

Н.И. Курышева, В.И. Наумова, С.Г. Сергушев, О.А. Перерва, В.Е. Ким

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Перерва Оксана: Oxana.pererva@yandex.ru

Резюме

Интравитреальная инъекция (ИВИ) – это процедура введения лекарственного препарата в полость стекловидного тела глаза. Данная методика позволяет доставить лекарственное вещество непосредственно к очагу поражения и создать его оптимальную концентрацию при минимальной дозировке, а также минимизировать системные побочные эффекты благодаря наличию гемато-офтальмического барьера. Первое упоминание об интравитреальной инъекции относится к 1911 году. На сегодняшний день спектр препаратов для ИВВ введения и показания для их применения весьма разнообразен. Техника ИВИ является относительно простой. Однако вследствие того, что в ходе данной процедуры нарушается целостность фиброзной капсулы глаза и происходит проникновение иглы в полость стекловидного тела, ИВИ можно отнести к «полостным» вмешательствам, поэтому подготовка, проведение и послеоперационное ведение должны отвечать тем же стандартам. В данной статье подробно представлен алгоритм интравитреального введения лекарственных веществ, ведение пред- и послеоперационного периодов. Отмечены особенности интравитреального введения различных лекарственных форм. Приведена информация о возможных осложнениях интравитреальной инъекции. Рассмотрены новые перспективы в лечении, например, использование интравитреальных имплантатов с медленным высвобождением препарата для уменьшения количества повторных инъекций, или новые технологии, идущие на смену транссклеральным инъекциям (новые методы интравитреального введения, такие устройства как «Подкачивающий насос» Replenish pump или Дженетек-порт).

Ключевые слова: интравитреальная инъекция, возрастная макулярная дегенерация, диабетический макулярный отек, окклюзии вен сетчатки

Для цитирования: Курышева Н.И., Наумова В.И., Сергушев С.Г., Перерва О.А., Ким В.Е. Применение интравитреальных инъекций. Обзор литературы // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №1. С. 17–23. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-17-23

DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-17-23

N.I. Kuryшева, V.I. Naumova, S.G. Sergushev, O.A. Pererva, V.E. Kim

Intravitreal Injection in Practice: Review

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Pererva Oxana: Oxana.pererva@yandex.ru

Abstract

Intravitreal injection is the method of administration of drugs into the eye by injection with a needle; the medication will be directly applied into the vitreous body. Compared to topical administration, this method allows to deliver medications to the targeted site, as the needle can directly pass through the anatomical eye barrier (e.g. cornea, conjunctiva and lens) and dynamic barrier (e.g. tears and aqueous humor). It could also minimize adverse drug effect to other body tissues via the systemic circulation, which could be a possible risk for intravenous injection of medications. Intravitreal injection was first mentioned in a study in 1911, in which the injection of air was used to repair a detached retina. Intravitreal injection has become more common and a surge in the number of injections performed could be seen. The risk of complications can be minimized if all prescriptions are followed. This article presents in detail the intravitreal injection technique, pre-treatment and post-treatment precautions. Also in this article describes ocular drug delivery systems which provide controlled release for the treatment of chronic diseases, and increase patient's and doctor's convenience to reduce the dosing frequency and invasive treatment.

Keywords: Intravitreal Injection, age-related macular degeneration, diabetic macular edema, retinal vein occlusions

For citation: Kuryшева NI, Naumova VI, Sergushev SG, Pererva OA, Kim VE.

Intravitreal Injection in Practice. Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.1:17-23. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-17-23

Введение

Интравитреальная инъекция (ИВИ) – это процедура введения лекарственного препарата в полость стекловидного тела глаза. Данная методика позволяет доставить лекарственное вещество непосредственно к очагу поражения и создать его оптимальную концентрацию при минимальной дозировке, а также минимизировать системные побочные эффекты благодаря наличию гемато-офтальмического барьера.

При интравитреальном способе введения лекарственного вещества в стекловидном теле концентрация введенного вещества достигает 51,4 %, а в сетчатке и сосудистой оболочке до 13,2 % введенной дозы. При субконъюнктивальном или субтеноновом способе введения лекарственных веществ — в стекловидное тело, сетчатку и сосудистую оболочку проникает не более 5,3 % введенной дозы [1].

История интравитреального введения препаратов

Первое упоминание об интравитреальной инъекции относится к 1911 году, когда J. Oh впервые ввел в стекловидное тело глаз для тампонады сетчатки. [2] Первыми лекарственными веществами, вводимыми в стекловидное тело стали антибиотики. [3-9] В 1980-1990 -х к антибиотикам добавились проурокиназа, тканевой активатор плазминогена и ганцикловира; в 2000-х — триамцинолона. С внедрением в офтальмологическую практику анти-VEGF-терапии в 2004 г. связан значительный рост количества выполняемых ИВИ.

