

31. Metushi IG, Hayes MA, Uetrecht J. Treatment of PD-1(-/-) mice with amodiaquine and anti-CTLA4 leads to liver injury similar to idiosyncratic liver injury in patients. *Hepatology*. 2015;61(4):1332-1342. doi:10.1002/hep.27549

32. Monteiro TP, El-Jaick KB, Jeovanio-Silva AL, et al. The roles of GSTM1 and GSTT1 null genotypes and other predictors in anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Clin Pharm*

Ther. 2012;37(6):712-718. doi:10.1111/j.1365-2710.2012.01368.x

33. O'Connor C, Brady MF. Isoniazid. In: StatPearls. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing; April 8, 2022.

34. Perwitasari DA, Atthobari J, Wilffert B. Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*. 2015;47(2):222-228. doi:10.3109/03602532.2014.984070

35. Pourkeramati A, Zare Mehrjardi E, Dehghan Tezerjani M, Seifati SM. Association of GSTP1, GSTT1 and GSTM1 Gene Variants with Coronary Artery Disease in Iranian Population: A Case-Control Study. *Int J Gen Med*. 2020;13:249-259. Published 2020 May 28. doi:10.2147/IJGM.S252552

Полный список литературы находится в редакции.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Е.К. Захарова, И.П. Луцкан, Т.Р. Поскачина

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ. РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

DOI 10.25789/YMJ.2022.79.07

УДК 617.736 (571.56)

Проведен анализ результатов лечения пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией современным антиангиогенным препаратом, зарегистрированным в России в ноябре 2020 г. После трех интравитреальных инъекций в рекомендуемом режиме Treat&Extend при обследовании у пациентов отмечалась положительная динамика как по анатомическим, так и функциональным показателям.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, отслойка пигментного эпителия сетчатки, субретиальная жидкость, антиангиогенная терапия, интравитреальная инъекция.

The results of treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration with a modern anti-angiogenic drug registered in Russia in November 2020 were analyzed. After three intravitreal injections in the recommended Treat&Extend regimen, the patients showed positive dynamics in both anatomical and functional parameters during the examination.

Keywords: age-related macular degeneration, retinal pigment epithelium detachment, subretinal fluid, anti-angiogenic therapy, intravitreal injection.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из лидирующих причин снижения зрения у лиц старше 50 лет в экономически развитых странах мира, характеризуется необратимым прогрессирующим поражением центральной зоны сетчатки. Прогнозируемое число людей с возрастной дегенерацией желтого пятна в мире к 2040 г. увеличится до 288 млн [20].

В России в 25% случаев инвалидность по зрению развивается вследствие заболеваний глазного дна, ВМД среди них является одной из ведущих причин [12].

В Республике Саха (Якутия) (РС(Я)), по данным годовых отчетов Министерства здравоохранения (МЗ) РС(Я), заболеваемость ВМД в 2019 г. составляла 95,9 на 100 тыс. населения, в

2021 г. – увеличилась на 26%, что связано с повышением доступности диагностической опции – оптической когерентной томографии (ОКТ) – в связи с увеличением количества томографов в РС(Я) и специалистов, владеющих данной методикой исследования.

Неоваскулярная форма («влажная») возрастной макулярной дегенерации (нВМД) характеризуется появлением патологической хориоидальной неоваскуляризации, обусловленной прорастанием новообразованных кровеносных сосудов через дефекты мембраны Бруха под пигментный эпителий сетчатки или нейроэпителий. В дальнейшем возможно накопление интратретинальной жидкости (ИРЖ), жидкости под ретинальным пигментным эпителием (РПЭ), субретиальной жидкости (СРЖ) — между нейросенсорной частью сетчатки и РПЭ. Это может приводить к быстропрогрессирующим значительным нарушениям центрального зрения и выраженному снижению качества жизни в целом [5].

Современные успехи в лечении нВМД обусловлены активным использованием препаратов, подавляющих неоваскуляризацию [7, 10, 13, 17]. Анти-

ангиогенная терапия позволяет значительно улучшить анатомические и функциональные показатели пациентов с нВМД. Поскольку данное заболевание является хроническим и требует длительного лечения, что создает нагрузку для пациента и для лечебных учреждений, актуальными остаются подбор оптимального режима дозирования, который позволил бы снизить количество необходимых инъекций без потери терапевтического эффекта [1, 4, 8], а также внедрение новых современных препаратов, обладающих данными функциями [2, 3].

