

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-126-129>



О повышении внутриглазного давления после интравитреальных инъекций

С.М. Бауэр¹, Е.Б. Воронкова¹ ✉, К.Е. Котляр²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, д. 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Россия

² Ахенский университет прикладных наук, ул. Хайнрих-Муссман, д. 1, Юлих, 52428, ФРГ

Цель работы — подчеркнуть необходимость учета важных биомеханических факторов (биометрических параметров глаз пациентов, точность тонометров), а также дизайна процедуры при анализе и интерпретации клинических данных о непосредственном повышении истинного внутриглазного давления сразу после интравитреальных инъекций.

Ключевые слова: интравитреальные инъекции; тонометрия; внутриглазное давление; биомеханика глаза

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Бауэр С.М., Воронкова Е.Б., Котляр К.Е. О повышении внутриглазного давления после интравитреальных инъекций. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 126-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-126-129>

On elevation of intraocular pressure after intravitreal injections

Svetlana M. Bauer¹, Eva B. Voronkova¹ ✉, Konstantin E. Kotliar²

¹ Saint-Petersburg University, 7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia

² Aachen University of Applied Sciences, Heinrich-Mussmann-Str. 1, Jülich, 52428, Germany
e.voronkova@spbu.ru

The aim of this work is to emphasize the need to take into account several important biomechanical factors (biometrical parameters of patient's eyes accuracy of tonometers) as well as the design of the procedure when interpreting clinical data of immediate IOP elevation after intravitreal injections.

Keywords: intravitreal injections; tonometry; intraocular pressure; eye biomechanics

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Bauer S.M., Voronkova E.B., Kotliar K.E. On elevation of intraocular pressure after intravitreal injections. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 126-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-126-129>

Известно, что в последние годы интравитреальные инъекции (ИВИ) стали широко использоваться как способ лечения глазных заболеваний. К этому привело создание и внедрение новых таргетных медицинских препаратов. Еще некоторое время назад ИВИ выполнялись при небольшом числе редких заболеваний. Сейчас, как отмечается в [1], ИВИ стали широко распространенной хирургической процедурой. Число проводимых ИВИ, начиная с 2004 г., увеличивается экспоненциально. В США после 2010 г. процедуры, связанные с ИВИ, проводятся чаще, чем операции по удалению катаракты [2]. Отмечается, что число операций по удалению катаракты каждый год в среднем остается одинаковым, в то же время в 2019 г. только в США было сделано около 6 млн ИВИ [1].

Следует отметить, что число публикаций, связанных с ИВИ, также растет по экспоненциальному закону. Так, с 2001 до 2009 г. было опубликовано около 2,5 тыс. научных работ, связанных с ИВИ [3], при этом по сайту поисковой системы PubMed можно определить, что за последнее десятилетие, с 2010 по 2020 г., появилось в 5 раз больше работ.

Обзорная публикация Э.В. Бойко и соавт. освещает многие практические аспекты применения ИВИ в офтальмологии [3]. В этой работе кратко описана и история развития ИВИ как метода лечения, и рекомендации по выполнению инъекций, и история публикаций работ по инъекциям. Отмечается, что для снижения частоты осложнений после ИВИ эксперты в этой области в разных странах пришли к необходимости создания единого протокола техники их проведения. Первый такой протокол был создан в США в 2004 г. [4]. Чуть позже такие протоколы создали офтальмологические общества Германии — в 2005 г. [5], Франции, Испании и Великобритании — в 2006 г. [6].

Большая часть публикуемых работ по тематике ИВИ связана, конечно, с показаниями к применению, используемыми препаратами и осложнениями после ИВИ. Много публикаций, связанных с ИВИ, посвящено методике и технике проведения инъекций. В некоторых работах обсуждаются помещения для выполнения ИВИ и сопутствующие обстоятельства. Так, в недавней публикации J. Raevs с соавт. [1] отмечается, что исполнение классической музыки перед ИВИ и во время этой процедуры уменьшает нервное напряжение пациентов.

Во многих работах отмечается и обсуждается кратковременное увеличение внутриглазного давления (ВГД) непосредственно после введения ИВИ, так как даже такой кратковременный скачок ВГД выше определенного индивидуального уровня может привести к нарушению кровообращения сетчатки и диска зрительного нерва [3, 7–9]. Важно в каждом конкретном случае оценить возможный уровень изменения ВГД в результате инъекции и риск для отдельного пациента. На основе этих данных теоретически возможно рекомендовать уменьшенную дозу препарата для отдельных больных (в настоящее время инъекции имеют стандартный объем: 0,05 или 0,1 мл, определяемый фирмой-производителем). Насколько известно авторам, такой индивидуальный подход пока не получил широкого применения на практике.