Виды лекарственных препаратов для интравитреального введения и заболевания, при которых они показаны

Лекарственные препараты для интравитреального введения

На сегодняшний день спектр препаратов для ИВВ введения, а следовательно, и показания для их применения весьма разнообразен. (таб.1)

Заболевания, при которых показаны интравитреальные инъекции

Основные заболевания, при которых показаны ИВВ:

- Возрастная макулярная дегенерация (экссудативная форма);
- Диабетическая ретинопатия;
- Окклюзии сосудов сетчатки (вен и артерий);
- Осложненная миопия;
- Неоваскуляризация;
- Патологическая сосудистая проницаемость;
- Эндофтальмиты (бактериальные, вирусные, грибковые);
- Вирусные ретиниты;
- Фибриноидный синдром различного генеза;
- Витреомакулярный тракционный синдром.

Методика выполнения интравитреальной инъекции

Техника ИВИ является относительно простой. Однако вследствие того, что в ходе данной процедуры нарушается целостность фиброзной капсулы глаза и происходит проникновение иглы в полость стекловидного тела, ИВИ можно отнести к «полостным» вмешательствам. А следовательно, и подго-

Таблица 1

Показания для интравитреальных инъекций
Common Diseases Treated by Intravitreal Injections

Противопоказания к ИВВ	1. Индивидуальная непереносимость или гиперчувствительность к препаратам; 2. Воспалительные процессы глазного яблока и периокулярной области; 3. Беременность; 4. Период лактации; 5. Возраст до 18 лет.
Противопоказания к введению препаратов Афлиберцепт, Ранибизумаб	Перенесенные инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев.
Противопоказания к введению препарата Гемаза	1. Состояние с высоким риском развития кровотечения, в том числе заболевания крови (геморрагические диатезы); 2. Желудочно-кишечные заболевания 3. Бактериальный эндокардит; 4. Активная форма туберкулеза; 5. Прлиферативная диабетическая ретинопатия с глиозом III –IV степени; 6. Артериальная гипертензия с диастолическим давлением более 105 мм.рт.ст.; 7. Гипертонический криз; 8. Хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки более 0,02 г/л, мочевины более 0,5 г/л; 9. Тяжелая гепатоцеллюлярная недостаточность (альбумин крови менее 3 г %)
Противопоказания к введению препарата Авастин (Бевацизумаб)	1. Почечная и печеночная недостаточность; 2. Артериальная гипертензия; 3. Артериальная и венозная тромбоземболия; 4. При заживлении ран, кровотечениях, кровохарканьем, желудочно-кишечной перфорации (в анамнезе); 5. Клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание или застойная сердечная недостаточность в анамнезе; 6. Нейтропения; 7. Протеинурия; 8. Врожденный геморрагический диатез; 9. Приобретенная коагулопатия; 10. Прием высоких доз антикоагулянтов; 11. Синдром обратимой поздней лейкоэнцефалопатии;
Противопоказания в введению имплантата Озурдекс	1. Глаукома (при недостаточной эффективности терапии медикаментозными средствами); 2. Ветряная оспа; 3. Сывороточная болезнь; С осторожностью: - герпетические инфекции глаза (herpes simplex) - афакия - у пациентов, принимающих антикоагулянты или агреганты.

