

## Интравитреальные инъекции в ветеринарной офтальмологии: обзор литературы

**С. А. Бояринов<sup>1</sup>**, ветеринарный врач-офтальмолог, микрохирург ([s.boyarinov@mail.ru](mailto:s.boyarinov@mail.ru)),

**Т. В. Варёнова<sup>2</sup>**, ветеринарный врач-офтальмолог ([varenovatany@gmail.com](mailto:varenovatany@gmail.com)).

**Научный консультант: А. Г. Шилкин<sup>3</sup>**, кандидат медицинских наук, ведущий ветеринарный врач-офтальмолог, микрохирург ([shilkin555@mail.ru](mailto:shilkin555@mail.ru)),

<sup>1</sup> Инновационный Ветеринарный Центр (ИВЦ) Московской ветеринарной академии имени К. И. Скрябина. (109472, Москва, ул. Ак. Скрябина, д. 23).

<sup>2</sup> Сеть Ветеринарных Клиник «Свой Доктор», (143400, г. Красногорск, МО, ул. Карбышева, д. 20).

<sup>3</sup> Центр ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А. Г. (129323, Москва, ул. Снежная, д. 13, корп. 1).

*Лечение таких патологий заднего сегмента глаза, как хориоретинит, увеит, различные нейроретинопатии, заболевания стекловидного тела (СТ), гемофтальмы представляет собой достаточно серьезную проблему в связи с трудностями адекватной доставки препаратов в зону патологического процесса. Одним из самых эффективных способов доставки лекарственных веществ к тканям глаза в заднем сегменте являются интравитреальные инъекции (ИВИ). Введение лекарственных препаратов осуществляется непосредственно в СТ через прокол склеры. В статье изложены показания к проведению ИВИ, подробно описаны свойства многочисленных терапевтических агентов, которые могут быть доставлены через ИВИ, рассмотрены потенциальные осложнения этой методики и даны рекомендации по предотвращению побочных эффектов.*

**Ключевые слова:** интравитреальные инъекции, стекловидное тело, собака, кошка

## Intravitreal injections in veterinary ophthalmology: literature review

**S. A. Boyarinov<sup>1</sup>**, veterinary ophthalmologist, microsurgeon ([s.boyarinov@mail.ru](mailto:s.boyarinov@mail.ru)),

**T. V. Varenova<sup>2</sup>**, veterinary ophthalmologist ([varenovatany@gmail.com](mailto:varenovatany@gmail.com)).

**The scientific consultant: A. G. Shilkin<sup>3</sup>**, PhD in Medicine Sc, veterinary ophthalmologist, microsurgeon

<sup>1</sup> Innovation Veterinary Center of Moscow Veterinary Academy named after K. I. Skryabin (23, Ac K. I. Scryabin str., Moscow, 109472).

<sup>2</sup> Veterinary Clinic «Svoi Doctor» (20, Karbisheva str., Krasnogorsk, 143400)

<sup>3</sup> Veterinary Ophthalmology Center of Dr. Shilkin A. G (13/1, Snezhnaya str., Moscow, 129323)

*The treatment of pathologies of posterior segment of eye, such as chorioretinitis, uveitis, various neuroretinopathies, vitreous diseases, intraocular hemorrhage, is a rather serious problem due to the difficulties of the adequate delivery of preparations into area of pathological process. One of the most effective ways to deliver drugs to eye tissue in posterior segment are intravitreal injections. The introduction of drugs is carried out directly into vitreous body through a puncture of sclera. This article presents the indications for intravitreal injections, a detailed description of properties of numerous therapeutic agents that can be delivered through intravitreal injections, potential complications of this technique and recommendations for prevention of side effects.*

**Keywords:** intravitreal injections, vitreous body, dog, cat

**Сокращения:** ВГД — внутриглазное давление, ГОБ — гематоофтальмический барьер, ИВИ — интравитреальные инъекции, ЛС — лекарственное(ые) средство(а), НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ПВР — пролиферативная витреоретинопатия, СПВС — стероидные противовоспалительные средства, СТ — стекловидное тело, VEGF — vascular endothelial growth factor (сосудистый эндотелиальный фактор роста)

### Введение

На прием к ветеринарному врачу-офтальмологу достаточно часто поступают животные с заболеваниями заднего сегмента глаза. СТ представляет собой про-

зрачную студенистую структуру, богатую коллагеном и гиалуроновой кислотой, которая обеспечивает хорошую культуральную среду для размножения микроорганизмов. Слабо развитые локальные иммунные механизмы в глазу также способствуют распространению микробов. Лечение заболеваний СТ и заднего сегмента представляет собой серьезную проблему, так как сложно доставить ЛС в зону поражения глазного яблока в нужном количестве.

