

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.1.025>
УДК 617.7-002: 617.735-002



Бобыкин Е.В. ✉, Морозова О.В., Крохалев В.Я., Варезкина Е.С.
Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Внутриглазное воспаление, связанное с интравитреальными инъекциями лекарственных средств: современное состояние проблемы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Бобыкин Е.В.; сбор материала, обработка – Морозова О.В., Крохалев В.Я., Варезкина Е.С.

Подана: 14.02.2024

Принята: 29.02.2024

Контакты: oculist.ev@gmail.com

Резюме

Интравитреальные инъекции лекарственных средств являются широко распространенной офтальмологической процедурой и основным способом доставки лекарств для лечения многих заболеваний глаз. Несмотря на в целом благоприятный профиль безопасности, интравитреальные инъекции могут сопровождаться разнообразными нежелательными явлениями, связанными как с лекарственным препаратом, так и со способом доставки или с особенностями пациента. Среди них особое место занимают воспалительные осложнения, которые могут угрожать необратимым снижением зрительных функций и даже потерей глаза. В данном обзоре представлены современные данные о распространенности, подходах к профилактике, диагностике и лечению как хорошо изученного инфекционного эндофтальмита, так и менее известных форм ассоциированного с интравитреальными инъекциями внутриглазного воспаления (включая брелуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит и лекарственный увеит). Помимо клинических аспектов в статье обсуждаются перспективы офтальмофармакологии в контексте понятия о потенциальной иммуногенности лекарственных препаратов.

Ключевые слова: интравитреальная инъекция, нежелательное явление, внутриглазное воспаление, эндофтальмит, брелуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит, лекарственный увеит, иммуногенность, антилекарственные антитела

Evgeny V. Bobykin ✉, Olga V. Morozova, Vadim Ya. Krokhalev, Eseniia S. Varezhkina
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Intraocular Inflammation Associated with Intravitreal Drug Injections: Current State of the Problem

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, processing, writing the text – Evgeny V. Bobykin; collection of material, processing – Olga V. Morozova, Vadim Ya. Krokhalev, Eseniia S. Varezhkina.

Submitted: 14.02.2024

Accepted: 29.02.2024

Contacts: oculist.ev@gmail.com

Abstract

Intravitreal drug injections are a common ophthalmic procedure and the primary method of drug delivery for the treatment of many eye diseases. Despite their generally favorable safety profile, intravitreal injections may be associated with a variety of adverse events, which may be related to the drug, the delivery method, or patient characteristics. Among them, a special attention is on an inflammatory complication, which can threaten an irreversible decrease in visual functions and even loss of the eye. This review presents current data on the prevalence, approaches to prevention, diagnosis and treatment of both the well-studied infectious endophthalmitis and lesser-known forms of intravitreal injection-associated intraocular inflammation (including brolocizumab-associated retinovasculitis and drug-induced uveitis). In addition to clinical aspects, the article discusses the prospects of ophthalmopharmacotherapy in the context of the drug's potential immunogenicity concept.

Keywords: intravitreal injection, adverse event, intraocular inflammation, endophthalmitis, brolocizumab-associated retinovasculitis, drug-induced uveitis, immunogenicity, anti-drug antibodies

Интравитреальные инъекции (ИВИ) газов и лекарственных средств применяются в клинической офтальмологической практике с 1911 года, однако получили действительно широкое распространение в последние два десятилетия [1, 2]. В настоящее время ИВИ опережают хирургию катаракты в качестве наиболее часто выполняемой офтальмологической процедуры: в 2020 году во всем мире было выполнено почти 23 миллиона ИВИ [3].

ИВИ применяются для лечения (реже профилактики) многих патологических состояний: хориоидальной неоваскуляризации на фоне различных заболеваний (в первую очередь – возрастной макулярной дегенерации, ВМД), проявлений офтальмодиабета (диабетического макулярного отека, непролиферативной и пролиферативной ретинопатии), окклюзии ретинальных вен, «географической» хориоретинальной атрофии при ВМД, внутриглазных инфекций и воспалений (включая эндофтальмиты, увеиты, кистовидный макулярный отек), ретинопатии недоношенных, первичной витреоретинальной лимфомы и некоторых других [3, 4]. Перечень вводимых интравитреально лекарственных средств по состоянию на конец 2023 года



включал средства, препятствующие новообразованию сосудов / анти-VEGF-агенты (бевацизумаб, ранибизумаб и его биоаналоги, афлиберцепт, конберцепт, бролуцизумаб, фарицимаб), ингибиторы системы комплемента (пегцетакоплан, авакцинаптад пегол), кортикостероиды (триамцинолона ацетонид, дексаметазон, флуоцинолона ацетонид), антибактериальные (клиндамицин, фоскарнет, ванкомицин, цефтазидим, амикацин), противовирусные (ганцикловир, фомивирсен) и противогрибковые (амфотерицин Б, вориконазол) препараты, иммунодепрессанты (метотрексат), а также ферментные препараты (проурокиназа, алтеплаза, окриплазмин). При этом важно учитывать, что многие из перечисленных средств применяются в офтальмологической практике вне зарегистрированных показаний (англ. «off-label», от off – за пределами, label – этикетка, инструкция; использование лекарственных средств по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению), а перечень одобренных лекарственных средств, показаний для их применения, а также дозировок существенно различается в разных странах [4–7].

Основным преимуществом интравитреальной доставки лекарств является немедленный и усиленный терапевтический эффект в точке приложения (внутриглазных тканях), что в большинстве случаев позволяет добиваться лучших результатов, нежели отсутствие лечения или его альтернативные варианты (хирургическое или лазерные вмешательства, использование других способов доставки медикаментов) [4, 8]. К достоинствам метода также следует отнести относительную техническую простоту его выполнения. Установлено, что ИВИ превосходят по своей эффективности менее инвазивные способы доставки лекарств (местный/топический, субконъюнктивальный, трансклеральный), а использование других путей введения (супрахориоидального и субретинального) сопряжено с определенными техническими сложностями.

Интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов позволило достичь революционных результатов лечения нескольких социальных заболеваний, среди которых неоваскулярная ВМД, диабетические и сосудистые поражения сетчатки. Однако поскольку для достижения оптимальной эффективности большинству пациентов требуются частые повторные ИВИ, то многие исследования были сосредоточены на разработке методов доставки лекарств, позволяющих увеличить интервалы лечения (повышение дозы и увеличение молекулярной массы лекарств, использование интравитреальных имплантатов и наночастиц, гидрогелей, комбинированных систем и портовых систем доставки). Некоторые из них нашли ограниченное применение в практике, а другие находятся на стадии доклинических и клинических исследований [9]. Таким образом, несмотря на определенные достижения в области офтальмологической фармакологии и предпринимаемые усилия по расширению эффективности лекарств во внутриглазном пространстве, ИВИ остаются основным способом внутриглазной доставки лекарственных препаратов.

С другой стороны, лечение глазных заболеваний с помощью ИВИ лекарственных препаратов сопряжено с риском развития различных нежелательных явлений (НЯ). Под НЯ следует понимать любое медицинское событие, возникшее у пациента или субъекта клинического исследования, которое может и не иметь причинно-следственной связи с применением исследуемого препарата (например, отклонение лабораторного показателя от нормы). Когда есть основания связать НЯ с приемом

лекарственного средства (ЛС), его расценивают как нежелательную лекарственную реакцию. Нежелательная реакция (НР) – это все негативные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного препарата. Иными словами, НР обязательно содержит причинно-следственную связь между приемом ЛС и возникновением НЯ. К серьезным нежелательным явлениям (СНЯ) относят неблагоприятные события, которые вне зависимости от дозы лекарственного препарата приводят к таким последствиям, как: смерть субъекта исследования или угроза для его жизни; госпитализация или ее продление; у субъекта исследования наблюдаются стойкая или значительная нетрудоспособность, инвалидность, врожденные дефекты или аномалии; появление новообразований; НЯ, являющиеся следствием передозировки [10].