В РС(Я) ингибиторы ангиогенеза для лечения нВМД внедрены с 2012 г. По данным государственного автономного учреждения «Якутская республиканская офтальмологическая клиническая больница» (ЯРОКБ), за 2019-2021 гг. число интравитреальных введений ингибиторов (ИВИ) ангиогенеза увеличилось почти в 2 раза, на 49,3%, с 659 в 2019 г. до 1300 в 2021 г., из них около 50% выполнены пациентам с нВМД.

В 2021 г. в стационаре ЯРОКБ для лечения пациентов с нВМД внедрён бролуцизумаб – новая молекула, зарегистрированная в России в ноябре

ЗАХАРОВА Екатерина Кимовна – к.м.н., зав. отделением ГАУ РС(Я) ЯРОКБ, доцент Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ им. М.К. Аммосова, katty1961@mail.ru; **ЛУЦКАН Иван Петрович** – к.м.н., гл. врач ЯРОКБ, доцент МИ СВФУ; **ПОСКАЧИНА Тамара Романовна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой МИ СВФУ.

2020 г. Это следующее поколение препаратов, подавляющих хориоидальную неоваскуляризацию, вариабельный домен моноклонального антитела. Его эффект основан на уникальных свойствах молекулы: низкая молекулярная масса и высокая молярная концентрация способствуют достижению выраженного по скорости и длительности терапевтического эффекта. В настоящее время препарат получил одобрение на использование более чем в 60 странах мира, в том числе и в России [6,11,15,16,19].

Цель исследования: анализ результатов лечения пациентов с нВМД препаратом бролуцизумаба в условиях реальной клинической практики в 2021 г.

Материал и методы исследования. В 2021 г. в стационаре ЯРОКБ выполнено 190 интравитреальных инъекций бролуцизумабом 129 пациентам в возрасте от 55 до 85 лет с диагнозом нВМД, из них 20% – не получавшие лечение ингибиторами ангиогенеза, 80% – получавшие другой ангиогенный препарат. В исследуемый период из 129 пациентов 17 получили три инъекции, 27 – две, 85 – по одной инъекции.

В группе пациентов, получивших три инъекции, 41% уже получали лечение другими ингибиторами ангиогенеза, интравитреальное введение бролуцизумаба проводилось в рекомендуемом режиме Treat&Extend – «лечить и увеличивать интервал» через 3-4 мес. [9,14].

Функциональный ответ на проводимое лечение оценивался по изменению максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ), анатомический ответ – по динамике патологической жидкости в сетчатке (ИРЖ и СРЖ) и отслойке пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС) [5,18].

Результаты лечения представляем на примере двух собственных клинических наблюдений.

Клинический пример №1. Пациент М., 72 года, обратился в клинику ЯРОКБ в феврале 2019 г. с жалобами на снижение зрения, появление тёмного «пятна» перед левым глазом.

Визит 1-й (23.02.2019 г.) OS: МКОЗ OS = 0,06 н/к (не корригируемая); ВГД OS – 29 мм рт. ст. по Маклакову.

На ОКТ левого глаза (рис. 1, А, а) определялись: СРЖ, интравитреальные включения, субретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ). В режиме ОКТ-ангиографии (рис. 1, А, б - в) – обширная петлевидная сосудистая сеть в форме «коралла» в наружной сетчатке.