Следует подчеркнуть, что необходимо различать резкое кратковременное повышение ВГД непосредственно после введения инъекции, которое зависит от объема введенного препарата, биометрических параметров глазного яблока и биомеханических свойств его структур [10, 11], и долговременное повышение ВГД, которое может быть вызвано именно химическим составом введенного препарата [8], а также и его побочным патофизиологическим воздействием. Хотя оба этих эффекта были отмечены разными исследователями, они имеют различную природу, физические и физиологические

особенности. Долговременное повышение ВГД после ИВИ за счет побочных эффектов медикаментозного воздействия введенных препаратов подробно обсуждалось и обсуждается в клинике [1–4]. В этой статье мы бы хотели остановиться именно на непосредственном кратковременном повышении ВГД в ходе ИВИ.

Действительно, после внезапного увеличения внутриглазного объема в ходе ИВИ ВГД резко увеличивается, в некоторых случаях — до 70 мм рт. ст. [10, 11]. С точки зрения биомеханики этот эффект очевиден и неизбежен. Он может быть ослаблен так называемым парацентезом, дополнительным надрезом, который используют некоторые хирурги в своей практике [10], а также так называемым «лекажем», утечкой введенного препарата в месте укола как во время, так и сразу после инъекции, которая мгновенно сглаживает истинный подъем ВГД [10]. В зависимости от биомеханических особенностей глазного яблока этот «первичный» эффект повышения ВГД, как правило, нивелируется в течение первых 5–15 мин после ИВИ, видимо, за счет функционирования системы циркуляции внутриглазной жидкости [12, 13]. Очевидно, что измерение ВГД вскоре после ИВИ, но спустя более 15 мин просто пропускает эту неизбежную кратковременную фазу повышения офтальмотонуса. Выводы на основе таких «запоздалых» измерений ВГД могут ввести в заблуждение исследователей. Так, например, в работе [14] отмечается: *«Некоторые исследователи полагают, что механизм краткосрочного повышения ВГД непосредственно после ИВИ связан с изменением объема внутриглазной жидкости. По данным S. Bakri с соавт. [8], после 212 ИВИ триамцинолона (4 мг в 0,1 мл), пегаптаниба (0,3 мг в 0,09 мл) и бевацизумаба (1,25 мг в 0,05 мл) не было найдено статистически значимых различий в среднем показателе ВГД, несмотря на разницу введенного объема. Это заключение подтверждает наличие локального гомеостатического механизма, обеспечивающего возможность адаптации функциональных механизмов глаза к одномоментному введению раствора лекарственного вещества разного объема [12]»*. Тем не менее нужно отметить, что, хотя цитируемая работа [8] называется «Immediate intraocular pressure change following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab», т. е. «немедленное изменение ВГД...», речь идет об изменении ВГД через 30 мин после ИВИ. Непосредственное увеличение ВГД из-за увеличения внутреннего объема глазного яблока через такое относительно долгое время нивелируется, как раз за счет упоминаемого в работах [12, 14] «локального гомеостатического механизма», суть которого, видимо, заключается в физиологической регуляции оттока водянистой влаги. При этом от параметров глазного яблока зависит, за какое время происходит восстановление начального уровня ВГД [12]. Кроме того, можно предположить, что повышенное в ходе ИВИ ВГД в глазах с нарушенной циркуляцией внутриглазной жидкости, например при глаукоме, может привести к более высоким пикам ВГД и более медленному восстановлению базового офтальмотонуса.

Таким образом, в работе S. Bakri и соавт. [8] сравнивается влияние соответствующих лекарственных препаратов именно на долговременное повышение ВГД, а не непосредственное повышение ВГД в ходе ИВИ, которое авторы «пропустили» в дизайне своего исследования.

По нашему мнению, «немедленное» повышение ВГД, безусловно, связано с объемом инъекции и параметрами оболочки глаза [10]. Простейшая модель оценки изменения внутреннего давления Δp в изотропной сферической упругой оболочке при введении небольшого дополнительного объема ΔV дает соотношение:

$$\Delta p \cong \Delta V \frac{E h}{2\pi R^4(1-\gamma)}.$$

Здесь E, γ — модуль упругости и коэффициент Пуассона оболочки, h, R — толщина и радиус оболочки. Формула показывает, что изменение давления пропорционально величине введенного дополнительного объема. Это согласуется с клиническими данными [10, 12]. Более внимательный анализ показывает, что при одном и том же ΔV в глазах большего объема (большой радиус R), например у миопов, повышение давления будет менее выражено, чем, например, у гиперметропов. Этот аспект также был подробно проанализирован нами ранее [10].