Таблица 2

**Противопоказания к интравитреальному введению препаратов.
Informed Consent and Risks of Intravitreal Injections**

Противопоказания к ИВВ	1. Индивидуальная непереносимость или гиперчувствительность к препаратам; 2. Воспалительные процессы глазного яблока и периокулярной области; 3. Беременность; 4. Период лактации; 5. Возраст до 18 лет.
Противопоказания к введению препаратов Афлиберцепт, Ранибизумаб	Перенесенные инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев.
Противопоказания к введению препарата Гемаза	1. Состояние с высоким риском развития кровотечения, в том числе заболевания крови (геморрагические диатезы); 2. Желудочно-кишечные заболевания; 3. Бактериальный эндокардит; 4. Активная форма туберкулеза; 5. Прлиферативная диабетическая ретинопатия с глиозом III–IV степени; 6. Артериальная гипертензия с диастолическим давлением более 105 мм.рт.ст.; 7. Гипертонический криз; 8. Хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки более 0,02 г/л, мочевины более 0,5 г/л); 9. Тяжелая гепатоцеллюлярная недостаточность (альбумин крови менее 3 г %)
Противопоказания к введению препарата Авастин (Бевацизумаб)	1. Почечная и печеночная недостаточность; 2. Артериальная гипертензия; 3. Артериальная и венозная тромбоэмболия; 4. При заживлении ран, кровотечениях, кровохарканьем, желудочно-кишечной перфорации (в анамнезе); 5. Клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание или застойная сердечная недостаточность в анамнезе; 6. Нейтропения; 7. Протеинурия; 8. Врожденный геморрагический диатез; 9. Приобретенная коагулопатия; 10. Прием высоких доз антикоагулянтов; 11. Синдром обратимой поздней лейкоэнцефалопатии;
Противопоказания в введению имплантата Озурдекс	1. Глаукома (при недостаточной эффективности терапии медикаментозными средствами); 2. Ветряная оспа; 3. Сывороточная болезнь; С осторожностью: - герпетические инфекции глаза (herpes simplex) - афакия - у пациентов, принимающих антикоагулянты или агреганты.

товка, проведение и послеоперационное ведение должны отвечать тем же стандартам.

Обязательные условия для выполнения ИВИ:

- выполняется врачом-офтальмологом, прошедшим предварительное обучение техники ИВИ;
- инъекция должна выполняться в условиях строгой асептики;
- нежелательно одновременное выполнение инъекции в оба глаза.

Предоперационная подготовка к ИВИ

Техника интравитреального введения

Местная эпibuльбарная анестезия (инокаин 0.4%, алкаин 0.5%) путем 3–4 - кратного закапывания с интервалом 1 минута.

Обработка операционного поля по стандартной методике.

Установка векорасширителя

Санация конъюнктивальной полости закапыванием 5%-го повидон-йода в конъюнктивальный мешок с экспозицией 3 минуты и последующим промыванием 0,9%-м физиологическим раствором.*

Используя операционный микроскоп, с помощью склерометра в одном из «косых» меридианов: 1.30,

4.30, 7.30 или 10.30 устанавливается метка в 3,5 мм от лимба при афакии или артифакции и в 4 мм от лимба на факичном глазу ** (рис. 1).

Глазное яблоко фиксируют с помощью пинцета за эписклеру для его иммобилизации, при этом пациента просят посмотреть в направлении, противоположном меридиану предполагаемого прокола фиброзной капсулы.

Выполнение склеропункции. Прокол склеры осуществляют после сдвига конъюнктивы на 1–2 мм от места предполагаемой инъекции для лучшей герметизации послеоперационной раны иглой 30 Ga. После прокола склеры иглу, ориентированную перпендикулярно склере, продвигают к центру глазного яблока на всю ее длину. Выполняется впрыскивание препарата и последующее быстрое извлечение иглы. При удалении иглы из глазного яблока место инъекции прижимают в течение 10 секунд стерильным ватным тупфером или пинцетом для предупреждения рефлюкса лекарственного вещества из стекловидного тела.

Субконъюнктивально вводят 0,3 мл 4%-ого раствора гентамицина с целью профилактики инфекционных осложнений.

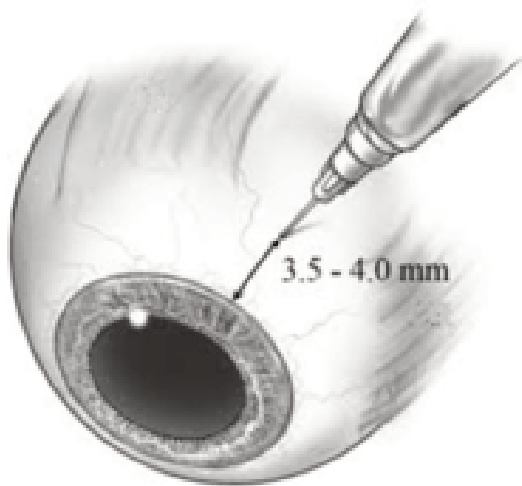


Рис. 1. Техника интравитреального введения
Fig. 1. Intravitreal Injection Technique

Наложение стерильной асептической повязки.
* уменьшает риск послеоперационных эндофтальмитов [9],

**Прямых меридианов необходимо избегать для избежания возможного повреждения цилиарных артерий.

1. Сразу же после проведения ИВИ проверяется наличие светоощущения для исключения окклюзии центральной артерии сетчатки.*

2. Контроль ВГД через 30 минут после операции - при необходимости.

3. Наблюдение за пациентом в клинике в течение нескольких часов после ИВИ.