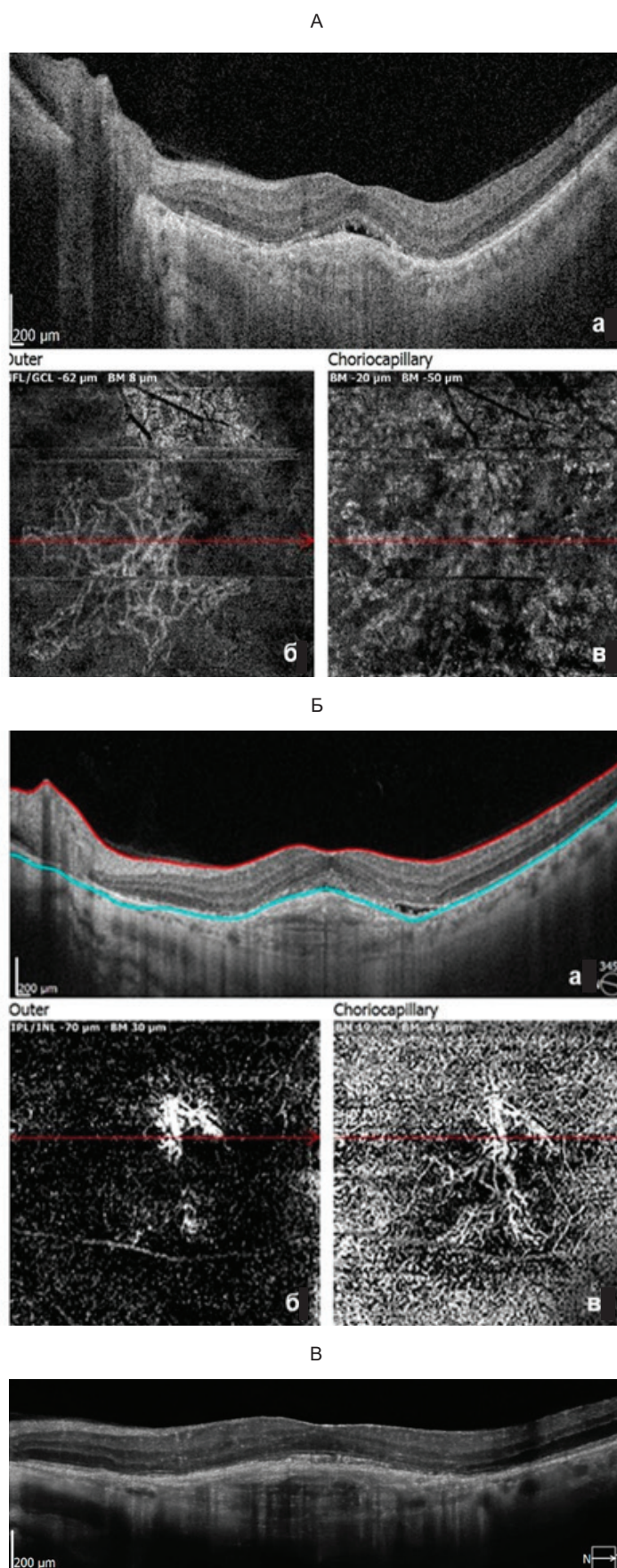


Рис. 1. Пациент М. А – 23.02.2019, Б – 24.07.2020. а – ОКТ макулярной области левого глаза, б – ОКТ на уровне наружной сетчатки, в – ОКТ на уровне хориокапилляров. В – ОКТ макулярной области левого глаза 14.11.2021

Astakhov YuS. Modes of administration of angiogenesis inhibitors in the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration/ Astakhov YuS, Nechiporenko PA. // *Ophthalmological vedomosti*. - 2019. - V. 12, No. 2. - P. 47-56.

2. Бобыкин Е.В. Лечение заболеваний макулы: взгляд в будущее (обзор литературы) / Бобыкин Е.В. // *Отражение*. - 2020. - Т. 10, № 1. - С. 61-72. URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?44251>

Bobykin EV. Treatment of macular diseases: a look into the future (literature review) / Bobykin EV. // *Reflection*. - 2020. - V.10, No.1. - P. 61-72.

3. Бобыкин Е.В. Режимы применения антиангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии (обзор литературы) // *Практич. медицина*. - 2018. - Т. 16, № 5. - С. 104-111. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezhimy-primeneniya-antiangiogennoy-terapii-dlya-lecheniya-zabolevaniy-makuly-v-ofthalmologii-obzor-literatury>

Bobykin EV. Modes of application of antiangiogenic therapy for the treatment of macular diseases in ophthalmology. Literature review/ Bobykin EV. // *Practical medicine*. - 2018. - V.16, No. 5. - P. 104-111.