Перечень ассоциированных с ИВИ рисков для пациентов включает в первую очередь местные осложнения/НЯ (а также потенциально связанные с ними необходимость хирургического вмешательства, риски потери зрения и глаза), среди которых часто встречающиеся симптомы раздражения глазной поверхности (боль, ощущение инородного тела, слезотечение, обусловленные сухостью глаза, эрозией роговицы или инфекцией) и субконъюнктивальные геморрагии, а также более редкие внутриглазные кровоизлияния (частота 0,02–4,5%), разрыв и/или отслойка сетчатки (0–0,7%), травматическая катаракта (0–0,8%), инфекционные (0,01–0,6%) и воспалительные НЯ (0,02–4,4%), повышение внутриглазного давления с повреждением зрительного нерва (в основном при ИВИ кортикостероидов – до 30–60%, но может возникнуть и после многочисленных инъекций анти-VEGF-агентов). Связь системных осложнений (нарушений мозгового и коронарного кровообращения) с антиангиогенной терапией остается спорной. Следует учитывать возможные побочные эффекты, связанные с использованием препаратов (бевацизумаба, триамцинолона и других) не по назначению. Кроме того, пациенты должны иметь представление о необходимости повторных (зачастую многочисленных) ИВИ в будущем [4, 11]. При этом важно понимать, что в целом ИВИ лекарственных средств имеют благоприятный профиль безопасности и выгодное соотношение «риск – польза», чем и обусловлено их широкое повсеместное применение. А вероятность развития и тяжесть НЯ неодинакова для разных препаратов и зависит от многих факторов.

Точно оценить частоту развития НЯ после ИВИ представляется затруднительным, особенно в реальной клинической практике. Так, в рандомизированных клинических исследованиях, когда в рамках протоколов проводится строгий учет любых НЯ (подавляющее большинство из которых являются легкими и не требуют лечения), частота осложнений, наблюдаемых исследователями, может достигать 74–92% [12, 13]. В то же время в реальной клинической практике картина существенно отличается. Например, в работе Ramos M.S. с соавт. приводится анализ НЯ после ИВИ в клинике Кливленда (США) по обращениям пациентов (5318 пациентов, 44 734 ИВИ за период с 2012 по 2016 год). Инъекции анти-VEGF-препаратов применялись значительно чаще (примерно в 95% случаев, в т. ч. бевацизумаб – 54%, афлиберцепт – 28%, ранибизумаб – 12%), чем ИВИ кортикостероидов (триамцинолона ацетонида, а также имплантатов дексаметазона и флуоцинолона ацетонида). Осложнения были зафиксированы в 1,9% от всех ИВИ (841 обращение, 1031 НЯ) у 685 (12,9%) пациентов. Наиболее частыми незначительными осложнениями, т. е. НЯ, не потребовавшими вмешательства ($n=612$; 1,4% от числа ИВИ), были раздражение глазной поверхности ($n=312$)

и субконъюнктивальное кровоизлияние ($n=284$). Наиболее частыми серьезными осложнениями ($n=157$; 0,4% от числа ИВИ), потребовавшими лечебного вмешательства, были эрозия роговицы ($n=46$) и ирит ($n=31$). При этом в большинстве случаев (66%) НЯ удалось «адекватно устранить только с помощью телефона или электронного сообщения» (т. е. без осмотра пациента). Авторы установили, что ни один параметр протокола ИВИ (тип анестезии, особенности подготовки или препараты, применяемые после процедуры) не повышал риск НЯ. При этом вероятность появления легких НЯ была выше у женщин, снижалась у пациентов, получивших ранее большее число ИВИ, а также была неодинаковой у разных специалистов, выполнявших процедуру. Риск развития серьезных НЯ не зависел от пола пациента и специалиста, выполнявшего ИВИ, а снижался по мере увеличения возраста пациента и при увеличении количества ИВИ в анамнезе [14].

В более современной работе Miller A. с соавт. оценивали частоту обращений пациентов за неотложной помощью в течение семи дней после ИВИ (клиника в Кливленде, США; 73 286 инъекций за период с 2018 по 2020 год). В 441 случае (0,60%) пациенты обращались за неотложной помощью (в среднем через $3,96 \pm 2,14$ дня после ИВИ), наиболее частыми причинами которых стали: нечеткость зрения – 164 случая (37,2% от urgentных обращений), «вспышки», мушки или задняя отслойка стекловидного тела (ЗООТ) – 55 (12,5%), эрозии роговицы – 43 (9,8%), боль – 42 (9,5%), субконъюнктивальные кровоизлияния – 33 (7,5%), сухость роговицы или ощущение инородного тела – 30 (6,6%), эндофтальмит – 20 (4,5%), кровоизлияния в стекловидное тело – 18 (4,1%), ирит/увеит – 11 (2,5%). Пациенты получали афлиберцепт, ранибизумаб, бевацизумаб, интравитреальный имплантат дексаметазона, триамцинолона ацетонид, бролуцизумаб, а также интравитреальные имплантаты флуоцинолона ацетонида 0,19 мг и 0,18 мг. Авторы отметили, что использование бевацизумаба коррелировало с увеличением доли пациентов, обращавшихся за неотложной помощью вскоре после ИВИ [15].

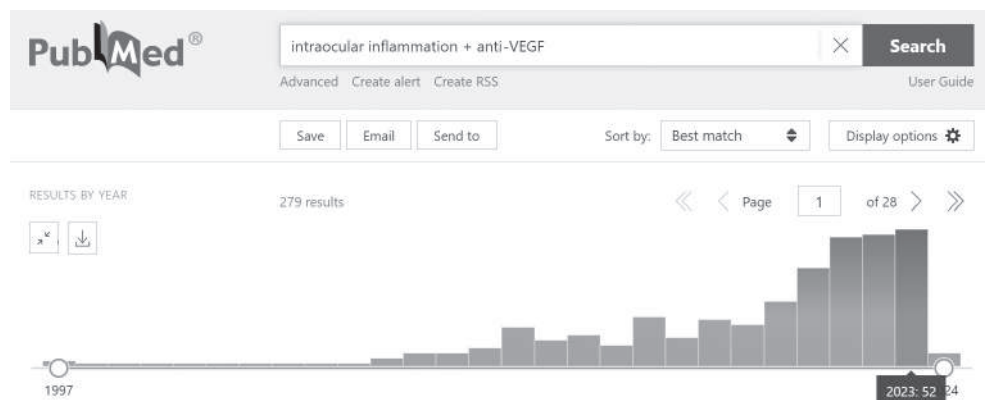


Рис. 1. Число публикаций в базе данных PubMed по запросу «intraocular inflammation + anti-VEGF» [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=intraocular+inflammation+%2B+anti-VEGF&timeline=expanded>] по состоянию на 08.01.2024

Fig. 1. The number of publications in the PubMed database for the query "intraocular inflammation + anti-VEGF" [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=intraocular+inflammation+%2B+anti-VEGF&timeline=expanded>] as of January 08, 2024

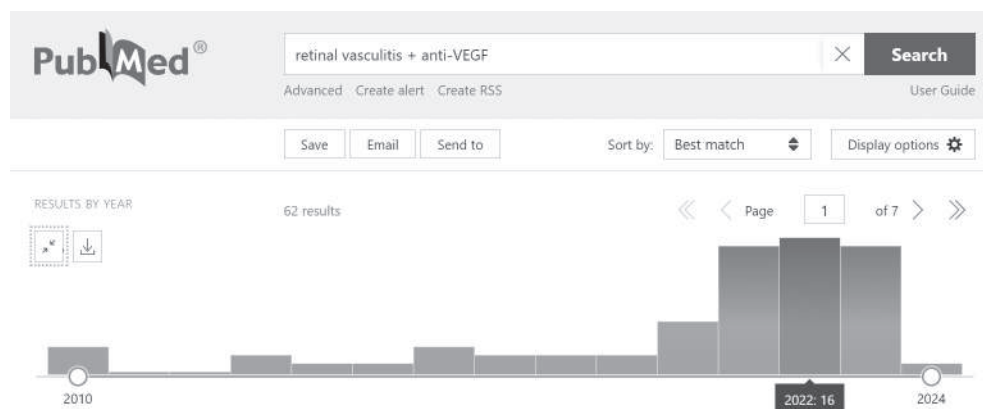


Рис. 2. Число публикаций в базе данных PubMed по запросу «retinal vasculitis + anti-VEGF» [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=retinal%20vasculitis%20%20%20anti-VEGF&timeline=expanded>] по состоянию на 08.01.2024

