

ВНУТРИГЛАЗНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ЧАСТЬ 2: «ЧТО ДЕЛАТЬ?»

Бобыкин Е.В.*, Коротких С.А., Морозова О.В., Акименко И.А.

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет
Минздрава России, Екатеринбург

DOI: 10.25881/20728255_2022_17_4_S1_14

Резюме. Интравитреальное введение (интравитреальные инъекции) лекарственных препаратов — одна из наиболее распространённых процедур в повседневной офтальмологической практике. По мере увеличения числа манипуляций, расширения показаний к ним, а также регистрации новых лекарственных средств, всё более актуальной становится проблема воспалительных нежелательных явлений, включающих стерильное внутриглазное воспаление, бролуцизумаб-ассоциированный ретиноваскулит, а также постинъекционный инфекционный эндофтальмит. Их своевременная диагностика и лечение невозможны без знаний о клинических проявлениях и существующих терапевтических опциях. В данном обзоре содержится краткое описание современных подходов к профилактике, дифференциальной диагностике и лечению различных форм воспалительных нежелательных явлений, ассоциированных с интравитреальным введением лекарственных препаратов. Акцент сделан на рекомендациях, разработанных отечественными специалистами.

Ключевые слова: интравитреальная инъекция; протокол; внутриглазное воспаление; фактор роста эндотелия сосудов; бролуцизумаб; дифференциальная диагностика; алгоритм; увеит; эндофтальмит; ретиноваскулит.

Первая часть нашего обзора посвящена разбору эпидемиологических и клинических особенностей различных форм внутриглазного воспаления (ВГВ), развивающегося после интравитреальных инъекций (ИВИ) лекарственных средств, которые в соответствии с действующей в Российской Федерации (РФ) «Номенклатурой медицинских услуг» определяются как «интравитреальное введение лекарственных препаратов» (ИВВЛП, код услуги А16.26.086.001) [1]. В данной статье рассматриваются современные подходы к профилактике и лечению всех трёх видов постинъекционных ВГВ — инфекционного эндофтальмита (ИЭ), стерильного внутриглазного воспаления (СВГВ) и бролуцизумаб-ассоциированного ретиноваскулита (БАРВ), причём акцент сделан на документы, разработанные российскими офтальмологами.

В настоящее время известен комплекс мероприятий, позволяющий уменьшить вероятность развития ИЭ и СВГВ. Для применения в условиях системы здравоохранения 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 её выполнения, учитывающий отечественную нормативно-правовую базу [2]. В частности, документ указывает на то, что процедура должна выполняться врачом-офтальмологом, обладающим опытом

INTRAOCULAR INFLAMMATION AFTER INTRAVITREAL INJECTIONS. PART 2: «WHAT TO DO?»

Bobyykin E.V.*, Korotkikh S.A., Morozova O.V., Akimenko I.A.

Ural State Medical University, Yekaterinburg

Abstract. Intravitreal drug injections are one of the most common procedures in daily ophthalmic practice. With the increase in the number of manipulations, the expansion of indications for them, as well as the registration of new drugs, the problem of inflammatory adverse events, including sterile intraocular inflammation, brolocizumab-associated retinovasculitis, and post-injection infectious endophthalmitis, becomes more and more urgent. Their timely diagnosis and treatment is impossible without knowledge of the clinical manifestations and existing therapeutic options. This review provides a brief description of current approaches to the prevention, differential diagnosis and treatment of various forms of inflammatory adverse events associated with intravitreal drug administration. The emphasis is on recommendations developed by Russian specialists.

Keywords: intravitreal injection; protocol; intraocular inflammation; brolocizumab; differential diagnosis; algorithm; uveitis; endophthalmitis; retinovasculitis.

выполнения ИВВЛП или хирургических вмешательств, в условиях стерильной операционной лицензированного лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), имеющего условия для проведения витреоретинальных вмешательств любой сложности по неотложным показаниям (или при наличии договора с другим офтальмологическим лечебным учреждением, имеющим такие условия). Алгоритм проведения процедуры включает обработку рук медицинского персонала, использование стерильных перчаток, лицевых масок и халатов; обработку операционного поля 5% раствором повидон-йода; применение стерильного векорасширителя и шприца с люэровским наконечником. 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 лече-