4. Бобыкин Е.В. Удовлетворенность лечением пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией, получающих антиангиогенную терапию/ Бобыкин Е.В., Коротких С.А., Нерус И.А., Морозова О.В. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. - 2019. № 2 (76). С. 14-18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/udovletvorennost-lecheniem-patsientov-s-neovaskulyarnoy-vozrastnoy-makulyarnoy-degeneratsiey-poluchayuschih-antiangiogennuyu>

Bobykin EV. Satisfaction with the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration receiving antiangiogenic therapy/ Bobykin EV, Korotkih SA, Nerus IA, Morozova OV. // *Pacific Medical Journal*. - 2019; No. 2(76). - P. 14-18.

5. Будзинская М.В. Новые качественные методы оценки «жидкости» в сетчатке при возрастной макулярной дегенерации / Будзинская М.В., Плюхова А.А. // *Офтальмология*. - 2021. - Т.18, №2. - С. 222-227. URL: <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/1536h>

Budzinskaya MV. New qualitative methods for assessing the "fluid" in the retina in age-related macular degeneration / Budzinskaya MV, Plyukhova AA. // *Ophthalmology*. - 2021. - V. 18, N. 2. - P. 222-227. DOI:10.18008/1816-5095-2021-2-222-227

6. Будзинская М.В. Перспективы антиангиогенной терапии при заболеваниях сетчатки / Будзинская М.В., Плюхова А.А. // *Там же*. - Т. 18, № 3S. - С. 638-645. URL: <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/1634>

Budzinskaya MV. Prospects of antiangiogenic therapy in retinal diseases / Budzinskaya MV, Plyukhova AA. // *Ibid.* - V.18. N. 3S. - P. 638-645. DOI:10.18008/1816-5095-2021-3S-638-645

7. Гаврилова Н.А. Анализ результатов проведения клинических исследований при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации за 2005–2020 гг. Обзор литературы/ Гаврилова Н. А., Гаджиева Н. С., Тищенко О. Е., Зиновьева А. В. // *Там же*. - 2022. - Т.19, №1.

С. 22-32. URL: <https://www.ophtalmojournal.com/opht/article/view/1766/930>

Gavrilova NA. Analysis of the results of clinical studies in neovascular age-related macular degeneration for 2005-2020. Literature review / Gavrilova NA, Gadzhieva NS, Tishchenko OE, Zinovieva AV // *Ibid.* - 2022. - V. 19, N.1. - P. 22-32. DOI:10.18008/1816-5095-2022-1-22-32

8. Дурасов А.Б. Терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: обоснованные ожидания врача и пациента/ Дурасов А.Б. // *ПМЖ. Клинич. офтальмология*. - 2021. Т. 21, № 3. С. 169-174. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-neovaskulyarnoy-vozrastnoy-makulyarnoy-degeneratsii-vobosnovannye-ozhidaniya-vracha-i-patsienta>

Durasov AB. Therapy of neovascular age-related macular degeneration: reasonable expectations of a doctor and a patient / Durasov AB. // *Clinical ophthalmology*. - 2021. V. 21, N. 3. P. 169-174. DOI:10.32364/2311-7729-2021-21-3-169-174

9. Иошин И.Э. Подходы к назначению антиангиогенных препаратов при терапии пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией/ Иошин И.Э., Аноприева Т.А. // *Российский офтальмологич. журнал*. - 2019. - Т. 12, № 3. - С. 102-112. URL: <https://roj.igb.ru/jour/article/view/307>

Ioshin IE. Approaches to the appointment of antiangiogenic drugs in the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration/ Ioshin I.E, Anoprieva TA. // *Russian Ophthalmological Journal*. - 2019. - V. 12, N. 3. - P. 102-112. DOI:10.21516/2072-0076-2019-12-3-102-112

10. Королева И.А. Фармакотерапия ВМД: обзор новых тенденций / Королева И.А., Гветадзе А.А., Романова Т.Б. // *ПМЖ. Клинич. офтальмология*. - 2019. - Т. 19, № 2. - С. 105-109. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoterapiya-vmd-obzor-novyh-tendentsiy>

