии максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ) в 40,6% (26 глаз) улучшалась, в 29,7% (19 глаз) ухудшалась, незначительные изменения наблюдались в 29,7% (19 глаз). МКОЗ повысилась на  $0,21 \pm 0,19$  (46%).



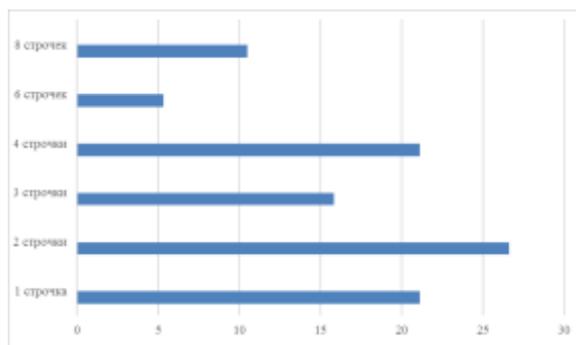
**Диагр. 2** – Изменение МКОЗ после интравитреального введения бролуцизумаба

Улучшение МКОЗ после терапии бролуцизумабом было отмечено у 9 глаз на 1 строчку (34,6%), у 3 глаз на 2 строчки (11,5%), у 8 глаз на 3 строчек (30,7%), у 3 глаз на 4 строчек (11,5%), у 2 глаз на 5 строчек (7,7%), у 1 глаза на 9 строчек (3,8%). МКОЗ в среднем повысилась на  $0,21 \pm 0,19$  (46%).



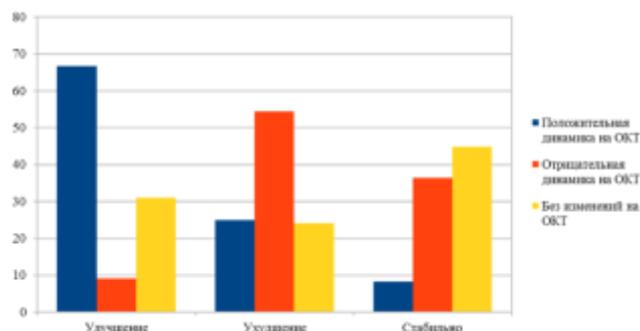
**Диагр. 3** – Улучшение МКОЗ после терапии бролуцизумабом (%)

Ухудшение МКОЗ на фоне терапии бролуцизумабом было отмечено у 4 глаз на 1 строчку у 5 глаз на 2 строчки (26,3%), у 3 глаз на 3 строчки (15,8%), у 4 глаз на 4 строчки (21,1%), у 1 глаза на 6 строчек (5,3%), у 2 глаз на 8 строчек (10,5%).



Диagr. 4 – Ухудшение МКОЗ после терапии бролуцизумабом (%)

Среди пациентов, имеющих положительную динамику на ОКТ, МКОЗ улучшилась в 66,7%, ухудшилась в 25%, осталась стабильной в 8,3%. У пациентов с ухудшением на ОКТ МКОЗ улучшилась в 9,1%, ухудшилась в 54,5%, осталась стабильной в 36,4%. У пациентов без изменений на ОКТ МКОЗ улучшилась в 31,1 %, ухудшилась в 24,1%, осталась стабильной



Диagr. 5 – Динамика МКОЗ при изменениях толщины центральной зоны сетчатки на ОКТ (%)

**Выводы:** на сегодняшний день, несмотря на большой прорыв в анти-ФРЭС терапии существует множество факторов, снижающих ее эффективность. Данными факторами являются как плохая приверженность пациентов к регулярным инъекциям, дороговизна препаратов, а также индивидуальные особенности организма пациентов и связанные с этим такие понятия, как «неполный ответ на терапию», «тахифилаксия», «резистентность к анти-ФРЭС терапии», «снижение терапевтического эффекта». Альтернативные варианты лечения с большими интервалами между инъекциями могли бы снизить нагрузку как на пациентов, так и на врачей и способствовать лучшей приверженности лечению. Поиск новых мишеней и разработка новых стратегий лечения, таких как генная терапия и персонализированный подход в лечении могут привести к большему количеству благоприятных исходов заболевания. Терапия бролуцизумабом позволила сохранить в течение года (30%) и улучшить (40%) остроту зрения, что является прорывом после регистрации данного препарата в РБ.

#### Литература

1. Gass J.D. Drusen and disciform macular detachment and degeneration // Arch. Ophthalmol. 1973. Vol. 90 C3). P. 206-217.
2. Howells O., Eperjesi F., Bartlett H. Measuring macular pigment optical density in vivo: a review of techniques // Graefes Arch. Clin. Exp.Ophthalmol. 2011. Vol. 289. P. 315-347.