

## ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫЕ ИНЪЕКЦИИ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

УДК 617.7

ГРНТИ 76.29.56

БАК 14.01.07

© Э. В. Бойко, С. В. Сосновский, Р. Д. Березин, П. А. Качерович, Д. А. Тавтилова

ФГУ ВПО МО РФ «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург

✧ **Техника ИВИ является достаточно простой. Вместе с тем в связи со значительной инвазивностью вмешательства требуется соблюдение ряда правил для профилактики осложнений. В этой статье рассматриваются многие практические аспекты применения ИВИ в офтальмологической практике.**

✧ **Ключевые слова:** инъекция; интравитреальное введение лекарств.

Из известных способов введения лекарственных веществ для доставки их к тканям глаза наибольшая концентрация создается при интравитреальной инъекции (ИВИ). Так, в стекловидном теле остается до 51,4 %, в сетчатку и сосудистую оболочку проникает до 13,2 % введенной дозы. При других способах введения — субконъюнктивальном и субтеноновом — в стекловидное тело, сетчатку и сосудистую оболочку проникает не более 5,3 % введенной дозы [6].

Техника ИВИ является относительно простой, вместе с тем, вследствие проникновения в стекловидную камеру, ИВИ можно отнести к «полостным» вмешательствам.

Первое упоминание в доступной литературе об ИВИ относится к 1911 году. Именно тогда J. Ohm описал *введение газа* в стекловидную камеру (через место дренажа субретинальной жидкости в 7 мм от лимба) с целью тампонады сетчатки [46]. ИВИ *лекарственных препаратов* стала применяться с появлением антибиотиков. Пенициллин вводили в 1940-х либо путем ИВИ, либо непосредственно через рану после удаления внутриглазного инородного тела [18, 61]. Однако в итоге предпочтение в лечении эндофтальмитов было отдано субконъюнктивальному и системному применению пенициллина [66].

Следующий период активного развития метода интравитреального введения лекарственных средств связан с разработкой безопасного доступа в стекловидную камеру через плоскую часть цилиарного тела [37] и формированием понятия гемато-офтальмический барьер (ГОБ) [5, 51]. Введение лекарства непосредственно к патологическому очагу и наличие ГОБ позволяют значительно снизить дозу, необходимую для создания терапевтической концентрации в тканях глаза и уменьшить системные побочные эффекты от применения препарата [56]. Это привело к расширению спектра лекарственных веществ и показаний к ИВИ. В 1970-х годах проведены исследования по токсичности и эффективности антибиотиков и противовоспалительных средств, что позволило внедрить их ИВИ в клиническую практику в лечении

эндофтальмитов. Тогда же проведены исследования по интравитреальному применению антинеопластических средств для лечения пролиферативной витреоретинопатии (ПВР). В 1980–1990-х годах исследована эффективность и токсичность некоторых противовирусных препаратов, фармакокинетика протеолитических ферментов, произошло внедрение в клиническую практику ИВИ проурокиназы, тканевого активатора плазминогена и ганцикловира; в 2000-х — триамцинолона.

Определение роли сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в патогенезе интраокулярной неоваскуляризации послужило толчком к разработке технологии антиVEGF-терапии [25, 27]. Применение ингибиторов VEGF оказалось значительно эффективнее в лечении таких заболеваний сетчатки, ранее неизбежно приводивших к инвалидности по зрению, как неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации, миопическая хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ), посттромботическая отечная макулопатия, диабетическая отечная макулопатия (ДМО) и др. [12, 55]. Технология антиVEGF-терапии основана на ИВИ ингибиторов VEGF. В связи с этим в последние годы наблюдается значительный рост количества выполняемых ИВИ и связанных с ними исследований (рис. 1).

Внедрение новых препаратов для ИВИ привело в первом десятилетии 21-го века к выходу данных операций за пределы витреоретинальных центров, ее широкому применению офтальмологами различного уровня квалификации и чрезвычайному увеличению их количества (от 325 000 ИВИ в 2006 году до 1 000 000 в год в настоящее время) [50]. С целью максимального снижения частоты осложнений совещания экспертов в области ИВИ в разных странах пришли к необходимости создания единого протокола техники ИВИ. Первый такой протокол был создан в США в 2004 году. [10]. Чуть позже аналогичные протоколы были созданы национальными офтальмологическими обществами Франции [35, 67], Германии [32], Испании [29], Великобритании. Большинство положений протокола идентичны с правилами, выработанными нами при выполнении ИВИ в течение последних 10 лет.

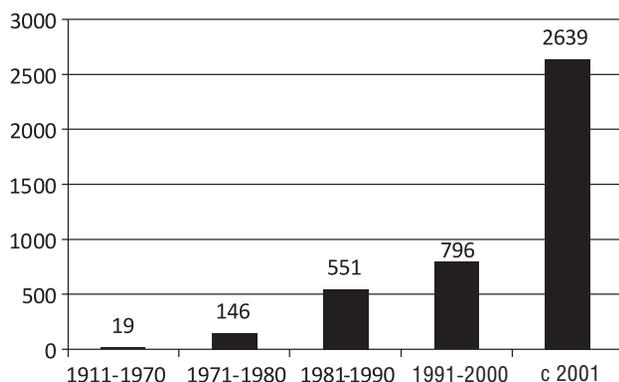


Рис. 1. Количество публикаций, связанных с ИВИ сентябрь 2009 г. (поисковая система PubMed, запрос intravitreal injection)

## ПРЕПАРАТЫ И ПОКАЗАНИЯ К ИВИ

### Антибиотики

В настоящее время ИВИ антибиотиков применяется для лечения бактериальных эндофтальмитов. В лечении острого послеоперационного эндофтальмита ванкомицин (1 мг) в комбинации с любым цефалоспорином третьего поколения (Цефтриаксон (2 мг), Цефтазидим (2 мг), Моксалактам (2 мг)) или Амикацином (0,4 мг) рекомендуется в качестве эмпирической терапии [50].