Fig. 2. The number of publications in the PubMed database for the query "retinal vasculitis + anti-VEGF" [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=retinal%20vasculitis%20%20%20anti-VEGF&timeline=expanded>] as of January 08, 2024

Основным недостатком представленных масштабных исследований [14, 15] является то, что в них представлен временной отрезок до 2020 года и мало данных о недавно появившихся ЛС. При этом именно с 2020 года в специальной литературе происходит резкий подъем интереса к проблеме внутриглазного воспаления (ВГВ) и, в частности, ретиноваскулитов, ассоциированных с применением анти-VEGF-препаратов, наиболее часто применяющихся для интравитреального введения (рис. 1, 2).

В настоящее время воспалительные (в т. ч. инфекционные) осложнения занимают особое место среди НЯ, связанных с выполнением ИВИ лекарственных препаратов, поскольку, с одной стороны, встречаются относительно часто, а с другой – могут приводить к снижению зрения и даже к потере глаза (в случае тяжелой инфекции). К 2018 году сформировалось представление о двух формах воспаления, связанного с ИВИ, – инфекционном эндофтальмите и неинфекционном воспалении, имеющих сходные клинические проявления, но различающихся тяжестью течения, подходами к лечению и прогнозом (см. таблицу) [16].

Однако в последующие годы были выявлены новые патологические состояния, и в настоящее время исследователи выделяют несколько форм неинфекционного глазного воспаления, ассоциированного с ИВИ: неинфекционное/«стерильное» внутриглазное воспаление (СВГВ), внутриглазное воспаление, связанное с брелуцизумабом (брелуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит, БАРВ), а также лекарственный увеит [17]. Следует отметить отсутствие единой терминологии. Так, в некоторых работах к асептическому воспалению, ассоциированному с ИВИ лекарственных средств, применяют термин «стерильный эндофтальмит» [18, 19]. Однако чаще исследователи придерживаются концепции, что истинный эндофтальмит – это экзогенное (после операций, травм, кератитов или ИВИ) или, реже, эндогенное гнойное воспаление внутриглазных жидкостей и тканей, как правило, связанное с инфекционным

**Дифференциальная диагностика инфекционного эндофтальмита и неинфекционного воспаления, ассоциированных с ИВИ анти-VEGF-препаратов (по Schwartz S.G. с соавт., 2019) [16]
Distinguishing Infectious Endophthalmitis from Noninfectious Inflammation Following Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injection (Schwartz S.G.et al., 2019) [16]**

Характеристики	Инфекционный эндофтальмит	Неинфекционное воспаление
Сроки развития	Обычно 24–48 часов	Обычно несколько дней, но может сильно варьировать (в том числе развиваться в первые 24 часа)
Боль в глазу	Обычно легкая или умеренная (но может быть сильная)	Обычно отсутствует, может быть легкая
Острота зрения	Может быть резко снижена	Снижение от легкого до умеренного
Отек роговицы	Может быть умеренным или выраженным	Как правило, отсутствует или легкий
Передняя камера	Умеренная или выраженная клеточная реакция и флер	Легкая клеточная реакция и флер
Фибрин	Обычно присутствует	Обычно отсутствует
Гипопион	Выявляется часто	Обычно отсутствует
Стекловидное тело	Клеточная реакция от умеренной до тяжелой	Клеточная реакция от легкой до умеренной
Лечение	Посев стекловидного тела, интравитреальные антибиотики	Топические стероиды, возможны циклоплегики
Прогноз	Зависит от организма, обычно плохой	Обычно хороший

фактором (не всегда установленным), а для случаев, не связанных с доказанным или предполагаемым наличием инфекционного агента, применяют термин «внутриглазное воспаление» (англ. «intraocular inflammation», IOI).

Инфекционный эндофтальмит (ИЭ)

ИЭ клинически проявляется как выраженное воспаление (значительное снижение зрения, гипопион, гиперемия и боль в глазу). Лабораторное подтверждение диагноза (культивирование возбудителя с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам) повышает эффективность лечения, однако отрицательные результаты посевов встречаются относительно часто (примерно в 20% случаев после внутриглазной хирургии и до 50% после ИВИ). Дифференциальную диагностику следует проводить с: токсическим синдромом переднего отрезка глаза (англ. toxic anterior segment syndrome, TASS), реакцией на оставшиеся после хирургии катаракты фрагменты хрусталика, обострением ранее существовавшего увеита, невоспалительной клеточной инфильтрацией стекловидного тела различной этиологии (следы гемофтальма, опухолевые клетки при ретинобластоме и увеальной меланоме, депозиты триамцинолона ацетонида), вирусным ретинитом, а также псевдоэндофтальмитом вследствие ИВИ [17].

Постинъекционный ИЭ встречается с частотой от 0,01% до 0,3% случаев [20–23] и считается хорошо изученной патологией, для которой предложены способы профилактики [24, 25] и разработаны подходы к лечению [26–28]. Представляют интерес результаты недавнего исследования Israilevich R.N. с соавт., в котором анализировалась зависимость риска развития ИЭ от числа полученных пациентом ИВИ. Была проанализирована 652 421 ИВИ анти-VEGF-препаратов (бевацизумаб, афлиберцепт, ранибизумаб) в 43 393 глаза за период с 2011 по 2022 год, что привело к 231 случаю

«предполагаемого ИЭ» (0,035% на инъекцию, 1 из 2857), из которых 215 были включены в анализ (возбудитель был выявлен в 59 из них, 27,4%). Авторы установили, что «кумулятивный» (накопленный) риск эндофтальмита на одну процедуру возрастал с увеличением количества полученных ИВИ, но, по-видимому, повышался с большей скоростью во время более ранних инъекций и с меньшей скоростью при продолжении лечения: после одной инъекции – 0,0018% (1 из 55 556), после 11 инъекций – 0,013% (1 из 7692), после 35 инъекций – 0,025% (1 из 4000), после 66 инъекций – 0,031% (1 из 3226), после 126 ИВИ – 0,033% (1 из 3030), $p < 0,001$. Повышение рисков развития ИЭ на один глаз, получавший ИВИ, было аналогичным: с 0,028% (1 из 3571) до 0,20% (1 из 500) между инъекциями № 1–11 и далее с 0,46% (1 из 217) до 0,50% (1 из 200) между инъекциями № 67–126, $p < 0,001$ [29].