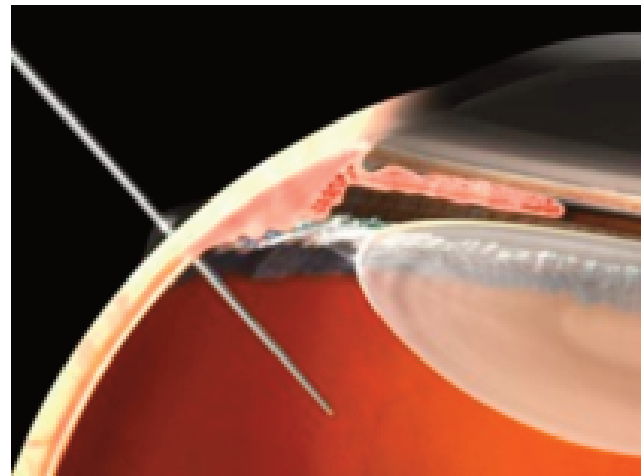
4. Назначение местных антисептиков минимум первые 3 дня после инъекции.* *

5. Проинструктировать пациента о возможных симптомах осложнений (покраснение глаз, глазной дискомфорт, боль в глазу, снижение зрения), при которых он должен немедленно обратиться к офтальмологу.

6. Предоставить пациенту телефоны для экстренной круглосуточной связи с клиникой.

* при признаках окклюзии ЦАС выполняется парацентез.

** Во избежание постинъекционных инфекционных осложнений следует соблюдать баланс между эффективностью профилактических мер и предотвращением резистентности к антибиотикам микрофлоры конъюнктивы глаза у пациентов, которым проводятся интравитреальные инъекции. В многочисленных исследованиях доказано, что использование антибиотиков — нерациональная тактика ведения пациентов с интравитреальными инъекциями, поскольку антибиотики не только не минимизируют риск развития эндофтальмита, но и могут привести к более серьезным повреждениям внутри глаза [5] Повторное использование антибиотиков даже короткими курсами и в минимальных дозах при проведении ежемесячных интравитреальных инъекций способствует развитию резистентности [7], и вирулентности [6] флоры конъюнктивы [8]. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) — наименьшая концентрация препарата, подавляющая



рост возбудителя, является показателем чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Выявлено, что уже после 3-й инъекции у пациентов МИК антибиотиков повышается [7].

Особенности введения имплантата Озурдекс

При ИВВ Озурдекса — на стерильном операционном столе проводится вскрытие защитного пакета, извлекают шприц-ручку, аккуратно вытягивается предохранительный лепесток, не изгибая и не скручивая его. Срез иглы аппликатора придвигается через конъюнктиву под углом 15-30° непосредственно к склере затем на 1,0 мм в склере под углом 45-60°, и направляют аппликатор к центру глаза под углом 90°, продвигая иглу в полость стекловидного тела (рис.2) до соприкосновения силиконовой муфточки иглы с поверхностью конъюнктивы. Медленно до щелчка нажимают кнопку на аппликаторе, выдвигающую имплантат сквозь иглу. Выведение иглы проводится в обратной последовательности. После выведения иглы выполняют стандартные постинъекционные процедуры — субконъюнктивальное введение и инстилляцию антибиотика. Аппликатор используется только однократно.

Особенности интравитреального введения препарата Ранибизумаб (Луцентис)

При ИВВ Луцентис (Ранибизумаб) — проводят обработку дезинфицирующим раствором пробки флакона, в асептических условиях иглу снабженную фильтром вводят через пробку во флакон, все лекарственное вещество набирается в шприц, затем меняется игла и извлекается воздух из шприца. Луцентис следует вводить в стекловидное тело, избегая горизонтального меридиана и направляя иглу к центру глазного яблока. Объем введенного препарата составляет 0.05 мл. Следующая инъекция препарата проводится в другую половину склеры. Поскольку в течение 60 мин после инъекции Луцентиса может повышаться внутриглазное давление (ВГД), следует контролировать ВГД, перфузию диска зрительного нерва. За один сеанс введение Луцентиса проводят только в один глаз.