Одним из самых эффективных способов доставки ЛС к тканям глаза в заднем сегменте является ИВИ. Так, при ИВИ в СТ остается до 51,4% ЛС после инъекции; в сетчатку и сосудистую оболочку проникает до 13,2% введенной дозы. При других способах введе-

ния — субконъюнктивальном и субтеноновом — в СТ, сетчатку и сосудистую оболочку проникает не более 5,3% введенной дозы [2].

В отечественной ветеринарной литературе недостаточно данных о методике ИВИ. Цель данного обзора — обобщить знания, накопленные за длительный период работы в области офтальмологии. В статье приведены показания к проведению ИВИ, подробно описаны свойства многочисленных терапевтических агентов, которые могут быть доставлены посредством ИВИ, рассмотрены потенциальные осложнения после процедуры и даны рекомендации по предотвращению побочных эффектов.

## История развития метода

В 1911 году J. Ohm первым описал введение газа в СТ (через место дренажа субретинальной жидкости в 7 мм от лимба) с целью тампонады сетчатки, при ее отслоении [2, 30]. В 1940-х годах с появлением антибиотиков ИВИ стали применять чаще. Пенициллин вводили либо в СТ, либо через раневое отверстие после удаления инородного предмета [3]. Однако в итоге предпочтение в лечении эндофтальмитов было отдано субконъюнктивальному и системному применению пенициллина [24].

Важной структурой глазного яблока является ГОБ. Он представляет собой физиологический барьер, образованный эндотелием сосудов радужной оболочки, цилиарного тела и сетчатки, а также пигментным/беспигментным эпителием цилиарного тела и пигментным эпителием сетчатки. ГОБ препятствует проникновению компонентов крови в водянистую влагу глаза и во все интраокулярные пространства. При нормальном функционировании ГОБ, токсины и бактерии, циркулирующие в общем кровотоке, не проникают внутрь глаза, но системные препараты так же плохо проникают в задний сегмент глазного яблока. Они поступают в хориоидальное экстраваскулярное пространство, но после этого распределение во внутриглазном пространстве через сетчатку ограничено ресничным пигментным эпителием и эндотелием сосудов сетчатки.

ИВИ стали использоваться в офтальмологии с тем, чтобы увеличить биодоступность местных офтальмологических препаратов, значительно снизить дозу, необходимую для создания терапевтической концентрации в тканях глаза и ограничить риск развития системных побочных эффектов. Начали разрабатывать безопасный метод введения препаратов в СТ через плоскую часть цилиарного тела. Появилась необходимость в расширении спектра ЛС, разработке показаний и противопоказаний к ИВИ, описании возможных осложнений в результате данной процедуры. Так, в 1970-х годах исследовали токсичность и эффективность антибиотиков и противовоспалительных средств, что позволило внедрить их в клиническую практику для лечения эндофтальмитов. Также были проведены исследования по ИВИ антинеопластических средств для лечения ПВР. В 1980–1990-х годах была изучена эффективность и токсичность некоторых противовирусных препаратов и протеолитических ферментов, в клиническую практику внедрены ИВИ проурокиназы, тканевого активатора плазминогена и ганцикловира [2].

Были выполнены исследования, выявляющие роль VEGF в неоваскуляризации глаза. Это послужило толчком к разработке анти-VEGF терапии [14]. Анти-VEGF терапия основана на интравитреальном введении ингибиторов VEGF и является эффективным средством для лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации, миопической хориоидальной неоваскуляризации, посттромботической отечной макулопатии, диабетической отечной макулопатии и др. [10].