Комплекс профилактических мероприятий, позволяющий уменьшить вероятность развития ИЭ, а также отчасти и СВГВ, включает обработку рук медицинского персонала, использование стерильных перчаток, лицевых масок и халатов; обработку операционного поля 5%-ным раствором повидон-йода; применение стерильного векорасширителя и шприца с люэровским наконечником (или предзаполненного шприца с лекарственным препаратом) [24, 25]. Для применения в условиях системы здравоохранения Российской Федерации (РФ) разработан «Протокол выполнения интравитреального введения лекарственных препаратов», содержащий требования к специалистам и организациям, условия выполнения процедуры, а также алгоритм выполнения ИВИ и рекомендуемый перечень обследования пациентов при различных условиях ее выполнения, учитывающий существующую нормативно-правовую базу [25]. В частности, документ указывает на то, что процедура должна выполняться врачом-офтальмологом, имеющим опыт выполнения ИВИ или хирургических вмешательств, в условиях стерильной операционной лицензированного лечебно-профилактического учреждения, имеющего условия для проведения витреоретинальных вмешательств любой сложности по неотложным показаниям (или при наличии договора с другим офтальмологическим лечебным учреждением, имеющим такие условия). Необходимо использовать лекарственные препараты для интравитреального введения строго по показаниям и в дозировках, указанных в инструкциях по их медицинскому применению, а также неукоснительно соблюдать условия хранения лекарственного средства (в частности, температурный режим). Важно проинформировать пациента о рекомендациях по ведению послеоперационного периода (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению соответствующего лекарственного препарата) и необходимости неотложного обращения к офтальмологу при появлении симптомов возможных осложнений (информация выдается в печатном виде с указанием телефона для обращения в случае появления симптомов, позволяющих заподозрить развитие эндофтальмита, для проведения обследования и своевременного начала лечения). Для этого в системе здравоохранения РФ используется листовка (лифлет) «Интравитреальные инъекции (информация для пациентов)», содержащая краткие сведения о самой процедуре, о противопоказаниях и деталях подготовки к ней, обычных и требующих обращения за неотложной помощью симптомах неблагоприятного течения послеоперационного периода [30, 31]. В то же время отдельные аспекты профилактики ИЭ, например, сравнительная эффективность повидон-йода и хлоргексидина для прединъекционной подготовки, продолжают изучаться и остаются предметом дискуссии [32, 33].



Отдельно следует упомянуть об эндофтальмитах после ИВИ кортикостероидов пролонгированного действия, частота которых выше, а диагностика затруднена из-за того, что симптомы воспаления стерты, а последствия могут быть катастрофическими (в частности, из-за развития цитомегаловирусного ретинита на фоне местной иммуносупрессии) [11, 34, 35].

Лечение ИЭ, ассоциированного с ИВИ, подробно описано в литературе и включает: немедленную аспирационную пункцию стекловидного тела (предпочтительно) или влаги передней камеры с последующим бактериологическим исследованием аспирата с одновременным интравитреальным введением сочетания ванкомицина (1 мг в 0,1 мл) с цефтазидимом (2,25 мг в 0,1 мл) или амикацином (0,4 мг в 0,1 мл); медикаментозное лечение, включающее топическое применение антибиотиков, кортикостероидов и циклоплегических средств; повторные ИВИ антибиотиков (с учетом данных бактериологического исследования); витрэктомию через плоскую часть цилиарного тела в случае отрицательной динамики (при наличии технической возможности может быть выполнена незамедлительно в начале лечения) [17, 26–28, 36, 37].

«Стерильное» внутриглазное воспаление (СВГВ)

СВГВ проявляется острым и безболезненным снижением зрения (иногда весьма существенным), выраженным помутнением стекловидного тела на фоне легкой или умеренной реакции переднего отрезка глаза [19, 38]. Зарегистрированная частота СВГВ, связанного с анти-VEGF-терапией, неодинакова для разных препаратов и составляет 0,05–1,1% для бевацизумаба, 0,005–1,9% для ранибизумаба, 0,05–2,1% для афлиберцепта, до 4,4% для бролуцизумаба и 1,4–3,0% для фарицимаба [39, 40]. Таким образом, данный тип ВГВ встречается значительно чаще, чем ИЭ; при этом ввиду большей вариабельности тяжести процесса многие случаи могут не регистрироваться (есть данные, что частота субклинического воспаления передней камеры глаза может достигать 19% [41]). Регистрируется же, как правило, наиболее тяжелая форма СВГВ – стерильный увеит/эндофтальмит, который развивается через 1–7 суток после иницирующей ИВИ. Его частота оценивается как 0,09–1,1% при использовании анти-VEGF-препаратов и 0,2–6,73% после ИВИ триамцинолона, а также описаны отдельные случаи после интравитреального применения ритуксимаба [19].

По современным представлениям, СВГВ является многомерной и идиосинкратической реакцией с неодинаковой этиологией в различных случаях, что объясняет, почему оно может возникать как спорадически, так и кластерами, а также редко повторяется у пациентов, получающих в дальнейшем тот же препарат повторно. Основные факторы, играющие роль в развитии СВГВ, подразделяют на три группы: связанные с пациентом (наличие антител к вводимому препарату; нарушение целостности гематоретинального барьера, возможное при неоваскулярной ВМД и диабетической ретинопатии; различные аутоиммунные заболевания и увеиты в анамнезе), связанные с лекарственным препаратом (особенности строения молекулы, например, наличие Fc-фрагмента антитела; присутствие примесей, бактериальных эндотоксинов или чужеродных для человека белков; особенности производства лекарственных средств) и связанные со способом доставки (формирование агрегатов белка с силиконовой смазкой шприцев, встряхивание шприца перед ИВИ, нарушение условий хранения препарата) [38, 39]. Вероятно, некоторые аспекты выполнения ИВВЛП изучены недостаточно, а проблема СВГВ требует дальнейшего пристального изучения.

Профилактика СВГВ в целом соответствует профилактике ИЭ, а лечение, как правило, ограничивается применением топических или периокулярных кортикостероидов (иногда можно ограничиться наблюдением), в редких случаях возникает необходимость в применении системных кортикостероидов или в выполнении витрэктомии [28, 36, 39].

Бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит

БАРВ – васкулит сетчатки с отсроченным началом, ранее не встречавшийся при использовании других препаратов, разрешенных для интравитреального введения. Бролуцизумаб был одобрен для применения в офтальмологии в октябре 2019 г., а в 2020 г. стали поступать постмаркетинговые сообщения о случаях ретиноваскулита и окклюзии сосудов сетчатки, связанных с ВГВ после ИВИ препарата [42–45]. Позже при ретроспективном независимом анализе данных фазы 3 регистрационных исследований HAWK/HARRIER были определены частота воспаления и сопутствующего васкулита сетчатки (3,3%) и частота окклюзии ретинальных сосудов (2,1%). Среди пациентов, у которых развился БАРВ, примерно в 22% случаев наблюдалась по меньшей мере умеренная (>15 букв ETDRS, что соответствует по трем или более строкам таблицы Снеллена) потеря зрения. В этом ретроспективном обзоре было обнаружено, что БАРВ может возникать в течение 12–18 месяцев от начала применения бролуцизумаба, хотя большинство случаев (≈75%) зафиксированы в течение первых 6 месяцев терапии [46]. Позже были определены факторы риска развития БАРВ: женский пол, некоторые сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение сердечного ритма, системные аутоиммунные заболевания), а также внутриглазное воспаление в анамнезе. Следует подчеркнуть, что при использовании бролуцизумаба могут развиваться не только БАРВ, но и случаи СВГВ, аналогичные таковому при использовании других анти-VEGF-препаратов (включая схожие симптомы, результаты обследования, лечение и исходы), однако встречающиеся несколько чаще (>4%, а по некоторым данным – до 16–17%) и имеющие более отсроченную манифестацию (в среднем 24 дня после ИВИ) [46–48].