Таблица 3

Местные и системные осложнения, обусловленные ИВИ
Risk of complications caused by intravitreal injections

Осложнения	Характеристика и частота встречаемости
Местные	Болевые ощущения; Конъюнктивальные кровоизлияния; Затуманивание зрения (1 сутки); Повышение ВГД: - <i>временное</i> : вызвано увеличением объема стекловидного тела [12]; - <i>устойчивое</i> : в 3,45–11,6% случаев [13] обусловлено: облитерацией трабекулярной сети частицами лекарственного средства (характерно для препаратов высокой молекулярной массы); вызвано каплями силиконового масла с игл и шприцев, используемых производителями для смазки этих устройств [12, 14], трабекулитом и субклиническим увеитом [12-16]. Не исключено прямое токсическое действие анти-VEGF-препаратов на клетки трабекулярной сети [17]
Системные	Острое повышение артериального давления (0,59% случаев), инфаркт миокарда (0,4%), нарушения мозгового кровообращения (0,5%), летальный исход (0,42%) [12]
Связанные собственно процедурой интравитреальной инъекции	Кровоизлияние в стекловидное тело, разрыв сетчатки, тракционная отслойка сетчатки, образование макулярного отверстия, эндофтальмит (0,05–1,2% случаев) [12,18,19] неинфекционный увеит (1,4–2,9%) [12,20], прогрессирование катаракты; Сосудистые осложнения (окклюзия центральной артерии сетчатки (ЦАС), ветвей ЦАС, капилляров, ЦВС, передняя ишемическая оптическая нейропатия и глазной ишемический синдром после терапии анти-VEGF [21] – 0,108% в общей исследуемой популяции и 2,61% в популяции больных диабетом [22]; Ретинохориоидальная васкулопатия (включая окклюзирующий васкулит). В 44% случаев данное осложнение наблюдается после 1-й и 2-й инъекции бrolуцизумаба и в 12% – после 3-й инъекции [23]

Особенности интравитреального введения препарата Афлиберцепт (Эйлеа)

При ИВВ Эйлеа (Афлиберцепт) перед введением следует визуально осмотреть флакон для исключения наличия частиц, хлопьев или изменения цвета раствора. Перед применением неоткрытый флакон может храниться при комнатной температуре (25 °C/77°F) в течение максимум 24 часов. Все манипуляции с открытым флаконом следует проводить в асептических условиях. Снимите пластиковый колпачок и продезинфицируйте наружную часть резиновой пробки ампулы. Соедините иглу 18G с 5-микронным фильтром и с 1-миллилитровым стерильным шприцем с наконечником Люэра. В асептических условиях извлеките все содержимое ампулы с Эйлеа® в шприц. Снимите иглу с фильтром, скручивающим движением наденьте крепко иглу для инъекций 30G x ½ дюйма на переходную канюлю шприца люэровского наконечника.

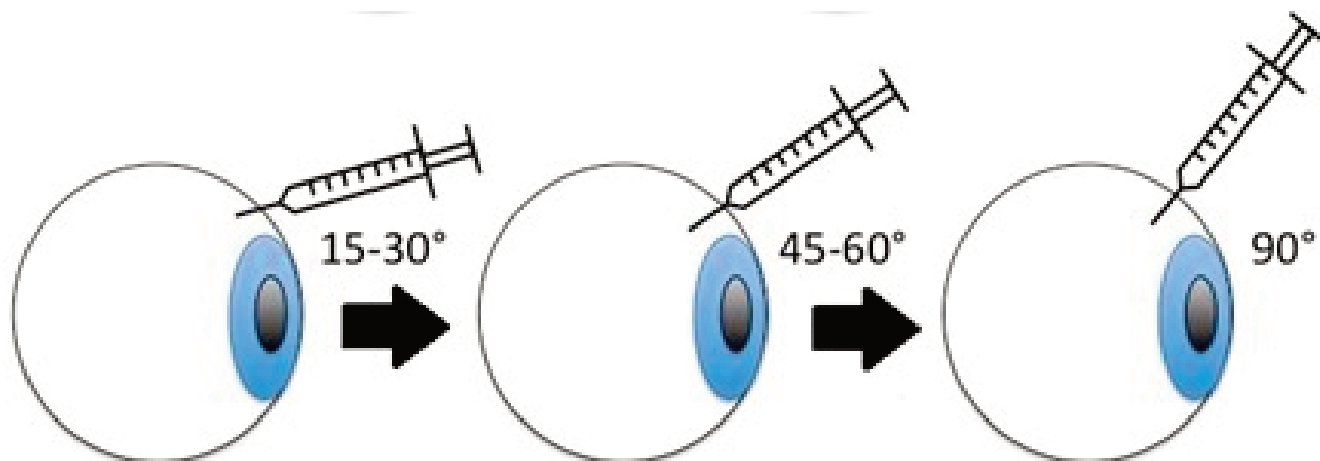
Новые перспективы в лечении

Исследования, проводимые для создания пролонгированные препаратов (создаваемые в целях уменьшения количества повторных инъекций) привели к синтезу интравитреальных имплантатов с медленным высвобождением препарата.

