

Стойкое повышение внутриглазного давления у пациентов на фоне многократных интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза

В.С. Дульченко , О.М. Станишевская, О.В. Ермакова, М.А. Глок, А.И. Беляева

Микрохирургия глаза имени академика С. Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия

Аннотация. Ретроспективно изучены и проанализированы истории болезней 12 пациентов ($n = 13$ глаз) в отношении стойкого повышения внутриглазного давления (ВГД) на фоне получения многократных ежемесячных интравитреальных введений ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА). Из 12 пациентов только у 2 пациентов (16,6 %) наблюдалось стойкое повышение ВГД. Выводы. Вопрос о факторах риска, механизмах стойкого повышения ВГД после многократных ИВВИА остается дискуссионным. Данная тематика требует более тщательного дальнейшего изучения.

Ключевые слова: интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, анти-VEGF, стойкое повышение внутриглазного давления

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-41-44>

Sustained elevation of intraocular pressure after multiple intravitreal injections of anti-VEGF agents

V.S. Dulchenko , O.M. Stanishevskay, O.V. Ermakova, M.A. Glok, A.I. Belyaeva

Eye Microsurgery named after Academician S. N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia

Abstract. The medical histories of 12 patients ($n = 13$ eyes) were retrospectively studied and analyzed for a sustained elevation of IOP after the multiple intravitreal injections of anti-VEGF agents. Results. Of 12 patients, only 2 patients (16.6 %) had a sustained elevation of IOP. The question of the specific mechanism of sustained elevation of IOP after multiple intravitreal injections of anti-VEGF agents remains controversial. This topic requires more careful observation and study.

Keywords: intravitreal injection of inhibition of angiogenesis, anti-VEGF, sustained elevation of intraocular pressure

В настоящее время интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза стали неотъемлемой частью лечения таких заболеваний, как диабетический макулярный отек, пролиферативная диабетическая ретинопатия, влажная форма возрастной макулярной дегенерации, макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки, ретинопатия недоношенных [1]. На территории Российской Федерации (РФ) зарегистрировано несколько анти-VEGF препаратов: ранибизумаб (луцентис), афлиберцепт (эйлеа), бролуцизумаб (визкью), фарицимаб (вабисмо).

Несмотря на свою высокую эффективность и высокий профиль безопасности, инъекции анти-VEGF препаратов не лишены осложнений. По литературным данным и в реальной клинической практике интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА) может приводить как к незначительным осложнениям в виде субконъюнктивального кровоизлияния, так и к угрожающим потерей зрения, включая эндофтальмит, ретиноваскулит, отслойку сетчатки и гемофтальм. Однако одним из наиболее часто регистрируемых осложнений является

кратковременное или стойкое повышение внутриглазного давления (ВГД) [2]. Кратковременным считается повышение ВГД, которое происходит сразу после инъекции с восстановлением до нормальных значений в течение 30–60 мин. Хроническое или стойкое повышение определяется как ВГД более 25 мм рт. ст. на 2 последовательных визитах или увеличение на 5 мм рт. ст. от исходного, или асимметрия ВГД между глазами более чем на 3 мм рт. ст. при трех посещениях [3, 4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать и оценить влияние многократных интравитреальных инъекций на внутриглазное давление.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ 30 пациентов, проходивших лечение в период с 2019 по 2022 г. Было отобрано 12 пациентов, получавших более 5 ежемесячных инъекций анти-VEGF препаратов. Пациенты

получали лечение по поводу непролиферативной диабетической ретинопатии, диабетического макулярног отека – 9 пациентов ($n = 10$ глаз) и неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации – 3 пациента ($n = 3$ глаза). Из числа отобранных пациентов мужчины составили 5 человек, женщины – 7 человек. Средний возраст составил ($68 \pm 7,4$) года.

Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включавшее авторефрактометрию (автокераторефрактометр HUMPHRY, США), визометрию вдаль с максимальной оптической коррекцией (проектор зрения EUCARIS TSCP-700 TOPCON, Япония), кинетическую сферопериметрию (сферический периметр Гольдмана KPM, Carl Zeiss, Германия), биомикроофтальмоскопию (щелевая лампа Zeiss, Германия, с бесконтактной линзой Volk, 78Д), оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной зоны и ОКТ в режиме ангио (оптический когерентный томограф RTVue-100, Optovue, США, и DRI OCT Triton plus, Япония), оптическую биометрию (оптический биометр IOLMaster 700 (Carl Zeiss, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 12 человек 5 получали ИВВИА препарата «Фарицимаб» в дозе 6 мг и 7 человек получали ИВВИА препарата «Афлиберцепт» в дозе 2 мг. Из них 5 пациентов получили более 20 ежемесячных инъекций, 4 человека – от 10 до 20 ежемесячных инъекций, 3 пациента получили 5 ежемесячных инъекций.

До терапии ингибиторами ангиогенеза среднее значение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) составило $0,36 \pm 0,26$, центральной толщины сетчатки (ЦТС) – ($472,4 \pm 120,6$) мкм, ВГД – ($17,3 \pm 2,9$) мм рт. ст., передне-заднего отрезка (ПЗО) глазного яблока – ($23,67 \pm 0,73$) мм, глубины передней камеры (ПК) – ($3,17 \pm 0,62$) мм.

До терапии анти-VEGF препаратами у всех пациентов отмечались нормальные цифры ВГД и отсутствовал диагноз глаукома.

После ИВВ анти-VEGF препаратов у двух пациентов (16,6 %), получивших инъекции по поводу ДМО, было выявлено стойкое повышение ВГД >25 мм рт. ст. Один пациент получал инъекции препарата «Фарицимаб» и повышение давления было зафиксировано после 8 инъекции, второй пациент получал ИВВИА препарата «Афлиберцепт», и высокое ВГД было зарегистрировано после 12 инъекции.

У первого пациента, получившего фарицимаб, МКОЗ до инъекции составила 0,08, ВГД 19 мм рт. ст., по данным биометрии ПЗО – 23,34 мм, глубина ПК составила 2,9 мм, толщина хрусталика – 3,05 мм, ЦТС 701 мкм. После 9 инъекции было зафиксировано повышение ВГД до 34 мм рт. ст. Показатели биометрии

оставались прежними. Пациенту назначена гипотензивная терапия – косопт (дорзоламид 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл) по 1 капле 2 раза в день и бримонидин 0,15%-й по 1 капле 3 раза в день. При контрольном осмотре через 1 месяц ВГД составило 29 мм рт. ст. Учитывая стойкое повышение ВГД на фоне максимальной медикаментозной терапии, пациенту провели антиглаукоматозную операцию в объеме глубокой склерэктомии. После оперативного лечения ВГД было стабилизировано и составило 17 мм рт. ст., пациент находится под наблюдением.

У второго пациента МКОЗ до инъекции составила 0,3, ВГД – 17 мм рт. ст., при биометрии ПЗО – 23,05 мм, глубина ПК – 2,92 мм, толщина хрусталика – 4,51 мм, ЦТС – 590 мкм. После 12 инъекции было выявлено повышение ВГД до 26 мм рт. ст. Пациенту была назначена гипотензивная терапия косопт (дорзоламид 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл) 2 раза в день. На медикаментозной терапии ВГД было стабилизировано и составило 19 мм рт. ст. При последующих осмотрах через 1 и 3 месяца на фоне компенсации ВГД было рекомендовано отменить гипотензивную терапию. На контрольном осмотре через 1 месяц ВГД составило 25 мм рт. ст. С учетом наличия декомпенсации ВГД при отсутствии гипотензивной терапии пациенту был назначен косопт (дорзоламид 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл) по 1 капле 2 раза в день на постоянной основе. Пациент находится под наблюдением.

У остальных пациентов (83,3 %) на протяжении всего периода анти-VEGF терапии не было выявлено эпизодов повышения ВГД.

В нашем исследовании многократные ежемесячные инъекции ИВВИА вызвали повышение ВГД у 2 пациентов из 12. Из двух случаев со стойким повышением ВГД, в одном – компенсация наступила на фоне медикаментозного лечения, в другом – потребовалось антиглаукомное вмешательство. Небольшой размер выборки исследования требует дальнейших наблюдений.