В дальнейшем было проведено большое количество исследований, направленных на изучение клинических аспектов БАРВ, разработку профилактических и лечебных мероприятий, а также попыток изучить природу данного НЯ. Точные данные о распространенности БАРВ на сегодняшний день отсутствуют. Пострегистрационные данные, представленные компанией Novartis (интернет-ресурс «brolucizumab.info»), демонстрируют, что по состоянию на 25.11.2022 (последнее обновление данных) частота развития воспалительных нежелательных явлений составляла 13,8 случая (в т. ч. ретинальный васкулит – 5,6, окклюзия ретинальных сосудов – 3,0, сочетание васкулита и окклюзии – 5,0), а распространенность «потери зрения» (включая сообщения врачей о слепоте, односторонней слепоте, преходящей слепоте или потере центрального зрения) – 3,83 случая на 10 000 инъекций бролуцизумаба по поводу НВМД. Также представлен перечень, включающий 41 страну, из которых поступали сообщения о БАРВ [49]. При этом существует мнение, что эти данные могут занижать истинный уровень НЯ, поскольку базируются на добровольных отчетах [47]. В любом случае не вызывает сомнений тот факт, что частота ВГВ при применении бролуцизумаба выше, чем для других анти-VEGF-препаратов. Проявления БАРВ варьируют от периферического васкулита до окклюзии крупных артерий сетчатки вокруг зрительного



нерва или макулы с тяжелой потерей зрения [43]. При этом известно, что в некоторых случаях развитию БАРВ предшествовали эпизоды легкого СВГВ, выявлявшиеся у пациентов за несколько недель до окклюзии сосудов сетчатки [50].

В недавно опубликованном метаанализе функциональных исходов воспалительных НЯ, ассоциированных с применением бролуцизумаба, Garweg J.G. с соавт. отметили, что неблагоприятные исходы БАРВ отрицательно повлияли на использование бролуцизумаба в рутинной клинической практике. На основании анализа результатов лечения 41 пациента (46 глаз) в возрасте $75,9 \pm 8,5$ года, из которых 58,5% составили женщины, было установлено, что воспаление возникало через $41,7 \pm 37,5$ (медиана 37,0) дня после начала лечения, включавшего $2,0 \pm 1,3$ (от 1 до 6) ИВИ бролуцизумаба, и сопровождалось снижением остроты зрения на $-14,6 \pm 21,0$ (медиана $-6,5$) букв ETDRS. Среднее время от появления признаков ВГВ до начала любого противовоспалительного лечения составило $3,3 \pm 6,2$ дня, при этом 63% пациентов получали системные кортикостероиды в качестве стандартного лечения. Авторы отметили, что функциональные результаты заметно улучшились по мере увеличения опыта лечения БАРВ (в хронологически первой и последней трети глаз динамика остроты зрения составила $-25,3 \pm 27,1$ и $-2,6 \pm 7,3$ буквы ETDRS относительно исходной соответственно; $p=0,006$). При этом, учитывая тенденцию к снижению зарегистрированных тяжелых функциональных исходов, авторы сочли «... оправданным использование бролуцизумаба с точки зрения пользы и риска в случаях с недостаточным ответом на другие доступные и одобренные анти-VEGF-лекарства до получения систематических доказательств или разработки сравнительно эффективных и долговечных новых методов лечения» [51]. Фактически это подтверждает ранее сформировавшееся отношение к бролуцизумабу как к своего рода анти-VEGF-препарату второй линии. Например, в соответствии с протоколом «A BRAVE SAVE», предложенным международной группой экспертов, возможность применения бролуцизумаба следует рассматривать у пациентов, резистентных к другим видам лечения и настроенных на новую терапию, при этом не следует рекомендовать препарат лицам с системными аутоиммунными заболеваниями, а также необходимо исключить его билатеральные инъекции. Причем такой подход предполагает наличие возможности выполнения у пациентов с любым ВГВ наряду с оптической когерентной томографией широкопольной флуоресцентной ангиографии, а также ангиографии с индоцианином зеленым для оценки ишемии хориоидеи с целью исключения васкулита/окклюзии ретинальных сосудов [52].

Наряду с клиническими продолжают активно изучаться и патогенетические аспекты развития БАРВ. В частности, установлено, что антилекарственные антитела (АЛА) к препарату (бролуцизумаб-специфичные В-клетки) обнаруживались среди людей, ранее не принимавших бролуцизумаб («наивных»), что предполагает предварительное воздействие на иммунную систему белков со структурным сходством. Экспериментально доказано, что у АЛА-положительных пациентов, как «наивных», так и получавших бролуцизумаб, развился высокоаффинный иммунный ответ с переклещиванием классов, при этом АЛА распознавали несколько линейных эпитопов (белковых последовательностей, являющихся частью макромолекулы антигена, которые распознаются иммунной системой). При этом только у пациентов с ретиноваскулитом/окклюзией сосудов сетчатки наблюдался значимый Т-клеточный ответ при повторном приеме бролуцизумаба. Таким образом, иммуногенность (наличие АЛА),

по-видимому, является предпосылкой для развития БАРВ. Однако, поскольку только у 2,1% пациентов с АЛА развивается ретиноваскулит/окклюзия сосудов сетчатки, существуют некие дополнительные факторы, которые пока не установлены [53]. Kearns J.D. с соавт. изучали образование иммунных комплексов, индуцированное АЛА к бролуцизумабу, с помощью сложной методики, объединяющий физико-химические характеристики, структурное моделирование, анализ последовательностей, иммунологические анализы и количественную системную фармакологическую модель, которая имитирует физиологические условия внутри глаза. Такой подход показал, что повышенному иммуногенному потенциалу бролуцизумаба способствуют многочисленные факторы, а также позволил выявить способность иммунных комплексов запускать клеточные реакции, такие как усиление презентации антигена, агрегация тромбоцитов, активация эндотелиальных клеток и высвобождение цитокинов [54]. Hashimoto Y. с соавт. установили, что развитие БАРВ у пациентов с нВМД ассоциировано с сочетанием повышенных концентраций нескольких цитокинов водянистой влаги (Р-селектина, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1 альфа) и матриксной металлопротеиназы 9 в сыворотке крови, а также с низким содержанием Т-хелперов-2 (Th2) в плазме крови [55]. Данные этих и некоторых других исследований очень важны, поскольку расширяют наши представления о механизмах развития БАРВ, однако едва ли могут быть применимы в повседневной клинической практике. В частности, они не дают четких рекомендаций по отбору пациентов, который представляется единственным возможным способом действенной профилактики развития БАРВ.

Разработанные схемы лечения БАРВ, включающие периокулярное, интравитреальное и системное применение кортикостероидов, которое при необходимости дополняется витрэктомией [28, 36], позволили существенно улучшить функциональные исходы этого грозного НЯ [51, 56]. При этом, по мнению ряда экспертов, применение бролуцизумаба требует дополнительных возможностей лечебного учреждения (включая диагностическое оборудование, наличие круглосуточного стационара, условия для проведения витреоретинальной хирургии), а также связано с необходимостью более строгого наблюдения за пациентами по сравнению с тем, которое проводится обычно при анти-VEGF-терапии другими препаратами [43, 46]. Кроме того, важно учитывать, что возобновление терапии альтернативным анти-VEGF-агентом после купирования БАРВ может привести к рецидиву васкулита и ухудшению зрения [57].

Лекарственный увеит (ЛУ)

ЛУ рассматривается как редкая причина псевдоэндофтальмита. Внутриглазные воспалительные реакции в виде увеита могут быть индуцированы применением различных ЛС, как применяемых для местного лечения офтальмологических заболеваний, так и системных. Местные гипотензивные средства, в частности альфа-2-адреномиметики и аналоги простагландинов, могут быть причиной легкого увеита. К системным препаратам, которые могут вызывать увеит, относятся: цидофовир, фторхинолоны, рифабутин, бисфосфонаты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, препараты, используемые для лечения метастатической меланомы (ингибиторы протеинкиназы и ингибиторы иммунных контрольных точек), сульфаниламиды, препараты сульфонилмочевины, диуретики, многие вакцины (против туберкулеза,