Три системы для ИВ-доставки лекарственных веществ:

- 1) наносистемы;
- 2) недеградируемые (матричные или по типу «резервуаров»);
- 3) биодеградируемые (на основе полимеров и сополимеров молочной и гликолиевой кислот).

Предшественник имплантата Озурдекс – нерасасывающийся имплантат Retisert (Bausch and Lomb, США): 0,59мг синтетического стероида флуоцинолона ацетонида на силиконовой основе. С 2007г. Retisert применяется в США для лечения неинфекционных увеитов и при диабетическом макулярном отеке.



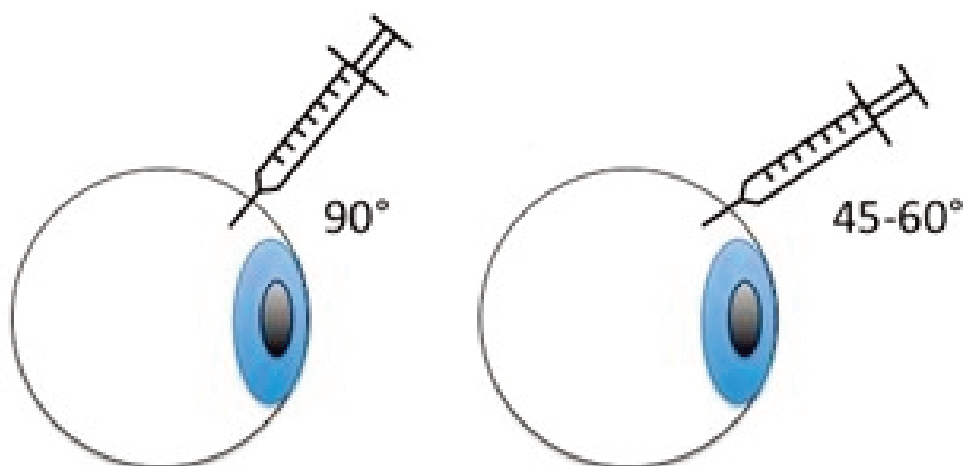


Рис. 2. Направление аппликатора
Fig. 2. applicator direction

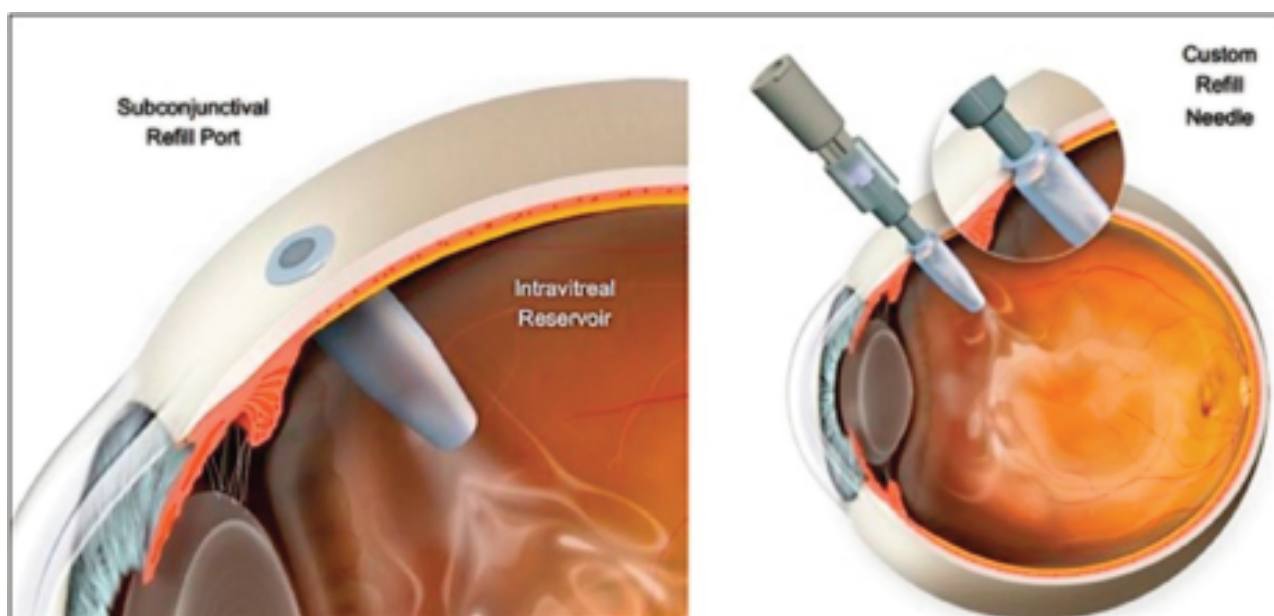


Рис. 3. Дженетек-порт
Fig. 3. Subconjunctival Refill Por

Новые методы интравитреального введения

Техника введения лекарственных веществ также не стоит на месте и постоянно совершенствуется. На смену обычным транссклеральным интравитреальным инъекциям внедряются в практику такие устройства, как «Подкачивающий насос» Replenish pump (Pasadena, CA, USA) и Дженетек-порт. Первый представляет собой управляемое микропро-

цессором устройство с питанием от батарейки имплантируемое наподобие глаукомного шунта (Flanigan J., 2009).

