

## ОФТАЛЬМОЛОГИЯ, ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

УДК: 617.736

### НОВЫЕ ДАННЫЕ О БЕЗОПАСНОСТИ МНОГОКРАТНЫХ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ирина Александровна Акименко<sup>1</sup>, Евгений Валерьевич Бобыкин<sup>2</sup>, Вадим Яковлевич Крохалев<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup>E-mail: akimenko\_ia@mail.ru

#### Аннотация

**Введение.** Интравитреальные инъекции (ИВИ) широко распространены в современной клинической офтальмологии в качестве способа доставки лекарственных препаратов. Одним из нежелательных сопутствующих эффектов процедуры является внедрение в стекловидное тело каплевидных включений силиконовой смазки (КВСС), являющейся компонентом шприцев однократного применения. **Цель исследования** - оценить частоту выявления КВСС в стекловидном теле пациентов, получавших многократные ИВИ растворов лекарственных средств. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Исследуемая группа состояла из 86 глаз 85 пациентов, получивших в среднем 13,2 ИВИ. **Результаты.** КВСС в стекловидном теле были выявлены с помощью биомикроскопии в 57 глазах (66,28%), с помощью ультразвукового метода – в 76 (88,37%) случаях. Совпадение результатов исследований зафиксировано в 73,26% наблюдений. **Обсуждение.** Выдвинутая в ходе исследования гипотеза об увеличении вероятности попадания КВСС в стекловидное тело с увеличением числа ИВИ была подтверждена статистически. **Выводы.** Внедрение КВСС в стекловидное тело при ИВИ является проблемой, актуальной для современной офтальмологии, и требует дальнейшего изучения и решения.

**Ключевые слова:** интравитреальная инъекция, капли силиконового масла, шприц, биомикроскопия, ультразвуковое исследование.

### NEW DATA ON THE SAFETY OF MULTIPLE INTRAVITREAL INJECTIONS OF DRUG SOLUTIONS

Irina Aleksandrovna Akimenko<sup>1</sup>, Evgeny Valerievich Bobykin<sup>2</sup>, Vadim Yakovlevich Krokhalev<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup>UralStateMedicalUniversity, Yekaterinburg, Russia

<sup>1</sup>E-mail: akimenko\_ia@mail.ru

#### Abstract

**Introduction.** Intravitreal injections (IVI) are widely used in modern clinical ophthalmology as a method of drug delivery. One of the undesirable side effects of the procedure is the introduction into the vitreous body of silicone oil droplets (SOD), which is a component of single-use syringes. **The aim of the study** - to evaluate the frequency of detection of SOD in the vitreous body of patients who received multiple

IVI of drug solutions. **Materials and methods.** A single-center retrospective cohort study was performed. The study group consisted of 86 eyes of 85 patients who received an average of 13.2 IVI. **Results.** SOD in the vitreous was detected by biomicroscopy in 57 eyes (66.28%), by ultrasonography in 76 (88.37%) cases. The coincidence of research results was recorded in 73.26% of observations. **Discussion.** The hypothesis put forward in the course of the study about an increase in the probability of SOD getting into the vitreous body with an increase in the number of IVI was confirmed statistically. **Conclusion.** The introduction of SOD into the vitreous body in IVI is a problem that is relevant for modern ophthalmology and requires further study and solution.

**Key words:** intravitreal injection, silicone oil droplets, syringe, biomicroscopy, ultrasonography.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Интравитреальные инъекции (ИВИ) – активно применяемый в современной клинической офтальмологии способ введения лекарственных препаратов. Одним из осложнений процедуры является внедрение в полость стекловидного тела каплевидных включений силиконовой смазки (КВСС), которой покрыта внутренняя поверхность корпуса и игла одноразовых шприцев, которыми выполняются ИВИ [1, 2].

Данные о распространённости КВСС существенно различаются. Так, в исследованиях Khurana с соавт. частота их выявления после ИВИ бевацизумаба с помощью инсулиновых шприцев варьировала от 0,03% (из 3230 инъекций) до 1,7% (из 3402 инъекций) [3]. Вакгі с соавт., провели анализ 1529 пациентов послеинъекций ингибиторов ангиогенеза и триамцинолонаацетонида, обнаружили такие включения у 15 пациентов (0,1%) [4]. С другой стороны, Melo и соавт. обнаружили большую долю пациентов с каплевидными включениями силиконовой смазки в стекловидном теле (68% по данным биомикроскопии и 76% по результатам ультразвукового исследования) после ИВИ в Бразилии, при этом вероятность их обнаружения возрастала пропорционально увеличению числа выполненных ИВИ [5]. Научных исследований, посвящённых изучению распространённости данной проблемы в России, нам обнаружить не удалось.