По оценкам различных исследований, частота возникновения кратковременного повышения ВГД варьирует от 66–100 %, длительное повышение ВГД от 3,45–11,6 % [4]. Рядом авторов описаны различные механизмы повышения ВГД. При кратковременном чаще играет роль механическая теория, которая заключается в увеличении объема стекловидного тела в сочетании с ригидностью склеры, что может влиять на пути оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), и временно блокировать аксональный транспорт и перфузию глаза, потенциально приводя к повреждению слоя нервных волокон [5]. Долгосрочное и стойкое повышение ВГД является более сложной проблемой и имеет многофакторную природу. Высказано предположение, что воспалительные явления, связанные с иммунологической реакцией на антигена или трабекулит,

вызванный самой молекулой анти-VEGF, приводят к пролиферации фибробластов и образованию рубцовой ткани, что нарушает отток водянистой влаги [6, 7]. Еще одной теорией является блокада трабекулярной сети молекулами анти-VEGF препарата. Молекулы анти-VEGF могут накапливаться в трабекуле или Шлеммовом канале после длительного повторного введения, вызывая прямую механическую обструкцию путей оттока ВГЖ. По данным исследований считается, что более высокий риск блокады трабекулы из-за высокой молекулярной массы имеет бевацизумаб (149 кДа, препарат не зарегистрирован в РФ), за ним следуют афлиберцепт (115 кДа), ранибизумаб (48 кДа) и бролуцизумаб (26 кДа) [7, 8]. Также наиболее частым механизмом долгосрочного повышения ВГД, которого придерживаются большинство авторов, является снижение продукции оксида азота на фоне анти-VEGF терапии. Снижение уровня оксида азота в глазах приводит к увеличению сократительной способности цилиарной мышцы, трабекулярной сети и Шлеммова канала, и уменьшению просвета трабекулярной сети вследствие увеличения размеров трабекулоцитов, что затрудняет отток ВГЖ [9].

В настоящее время все больше исследований говорят о взаимосвязи количества инъекций и интервала между ними с риском стойкого повышения ВГД. Однако результаты остаются неоднозначными. Одни авторы утверждают, что это имеет крайне важное значение, другие опровергают зависимость повышения ВГД от интервала или количества ИВВИА [4, 7]. Среднее количество инъекций, значимо влияющих на подъем ВГД по данным ряда исследований, колеблется между 6 и 24 [7]. Также считается, что интервал между инъекциями менее 8 недель является фактором риска подъема внутриглазного давления [6]. Данное заключение позволяет предположить, что увеличение интервала между инъекциями может позволить полностью вывести вещество из тканей глазного яблока и, тем самым, нормализовать ВГД. Также описано, что пациенты, которые получили более 20 инъекций, имели снижение оттока водянистой влаги на 12 %. В другом ретроспективном исследовании было проанализировано 140 глаз без глаукомы в анамнезе и получающие ИВВИА по поводу ДМО. У 7 % пациентов наблюдалось стойкое повышение ВГД более чем на 6 мм рт. ст., чем до инъекции [7].

Наличие глаукомы в анамнезе также является фактором риска стойкого повышения ВГД при проведении анти-VEGF терапии. Причем одни исследования говорят о выраженной корреляции между существовавшей глаукомой и повышением ВГД после инъекций, другие опровергают эту связь [5, 7].

Корреляция между состоянием хрусталика и повышением ВГД после инъекций также остается дискуссионной. Некоторые сообщения говорят, что наличие

артифакции и лазерной дисцизии задней капсулы или первичный задний капсулорексис могут быть факторами риска в связи с повышенной диффузией вещества в переднюю камеру. С другой стороны, у факических пациентов возможные риски повышения ВГД объясняются смещением иридо-хрусталиковой диафрагмы вперед и изменением объема передней камеры, что приводит к уменьшению оттока ВГЖ [10]. В исследовании Sudhakar A. с соавт. узкий угол передней камеры предрасполагал к развитию стойкого повышения ВГД, в то время как осевая длина глаза такой связи не имела. В исследовании была продемонстрирована связь узкого угла с кратковременным повышением ВГД, но не влияла на долгосрочное повышение ВГД [6].

Вопрос о конкретном механизме стойкого повышения ВГД после многократных ИВВИА остается дискуссионным. Все пациенты, получающие длительную интравитреальную анти-VEGF терапию, независимо от показаний, выбора препарата, наличия или отсутствия глаукомы, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет повышения ВГД с целью своевременного назначения терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на свою высокую эффективность и высокий профиль безопасности, инъекции анти-VEGF препаратов не лишены осложнений. Однако одним из наиболее часто регистрируемых осложнений является кратковременное или стойкое повышение ВГД.