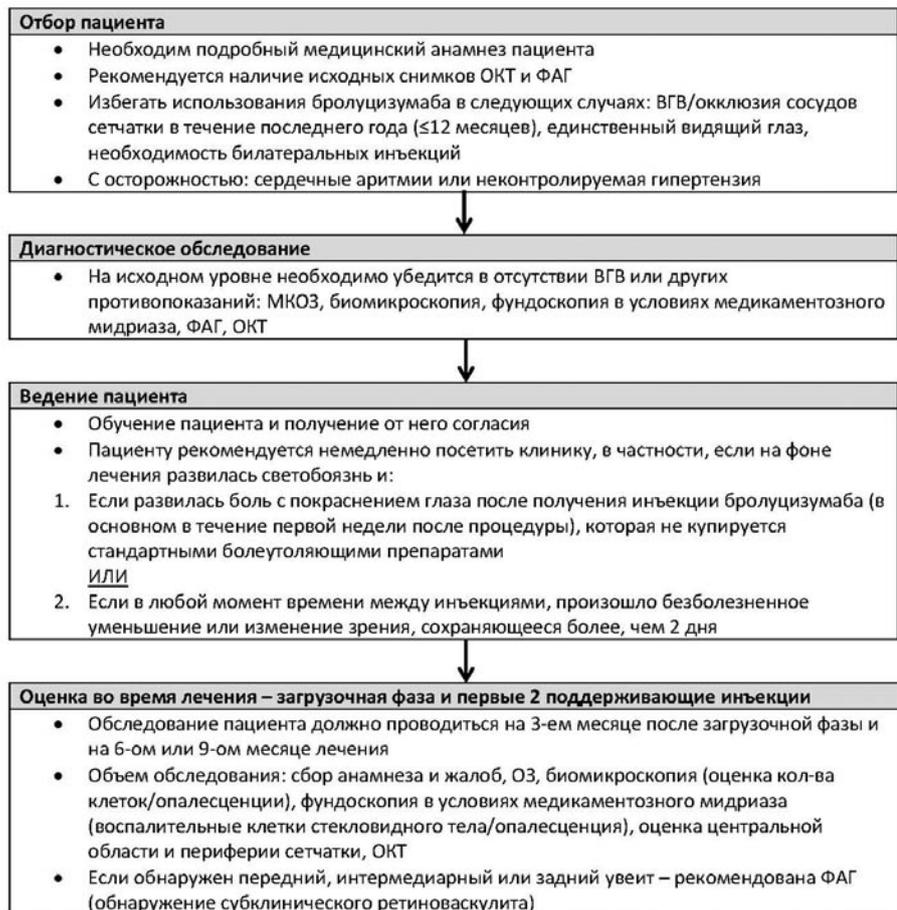
* e-mail: oculist.ev@gmail.com

ния). Пациентов, перенёсших ИВВЛП, следует проинформировать о необходимости безотлагательно сообщить специалисту в случае появления хотя бы одного из следующих симптомов: боль в глазу, выраженное покраснение глаза, светобоязнь или слезотечение, затуманивание зрения. Текст памятки для пациента представлен в виде Приложения 2 к данному «Протоколу» [2]. Кроме того для информирования пациентов разработана 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 [3]. Важность информационной поддержки пациентов с помощью печатных материалов подчёркивает тот факт, что в ходе клинической апробации данного лифлета нами были выявлены пробелы в знаниях даже у лиц уже имевших опыт лечения с применением ИВВЛП [4].

Более сложную задачу представляет профилактика развития БАРВ. Целесообразность включения в план

лечения пациента, которому предстоит терапия бролуцизумабом (Рис. 1), определённого отбора и подробного информирования о возможных осложнениях признаётся как зарубежными, так и отечественными специалистами [5–7]. При этом предлагаемые критерии отбора могут отличаться. Например, в соответствии с протоколом «А BRAVE SAVE», предложенным международной группой экспертов, возможность применения бролуцизумаба следует рассматривать у пациентов, резистентных к другим видам лечения и настроенным на новую терапию, при этом не следует рекомендовать препарат лицам с системными аутоиммунными заболеваниями, а также необходимо исключить его билатеральные инъекции [7].

В случае обращения пациента с подозрением на ВГВ, развившееся после ИВВЛП, целесообразно в первую очередь попытаться по клиническим признакам дифференцировать инфекционную и асептическую природу воспаления (табл. 1) [8]. Также следует учитывать приведённые в первой части нашего обзора данные о сроках развития, степени снижения зрения и частоте выявления симптомов различных форм ВГВ.