Необходимо отметить, что в опубликованных клинических исследованиях ВГД часто измеряется до и после ИВИ различными тонометрами [10, 13]. Обычно ВГД до инъекции измеряется достаточно точно, иногда даже несколькими тонометрами. Поскольку наибольший подъем ВГД может быть измерен в течение очень короткого времени непосредственно после ИВИ, ВГД в этой ситуации чаще всего измеряется еще в операционной портативными скрининговыми тонометрами, такими как, например, iCare Pro (iCare, Финляндия), Schiøtz или Tonopen (Reichert, США). Точность этих тонометров далеко не идеальна, особенно при высоких значениях ВГД [15, 16], т. е. как раз в диапазоне, который особенно важен для регистрации наибольшего подъема ВГД после ИВИ [10]. Работы, посвященные сравнительному анализу тонометров [15–18], говорят о том, что методы тонометрии по Маклакову и по Goldmann (с коррекцией на толщину роговицы) являются наиболее надежными в клинической практике. В то же время, например, «методика iCare указывает на уровень ВГД, приближенный к уровню истинного ВГД, что не позволяет отнести ее к разряду прецизионных» [15]. В работе [15] отмечается также, что наиболее существенной оказалась разница в показателях тонометров в диапазоне «высокой» нормы ВГД, причем более низкими оказались значения, определенные тонометром iCare.

При измерении подъема ВГД в ходе ИВИ проблему точности измерительных приборов дополняют важные клинические аспекты. В клинической практике максимальный уровень подъема ВГД при ИВИ не всегда может быть корректно оценен, поскольку ВГД, очевидно, достигает своего максимума во время инъекции и относительно быстро уменьшается с течением времени. Технически возможно измерение портативным тонометром в течение первых 30 с после инъекции [9, 12], но истинный пик ВГД и при этом искажается.

Таким образом, цифры непосредственного подъема ВГД в разных исследованиях ИВИ даже одной и той же дозы препарата напрямую зависят от дизайна исследования (прежде всего — времени измерений), биометрических и биомеханических параметров глаз пациентов (возраст, пол, размеры глазного яблока), а также характеристик используемых в этих исследованиях тонометров. Этим легко можно объяснить довольно большой разброс данных о внезапном подъеме ВГД после ИВИ в работах разных исследователей [2, 3, 8, 10, 13] и не всегда корректные предпосылки при разработке биомеханических моделей изменения ВГД при ИВИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует помнить, что резкое кратковременное повышение ВГД сразу после инъекции зависит от введенного объема препарата, в то время как долговременное повышение ВГД, которое может быть вызвано именно химическим составом препарата и его побочными эффектами, проявляется

позже. При оценке изменения истинного ВГД сразу после ИВИ следует принимать во внимание дизайн исследования, биометрические параметры глаза пациентов и точность тонометров, которые используются при измерении ВГД до и после ИВИ.