Таким образом, преимущество метода ИВИ заключается в способности максимизировать содержание ЛС непосредственно в области патологического очага и при этом избежать токсичности, связанной с системным лечением. ИВИ используют для доставки нескольких типов фармакологических агентов в задний сегмент глаза: противoinфекционные, противовоспалительные, противоопухолевые средства, газ, анти-VEGF препараты и др. [24].

В ветеринарной медицине данный метод лечения пока не приобрел широкого применения. Можно ознакомиться со статьей по этой теме наших коллег А. Г. Шилкина с соавторами, опубликованной в «Российском ветеринарном журнале» [32]. Они описывают метод ИВИ при лечении таких воспалительных внутриглазных заболеваний у собак и кошек, как тяжелый рецидивирующий иридоциклит (методом ИВИ вводили кеналог 40 в дозе 0,2 мл), рецидивирующий гемофтальм (вводили 0,4 мл актилизе с разведенной в ней гемазой), а также для купирования фибринозной воспалительной реакции в передней камере после операции (методом ИВИ вводили 0,05...0,1 мл триамцинолона).

## Показания к ИВИ

Показаниями к ИВИ могут служить следующие патологии:

- воспаление сосудистой оболочки глаза [24, 27];
- неоплазия [27];
- контузионная травма глазного яблока [24];
- геморрагии в СТ и сетчатке [24];
- отслоение сетчатки [24, 27];
- глаукома [5, 13, 25, 27];
- люккация хрусталика [27].

## Лекарственные средства, применяемые для ИВИ

**Ферменты.** Кровь и фибрин в СТ и сетчатке могут оказывать механическое воздействие на окружающие ткани, а также вызывать токсические реакции. Наличие крови в СТ способно привести к развитию токсической катаракты, деструкции СТ и тракционной отслойке сетчатки. Субретинальное кровоизлияние может оказывать прямой нейротоксичный эффект, обусловленный такими компонентами крови, как железо. Механические эффекты субретинального кровоизлияния являются результатом сжатия фоторецепторов фибрином, создания диффузного барьера между фоторецепторами сетчатки и пигментным эпителием. Как осложнение может развиваться дегенерация сетчатки.

Основным направлением в лечении заболеваний, сопровождающихся внутриглазными кровоизлияниями и формированием фибринозных сгустков и мембран,

является локальное усиление фибринолиза и активности плазминогена с помощью различных ферментов. С этой целью при гемофтальме используют ИВИ следующих препаратов: фибринолизин, урокиназа, стрептокиназа, тканевой активатор плазминогена, террилитин, протолизин, лекозим, протелин. Одними из наиболее доступных и перспективных тромболитиков являются проурокиназа человека и тканевой активатор плазминогена. Профермент проурокиназа относится к группе тромболитиков 2-го поколения, обладает повышенным сродством к фибрину, резистентностью к ингибиторам активаторов плазминогена и превращается в активную форму — урокиназу под действием малых доз плазмина [2]. Тканевой активатор плазминогена представляет собой белок, относящийся к группе секретируемых протеаз, превращающий профермент плазминоген в активную форму — плазмин в присутствии фибрина. Под воздействием этих препаратов происходит лизис фибриновых сгустков. Ферменты успешно применяют интравитреально в лечении посттравматического, диабетического гемофтальма, тромбоза центральной вены сетчатки, субретинальных кровоизлияний. **Максимально допустимые дозы при ИВИ составляют: для актилезы — 25 мкг/0,1мл; для гемазы — 500 ЕД.**

**Антибиотики.** Антибиотики успешно борются с воспалением, вызванным бактериальной инфекцией. Для эффективного устранения инфекции при эндофтальмите антибиотики должны достигать внутриглазного пространства и прилегающих глазных тканей. Статические и динамические окулярные барьеры, составляющие часть естественных защитных механизмов глаза, препятствуют проникновению системных и периферически вводимых антибиотиков. Удовлетворительная концентрация ЛС в СТ и сетчатке может быть достигнута только по интравитреальному маршруту введения. Использование антибиотиков в офтальмологии путем ИВИ является стандартом лечения эндофтальмита.