### Противогрибковые средства

Частота грибковых эндофтальмитов колеблется от 3 до 13 %. Наиболее часто вызываются грибами рода *Candida* и *Aspergillus*. В лечении грибковых эндофтальмитов и ретинитов нашли применение Амфотерицин В [16], Вориконазол [17].

### Противовирусные средства

ИВИ противовирусных средств применяются для лечения вирусных ретинитов. Ганцикловир (2000–5000 мкг), Цидофовир (10–20 мкг), Фоскарнет (1000–2400 мкг) рекомендуются для лечения цитомегаловирусного ретинита, а Ацикловир (240 мкг) в лечении острого некроза сетчатки, вызванного *Herpes simplex* [15, 49].

### Нестероидные противовоспалительные средства

В экспериментах показана эффективность ИВИ нестероидных противовоспалительных средств в лечении ПВР (5 Напроксен в сочетании с 5-фторурацилом) [19], ХНВ (Диклофенак) [60], увеитов, включая болезнь Бехчета (Etanercept, Adalimumab) [13, 38].

### Кортикостероиды

Триамцинолон и дексаметазон методом ИВИ применяются после витреоретинальной хирургии [47], в сочетании с ингибиторами ангиогенеза и фотодинамической терапией (ФДТ) при ХНВ [11], в качестве монотерапии ХНВ и послеоперационного макулярного отека [21], для лечения ДМО и посттромботического макулярного отека [44], для подавления ПВР [65].

### Иммуномодуляторы

Комбинация системного и интравитреального применения Циклоспорина А подавляет увеит, вызванный *Herpes simplex* [45]. Для лечения хрониче-

ского неинфекционного увеита и ХНВ в эксперименте рассматривается Rapamycin (Sirolimus) [39].

### АнтиVEGF-препараты

Выпускается ряд препаратов данной группы: Макуген (Pegaptanib sodium, Eyetech Pharmaceuticals, США, Pfizer Inc., США), Луцентис (Ranibizumab; Genentech Inc., США; Novartis International AG, Швейцария), Авастин (Bevacizumab; Genentech Inc., США; F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария). Макуген — в настоящее время вышел из широкого употребления в связи с тем, что эффект от его применения значительно уступает эффективности Луцентиса и Авастина [22, 30, 53]. Авастин широко применяется off-label для лечения экссудативных макулопатий [48, 55].

На сегодняшний день единственным препаратом, одобренным фармкомитетом РФ для интравитреального применения при ВМД, является Луцентис эффективность которого при неоваскулярной ВМД доказана клиническими испытаниями [53, 54].

На 1-й и 2-й стадиях находятся испытания VEGF-ловушки (VEGF trap или Regeneron, (Tarrytown, NY)) [64] и ингибитора трансляции VEGF-РНК Bavasiranib или Cand5 (Acuity Pharmaceuticals, Philadelphia, PA) [59].

### Антинеопластические средства

В клинической практике как дополнительная терапия внутриглазной лимфомы используется ИВИ метотрексата [23]. Rituximab в эксперименте и в клинике использован для лечения глазных проявлений первичной лимфомы ЦНС [57].

### Ферменты

В клинической практике достаточно широко используются современные тромболитики — проурокиназа и тканевой активатор плазминогена. Первым препаратом, разрешенным для интравитреального введения в РФ, является препарат рекомбинантной проурокиназы «Гемаза», разработанный НПО «Техноген» с участием кафедры офтальмологии Военно-медицинской академии. Гемаза успешно применяется интравитреально в лечении посттравматического, диабетического гемофтальма, тромбоза центральной вены сетчатки, субретинальных кровоизлияний [1, 3, 4, 7, 8, 9]. Так же активно для ИВИ используются препараты тканевого активатора плазминогена [2].

## МЕТОДИКА ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ

ИВИ — хирургическая манипуляция перфорации фиброзной капсулы в области плоской части ЦТ инъекционной иглой. Тем самым основным моментом воздействия является нарушение целостности фиброзной капсулы с проникновением внутрь стерильной СК хирургического инструмента — инъекционной иглы. Это позволяет определить ИВИ как полостное хирургическое воздействие, требующее соблюдения соответствующих условий до, во время и после вмешательства.

### Основные положения

1. ИВИ должна выполняться подготовленным врачом-офтальмологом.
2. ИВИ должна выполняться в условиях строгой асептики.
3. Нельзя проводить ИВИ на обоих глазах в один день.