Имеется множество литературных данных о кратковременном или хроническом повышении ВГД после применения ИВВИА, но вопрос о факторах риска, механизмах повышения давления остается открытым. Данная тематика требует более тщательного дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Fogli S., Del Re M., Rofi E. et al. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye (Lond)*. 2018;32(6):1010–1020. doi: 10.1038/s41433-018-0021-7.
2. Patel D., Patel S.N., Chaudhary V., Garg S.J. Complications of intravitreal injections: 2022. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2022;33(3):137–146. doi: 10.1097/ICU.0000000000000850.
3. Bracha P., Moore N.A., Ciulla T.A. et al. The acute and chronic effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure: A review. *Survey of Ophthalmology*. 2018;63(3):281–295. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.08.008.
4. Hoguet A., Chen P.P., Junk A.K. et al. The effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(4):611–622. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.11.019.
5. Levin A.M., Chaya C.J., Kahook M.Y., Wirotko B.M. Intraocular Pressure Elevation Following Intravitreal Anti-VEGF

Injections: Short- and Long-term Considerations. *Journal of Glaucoma*. 2021;30(12):1019–1026. doi: 10.1097/IJG.0000000000001894

6. Sudhalkar A., Bilgic A., Vasavada S. et al. Current intravitreal therapy and ocular hypertension: A review. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021;69(2):236–243. doi: 10.4103/ijo.IJO_1028_20Jyj/

7. Daka Q., Špegel N., Atanasovska V.M. et al. Exploring the Relationship between Anti-VEGF Therapy and Glaucoma: Implications for Management Strategies. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(14):4674. doi: 10.3390/jcm12144674.

8. Kähkönen M., Tuuminen R., Aaltonen V. Long-term effects of intravitreal bevacizumab and aflibercept on intraocular pressure

in wet age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmology*. 2021;21(1):312. doi: 10.1186/s12886-021-02076-1.

9. Petrović N., Todorović D., Srećković S. et al. Is a decreased nitric oxide concentration after triamcinolone acetonide intravitreal injection one of the reasons for intraocular pressure rise? *Acta Clinica Croatica*. 2022;61(4):620–628. doi: 10.20471/acc.2022.61.04.08.

10. Sternfeld A., Ehrlich R., Weinberger D., Dotan A. Effect of different lens status on intraocular pressure elevation in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor injections. *International Journal of Ophthalmology*. 2020; 13(1):79–84. doi: 10.18240/ijo.2020.01.12.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

Валентина Сергеевна Дульченко – врач-офтальмолог 4-го офтальмологического отделения, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; ✉ valentina.2696@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4400-2561>

Ольга Михайловна Станисhevская – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующий 4-м офтальмологическим отделением, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; stanishevskaya.olya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4149-3767>

Ольга Викторовна Ермакова – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующий 2-м офтальмологическим отделением, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; oven_e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0427-1564>

Маргарита Александровна Глок – врач высшей квалификационной категории, врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; margo.glok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5758-4631>

Анастасия Игоревна Беляева – врач-офтальмолог, Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова, Новосибирский филиал, Новосибирск, Россия; anastasia31belyaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8088-7953>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 06.02.2024; принята к публикации 15.02.2024.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

Valentina S. Dulchenko – ophthalmologist of the 4th Ophthalmological Department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia; ✉ valentina.2696@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4400-2561>

Olga M. Stanishevskaya – Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist, Head of the 4th Ophthalmological Department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia; stanishevskaya.olya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4149-3767>

Olga V. Ermakova – Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist, Head of the 2nd Ophthalmological Department, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia; oven_e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0427-1564>

Margarita A. Glock – doctor of the highest qualification category, ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Novosibirsk branch, Novosibirsk, Russia; margo.glok@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5758-4631>

Anastasia I. Belyaeva – ophthalmologist, Eye Microsurgery named after Academician S.N. Fedorov, Novosibirsk Branch, Novosibirsk, Russia; anastasia31belyaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8088-7953>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 06.02.2024; accepted for publication 15.02.2024.