Аминогликозиды обладают мощной активностью против грамотрицательных бактерий, но ограничены в использовании в связи с потенциальной токсичностью. Из этой фармакологической группы амикацин является препаратом выбора в лечении эндофтальмита. **Максимальная нетоксичная доза при ИВИ составляет 0,4 мг/0,1мл [24].**

Цефалоспорины третьего поколения — моксолакам, цефтазидим, цефтриаксон и цефотаксим — служат основой в первоначальном лечении эндофтальмитов методом ИВИ. Они обладают выраженной активностью против грамотрицательных организмов, но менее активны против грамположительных. При лечении экспериментального эндофтальмита у кроликов они продемонстрировали эффективность и безопасность, а также отсутствие токсического влияния на интраокулярные структуры. **Максимальная нетоксичная доза для ИВИ составляет 2 мг/0,1мл [24].**

Ванкомицин — превосходный выбор для первоначального лечения острого послеоперационного эндофтальмита. Интравитреальный ванкомицин остается препаратом выбора при лечении данного заболевания из-за его подавляющего воздействия на грамположительные организмы. **ИВИ ванкомицина нетоксична для глазных структур в клинически рекомендуемой**

**дозе 1 мг/0,1 мл; при добавлении к инфузионной жидкости для внутриглазной хирургии нетоксичная доза составляла от 8 мг/мл до 32 мг/мл [19].** Ванкомицин демонстрирует синергизм с антибиотиками из группы аминогликозидов [19].

Тейкопланин — достаточно новый гликопептидный антибиотик. Он активен против большинства грамположительных бактерий, особенно стафилококков. Тейкопланин в комбинации с гентамицином эффективен против энтерококков. **Максимальная нетоксичная доза тейкопланина для интраокулярных структур кролика составляет 0,75 мг/0,1 мл [24].**

Пиперациллин/тазобактам может быть новым, потенциально важным ЛС при лечении эндофтальмита, поскольку имеет широкий спектр противомикробного действия. **Максимальная нетоксичная доза для ИВИ составляет 250 мкг/0,1 мл [24].**

Таким образом, для лечения острого послеоперационного эндофтальмита ванкомицин в комбинации с цефалоспорином третьего поколения или амикацином рекомендуют вводить в качестве начальной эмпирической терапии [24].

Гентамицин применяют для химической аблиации цилиарного тела с целью снижения ВГД при терминальной глаукоме у собак и кошек. **Средняя доза гентамицина при ИВИ препарата составляет 25...40 мг [5, 25].**

**Препараты из группы противовоспалительных лекарственных средств.** Противовоспалительные лекарственные средства — НПВС и кортикостероиды — использовались клинически для лечения таких окулярных заболеваний, как пролиферативная витреоретинопатия и увеит [24].

ИВИ напроксена с пролонгированным высвобождением ингибировали прогрессию ПВР у кроликов в эксперименте [4]. Индометацин можно назначать для лечения субретинальной неоваскуляризации, возрастной дегенерации желтого пятна. Диклофенак в виде ИВИ ингибировал ангиогенез *in vitro* при концентрациях 90 мг/мл. Этот факт свидетельствует о том, что диклофенак может быть эффективным ингибитором неоваскуляризации. ИВИ диклофенака в гиалуронате в дозе 400 мг или менее нетоксичен для интраокулярных структур у кроликов, тогда как инъекции в дозе 540 мг или выше приводили к возникновению катаракты, появлению взвеси в СТ, повреждению сетчатки [31].

Использование СПВС для лечения глазных воспалительных заболеваний впервые было описано в начале 1950-х годов [22]. В офтальмологии человека чаще всего использовали такие ЛС, как дексаметазон и триамцинолон [24].

Основная причина использования СПВС для лечения отечных и пролиферативных заболеваний заключается в том, что аномальная пролиферация клеток часто ассоциируется с воспалением и вызывает отек сетчатки. При этом интравитреальное накопление жидкости обычно сопровождается дисфункцией ГОБ, что можно купировать при помощи ИВИ кортикостероидов. Таким образом, основные эффекты СПВС — стабилизация ГОБ, снижение экссудации, ингибирование образования грануляционной ткани, но точные механизмы указанных эффектов остаются неизвестными [6, 18, 28].