Сокращения: ОКТ – оптическая когерентная томография, ФАГ – флуоресцентная ангиография глазного дна, МКОЗ – максимальная корригированная острота зрения, ВГВ – внутриглазное воспаление, ОЗ – острота зрения.

Рис. 1. План ведения пациента при применении бролуцизумаба (по Kilmartin D.J., 2022) [6].

Бобыкин Е.В., Коротких С.А., Морозова О.В., Акименко И.А.
ВНУТРИГЛАЗНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПОСЛЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО
ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ЧАСТЬ 2: «ЧТО ДЕЛАТЬ?»

Табл. 1. Дифференциальная диагностика инфекционного и неинфекционного эндофтальмитов (по Астахову Ю.С. с соавт., 2017) [8]

Клинические признаки	Инфекционный эндофтальмит	Неинфекционный эндофтальмит
Боль в глазу	Сильная	слабая или практически отсутствует
Острота зрения	резко снижена	снижена
Конъюнктивальная инъекция	выраженная, нередко хемоз	умеренная
Фибрин	всегда	редко
Гипопион	часто	обычно нет
Состояние стекловидного тела	большое количество воспалительных клеток, помутнений (абсцесс)	большое количество воспалительных клеток, помутнений (абсцесс)
Интраретинальные геморрагии	Часто	редко *
Инфильтраты в сетчатке	часто	отсутствуют *

Примечание: * — при оценке офтальмоскопической картины целесообразно учитывать современные данные о клинических проявлениях БАРВ.

В случае подозрения на инфекционную природу процесса пациент должен быть госпитализирован в неотложном порядке в ЛПУ, оснащённое для проведения витрореетинальных вмешательств, с целью уточнения диагноза и лечения (в соответствии с алгоритмом, предложенным Б.Э. Малюгиным с соавт. в 2015 г. [9], Рис. 2). Выявление возбудителя во влаге передней камеры и стекловидном теле является одним из начальных и обязательных этапов лечения ИЭ, позволяющих не только подтвердить диагноз, но и определить чувствительность флоры к антибактериальным препаратам. Однако ещё до получения результатов микробиологического исследования наиболее целесообразно как для субконъюнктивального, так и для интравитреального введения использовать сочетание ванкомицина (1 мг в 0,1 мл) с одним из следующих препаратов — цефтазидимом (2,25 мг в 0,1 мл), амикацином (0,4 мг в 0,1 мл) или гентамицином (0,1 мг в 0,1 мл) [9].

В сомнительных случаях — при невозможности проведения убедительной дифференциальной диагностики между СВГВ и ИЭ — показано [5]:

1. Назначение антибактериальной терапии (локально и системно). При отсутствии эффекта в течение одних суток — витрэктомия и дальнейшее лечение пациента (тактика аналогична лечению ИЭ).
2. При указании в анамнезе на рецидивирующую герпесвирусную инфекцию или лабораторном подтверждении активации герпетической инфекции показано назначение системной противовирусной терапии в соответствующих дозировках (ацикловир, валацикловир, фамвир).

Лечение СВГВ проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению неинфекционных увеитов [10] с применением глюкокортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, в



Рис. 2. Алгоритм лечения острого инфекционного послеоперационного эндофтальмита (по Малюгину Б.Э. с соавт., 2015) [10]. АБП — антибактериальный препарат.

зависимости от локализации и степени активности воспаления, а также назначением симптоматического лечения (мидриатики, антигипертензивные препараты и другие) (табл. 2). При лёгкой и средней степени активности неинфекционного ВГВ рекомендуется лечение пациента амбулаторно или в условиях дневного стационара, при высокой степени активности воспалительного процесса показана экстренная госпитализация пациента в круглосуточный офтальмологический стационар [5].

Лечение ретиноваскулита в сочетании с ВГВ проводится в соответствии с клиническими рекомендациями «Увеиты неинфекционные» [10] с применением глюкокортикостероидов, в зависимости от степени активности воспаления и на основании оценки эффекта от предшествующей терапии, а также симптоматического лечения (табл. 3). Тактика ведения пациента при развитии окклюзии сосудов сетчатки описана в соответствующих клинических рекомендациях. Учитывая тяжесть воспалительных изменений и возможное развитие окклюзии сосудов сетчатки, показана экстренная госпитализация пациента в круглосуточный стационар [5].