### Предоперационный период

1. Информирование пациентов включает цель ИВИ, описание операции, риски, возможность повторных ИВИ, альтернативное лечение, используемые препараты, возможность снижения зрения после операции, меры профилактики инфекции, производимые пациентом, заканчивается подписанием информированного согласия на выполнение ИВИ.
2. Уточнение при сборе анамнеза и обследовании наличия аллергий, глаукомы, приема антикоагулянтов. Наличие глаукомы не является противопоказанием к ИВИ. Хорошо сбалансированная антикоагулянтная терапия не является противопоказанием к ИВИ.
3. На сегодняшний день нет каких-либо систематических научных доказательств преимущества антибиотиков до операции, к тому же это может приводить к культивированию резистентной микрофлоры [24, 42].
4. В отсутствие неотложных показаний к терапии конъюнктивит или инфекционный блефарит являются противопоказанием к проведению ИВИ [67]. Аномалии вспомогательных органов, такие как выворот века, могут представлять собой риск послеоперационного эндофтальмита [36].
5. Пациент должен пройти стандартный комплекс предоперационного обследования, необходимо исключить наличие скрытых, латентно протекающих очагов параокулярной инфекции.
6. Максимальное расширение зрачков.

### Помещение для выполнения ИВИ

Требования к помещению для ИВИ ненамного отличаются от требований к полноценной операционной, поэтому мы считаем наиболее правильно проводить ИВИ в условиях штатной операционной. Это обусловлено требованиями максимального соблюдения правил асептики-антисептики для профилактики наиболее грозных осложнений инфекционной природы. Необходимо использование операционного микроскопа с расположением пациента на офтальмохирургическом операционном столе, что обеспечивает большее удобство при выполнении микроманипуляций.

### Подготовка хирурга

Обязательна обработка рук и предплечий хирурга и использование стерильных перчаток и одежды.

### Подготовка инструментария

Для выполнения инъекции необходимо подготовить стерильные инструменты и материалы: склерометр, хирургический пинцет, векорасширитель, иглы для ИВИ

(предпочтительно 30 или 32 Ga), шприц с препаратом для инъекций, ватные тампоны, марлевые повязки.

### Техника ИВИ

Инъекцию выполняют под местной эпibuльбарной анестезией (ксилокаин, маркаин, инокаин) путем 3–4-кратного закапывания с интервалом 1 мин. Обязательна обработка операционного поля по стандартной методике. Обязательна санация конъюнктивальной полости закапыванием 5%-го повидон-йода в конъюнктивальный мешок с экспозицией 3 минуты и последующим промыванием 0,9%-м физиологическим раствором, что является доказанным методом для уменьшения риска послеоперационных эндофтальмитов [26, 62, 63].

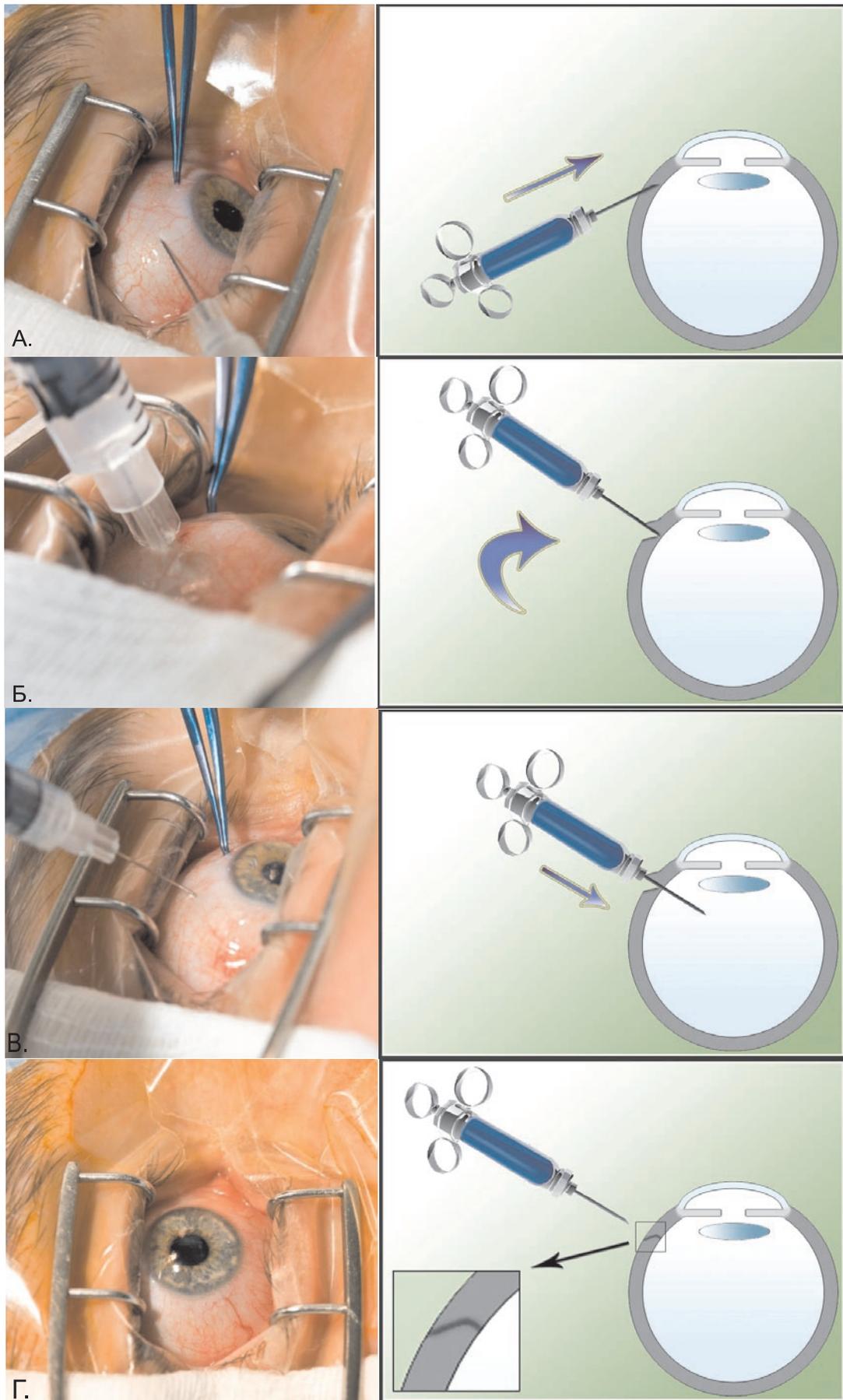
Использование векорасширителя обеспечивает удобство и безопасность проведения инъекции.