Исходя из данных экспериментов и патофизиологии, а также клинических исследований, Роберт Махемер, предложил ИВИ кортикостероидов для купирования внутриглазного воспаления, локальной пролиферации клеток и неоваскуляризации [18]. Техника ИВИ кортикостероидов позволила локально лечить многие заболевания заднего сегмента глазного яблока без развития системных побочных эффектов. Интравитреальное введение кортикостероидов широко изучалось во многих рандомизированных клинических исследованиях: было отмечено значительное улучшение как морфологических, так и функциональных показателей при лечении заболеваний заднего сегмента глаза [15].

В ветеринарной офтальмологии препараты из этой группы могут быть полезными для лечения хориоретинита и эндофтальмита, связанного с такими системными заболеваниями, как системные микозы, лейшманиоз, хронические вирусные инфекции, токсоплазмоз, неоплазии, увеодермальный синдром. **Максимально допустимая доза триамцинолона для ИВИ — не более 4 мг.**

**Анти-VEGF препараты.** Подает большие надежды новое современное направление в лечении неоваскулярных заболеваний глаз — ИВИ ингибиторов VEGF. Эта методика может быть использована для лечения диабетического макулярногo отека, возрастной макулярной дегенерации [8]. VEGF представляет собой одну из наиболее важных молекул, участвующих в ангиогенезе, и играет ключевую роль в развитии неоваскулярных глазных заболеваний [7].

В современной офтальмологии человека для ИВИ используют следующие препараты из группы анти-VEGF средств: ранибизумаб, бевацизумаб, пегаптаниб натрия.

В ветеринарной практике ИВИ анти-VEGF препаратов могут быть полезными в комплексной терапии заболеваний, ассоциированных с гипоксией и сопровождающихся разрушением тканей, например, отслоения сетчатки и глаукомы [13, 24, 25, 27]. Также ингибирование VEGF может потребоваться при возникновении неопластического процесса органа зрения, люксации хрусталика и воспаления сосудистой оболочки глаза [27]. **Максимально допустимая доза анти-VEGF препаратов при ИВИ составляет 1,25 мг.**

## Методика ИВИ [1]

**Прединъекционная подготовка пациента.** Необходимо рассмотреть такие специфические клинические ситуации, как наличие в анамнезе глаукомы и офтальмогипертензии, недавней хирургии глазного яблока и использование антикоагулянтов. Важная составляющая подготовки пациента — правильное выполнение местной анестезии и минимизация риска развития эндофтальмита после ИВИ.

**Рекомендации по уходу и профилактике перед инъекцией.** Не существует абсолютных противопоказаний к ИВИ, но протекающие параллельно заболевания глазного яблока или наличие симптомов, предшествующих их развитию, не должны быть упущены лечащим врачом из внимания.

1. Окулярная гипертензия/глаукома:

- пациентам с признаками глаукомы или офтальмогипертензии нужно назначать местную гипотензивную терапию;

- если ИВИ необходимы для сохранения зрительной функции у пациента с глаукомой/офтальмогипертензией, эти инъекции не следует отменять;

- перед началом выполнения ИВИ врачу необходимо оценить риск развития осложнений посредством контроля ВГД до и после инъекции;

2. Ветеринарный врач-офтальмолог должен тщательно осмотреть глазное яблоко у пациентов, недавно перенесших операцию. ИВИ нельзя делать в зоне недавнего оперативного вмешательства.

3. Особое внимание врач должен проявить при наличии системных патологий или в случае тяжелого состояния инъецируемого глазного яблока.

4. ИВИ не противопоказаны пациентам с антикоагуляционной терапией: риск развития у них кровотечения минимален.

5. В случае наличия активной инфекции вспомогательного аппарата глазного яблока рекомендуется отложить проведение ИВИ до исчезновения клинической картины. Исключение составляют случаи, когда преимущества от применения данного метода лечения превышают риски развития эндофтальмита.