гепатита В, гриппа, вируса папилломы человека, ветряной оспы и вирусов SARS-CoV-2), а также подофиллин, капсаицин, бетаксолол, пероральные контрацептивы, диэтилкарбамазин, кортикостероиды, хинидин, топирамат, а также туберкулин. Увеит, вызванный этими препаратами, обычно проходит спонтанно после прекращения применения фармакологического препарата и назначения топических кортикостероидов [17, 58]. В то же время в работе Emmett T. с соавт. приводится перечень лекарственных средств, способных вызывать редкий, угрожающий зрению окклюзионный васкулит сетчатки после преднамеренного или непреднамеренного внутриглазного введения, включающий наряду с бролуцизумабом амикацин, гентамицин, ванкомицин, митомицин-С, цефуроксим и ритуксимаб [3]. Внутрикамерное введение ванкомицина для профилактики эндофтальмита после факэмульсификации ассоциировано с геморрагическим окклюзионным васкулитом сетчатки (Hemorrhagic occlusive retinal vasculitis, HORV), который имеет черты, сходные с БАРВ. Предполагают, что оба состояния являются иммуноопосредованными, а не связаны с токсическим эффектом препаратов, хотя прямых доказательств, подтверждающих иммунный механизм, еще не предоставлено. В целом васкулиты сетчатки, вызванные лекарственными препаратами, чаще носят окклюзионный характер и имеют значительно худший прогноз по сравнению с ретиноваскулитами, возникающими на фоне эндогенного увеита [3]. Также в 2023 году появились сообщения о случаях панuveитов и ретиноваскулитов (в том числе окклюзионных) на фоне применения пегцетакопла и фарицимаба [59], что, в частности, стало одной из причин, по которой Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency) не зарегистрировало пегцетакоплан для применения в Европе [60]. При этом в настоящее время нет окончательного понимания того, как соотносятся между собой различные формы неинфекционного ВГВ, вызванного различными ЛС.

Можно констатировать, что в настоящее время приобрело актуальность понятие «потенциальной иммуногенности» современных биологических препаратов, применяемых в офтальмологии. Известно, что иммунная система человека обладает способностью распознавать чужеродные белки и реагировать на них. Биологические лекарственные средства обычно не вызывают или вызывают лишь ограниченный иммунный ответ (например, временное появление антител). Побочные реакции иммунного характера (например, инфузионные реакции или реакции в месте инъекции) обычно не являются тяжелыми. Однако в редких случаях иммунная реакция на биологический препарат может быть серьезной и даже опасной для жизни. Кроме того, антитела, направленные против биологического лекарства (АЛА), могут нейтрализовать активность лекарства и снизить его эффективность. Таким образом, потенциальную иммуногенность целесообразно оценивать для всех биологических препаратов [61].

В работе Sharma A. с соавт. обсуждается будущее интравитреальной терапии ретиальной патологии с позиций иммуногенности биологических препаратов, которая изменила представление о ВГВ, в связи с появлением окклюзионных васкулитов, приводящих к снижению зрения. Авторы констатируют, что широко используемые препараты (бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт) имеют приемлемый низкий уровень ВГВ, а более новые средства имеют повышенные уровни ВГВ (бролуцизумаб и абиципар пегол, не получивший одобрения для применения в офтальмологии из-за проблем с безопасностью [62]) или изучены недостаточно хорошо (фарицимаб).

В перспективе риск развития воспалительных НЯ будет заслуживать пристального внимания при разработке новых биологических препаратов для лечения заболеваний сетчатки. При этом идеальным способом обнаружить сигналы и изучить механизмы иммуногенности является анализ внутриглазных жидкостей (водянистой влаги и стекловидного тела), применение которого является непрактичным и неэтичным в исследованиях на людях [63].

Потенциальная иммуногенность (наличие специфических АЛА) существенно отличается у разных препаратов и, по литературным данным, составляет: 1–8% для ранибизумаба (Луцентис) [64], 1–3% для афлиберцепта (Эйлеа) [65], 16–25% для бролуцизумаба (Визкью) [66], 8–10% для фарицимаба (Вабисмо) [67, 68]. При этом вопросы вызывает потенциальная иммуногенность не только оригинальных препаратов, но и их биоаналогов. Биоаналог (англ. biosimilar; биоаналогичный препарат, биоподобный препарат) – это своего рода вариант термина «дженерик» (в российском законодательстве – «воспроизведенное лекарственное средство», т. е. лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства [69]), применяемый для биотехнологических препаратов. В отличие от лекарств более распространенного низкомолекулярного типа (химических препаратов), биологические препараты обычно обладают высокой молекулярной сложностью, поэтому воспроизвести из живых организмов полностью идентичный аналог затруднительно. Биоаналоги являются официально одобренными версиями оригинальных «новаторских» продуктов и могут производиться после истечения срока действия патента на оригинальный продукт с обязательной ссылкой на него [70], но при этом могут быть весьма чувствительны к изменениям в производственных процессах [71]. В том числе нельзя исключить и неодинаковую иммуногенность биоаналогов как в сравнении с оригинальными молекулами, так и между собой. В офтальмологии в настоящее время используется ряд биоаналогов ранибизумаба – по состоянию на январь 2024 года в Европейском союзе зарегистрированы Buooviz, Ranivisio и Ximluci, в США – Buooviz и Cimerli, в Российской Федерации в 2023 году зарегистрирован Лаксолан [72]. Например, для биоаналога Buooviz (ранибизумаб-нуна, SB11; Samsung Bioepis) помимо определения эквивалентной эффективности и подтверждения биоподобия с оригинальной молекулой было проведено исследование безопасности, связанной с иммуногенностью, не выявившее различий между препаратами [73]. Однако этот факт не исключает возможность того, что другие биоаналоги ранибизумаба могут иметь иные свойства.

Безусловно, именно эффективность и безопасность лекарств являются основными факторами, определяющими их востребованность. В рамках традиционного опроса специалистов Preferences and Trends (PAT) Survey, проведенного Американским обществом ретинологов (ASRS) в 2023 году [74], респондентам были заданы следующие вопросы, ответы на которые наглядно демонстрируют предпочтения специалистов-офтальмологов.

На вопрос «При субоптимальном ответе на лечение неоваскулярной ВМД препаратом Авастин (бевацизумаб, не зарегистрирован для применения в офтальмологии) какой анти-VEGF агент Вы предпочтете для продолжения терапии?» ответили 1012 ретинологов:

- Луцентис (ранибизумаб) – 4,0% офтальмологов из США и 7,9% коллег из других стран;
- Эйлеа (афлиберцепт) – 75,9% и 80,5%;
- Беову (бролуцизумаб, в РФ зарегистрирован как Визкью) – 0,1% и 1,1%;
- Вабисмо (фарицимаб) – 17,7% и 9,4%;
- биоаналог – 1,7% и 0,0%;
- продолжу лечить Авастином (бевацизумаб) – 0,5% и 0,0%;
- другое – 0,0% и 1,1%.

А на вопрос «Назовите предпочтительный для Вас анти-VEGF препарат первой линии терапии ДМО (при отсутствии финансовых ограничений)» 1011 респондентов дали следующие ответы:

- Авастин (бевацизумаб) – 30,0% ретинологов из США и 12,1% специалистов из других стран;
- Луцентис (ранибизумаб) – 1,6% и 6,4%;
- Эйлеа (афлиберцепт) – 56,3% и 68,3%;
- Беову (бролуцизумаб, в РФ зарегистрирован как Визкью) – 0,0% и 0,0%;
- Вабисмо (фарицимаб) – 11,8% и 10,6%;
- биоаналог – 0,3% и 2,6%;
- другое – 0,0% и 0,0%.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ИВИ остаются основным способом доставки лекарств для лечения широкого спектра заболеваний глаз. Полученные в последние годы сигналы безопасности заставили переосмыслить перспективы развития интравитреальной терапии в контексте повышения внимания к профилю безопасности используемых ЛС. При этом важнейшую роль в снижении уровня НЯ, включая различные формы ВГВ, продолжают играть уровень теоретической подготовки и клинический опыт специалистов-офтальмологов, а современные руководящие принципы призваны способствовать повышению эффективности профилактики и лечения этих состояний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablosung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1911;79(3):442–450. doi: 10.1007/bf01977971.
2. Korotkikh S., Bobykin E., Ekgardt V., et al. Intravitreal injections in clinical practice: results of a survey of eye surgeons in the Ural federal district. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(1):27–36. doi: 10.17816/OV12127-36. (in Russian)
3. Cunningham E.T.Jr, Moorthy R.S., Witkin A.J., et al. Occlusive Retinal Vasculitis Following Intravitreal Drug Delivery. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2022;30(6):1501–1504. doi: 10.1080/09273948.2021.1882243.
4. *Intravitreal Injections*. EyeWiki, the Eye Encyclopedia. Available at: https://eyewiki.org/Intravitreal_Injections (accessed 14 February 2024).
5. *What is an intravitreal injection? Vitreous Retina Macula Consultants of New York*. Available at: <https://www.vrmny.com/procedures/intravitreal-injection/> (accessed 14 February 2024).
6. Korotkikh S., Bobykin E. *Anti-VEGF therapy regimens in ophthalmology: a practical guide with clinical examples*. Yekaterinburg: Ural State Medical University; 2020. (in Russian)
7. Bobykin E., Korotkikh S., Morozova O., et al. Intraocular inflammation after intravitreal injections. Part 1: «Who is guilty?». *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2022;17(4, supplement):8–13. (in Russian)
8. Meyer C.H., Krohne T.U., Charbel Issa P., et al. Routes for Drug Delivery to the Eye and Retina: Intravitreal Injections. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:63–70. doi: 10.1159/000431143.
9. Kim H.M., Woo S.J. Ocular Drug Delivery to the Retina: Current Innovations and Future Perspectives. *Pharmaceutics*. 2021;13(1):108. doi: 10.3390/pharmaceutics13010108.
10. ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2). *Good Clinical Practice Network*. Available at: <https://ichgcp.net/?ysclid=lrstp94282964309442> (accessed 14 February 2024).

11. Fleissig E., Loewenstein A. Complications of Intravitreal Injections. *Retinal Physician*. 2022;19:27–29. Available at: <https://retinalphysician.com/issues/2022/april/complications-of-intravitreal-injections/> (accessed 14 February 2024).
12. Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M., et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789e801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
13. Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119:2537e2548. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
14. Ramos M.S., Xu L.T., Singuri S., et al. Patient-Reported Complications after Intravitreal Injection and Their Predictive Factors. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(7):625–632. doi: 10.1016/j.oret.2020.09.024.
15. Miller A., Wilneff M.A., Yazji A., et al. Analysis of urgent follow up visits and complications after intravitreal injections: a retrospective cohort study. *Int J Retin Vitre*. 2022;8:8. doi: 10.1186/s40942-021-00358-w.
16. Schwartz S.G., Flynn H.W., Emerson G.G., et al. Distinguishing Between Infectious Endophthalmitis and Noninfectious Inflammation Following Intravitreal Anti-VEGF Injection. *Journal of VitreoRetinal Diseases*. 2019;3(1):42–44. doi: 10.1177/2474126418806832.
17. Flynn H.W., Batra N.R., Schwartz S.G., et al. *Endophthalmitis in Clinical Practice*. In *Clinical Practice*. Springer, Cham; 2023. doi: 10.1007/978-3-031-35184-6_1.
18. Astakhov Y., Belekova S., Litvinova E. Infectious and sterile endophthalmitis after intravitreal injections: differential diagnosis, prevention, treatment. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(1):62–69. doi: 10.17816/OV10162-69. (in Russian)
19. Sterile Endophthalmitis with Intravitreal Injections. *EyeWiki, the Eye Encyclopedia*. Available at: https://eyewiki.org/Sterile_Endophthalmitis_with_Intravitreal_Injections (accessed 14 February 2024).
20. Scott I.U., Flynn H.W. Jr. Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina*. 2007;27(1):10–12. doi: 10.1097/IAE.0b013e3180307271.
21. Diago T., McCannel C.A., Bakri S.J., et al. Infectious endophthalmitis after intravitreal injection of antiangiogenic agents. *Retina*. 2009;29(5):601–605. doi: 10.1097/IAE.0b013e31819d2591.
22. Li T., Sun J., Min J., et al. Safety of receiving anti-vascular endothelial growth factor intravitreal injection in office-based vs operating room settings: a meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(10):1080–1088. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.3096.
23. Jager R.D., Aiello L.P., Patel S.C., et al. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004;24(5):676–698. doi: 10.1097/00006982-200410000-00002.
24. Grzybowski A., Told R., Sacu S., et al. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239(4):181–193. doi: 10.1159/000486145.
25. Neroev V., Astakhov Yu., Korotkih S., et al. Protocol of intravitreal drug delivery. Consensus of the Expert Council of Retina and Optic Nerve Diseases of the All-Russian Public Organisation «Association of Ophthalmologists». *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(6):251–263. doi: 10.17116/oftalma2020136062251. (in Russian)
26. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. a randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(12):1479–1496.
27. Malyugin B., Shpak A., Morozova T. *Cataract surgery: clinical and pharmacological approaches*. Moscow: Ophthalmology; 2015. (in Russian)
28. Bobykin E., Korotkih S., Morozova O.V., et al. Intraocular inflammation after intravitreal injections. Part 2: «What to do?». *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2022;17(4, supplement):14–18. doi: 10.25881/20728255_2022_17_4_S1_14. (in Russian)
29. Israilevich R.N., Mansour H., Patel S.N., et al. Risk of Endophthalmitis Based on Cumulative Number of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Intravitreal Injections. *Ophthalmology*. Published online January 3, 2024. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.12.033.
30. Neroev V., Korotkih S., Bobykin E., et al. An Information leaflet for patients receiving treatment by intravitreal drug injections. Recommendations of the Expert Council on retinal and optic nerve diseases of the Association of Ophthalmologists, an All-Russian public organization. *Russian ophthalmological journal*. 2021;14(2 Supplement):7–19. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-supplement-7-19. (in Russian)
31. Neroev V., Zaytseva O., Bobykin E., et al. Results of clinical approbation of information leaflet for patients treated with intravitreal injections of drugs. *Russian ophthalmological journal*. 2021;14(2 Supplement):20–28. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-supplement-20-28. (in Russian)
32. Ton N.S., Goncharov V., Zapata I., et al. Endophthalmitis after Anti-VEGF Intravitreal Injections with Aqueous Chlorhexidine versus Povidone-Iodine as Ocular Antiseptics. *Ophthalmol Retina*. Published online December 18, 2023. doi: 10.1016/j.oret.2023.12.004.
33. Mishra A.V., Tong C.M., Faes L., et al. Comparison of Endophthalmitis Rates after Alcohol-Based Chlorhexidine and Povidone-Iodine Antisepsis for Intravitreal Injections. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(1):18–24. doi: 10.1016/j.oret.2023.08.007.
34. Thrane A.S., Hove M., Kjersem B., et al. Acute retinal necrosis and ocular neovascularization caused by cytomegalovirus following intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in an immunocompetent patient. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(8):813–814. doi: 10.1111/aos.13131.
35. Chaudhry S.G., Fung A.T. Cytomegalovirus retinitis following dexamethasone intravitreal implant. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;22:101055. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101055.
36. Drozdova E., Zaitseva O., Kuznetsova T., et al. *Non-infectious intraocular inflammation due to intravitreal drug administration. A manual for ophthalmologists*. Moscow; 2021. (in Russian)
37. Khalatyan A. Modern diagnosis and treatment of endophthalmitis. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(4):258–264. doi: 10.17116/oftalma2020136042258. (in Russian)
38. Bobykin E. Silicone oil droplets in the vitreous after intravitreal injections: review of literature with clinical examples. *Ophthalmology Journal*. 2021;14(2):63–76. doi: 10.17816/OV59959 (in Russian)
39. Anderson W.J., da Cruz N.F.S., Lima L.H., et al. Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs: a narrative review. *Int J Retina Vitreous*. 2021;7(1):37. doi: 10.1186/s40942-021-00307-7.
40. *Vabysmo and Phase 3 Intraocular Inflammation Subgroup Analysis*. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Available at: <https://medically.roche.com/global/en/medinfo/vabysmo/vabysmo-and-phase-3-intraocular-inflammation-subgroup-analysis.html> (accessed 14 February 2024).
41. Khanani A.M., Cohen G.L., Zawadzki R. A Prospective Masked Clinical Assessment of Inflammation After Intravitreal Injection of Ranibizumab or Aflibercept. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(4):216–218. doi: 10.1089/jop.2015.0152.
42. Rosenfeld P.J., Browning D.J. Is This a 737 Max Moment for Brilucizumab? *Am J Ophthalmol*. 2020;216:A7–A8. doi: 10.1016/j.ajo.2020.05.012.
43. Baumal C.R., Spaide R.F., Vajzovic L. Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolicizumab. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1345–1359. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.04.017.
44. Haug S.J., Hien D.L., Uludag G. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolicizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100680. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100680.