Склеропункцию выполняют в одном из «косых» меридианов: 1.30, 4.30, 7.30 или 10.30 в 4 мм от лимба, при афакии или артификаки — в 3 мм от лимба после разметки склерометром. Прямых меридианов необходимо избегать для предотвращения повреждения цилиарных артерий и развития геморрагических осложнений. Пациента просят посмотреть в направлении, противоположном меридиану предполагаемого прокола фиброзной капсулы. Далее глазное яблоко фиксируют с помощью пинцета за эписклеру для его иммобилизации и профилактики осложнений.

Выполнение склеропункции возможно в двух вариантах: прямой и с формированием тоннельной склеростомы. При прямой склеропункции прокол склеры в проекции плоской части цилиарного тела производится иглой 30 Ga, ориентированной перпендикулярно склере, выполняется впрыскивание препарата и последующее извлечение иглы. Эта техника наиболее проста в исполнении и не требует использования операционного микроскопа. В то же время при ее использовании чаще происходит рефлюкс препарата и выпадение стекловидного тела через склеральный прокол под конъюнктиву.

Для формирования тоннельной склеростомы офтальмохирург осуществляет прокол конъюнктивы, сдвигает ее к месту склеропункции на 2–3 мм и под углом 30° выполняет первое «колесо» склеростомы на 1/3–1/2 глубины. Длина этой части склеростомы должна быть 0,5–1 мм. Второе «колесо» создается путем ротации иглы в перпендикулярное по отношению к плоскости склеры положение с последующим сквозным ее проколом. Иглу вводят на всю глубину для обеспечения визуального контроля через зрачок положения ее кончика. Производят введение инъецируемого вещества. Иглу извлекают одним движением (рис. 2).

Созданная по такой методике склеростома, как правило, самогерметизируется, предотвращая рефлюкс стекловидного тела и снижая возможность инфицирования.



**Рис. 2. Склеропункция и введение препарата.**

А — формирование тоннеля во внешних слоях склеры. Б — разворот иглы перпендикулярно к склере. В — прокол внутренних слоев склеры и введение препарата. Г — извлечение иглы и самогерметизация склеростомы

Операция завершается введением под конъюнктиву дексаметазона и антибиотика.

### Послеоперационный период

1. Немедленно после проведения ИВИ необходимо проверить наличие светоощущения для исключения окклюзии центральной артерии сетчатки.
2. В случае необходимости проверить уровень внутриглазного давления через 30 минут после операции.
3. Парацентез не является необходимым во всех случаях, однако он должен быть предпринят при признаках окклюзии ЦАС.
4. Необходимо наблюдение за пациентом в клинике в течение нескольких часов после ИВИ.
5. Необходимо назначение местных антибиотиков минимум первые 3 дня после инъекции.
6. В течение первых 8 дней после ИВИ пациент должен быть осмотрен хирургом.
7. Пациент должен быть проинструктирован о возможных симптомах осложнений (покраснение глаз, глазной дискомфорт, боль в глазу, снижение зрения), при которых он должен немедленно обратиться к офтальмологу. Также пациенту необходимо предоставить телефоны для экстренной круглосуточной связи с клиникой.

## ОСЛОЖНЕНИЯ ИВИ

### 1. Осложнениями угрожающие потерей зрения в ближайшем послеоперационном периоде.

Наиболее опасным осложнением является потеря зрения в результате *сосудистых нарушений на фоне повышения ВГД*. Введение дополнительного объема жидкости или газа неизбежно приводит к повышению ВГД в 2,4–38,3 % [31]. В большинстве случаев повышение ВГД после введения 0,05 мл носит транзиторный характер и снижается до безопасного уровня в течение 15–30 минут без парацентеза [20, 58]. По нашим данным, ИВИ лекарственных средств в дозах 0,05 мл и 0,1 мл приводит к достоверному, но кратковременному повышению ВГД до 31–43 мм рт. ст., которое безопасно для зрительных функций и нормализуется в течение 1 часа после ИВИ. В значительной степени уровень прироста ВГД определяется такими показателями, как объем введения, исходный уровень ВГД и ригидность фиброзной капсулы глаза. Кроме того, нами исследована реакция на ИВИ зрительно-нервного аппарата по результатам исследования электрофосфена. ИВИ лекарственных препаратов в объеме 0,05 мл не вызывает значимых ухудшений функциональной активности проводящих путей зрительного анализатора на уровне третьего нейрона и выше как в целом, так и аксиального пучка.