Второе устройство является микропортом имплантируемым субконъюнктивально для последующего введения препаратов через него (рис. 3) Оба девайса являются многоразовыми и выдерживают стандартную стерилизацию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Даниличев В.Ф. Обоснование и эффективность применения протеолитических ферментов при патологии глаз (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 1983. С. 24.
2. Oh J.O., Minasi P., Grabner G., Ohashi Y. Suppression of Secondary Herpes Simplex Uveitis by Cyclosporine // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985. V.26, No. 4. P. 494-500.
3. 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. V.30, No. 3. P. 146-167.
4. Sorsby A., Ungar J. Intravitreal Injection of Penicillin; Study on the Levels of Concentration Reached and Therapeutic Efficacy // Br. J. Ophthalmol. 1948. V.32, No. 12. P. 857-864. DOI:10.1136/bjo.32.12.857.
5. Воронин Г.В., Будзинская М.В., Страховская М.Г., Халатян А.С. Резистентность к антибиотикам у пациентов на фоне многократных интравитреальных инъекций // Вестник Офтальмологии. 2019. № 3. С. 109-112.
6. Yin V.T., Weisbrod D.J., Eng K.T., et al. Antibiotic Resistance of Ocular Surface Flora with Repeated Use of a Topical Antibiotic after Intravitreal Injection // JAMA Ophthalmol. 2013. V.131, No. 4. P. 456-461. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.2379.
7. Miño De Kaspar H., Hoepfner A.S., Engelbert M., et al. Antibiotic Resistance Pattern and Visual Outcome in Experimentally-Induced Staphylococcus Epidermidis Endophthalmitis in a Rabbit Model // Ophthalmology. 2001. V.108, No. 3. P. 470-478. DOI:10.1016/s0161-6420(00)00545-5.
8. Benoist d'Azy C., Pereira B., Naughton G., Chiambaretta F., Dutheil F. Antibiotrophylaxis in Prevention of Endophthalmitis in Intravitreal Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2016.