**Цель исследования** - оценить частоту выявления КВСС в стекловидном теле пациентов, получавших многократные ИВИ растворов лекарственных средств.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Критерий включения: лечение с применением многократных (5 и более) ИВИ растворов лекарственных препаратов, выполненных по зарегистрированным показаниям. Критерии исключения: грубые помутнения оптических сред, препятствующие визуализации стекловидного тела, авитрия, срок менее 7 дней после предшествующей ИВИ.

Исследуемую группу составили 86 глаз 85 пациентов (56 женщин, 29 мужчин; возраст от 36 до 89 лет, средний – 71,7 года, медиана – 73 года, 25% и

75% квантиль [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]- [64,75; 81,25] лет). Количество ИВИ находилось в диапазоне от 5 до 39 (среднее – 13,2, медиана – 12 [8; 16]). Длительность терапии варьировала от 10 до 115 месяцев (в среднем – 55,2 мес., медиана – 50,5 [34,75; 73] мес.).

Проводили однократный осмотр пациентов в рамках планового визита в клинику по поводу основного заболевания. Наличие КВСС в стекловидном теле определяли двумя методами: с помощью биомикроскопии (с использованием прямого фокального освещения и осмотра в проходящем свете; при необходимости – с использованием высокодиоптрийной фундоскопической линзы для визуализации задних отделов стекловидного тела), а также ультразвукового исследования (двухмерное на приборе Mindray DP-50 с линейным датчиком 1OL24EA в В-режиме; параметры ультразвука: частота 10 МГц (F 10.0M), глубина 3,7 см (D 3.7), без усиления сигнала (G0)).

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 13.3. Нами были использованы описательные статистики в виде медианы с 25% и 75% квантилями и/или среднего значения со стандартным отклонением. По результатам проверки с помощью критерия Шапиро-Уилка гипотеза о нормальности для всех рассмотренных переменных была отвергнута на уровне значимости 0,05. Поэтому для сравнения параметров использовали непараметрический тест Краскелла-Уоллиса (сравнение трех или более несвязанных выборок). Статистические гипотезы проверялись при уровне значимости 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования КВСС были обнаружены с помощью биомикроскопии – в 57 глазах (66,28%), с помощью ультразвука – в 76 (88,37%). Результат диагностики считали положительным при выявлении любого количества и любого размера специфических включений. Биомикроскопически КВСС визуализируются как одиночные или множественные прозрачные шаровидные образования (рис. 1А, 1Б). При ультразвуковом сканировании КВСС определяются как характерного вида подвижные гиперэхогенные круглые включения, которые могут быть единичными или множественными (рис. 1В, 1Г). Совпадение результатов применения обоих методов зафиксировано в 73,26% наблюдений.

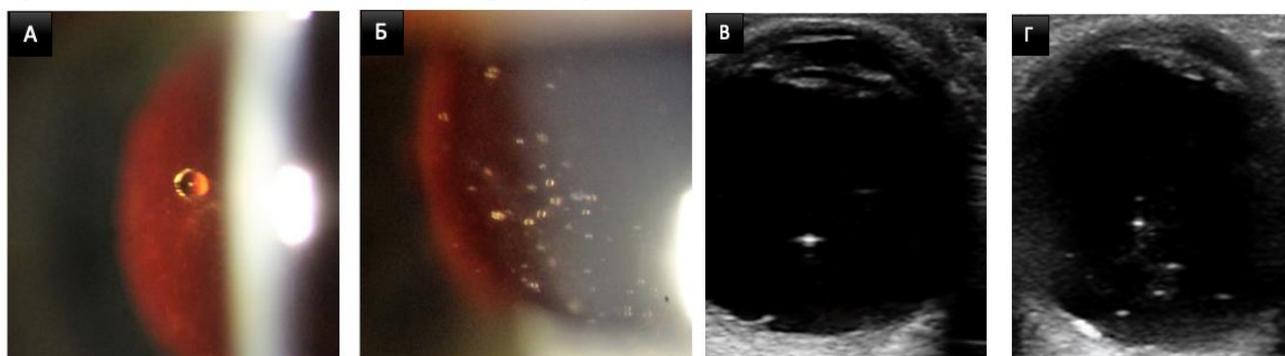


Рис. 1. Каплевидные включения силиконовой смазки в стекловидном теле, выявленные с помощью биомикроскопии (А, Б) и двухмерной эхографии (В, Г).

Для выявления зависимости частоты обнаружения КВСС от числа ИВИ в анамнезе мы разделили исследуемых на три группы, различающиеся числом полученных процедур: группа 1 (n = 31) – от 5 до 9 ИВИ, группа 2 (n = 29) – 10-14 ИВИ, группа 3 - (n = 26) – 15-39 ИВИ (табл. 1). Гипотеза о том, что вероятность попадания КВСС в стекловидное тело возрастает с увеличением числа ИВИ, нашла своё статистическое подтверждение.