Поданным литературы, стойкие сосудистые нарушения (окклюзии ЦАС) встречаются при ИВИ в 0,01 %, преходящие сосудистые нарушения — в 0,01 % [28].

Частота встречаемости эндофтальмитов после ИВИ существенно различается в зависимости от вводимого препарата. Частота развития эндофтальмитов и псевдоэндофтальмитов представлена в таблице 1. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании VISION частота инфекций была значительно сокращена после внесения изменений в протокол ИВИ [30]. Это позволило считать соблюдение техники ИВИ залогом снижения риска эндофтальмитов.

Основным механизмом асептических эндофтальмитов и псевдоэндофтальмитов является воспалительная реакция стекловидного тела на компоненты вводимого раствора — как на само лекарственное вещество, так и растворитель, консерванты и балластные вещества. Так, после ИВИ триамцинолона, прошедшего предварительную фильтрацию, псевдоэндофтальмиты не наблюдались [33].

### 2. Другие осложнения

Отслойка сетчатки встречается в 0,02–0,9 % [28, 31, 33, 69], тракционные разрывы сетчатки — в 0,16 % [69]. Как правило, это, является следствием течения основного заболевания (ретинита, диабетической ретинопатии) и может иметь связь с повреждением стекловидного тела на глазах, с имеющимися предпосылками к развитию отслойки сетчатки (ПХРД, тракция, «немой» разрыв).

Внутриглазное кровоизлияние встречается до 1,3 % [31]. В наших наблюдениях было 4 случая частичного гемофтальма из неустановленных источников, 3 из которых произошли у пациентов пожилого возраста, постоянно принимающих дезагреганты.

Тромбозы глубоких вен описаны в 0,01 %, субретинальные кровоизлияния в 0,06 %, разрывы пигментного эпителия — в 0,06 %, травматические катаракты — в 0,01 % случаев [28].

Развитие или прогрессирование катаракты описано в 0,01–9,9 % [28, 31, 33]. Нами прогрессирование катаракты отмечено у 4 пациентов, получивших более 4 ИВИ антиVEGF-препаратов и длительное время находившихся под наблюдением. Влияние ИВИ на созревание катаракты, по нашему мнению, не очевидно, так как ее созревание могло происходить естественным образом, но было раньше зарегистрировано в результате систематического наблюдения.

Увеиты встречаются в 0,09–6,3 % [28, 31, 69]. Операционная травма, токсические и антигенные свойства вводимых веществ, инфекция — основные причины развития увеитов.

Эрозия роговицы встречается в 0,15 % [28]. Нами данное осложнение зафиксировано у 4 пациентов и является следствием индивидуальной чувствительности роговичного эпителия пациентов к стандартной дозировке применяемого эпibuльбарно антисептика.

Таблица 1

## Эндофтальмиты после ИВИ

Автор	Год	Количество ИВИ и препараты	Культурально-позитивные эндофтальмиты	Культурально-негативные эндофтальмиты и псевдоэндофтальмиты
Baudouin C. [14]	1996	2890, Ганцикловир	4 (0,14 %)	—
Gragoudas E. S. [30]	2004	7545, Pegaptanib sodium	12 (0,16 %)	—
Westfall A. C. [68]	2005	1006, Триамцинолон	—	1 (0,1 %)
Fung A. E. [28]	2006	7113, Bevacizumab	1 (0,014 %)	—
Meyer C. H. [41]	2007	984, Bevacizumab — амбулаторно 860, Bevacizumab — стационарно	— 2 (0,23 %)	— —
Jonisch J. [34]	2008	554, Триамцинолон	—	11 (1,99 %)
Jonas J. B. [33]	2008	3818, Bevacizumab 1588, Триамцинолон	2 (0,052 %) —	2 (0,052 %) —
Mason J. O. 3rd [40]	2008	5233, Bevacizumab	1 (0,019%)	—
Pilli S. [52]	2008	406 Pegaptanib sodium 3501 Bevacizumab 6347 Ranibizumab	— — —	— 1 (0,028 %) 2 (0,032 %)
Wu L. [69]	2008	4303, Bevacizumab	7 (0,16 %)	—
Собственные данные	2010	2013, Bevacizumab, Ranibizumab, Триамцинолон, Гемаза	0	2 (0,1 %)