Табл. 2. Алгоритм лечения неинфекционного внутриглазного воспаления в ответ на интравитреальную инъекцию (по Дроздовой Е.А. с соавт., 2021) [5]

Локализация	Степень активности	Лечение
Воспаление легкой и средней активности		
ВГВ в переднем отделе глаза – передний увеит (ирит, иридоциклит)	Лёгкой и средней степени: клетки и флер в передней камере 1-2+	Инстилляци: • Дексаметазон 0,1%: – 4–6 раз в день (в зависимости от степени выраженности ВГВ) 7–10 дней, – далее постепенное снижение на 1–2 капли в неделю в течение 1 месяца • Тропикамид 1% или Циклопентолат 1% 1–3 раза в день
ВГВ в среднем отделе глаза – задний циклит, витреит	Лёгкой степени: клетки и флер в стекловидном теле 1-2+	
Воспаление высокой степени активности		
ВГВ в виде переднего увеита	Высокой степени: – клетки и флер в передней камере 2–3+, клетки – в передних отделах ст. тела 1-2+	Инстилляци: • Дексаметазон 0,1%: 6 раз в день – далее по схеме Инъекции в субтенонно пространство
ВГВ в среднем отделе глаза (витреит) без поражения сетчатки	Средней и высокой степени: – клетки и флер в стекловидном теле 2+ – сетчатка и сосуды – не изменены	• Триамциналон ацетонид 40 мг 1,0 мл • Бетаметазона дипропионат 2 мг мл и динатрия фосфат 5 мг – 1,0 мл № 1–3 через 14–28 дней до полного купирования воспаления. Или Инъекции субконъюнктивально (периокулярно) • Дексаметазон 0,5 мл (2 мг) № 5–10 ежедневно Средняя продолжительность лечения 1–2 месяца.

Также следует помнить, что при выявлении признаков ВГВ любой степени тяжести во время осмотра перед выполнением какой-либо ИВИ, от выполнения последней следует воздержаться, а пациента необходимо тщательно обследовать [5]. При этом, чем тяжелее воспалительная реакция, тем больших возможностей требует полноценная диагностика. В работе Baumal С.Р. с соавт. (2021) рекомендован следующий объём обследования:

1. При подозрении на СВГВ — полное офтальмологическое обследование, фоторегистрация глазного дна (предпочтительно широкопольная), оптическая когерентная томография (ОКТ), а также рассмотреть возможность проведения флуоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГ, включая периферию);
2. При подозрении на ретиноваскулит (дополнительно к методам диагностики СВГВ) — ФАГ (включая периферию), а также рассмотреть возможность выполнения широкопольной ОКТ и ОКТ с функцией ангиографии;
3. При подозрении на окклюзию сосудов сетчатки (дополнительно к методам диагностики ретиноваскулита) — рассмотреть возможность проведения ангиографии с индоцианином зелёным [11].

Табл. 3. Алгоритм назначения противовоспалительного лечения ретиноваскулита в сочетании с внутриглазным воспалением в ответ на интравитреальную инъекцию (по Дроздовой Е.А. с соавт., 2021) [5]

Локализация	Степень активности	Лечение – с усилением интенсивности
ВГВ в виде заднего увеита и/или ретиноваскулита	Высокой степени: – клетки и флер в стекловидном теле от 2+ до 4+, – неравномерный калибр сосудов (артерии, вены), полосы сопровождения, муфты, отёк сетчатки, геморрагии, облитерация вен или артерий	1. Инъекции в субтенонно пространство • Триамциналон ацетонид 40 мг 1,0 мл • Бетаметазона дипропионат 2 мг мл и динатрия фосфат 5 мг – 1,0 мл № 1-3 через 14-28 дней до полного купирования воспаления. или Введение интравитреального импланта дексаметазона или 2. Витректомиа + Дексаметазона интравитреальный имплантат или 3. Внутривенная пульс-терапия ГКС • Метилпреднизолон 10-15 мг/кг сутки (в среднем 500-1000 мг) разведение в 100–250 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида, введение в/в капельно, в течение 35–45 минут – ежедневно №3 • Последующее назначение ГКС внутрь: преднизолон 0,5 мг/кг массы со снижением по схеме

Исходя из этого, при планировании работы руководителям целесообразно учитывать то, насколько ресурсы ЛПУ (диагностическое оборудование, наличие круглосуточного стационара, условия для проведения витреоретинальной хирургии) соотносятся с рисками применяемых способов лечения. В частности, применение бролуцизумаба требует дополнительных диагностических и терапевтических возможностей, а также необходимости более строгого наблюдения за пациентами по сравнению с тем, которое проводится обычно при проведении анти-VEGF терапии другими препаратами [11; 12].