- V.11, No. 6. P. e0156431. DOI:10.1371/journal.pone.0156431.
9. Ferguson A.W., Scott J.A., McGavigan J., et al. 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. V.87, No. 2. P. 163-167. DOI:10.1136/bjo.87.2.163.
 10. 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. V.142, No. 5. P. 721-725. DOI:10.1016/j.ajo.2006.05.044.
 11. Miller D., Flynn P.M., Scott I.U., Alfonso E.C., Flynn H.W. Jr. In Vitro Fluoroquinolone Resistance in Staphylococcal Endophthalmitis Isolates // *Arch. Ophthalmol.* 2006. V.124, No. 4. P. 479-483. DOI:10.1001/archophth.124.4.479.
 12. Pożarowska D., Pożarowski P. The Era of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Drugs in Ophthalmology, VEGF and Anti-VEGF Therapy // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016. V.41, No. 3. P. 311-316. DOI:10.5114/ceji.2016.63132.
 13. Good T.J., Kimura A.E., Mandava N., Kahook M.Y. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Injections of Anti-VEGF Agents // *Br. J. Ophthalmol.* 2011. V.95, No. 8. P. 1111-1114. DOI:10.1136/bjo.2010.180729.
 14. Mansour A.M., Shahin M., Kofeod P.K., et al. Insight Into 144 Patients with Ocular Vascular Events During VEGF Antagonist Injections // *Clin. Ophthalmol.* 2012. No. 6. P. 343-363. DOI:10.2147/OPTH.S29075.
 15. SooHoo J.R., Seibold L.K., Kahook M.Y. The Link between Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injections and Glaucoma // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014. V.25, No. 2. P. 127-133. DOI:10.1097/ICU.0000000000000036.
 16. Dedania V.S., Bakri S.J. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after Intravitreal Anti-Vegf Agents: What Is the Evidence? // *Retina.* 2015. V.35, No. 5. P. 841-858. DOI:10.1097/IAE.0000000000000520.
 17. Neely D.C., Bray K.J., Huisingh C.E., Clark M.E., McGwin G.Jr., Owsley C. Prevalence of Undiagnosed Age-Related Macular Degeneration in Primary Eye Care // *JAMA Ophthalmol.* 2017. V.135, No. 6. P. 570-575. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2017.0830.
 18. Brown D.M., Campochiaro P.A., Bhisitkul R.B., et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study // *Ophthalmology.* 2011. V.118, No. 8. P. 1594-1602. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.02.022.
 19. Ciulla T.A., Huang F., Westby K., Williams D.F., Zaveri S., Patel S.C. Real-World Outcomes of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the United States // *Ophthalmol Retina.* 2018. V.2, No. 7. P. 645-653. DOI:10.1016/j.oret.2018.01.006.
 20. Aref A.A. Management of Immediate and Sustained Intraocular Pressure Rise Associated with Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Injection Therapy // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012. V.23, No. 2. P. 105-110. DOI:10.1097/ICU.0b013e32834ff41d.
 21. Kiddee W., Montriwet M. Intraocular Pressure Changes in Non-Glaucomatous Patients Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents // *PLoS One.* 2015. V.10, No. 9. P. e0137833. DOI:10.1371/journal.pone.0137833.
 22. Xiong Q., Li Z., Li Z., et al. Anti-VEGF Agents with or Without Antimetabolites in Trabeculectomy for Glaucoma: a Meta-Analysis // *PLoS One.* 2014. V.9, No. 2. P. e88403. DOI:10.1371/journal.pone.0088403.
 23. Campochiaro P.A., Marcus D.M., Awh C.C., et al. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial // *Ophthalmology.* 2019. V.126, No. 8. P. 1141-1154. DOI:10.1016/j.ajo.2019.03.036.
 1. Danilichev V.F. Obosnovaniye i Effektivnost Primeneniya Proteoliticheskikh Fermentov pri Patologii Glaz (Kliniko-Eksperimentalnoye Issledovaniye) = Justification and Effectiveness of the Use of Proteolytic Enzymes in Eye Pathology (Clinical and Experimental Study): Avtoref. diss. ... doct. med. nauk. 1983. P. 24 (In Russ.).
 2. Oh J.O., Minasi P., Grabner G., Ohashi Y. Suppression of Secondary Herpes Simplex Uveitis by Cyclosporine. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985;26;4:494-500.
 3. 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;30;3:146-167.
 4. Sorsby A., Ungar J. Intravitreal Injection of Penicillin; Study on the Levels of Concentration Reached and Therapeutic Efficacy. *Br. J. Ophthalmol.* 1948;32;12:857-864. DOI:10.1136/bjo.32.12.857.
 5. Voronin G.V., Budzinskaya M.V., Strakhovskaya M.G., Khalatyan A.S. Antibiotic Resistance in Patients after Serial Intravitreal Injections. *Vestnik Oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2019;3:109-112 (In Russ.).
 6. Yin V.T., Weisbrod D.J., Eng K.T., et al. Antibiotic Resistance of Ocular Surface Flora with Repeated Use of a Topical Antibiotic after Intravitreal Injection // *JAMA Ophthalmol.* 2013. V.131, No. 4. P. 456-461. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.2379.
 7. Miño De Kaspar H., Hoepfner A.S., Engelbert M., et al. Antibiotic Resistance Pattern and Visual Outcome in Experimentally-Induced Staphylococcus Epidermidis Endophthalmitis in a Rabbit Model. *Ophthalmology.* 2001;108;3:470-478. DOI:10.1016/s0161-6420(00)00545-5.
 8. Benoist d'Azy C., Pereira B., Naughton G., Chiambaretta F., Dutheil F. Antibiotherapy in Prevention of Endophthalmitis in Intravitreal Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11;6:e0156431. DOI:10.1371/journal.pone.0156431.
 9. Ferguson A.W., Scott J.A., McGavigan J., et al. 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;87;2:163-167. DOI:10.1136/bjo.87.2.163.
 10. 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;142;5:721-725. DOI:10.1016/j.ajo.2006.05.044.
 11. Miller D., Flynn P.M., Scott I.U., Alfonso E.C., Flynn H.W. Jr. In Vitro Fluoroquinolone Resistance in Staphylococcal Endophthalmitis Isolates. *Arch. Ophthalmol.* 2006;124;4:479-483. DOI:10.1001/archophth.124.4.479.
 12. Pożarowska D., Pożarowski P. The Era of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Drugs in Ophthalmology, VEGF and Anti-VEGF

REFERENCES

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 11.11.2022. **Принята к публикации:** 30.09.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 11.11.2022. **Accepted for publication:** 30.09.2022