Субконъюнктивальные кровоизлияния описаны в 0,03 % [28], в наших наблюдениях встречались более чем в 1/4 случаев и не расценивались как осложнение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Простота манипуляции и широкий набор терапевтических агентов в дальнейшем будут способствовать распространению ИВИ в практике офтальмологов до появления более эффективных способов доставки лекарственных средств в задний сегмент глазного яблока. Данная операция является достаточно безопасной, повысить ее безопасность может соблюдение простых правил асептики, техники манипуляций, организации наблюдения за пациентом после операции, включая обеспечение постоянной связи с лечебным учреждением с целью своевременного выявления и эффективного лечения наиболее грозных осложнений. Целесообразно более широкое внедрение ИВИ в офтальмологическую практику с учетом нарабатанного мирового опыта.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алябьева Ж. Ю., Матвеев М. Ю., Евграфов В. Ю., Домогатский С. П. Фармакокинетика глазной формы рекомбинантной проурокиназы // Вестн. офтальмол. — 1998. — № 1. — С. 38–41.
2. Астахов Ю. С. Использование тканевого активатора плазминогена в офтальмологии / Ю. С. Астахов, С. Н. Тульцева // Артериальная гипертензия. — 1999. — Т. 2, №1. — С. 19–23.
3. Бойко Э. В., Даниличев В. Ф., Кольцова С. В. Оптимизация дозы нативной и иммобилизованной проурокиназы для интравитреального введения и рассасывания экспериментального кровоизлияния в стекловидную камеру глаза // Боевые повреждения органа зрения: Тез. докл. — СПб.: ВмедА, 1993. — С. 79.
4. Бойко Э. В., Даниличев В. Ф., Сажин Т. Г., Алиев Ш. Ф. Влияние способов введения «Гемазы» на эффективность лечения

гемофтальма при диабетической ретинопатии // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 42–45

5. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1983. — 480 с.
6. Даниличев В. Ф. Обоснование и эффективность применения протеолитических ферментов при патологии глаз (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1983. — 24 с.
7. Даниличев В. Ф., Максимов И. Б. Травмы и заболевания глаз: применение ферментов и пептидных биорегуляторов. — Минск: Наука и техника, 1994. — 223 с.
8. Петрачков Д. В. Новый комплексный способ лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — Т. 7, № 1. — С. 99–101.
9. Сосновский В. В., Сдобникова С. В., Ревизиц А. В. и др. Тактика хирургического лечения субмакулярных кровоизлияний с использованием рекомбинантной проурокиназы // Вестник офтальмологии. — 2009. — № 4. — С. 3–8.
10. Aiello L. P., Brucker A. J., Chang S. et al. Evolving guidelines for intravitreal injections // Retina. — 2004. — Vol. 24, N 5, Suppl. — P. 3–19.
11. Augustin A. J., Puls S., Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone // Retina. 2007. — Vol. 27, N 2. — P. 133–140.
12. Avery R. L., Pieramici D. J., Rabana M. D. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113, N 3. — P. 363–372.
13. Avunduk M. C., Avunduk A. M., Oztekin E. et al. Etanercept treatment in the endotoxin-induced uveitis of rats // Exp. Eye Res. — 2004. — Vol. 79, N 3. — P. 357–365.
14. Baudouin C., Chassain C., Caujolle C., Gstaad P. Treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients using intravitreal injections of highly concentrated ganciclovir // Ophthalmologica. — 1996. — Vol. 210, N 6. — P. 329–335.