Вероятно, в ближайшее время проблема воспалительных нежелательных явлений в ретинологии сохранит свою актуальность. На это указывает целый ряд недавних событий. Так в июне 2020 г. анти-VEGF молекула Avicirap pegol не была одобрена FDA для лечения нВМД из-за высокой частоты ВГВ [13]. В мае 2021 г. было объявлено о досрочно прекращении ряда исследований 3 фазы — MERLIN (неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация), а также RAPTOR/RAVEN (окклюзии вен сетчатки) — из-за проблем с безопасностью бролуцизумаба при дозировании 1 раз в 4 недели [14]. Определённые вопросы вызывала и безопасность многофазового глазного имплантата Susvimo, предназначенного для непрерывной доставки ранибизумаба. Устройство было одобрено FDA в октябре 2021 г. для лечения нВМД, несмотря на то, что в клинических исследованиях про-

демонстрировало в три раза более высокий уровень эндофтальмита, чем ежемесячные инъекции ранибизумаба, а 2% пациентов, получивших имплантат в исследованиях, имели, по крайней мере, один эпизод эндофтальмита [15]. В октябре 2022 г. производитель добровольно приостановил продажи устройства из-за его неэффективности, обусловленной негерметичным уплотнением [16].

Заключение

Повышение актуальности проблемы воспалительных нежелательных явлений при ИВВЛП в целом укладывается в современную тенденцию увеличения количества лекарственно-индуцированных увеитов на фоне появления новых медикаментов, преимущественно являющихся биологическими агентами [17]. Клиническая оценка и опыт специалистов по-прежнему играют важнейшую роль в диагностике ВГВ, а современные руководящие принципы призваны способствовать повышению эффективности профилактики и лечения этих состояний. При этом нежелательные явления, зафиксированные в клинической практике для отдельных препаратов и способов их введения, не должны повлечь отказ в целом от анти-VEGF терапии, которая является основным методом лечения, приводящим к повышению зрительных функций и качества жизни пациентов с рядом социально-значимых заболеваний сетчатки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Номенклатура медицинских услуг (новая редакция) [интернет]. Справочный портал по здравоохранению и медицине ЗдравМедИнформ [доступ от 31.10.2022]. Доступ по ссылке <https://zdravmedinform.ru/nomenclatura-medicinskih-uslug.html> [Nomenclatura medicinskih uslug (novaja redakcija) [internet]. Spravochnyj portal po zdравоохранению i medicine ZdravMedInform [dostup ot 31.10.2022]].
- Нероев В.В., Астахов Ю.С., Коротких С.А., и др. Протокол выполнения интравитреального введения лекарственных препаратов. Консенсус Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» // Вестник офтальмологии. — 2020. — Т. 136. — № 6. — С. 251–263. [Neroev VV, Astakhov YuS, Korotkih SA, 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 = Vestnik oftal'mologii. 2020;136(6):251–263. (In Russ.)] DOI: 10.17116/oftalma2020136062251.
- Нероев В.В., Коротких С.А., Бобыкин Е.В., и др. Информационный лифлет для пациентов, получающих лечение с применением интравитреального введения лекарственных препаратов. Рекомендации Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» // Российский офтальмологический журнал. — 2021. — Т. 14. — № 2 (Приложение). — С. 7–19. [Neroev VV, Korotkih SA, Bobykin EV, 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 suppl.):7–19 (In Russ.)] DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-supplement-7-19.
- Нероев В.В., Зайцева О.В., Бобыкин Е.В., и др. Результаты клинической апробации информационного лифлета для пациентов, получающих лечение интравитреальными инъекциями лекарственных препаратов // Российский офтальмологический журнал. — 2021. — Т. 14. — № 2 (Приложение). — С. 20–28. [Neroev VV, Zaytseva OV, Bobykin EV, et al. Results of clinical approbation of information leaflet for patients treated with intravitreal injections of drugs. Russian ophthalmological journal. 2021;14(2 suppl.):20–28 (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-supplement-20-28.