Литература/References

1. *Raeviv J., Hariprasad S.M., Shrier E.M.* Intravitreal injections: minimizing the risk and maximizing comfort. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2020; 51 (1): 5–8. doi: 10.3928/23258160-20191211-01
2. *Avery R.L., Bakri S.J., Blumenkranz M.S., et al.* Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina*. 2014; 34 (3) 1–18. doi: 10.1097/IAE.0000000000000399
3. *Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д., Качерович П.А., Тавилова Д.А.* Интравитреальные инъекции: теория и практика. Офтальмологические ведомости. 2010; 3 (2): 28–35. [Boyko E.V., Sosnovskiy S.V., Berezin R.D., Kacheroich P.A., Tavtilova D.A. Intravitreal injections: theory and practices. *Ophthalmology journal*. 2010; 3 (2): 28–35 (in Russian)].
4. *Aiello L.P., Brucker A.J., Chang S., et al.* Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004; 24 (5): 3–19. doi: 10.1097/00006982-200410001-00002
5. *Jaissle G.B., Szurman P., Bartz-Schmidt K.U.* Empfehlung für die Durchführung von intravitrealen Injektionen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2005; 222 (5): 390–5. doi: 10.1055/s-2005-858231
6. *Korobelnik J.F., Cochereau I., Cohen S.Y., et al.* Description des pratiques pour la réalisation des injections intra-vitréennes. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2006; 29 (6): 82–6. doi: 10.1016/S0181-5512(06)73754-8
7. *Бубнова И.А., Юлова А.Г.* Изменение морфометрических параметров ДЗН на фоне острого повышения ВГД после интравитреальных инъекций. Национальный журнал Глаукома. 2016; 15 (2): 54–60. [Bubnova I.A., Yulova A.G. Optic nerve head changes with acute IOP elevation after intravitreal injections. *National journal of glaucoma*. 2016; 15 (2): 54–60 (in Russian)].
8. *Bakri S., Pulido J., McCannell C., et al.* Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye*. 2009; 23 (1): 181–5. doi: 10.1038/sj.eye.6702938
9. *Wen J., Chen C., Rezaei K., et al.* Optic nerve head perfusion before and after intravitreal anti-vascular growth factor injections using Optical Coherence Tomography-based Microangiography. *J. Glaucoma*. 2019; 28 (3): 188–93. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001142>
10. *Kotliar K., Maier M., Bauer S., et al.* Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2007; 85: 777–81. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.00939.x
11. *Hollands H., Wong J., Bruen R., et al.* Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2007; 42 (6): 807–11. doi: 10.3129/j07-172
12. *Першин Б.С., Козлова И.В., Ермолаев А.П.* Взаимосвязь изменений внутриглазного давления и гемодинамических показателей глаза при введении жидкости в витреальную полость. Экспериментальное исследование. Глаукома. 2012; 1: 16–9. [Pershin B.S., Kozlova I.V., Ermolaev A.P. Experimental evaluation of correlation between intraocular pressure fluctuation and hemodynamic indices of the eye after intravitreal injection. *Glaucoma*. 2012; 1: 16–19 (in Russian)].
13. *Fuest M., Kotliar K., Walter P., Plange N.* Monitoring intraocular pressure changes after intravitreal Ranibizumab injection using rebound tonometry. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2014; 34 (4): 438–44. doi: 10.1111/opro.12134
14. *Бубнова И.А., Кургузова А.Г.* Изменение уровня ВГД после интравитреальных инъекций. Вестник офтальмологии. 2018; 4: 47–51. [Bubnova I.A., Kurguzova A.G. Changes in intraocular pressure after intravitreal injections. *Vestnik oftalmologii*. 2018; 4: 47–51 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma201813404147
15. *Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Швеиц Л.В., Михалевич И.М.* Корреляция и поправочные коэффициенты при различных видах тонометрии. Сообщение 1. Глаукома. 2015; 14 (3): 11–8. [Volkova N.V., Yurieva T.N., Shvetz L.V., Mikhalevich I.M. Correlation and correction factors for different types of tonometry. Report 1. *National Journal Glaucoma*. 2015; 14 (3): 11–8 (in Russian)].
16. *Волкова Н.В., Юрьева Т.Н., Швеиц Л.В., Михалевич И.М.* Корреляция и поправочные коэффициенты при различных видах тонометрии. Сообщение 2. Глаукома. 2016; 15 (1): 37–45. [Volkova N.V., Yurieva T.N., Shvetz L.V., Mikhalevich I.M. Correlation and correction factors for different types of tonometry. Report 2. *Glaucoma*. 2016; 15 (1): 37–45 (in Russian)].
17. *Макашова Н.В., Чжан Г., Васильева А.Е.* Методы тонометрии и роль различных проб в ранней диагностике глаукомы (часть 1). Национальный журнал глаукома. 2014; 13 (3): 88–94. [Makashova N.V., Zhang G., Vassilieva A.E. Tonometry methods and the role of different samples in the early diagnosis of glaucoma (part 1). *National journal glaucoma*. 2014; 13 (3): 88–94 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: С.М. Бауэр — идея публикации, подготовка первоначального и финального текста статьи; Е.Б. Воронкова, К.Е. Котляр — участие в написании статьи и подготовке финального текста статьи к публикации.

Author's contribution: S.M. Bauer — concept of the article, preparation of the initial and final text for publication; E.B. Voronkova, K.E. Kotliar — participation in the writing of the article and its final preparation for publication.

Поступила: 23.08.2020. Переработана: 08.09.2020. Принята к печати: 11.09.2020

Originally received: 23.08.2020. Final revision: 08.09.2020. Accepted: 11.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Университетская набережная, д. 7/9, Санкт-Петербург, 199034,
Россия

Светлана Михайловна Бауэр — д-р физ.-мат. наук, профессор

Ева Боруховна Воронкова — канд. физ.-мат. наук, доцент

Университет прикладных наук, ул. Хайнрих-Муссман, д. 1, Ахен, Юлих,
52428, ФРГ

Константин Ефимович Котляр — д-р биол. наук, канд. техн. наук,
профессор

Для контактов: Ева Боруховна Воронкова,
e.voronkova@spbu.ru

Saint-Petersburg University, 7-9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg,
199034, Russia

Svetlana M. Bauer — Dr. of Phys. and Math. Sci., professor

Eva B. Voronkova — Cand. of Phys. and Math. Sci., associate professor
Aachen University of Applied Sciences, Heinrich-Mussmann-Str. 1, Jülich,
52428, Germany

Konstantin E. Kotliar — Cand. of Phys. and Math. Sci., Dr. of Biol. Sci.,
professor

Contact information: Eva B. Voronkova,
e.voronkova@spbu.ru