15. *Biron K. K.* Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases // *Antiviral Res.* — 2006. — Vol. 71, N 2. — P. 154–163.
16. *Boldrey E. E.* Bilateral endogenous Aspergillus endophthalmitis // *Retina.* — 1981. — Vol. 1, N 3. — P. 171–174.
17. *Breit S. M., Hariprasad S. M., Mieler W. F.* et al. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin // *Am. J. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 139, N 1. — P. 135–140.
18. *Brown C. A.* Penicillin in ophthalmology: The bacteriological, experimental, and clinical evidence of its value, including a personal series of 125 clinical cases // *Br. J. Ophthalmol.* — 1946. — Vol. 30, N 3. — P. 146–167.
19. *Cardillo J. A., Farah M. E., Mitre J.* et al. An intravitreal biodegradable sustained release naproxen and 5-fluorouracil system for the treatment of experimental post-traumatic proliferative vitreoretinopathy // *Br. J. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 88, N 9. — P. 1201–1205.
20. *Chang W., Chung M.* Efficacy of anterior chamber paracentesis after intravitreal triamcinolone injection // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 17, N 5. — P. 776–779.
21. *Conti S. M., Kertes P. J.* The use of intravitreal corticosteroids, evidence-based and otherwise // *Curr. Opin. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 17, N 3. — P. 235–244.
22. *Cunningham E. T. Jr., Adamis A. P., Altaweel M.* et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an antivascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema // *Ophthalmology.* — 2005. — Vol. 112, N 10. — P. 1747–1757.
23. *de Smet M. D.* Management of non Hodgkin's intraocular lymphoma with intravitreal methotrexate // *Bull. Soc. Belge. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 279. — P. 91–95.
24. *Deramo V. A., Lai J. C., Fastenberg D. M., Udell I. J.* Acute endophthalmitis in eyes treated prophylactically with gatifloxacin and moxifloxacin // *Am. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 142, N 5. — P. 721–725.
25. *Eyetechnology Study Group.* Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration // *Retina.* — 2002. — Vol. 22, N 2. — P. 143–152.
26. *Ferguson A. W., Scott J. A., McGavigan J.* Comparison of 5% povidone iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study // *Br. J. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 87, N 2. — P. 163–167.
27. *Ferrara N.* Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2001. — Vol. 280, N 6. — P. 1358–1366.
28. *Fung A. E., Rosenfeld P. J., Reichel E.* The International Bevacizumab safety Survey: using the Internet to assess drug safety Worldwide // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 90, N 11. — P. 1344–1349.
29. *Gómez-Ulla F., Basauri E., Arias L., Martínez-Sanz F.* Manejo de las inyecciones intravitreas management of intravitreal injections // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* — 2009. — Vol. 84, N 8. — P. 377–388.
30. *Gragoudas E. S., Adamis A. P., Cunningham E. T. Jr.* et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, N 27. — P. 2805–2816.
31. *Jager R. D., Aiello L. P., Patel S. C., Cunningham E. T. Jr.* Risks of intravitreal injection: a comprehensive review // *Retina.* — 2004. — Vol. 24, N 5. — P. 676–698.
32. *Jaissle G. B., Szurman P., Bartz-Schmidt K. U.* Empfehlung für die Durchführung von intravitrealen Injektionen // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* — 2005. — Vol. 222, N 5. — P. 390–395.
33. *Jonas J. B., Spandau U. H., Schlichtenbrede F.* Short-term complications of intravitreal injections of triamcinolone and bevacizumab // *Eye.* — 2008. — Vol. 22, N 4. — P. 590–591.
34. *Jonisch J., Lai J. C., Deramo V. A.* et al. Increased incidence of sterile endophthalmitis following intravitreal preserved triamcinolone // *Br. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 92, N 8. — P. 1051–1054.
35. *Korobelnik J. F., Cochereau I., Cohen S. Y.* et al. Description des pratiques pour la réalisation des injections intra-vitréennes // *J. Fr. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 29, N 6. — P. 82–86.
36. *Leong J. K., Shah R., McCluskey P. J.* et al. Bacterial contamination of the anterior chamber during phacoemulsification cataract surgery // *J. Cataract. Refract. Surg.* — 2002. — Vol. 28, N 5. — P. 826–833.
37. *Machemer R., Buettner H., Norton E. W., Parel J. M.* Vitrectomy: a pars plana approach // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* — 1971. — Vol. 75, N 4. — P. 813–820.
38. *Manzano R. P., Peyman G. A., Carvounis P. E.* et al. Ocular toxicity of intravitreal adalimumab (Humira) in the rabbit // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 246, N 6. — P. 907–911.
39. *Manzano R. P., Peyman G. A., Khan P.* et al. Testing intravitreal toxicity of rapamycin in rabbit eyes // *Arq. Bras. Oftalmol.* — 2009. — Vol. 72, N 1. — P. 18–22.
40. *Mason J. O. 3rd, White M. F., Feist R. M.* et al. Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal Bevacizumab (Avastin) injection // *Retina.* — 2008. — Vol. 28, N 4. — P. 564–567.
41. *Meyer C. H., Mennel S., Eter N.* Incidence of endophthalmitis after intravitreal Avastin injection with and without postoperative topical antibiotic application // *Ophthalmologie.* — 2007. — Vol. 104, N 11. — P. 952–957.
42. *Miller D., Flynn P. M., Scott I. U.* et al. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates // *Arch. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 124, N 4. — P. 479–483.
43. *Miller J. J., Scott I. U., Flynn H. W. Jr.* et al. Acute-onset endophthalmitis after cataract surgery (2000–2004): incidence, clinical settings, and visual acuity outcomes after treatment // *Am. J. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 139, N 6. — P. 983–987.
44. *Mohamed Q., Gillies M. C., Wong T. Y.* Management of diabetic retinopathy: a systematic review // *JAMA.* — 2007. — Vol. 298, N 8. — P. 902–916.
45. *Oh J. O., Minasi P., Grabner G., Ohashi Y.* Suppression of secondary herpes simplex uveitis by cyclosporine // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1985. — Vol. 26, N 4. — P. 494–500.
46. *Ohm J.* Über die Behandlung der Netzhautablosung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper // *Albrecht von Graefes Arch. Ophthalmol.* — 1911. — Vol. 79. — P. 442–450.
47. *Paris C. L., Peyman G. A., Gremillion C. M. Jr., Blinder K. J.* Intravitreal dexamethasone following vitreous surgery // *Int. Ophthalmol.* — 1991. — Vol. 15, N 3. — P. 173–174.
48. *Patel P. J., Bunce C., Tufail A.* The ABC Trial Investigators. A randomised, double-masked phase III/IV study of the efficacy and safety of Avastin® (Bevacizumab) intravitreal injections compared to standard therapy in subjects with choroidal neovascularisation sec-