Koroleva IA. Pharmacotherapy of AMD: an overview of new trends / Koroleva IA, Gvetadze AA, Romanova TB. // *RMJ. Clinical ophthalmology*. - 2019; - V. 19, N. 2. - P. 105-109. DOI:10.32364/2311-7729-2019-19-2-105-109

11. Медведева Л.М. Некоторые аспекты патогенеза и лечения возрастной макулярной дегенерации/ Медведева Л.М. // *Вестник Витебского ГМУ*. - 2021. - Т. 20, № 5. - С. 7-14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-aspekty-patogeneza-i-lecheniya-vozrastnoy-makulyarnoy-degeneratsii-1>

Medvedeva LM. Some aspects of pathogenesis and treatment of age-related macular degeneration / Medvedeva LM. // *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. - 2021. - V. 20, N.5. - P. 7-14. DOI:10.22263/2312-4156.2021.5.7

12. Нероев В.В. Инвалидность по зрению в Российской Федерации/ Нероев В.В. - СПб.: «Белые ночи», 2017. organum-visus.com, eye-portal.ru, glaucoma-eye-portal.ru

Neroev VV. Visual disability in the Russian Federation/ Neroev VV. - SPb: 'Belye nochi' [White Nights]. 2017. organum-visus.com, eye-portal.ru, glaucoma-eye-portal.ru

13. Первый клинический опыт применения афлиберцепта в лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной де-

генерацией, резистентной к ранибизумабу/ Жайворонок Н.С., Егоров В.В., Смолякова Г.П. [и др.] // *Современные технологии в офтальмологии*. - 2018. - № 2. С. 144-147. URL: <https://khvmtk.ru/assets/files/conf2018/sbornik2018.pdf#page=144>

The first clinical experience of using aflibercept in the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration resistant to ranibizumab / Zhayvoronok N. S., Egorov V. V., Smolyakova G. P. [et al.]. // *Modern technologies in ophthalmology*. - 2018. - N. 2. - P. 144-147.

14. Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике/ Файзрахманов Р.Р. // *Российский офтальмологич. журнал*. - 2019. - Т. 12, № 2. - С. 97-105. URL: <https://roj.igb.ru/jour/article/view/279/236>

Fayzrakhmanov RR. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to real clinical practice/ Fayzrakhmanov RR. // *Russian Ophthalmological Journal*. - 2019. - V.12, N. 2. - P. 97-105. DOI:10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105

15. Профиль офтальмологической безопасности антиангиогенной терапии / Фурсова А.Ж., Забанова В.Е., Гамза Ю.А. [и др.] // *Вестник офтальмологии*. - 2021. - Т. 137, № 2. - С. 114-122.

Profile of ophthalmological safety of antiangiogenic therapy/ Fursova AZh, Zabanova VE, Gamza YuA [et al.]. // *Bulletin of Ophthalmology*. - 2021. - V. 137, N. 2. - P. 114-122. DOI: 10.17116/oftalma2021137021114

16. Dugel P.U., Koh A., Ogura Y. [et al.] HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmology*. - 2020. Vol.127, N.1. URL: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(18\)33018-5/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(18)33018-5/fulltext)

17. Garca-Quintanilla L., Luaces-Rodriguez A., Gil-Martinez M. [et al.] Pharmacokinetics of Intravitreal Anti-VEGF Drugs in Age-Related Macular Degeneration // *Pharmaceutics*. - 2019. Vol. 11, N. 8. P. 365. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723750/>

18. Schmidt-Erfurth U., Vogl W.D., Jampol L.M., Bogunović H. Application of Automated Quantification of Fluid Volumes to Anti-VEGF Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmology*. - 2020. Vol. 127, N. 9. - P. 1211-1219. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642020302682>

19. Tadayoni R., Sararols L., Weissgerber G. [et al.] Brolucizumab: A Newly Developed Anti-VEGF Molecule for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2021. Vol. 244. N. 2. P. 93-101. URL: <https://www.karger.com/Article/FullText/513048>

20. Wong W. L. et al. 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: e106-e116.