45. Jain A, Chea S, Matsumiya W, et al. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;18:100687. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100687.
46. Monés J, Srivastava S.K., Jaffe G.J., et al. Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolucizumab: Post Hoc Review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology.* 2021;128(7):1050–1059. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.11.011.
47. Cox J.T., Elliott D., Sobrin L. Inflammatory Complications of Intravitreal Anti-VEGF Injections. *J Clin Med.* 2021;10:981. doi: 10.3390/jcm10050981.
48. Mukai R., Matsumoto H., Akiyama H. Risk factors for emerging intraocular inflammation after intravitreal brolucizumab injection for age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2021;16(12):e0259879. doi: 10.1371/journal.pone.0259879.
49. Post-marketing data in patients with wet AMD and DME. *Brolucizumab.info.* Available at: <https://www.brolucizumab.info/post-marketing-data> (accessed 14 February 2024).
50. Khoramnia R., Figueroa M.S., Hattenbach L.O., et al. Manifestations of intraocular inflammation over time in patients on brolucizumab for neovascular AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260:1843–1856. doi: 10.1007/s00417-021-05518-0.
51. Garweg J.G., Keiper J., Pfister I.B., et al. Functional Outcomes of Brolucizumab-Induced Intraocular Inflammation Involving the Posterior Segment – A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(14):4671. doi: 10.3390/jcm12144671.
52. Sharma A., Kumar N., Parachuri N., et al. Brolucizumab-foreseeable workflow in the current scenario. *Eye (Lond).* 2021;35(6):1548–1550. doi: 10.1038/s41433-020-01324-w.
53. Karle A.C., Wrobel M.B., Koepke S., et al. Anti-brolucizumab immune response as one prerequisite for rare retinal vasculitis/retinal vascular occlusion adverse events. *Sci Transl Med.* 2023;15(681):eabq5241. doi: 10.1126/scitranslmed.abq5241.
54. Kearns J.D., Wassmann P., Olgak U., et al. A root cause analysis to identify the mechanistic drivers of immunogenicity against the anti-VEGF biotherapeutic brolucizumab. *Sci Transl Med.* 2023;15(681):eabq5068. doi: 10.1126/scitranslmed.abq5068.
55. Hashimoto Y., Inoda S., Takahashi H., et al. Factors Associated With Intraocular Inflammation in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients Treated With Brolucizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2024;65(1):8. doi: 10.1167/iov.65.1.8.
56. Budzinskaya M., Plyukhova A., Andreeva Yu., et al. Experience with Brolucizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):849–856. doi: 10.18008/1816-5095-2022-4-849-856. (in Russian)
57. Iyer P.G., Peden M.C., Suñer I.J., et al. Brolucizumab-related retinal vasculitis with exacerbation following ranibizumab retreatment: A clinicopathologic case study. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;20:100989. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100989.
58. Ostroumova O., Shikh E., Rebrova E., et al. Drug-induced uveitis. *Vestnik Oftalmologii.* 2021;137(1):94–101. doi: 10.17116/oftalma202113701194. (in Russian)
59. Pegcetacoplan-Related Eye Inflammation: The Search Is on for Answers. *MedPage Today.* Available at: <https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/asrs/105688> (accessed 14 February 2024).
60. Apellis Seeks Re-examination of EU Marketing Application for Pegcetacoplan in GA after Negative CHMP Opinion. *Market Scope.* Available at: <https://www.market-scope.com/dashboard/articles/7432/apellis-seeks-re-examination-of-eu-marketing-application-for-pegcetacoplan-in-ga-after-negative-chmp-opinion> (accessed 14 February 2024).
61. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals (PDF). European Medicines Agency and the European Commission. 2017. Available at: https://web.archive.org/web/20191015204916/https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf (accessed 14 February 2024).
62. Abicipar pegol not approved for treatment of wet AMD. *Ocular Surgery News.* Available at: <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20200626/abicipar-pegol-not-approved-for-treatment-of-wet-amd#:~:text=Citing%20an%20unfavorable%20benefit%20risk,neovascular%20age%20related%20macular%20degeneration.> (accessed 14 February 2024).
63. Sharma A., Kumar N., Parachuri N., et al. Immunogenicity: Clouding the Future of Intravitreal Therapy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31(9):1746–1749. doi: 10.1080/09273948.2022.2139273.
64. Instructions for medical use of the drug "Lucentis". Registration number: LSR-004567/08 (version dated June 15, 2020). *State Register of Medicines, Ministry of Health of the Russian Federation.* Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0264cec1-448c-4ceb-8ce4-b0ae7702f557&t=. (accessed 14 February 2024).
65. Office of Clinical Pharmacology Review (EYLEA). Available at: <https://www.fda.gov/media/168487/download> (accessed 14 February 2024).
66. Instructions for medical use of the drug "Vizkyu". Registration number: LSR-006598 (version dated 28 November 2023). *State Register of Medicines, Ministry of Health of the Russian Federation.* Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7b139651-fb7a-454a-99a2-9cc0365dfe55 (accessed 14 February 2024).
67. General characteristics of the drug "Vabismo", 120 mg/ml, solution for intraocular administration. Registration number: LP-No.(001664)-(RG-RU) (version dated 13 January 2023). *Roche.ru.* Available at: https://assets.roche.com/f/189111/x/ca9ddf2018/vabismo_ohlp.pdf (accessed 14 February 2024).
68. DailyMed – VABYSMO- faricimab injection, solution. *DailyMed.* Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=04cc9ef7-c02a-4e92-a655-0062674e8487> (accessed 14 February 2024).
69. Federal Law of April 12, 2010 N 61-FZ "On the Circulation of Medicines". *Russian newspaper (rg.ru).* Available at: <https://rg.ru/documents/2010/04/14/lekartstva-dok.html> (accessed 14 February 2024).
70. Nick C. The US Biosimilars Act: Challenges Facing Regulatory Approval. *Pharm Med.* 2012;26(3):145–152. doi: 10.1007/bf03262388. S2CID 14604362.
71. Lamanna W.C., Holzmann J., Cohen H.P., et al. Maintaining consistent quality and clinical performance of biopharmaceuticals. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2018;18(4):369–379. doi: 10.1080/14712598.2018.1421169.
72. Package leaflet – patient information Laxolan®, 10 mg/ml, solution for intraocular administration. Registration number: LP-003691 (version dated 15 November 2023). *State Register of Medicines, Ministry of Health of the Russian Federation.* Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fc2a18b7-966c-40a5-9c06-2b77bc7f7596 (accessed 14 February 2024).
73. Bressler N.M., Kim T., Oh I., et al. Immunogenicity with Ranibizumab Biosimilar SB11 (Byooviz) and Reference Product Lucentis and Association with Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics: A Post Hoc Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2023;141(2):117–127. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.5403.
74. ASRS Preferences and Trends (PAT) Survey 2023. Available at: https://www.asrs.org/members/login?returnUrl=%2Fcontent%2Fdocuments%2F_asrs-2023-pat-survey-for-website.pdf (accessed 14 February 2024).