Таблица 1

Зависимость частоты выявления каплевидных включений силиконовой смазки от числа полученных интравитреальных инъекций.

Группа	Число наблюдений (n)	Число интравитреальных инъекций	Положительный результат бимоикроскопии	Положительный результат ультразвуковой диагностики
Группа 1	31	5-9	17 <sup>3</sup> (54,84%)	23 <sup>2,3</sup> (74,19%)
Группа 2	29	10-14	18 (62,07%)	28 <sup>1</sup> (96,55%)
Группа 3	26	15-39	22 <sup>1</sup> (84,62%)	25 <sup>1</sup> (96,15%)
Исследуемая группа	86	5-39	57 (66,28%)	76 (88,37%)

<sup>1</sup> - p<0,05 относительно группы 1, <sup>2</sup> - p<0,05 относительно группы 2, <sup>3</sup> - p<0,05 относительно группы 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования подтверждены широкая распространённость и актуальность изучаемой проблемы. Полученные нами данные оказались сопоставимы с результатами, полученным в бразильском исследовании Melo G.B. с соавт. [5]. Известны практические рекомендации, направленные на уменьшение вероятности появления КВСС: следует выбирать шприцы без силиконовой смазки (или с минимальным её количеством); следует избегать встряхивания шприцев; нужно учитывать, что большинство биопрепаратов восприимчивы к изменениям молекулярных свойств при некоторых условиях, таких как сотрясение и изменение температуры; существует ряд устройств (например, SP. eye™ device, Guarded Injection Device, Malosa™ Intravitreal Injection Guide), которые могут способствовать повышению безопасности и уменьшению временных затрат при выполнении ИВИ [6]. Однако возможность следования таким рекомендациям в повседневной практике ограничена.

Проблема усугубляется тем, что в России в настоящее время ограничен выбор шприцев без силиконовой смазки и отсутствуют препараты для ИВИ в

предзаполненных шприцах. Из доступных в нашей стране моделей наиболее безопасными являются одноразовые шприцы с люэровским конусом [2, 7]. В дальнейшем мы планируем проведение детального анализа моделей шприцев, доступных в России, с разработкой практических рекомендаций, касающихся безопасности их применения для ИВИ.

### **ВЫВОДЫ**

Выпуск КВСС из шприцев при ИВИ является актуальной проблемой, особенно для пациентов, получающих многократные инъекции лекарственных препаратов. В России ситуация усугубляется отсутствием предзаполненных шприцев с анти-VEGF препаратами, а также моделей, разработанных для применения в офтальмологии. Мы считаем, что данная проблема требует дальнейшего изучения и решения.

### **СПИСОКИСТОЧНИКОВ**

- 1.Schargus M., Frings A. Issues with Intravitreal Administration of Anti-VEGF Drugs. Clin Ophthalmol.- 2020;14:897-904.
- 2.Бобыкин Е.В. Капли силиконового масла в стекловидном теле на фоне интравитреальных инъекций лекарственных препаратов: обзор литературы с клиническими примерами// Офтальмологические ведомости. –2021. –Т.14, №2. – С.63–76.
- 3.KhuranaR.N., ChangL.K., PorcoT.C. Incidence of Presumed Silicone Oil DropletsintheVitreous Cavity After Intravitreal Bevacizumab Injection With Insulin Syringes. JAMA Ophthalmol.- 2017; 135(7): 800-803.
- 4.Bakri S.J., Ekdawi N.S. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections. Retina.- 2008; 28(7): 996-1001.
- 5.Prevalence of silicone oil droplets in eyes treated with intravitreal injection / Melo G.B., Dias Junior C.S., Morais F.B. et al. // Int J Retina Vitreous.- 2019; 5: 34.
- 6.Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections / Melo G.B., Cruz N.F.S.D., Emerson G.G.et al. // Prog Retin Eye Res.- 2020; 80(5): 100862.
- 7.Протокол выполнения интравитреального введения лекарственных препаратов. Консенсус Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации "Ассоциация врачей-офтальмологов" / Нероев В.В., Астахов Ю.С., Коротких С.А. и др. //Вестник офтальмологии. – 2020.– Т.136, №6. – С.251-263.

### **Сведения об авторах**

И.А. Акименко – ординатор

Е.В. Бобыкин – кандидат медицинских наук, доцент

В.Я. Крохалев – кандидат геолого-минералогических наук, доцент

### **Information about the authors**

I. A. Akimenko - Resident

E. V. Bobykin- Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

V. Ya. Krokhaliev- Candidate of geological and mineralogical sciences, Associate Professor