- ondary to age-related macular degeneration: clinical trial design // *Trials*. — 2008. — N 9. — P. 56.
49. Pavesio C. E., Mitchell S. M., Barton K. et al. Progressive outer retinal necrosis (PORN) in AIDS patients: a different appearance of varicella-zoster retinitis // *Eye (Lond)*. — 1995. — Vol. 9, N 3. — P. 271–276.
  50. Peyman G. A., Lad E. M., Moshfeghi D. M. Intravitreal injection of therapeutic agents // *Retina*. — 2009. — Vol. 29, N 7. — P. 875–912.
  51. Peyman G. A., Spitznas M., Straatsma B. R. Peroxidase diffusion in the normal and photocoagulated retina // *Invest. Ophthalmol.* — 1971. — Vol. 10, N 3. — P. 181–189.
  52. Pilli S., Kotsolis A., Spaide R. F. et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting // *Am. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 145, N 5. — P. 879–882.
  53. Regillo C. D., Brown D. M., Abraham P. et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1 // *Am. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 145, N 2. — P. 239–248.
  54. Rosenfeld P. J., Brown D. M., Heier J. S. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, N 14. — P. 1419–1431.
  55. Rosenfeld P. J., Moshfeghi A. A., Puliafito C. A. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmic Surg. Lasers. Imaging*. — 2005. — Vol. 36, N 4. — P. 331–335.
  56. Schinder R. H., Chandler D., Tresher R., Machemer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetate // *Am. J. Ophthalmol.* — 1982. — Vol. 93, N 4. — P. 415–417.
  57. Schliemann C., Palumbo A., Zuberbuhler K. et al. Complete eradication of human B-cell lymphoma xenografts using rituximab in combination with the immunocytokine L19-IL2 // *Blood*. — 2009. — Vol. 113, N 10. — P. 2275–2283.
  58. Sharei V., Höhn F., Köhler T. et al. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis) // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 20, N 1. — P. 174–179.
  59. Shen J., Samul R., Silva R. L. et al. Suppression of ocular neovascularization with siRNA targeting VEGF receptor 1 // *Gene Ther.* — 2006. — Vol. 13, N 3. — P. 225–234.
  60. Shen W. Y., Constable I. J., Chelva E., Rakoczy P. E. Inhibition of diclofenac formulated in hyaluronan on angiogenesis in vitro and its intraocular tolerance in the rabbit eye // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 238, N 3. — P. 273–282.
  61. Sorsby A., Ungar J. Intravitreal injection of penicillin: study on the levels of concentration reached and therapeutic efficacy // *Br. J. Ophthalmol.* — 1948. — Vol. 32, N 12. — P. 857–864.
  62. Speaker M. G., Menikoff J. A. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine // *Ophthalmology*. — 1991. — Vol. 98, N 12. — P. 1769–1775.
  63. Speaker M. G., Milch F. A., Shah M. K. et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis // *Ophthalmology*. — 1991. — Vol. 98, N 5. — P. 639–650.
  64. Stewart M. W., Rosenfeld P. J. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap // *Br. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 92, N 5. — P. 667–668.
  65. Tano Y., Sugita G., Abrams G., Machemer R. Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids // *Am. J. Ophthalmol.* — 1980. — Vol. 89, N 1. — P. 131–136.
  66. von Sallman L. Penetration of penicillin into the eye: further studies // *Arch. Ophthalmol.* — 1945. — Vol. 34, N 3. — P. 195–201.
  67. Weber M., Cohen S. Y., Tadayoni R. et al. Évolution des pratiques pour la réalisation des injections intravitréennes // *J. Fr. Ophtalmol.* — 2008. — Vol. 31, N 6. — P. 625–629.
  68. Westfall A. C., Osborn A., Kuhl D. et al. Acute endophthalmitis incidence. Intravitreal triamcinolone // *Arch. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 123, N 8. — P. 1075–1077.
  69. Wu L., Martinez-Castellanos M. A., Quiroz-Mercado H. et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 246, N 1. — P. 81–87.

## INTRAVITREAL INJECTIONS: THEORY AND PRACTICS

Boyko E. V., Sosnovskiy S. D., Berezin D. R., Kacherovich P. A., Tavtilova D. A.

✧ **Summary.** While the IVI technique is simple enough to perform, because of its invasiveness, it is also necessary to follow strict guidelines to reduce the possibilities of complications. In present article, many practical aspects of IVI application in ophthalmological practice are considered.

✧ **Key words:** injections; intraocular.

### Сведения об авторах:

**Бойко Эрнест Витальевич** — д. м. н., заслуженный врач РФ, профессор, заведующий кафедрой. E-mail: boiko111@list.ru.

**Сосновский Сергей Викторович** — к. м. н., доцент кафедры. E-mail: svsosnovsky@mail.ru.

**Березин Роман Дмитриевич** — врач, клинический ординатор. E-mail: berrom@yandex.ru.

**Качерович Полина Андреевна** — врач, клинический ординатор. E-mail: polin.ka@list.ru.

**Тавтилова Динара Артуровна** — врач, клинический ординатор. E-mail: trty@yandex.ru.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6.

**Boyko Ernest Vitalievich** — MD, honoured doctor of Russian Federation, doctor of medical science, professor, head of department. E-mail: boiko111@list.ru.

**Sosnovsky Sergey Viktorovich** — candidate of medical science, senior lecturer of department. E-mail: svsosnovsky@mail.ru.

**Berezin Roman Dmitrievich** — physician, resident. E-mail: berrom@yandex.ru.

**Kacherovich Polina Andreevna** — physician, resident. E-mail: polin.ka@list.ru.

**Tavtilova Dinara Arturovna** — physician, resident. E-mail: trty@yandex.ru.

Department of Ophthalmology of the S. M. Kirov Military Medical Academy. 194044, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6.