- Дроздова Е.А., Зайцева О.В., Кузнецова Т.И., и др. Неинфекционное внутриглазное воспаление на фоне интравитреального введения лекарственного препарата. Пособие для врачей-офтальмологов. — М.: ООО «Новartis Фарма», 2021. [Drozдова E.A., Zajceva O.V., Kuznetsova T.I., et al. Neinfekcionnoe vnutriglaznoe vospalenie na fone intravitreal'nogo vvedeniya lekarstvennogo preparata. Posobie dlja vrachej-oftal'mologov. — Moscow: OOO «Novartis Farma»; 2021. (In Russ.)]
- Kilmartin DJ. Literature review and proposal of best practice for ophthalmologists: monitoring of patients following intravitreal brolocizumab therapy. Ir J Med Sci. Forthcoming 2022. doi: 10.1007/s11845-022-02929-8.
- Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et al. Brolocizumab-foreseeable workflow in the current scenario. Eye (Lond). 2021;35(6):1548-1550. doi: 10.1038/s41433-020-01324-w.
- Астахов Ю.С., Белехова С.Г., Литвинова Е.А. Инфекционный и стерильный эндофтальмит после интравитреальных инъекций: дифференциальная диагностика, профилактика, лечение // Офтальмологические ведомости. — 2017. — Т. 10. — № 1. — С. 62-69. [Astakhov YS, Belekhoва SG, Litvinova EA. Infectious and sterile endophthalmitis after intravitreal injections: differential diagnosis, prevention, treatment. Ophthalmology Journal. 2017;10(1):62-69. (In Russ.)] doi:10.17816/OV10162-69.
- Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А. Хирургия катаракты: клинико-фармакологические подходы. — М.: Издательство «Офтальмология», 2015. [Maljugin BJe, Shpak AA, Morozova TA Hirurgija katarakty: kliniko-farmakologicheskie podhody. Moscow: Izdatel'stvo «Oftal'mologija»; 2015. (In Russ.)]
- Клинические рекомендации «Увеиты неинфекционные» [Internet]. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов» [доступ от 31.10.2022]. Доступ по ссылке <http://avoportal.ru/doc/fkr/item/373-uveity-neinfekcionnye> [Klinicheskie rekomendacii «Uveity neinfekcionnye» [Internet]. Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija «Associacija vrachej-oftal'mologov» [dostup ot 31.10.2022]].
- Baumal CR, Bodaghi B, Singer M, et al. Expert Opinion on Management of Intraocular Inflammation, Retinal Vasculitis, and Vascular Occlusion after Brolocizumab Treatment. Ophthalmol Retina. 2021;5(6):519-527. doi: 10.1016/j.oret.2020.09.020.
- Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, et al. Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolocizumab: Post Hoc Review of HAWK and HARRIER. Ophthalmology. 2021;128(7):1050-1059. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.11.011.
- Abicipar pegol not approved for treatment of wet AMD. Available at: <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20200626/abicipar-pegol-not-approved-for-treatment-of-wet-amd#:~:text=Citing%20an%20unfavorable%20benefit%20Drisk,neovascular%20age%20related%20macular%20degeneration>. Accessed October 31, 2022.
- Novartis Terminates Three Trials of Beovu Despite Meeting Primary Endpoint of MERLIN Trial. Available at: <https://eyewire.news/articles/novartis-terminates-three-trials-of-beovu-despite-meeting-primary-endpoint/?c4src=article:infinite-scroll>. Accessed October 31, 2022.
- Genentech Announces US FDA Approval of Port Delivery System, Now Named Susvimo. Available at: <https://www.market-scope.com/dashboard#/articles/5662/genentech-announces-us-fda-approval-of-port-delivery-system-now-named-susvimo>. Accessed October 31, 2022.
- Genentech Recalls Susvimo Implant After Finding Seal Can Leak. Available at: <https://www.market-scope.com/dashboard#/articles/6449/genentech-recalls-susvimo-implant-after-finding-seal-can-leak>. Accessed October 31, 2022.
- Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., и др. Лекарственно-индуцированный увеит // Вестник офтальмологии. 2021. — Т. 137. — № 1. — С. 94-101. [Ostroumova OD, Chikh EV, Rebrova EV, et al. Drug-induced uveitis. Vestnik Oftal'mologii. 2021;137(1):94-101. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma202113701194.