**Клинические рекомендации для проведения ИВИ.** Приведенные рекомендации были проверены практикой.

**Помещение.** ИВИ нужно проводить либо в процедурном кабинете, либо в операционной.

**Двусторонние инъекции.** Одновременное выполнение ИВИ в правое и левое глазное яблоко не противопоказано, но требует от врача большей осторожности.

**Перчатки и одежда.** Необязательно выполнять ИВИ в стерильных перчатках и стерильных хирургических халатах.

**Использование повидон-йода.** 5%-й раствор этого препарата должен быть последним ЛС, которым обрабатывают инъецируемую поверхность и края век. После окончательной обработки глазной поверхности антисептиком края век не должны вступать с ней в контакт до завершения процедуры ИВИ.

**Парацентез.** Парацентез передней камеры рекомендован во всех случаях выполнения ИВИ (рис. 1). Особенно это важно при введении больших объемов ЛС (более 0,1 мл).

**Актуальные анестетики.** Для снижения дискомфорта в области инъекции можно использовать как местное обезболивание, так и субконъюнктивное введение анестетиков.

**Общая анестезия.** Необходимо полное обездвиживание животного при подготовке к инъекции и выполнении самой процедуры ИВИ.

**Участок инъекции.** ИВИ выполняют в верхне-наружном сегменте глазного яблока, прокалывая склеру на расстоянии 5 мм у собак и 6 мм у кошек от лимба [7]. Точку инъекции определяют с помощью офтальмологического циркуля (рис. 2). Препарат вводят одноразовым шприцем на 1 мл, с диаметром иглы 30G, под косым углом, на глубину 0,5 см в направлении центра СТ (рис. 3).

**Протокол выполнения ИВИ.** Протокол включает в себя следующие шаги.

1. Необходимо надеть хирургические маски или перестать переговариваться.

2. Нанести анестетик на поверхность глазного яблока.

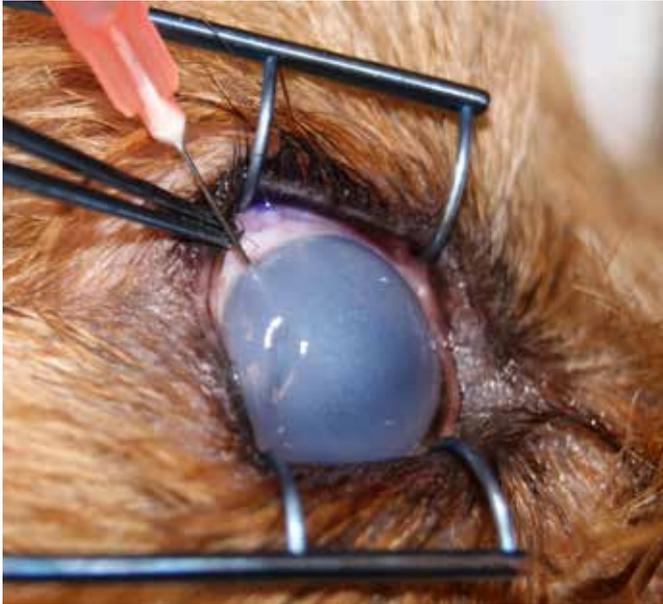


Рис 1. Парацентез передней камеры глаза с помощью инсулиновой иглы 27G  
Fig 1. Anterior chamber paracentesis with an 27G insulin needle

3. Обработать края век 5%-м раствором повидон-йода.
4. Зафиксировать веки векорасширителем.
5. Обработать глазную поверхность раствором повидон-йода (не раньше, чем за 30 с до инъекции).
6. Если есть необходимость в дополнительной анестезии, повторно нанести на глазную поверхность раствор повидон-йода.
7. Провести парацентез передней камеры глаза иглой 27-30G.
8. Вставить иглу перпендикулярно склере (как это описано выше) и ввести ЛС в полость СТ.
9. Ввести субконъюнктивально смесь антибиотика и кортикостероида.

### Возможные осложнения ИВИ

Потенциальные осложнения от ИВИ подразделяют на те, что связаны с самой инъекцией и те, что вызваны ЛС.

**Побочные эффекты в результате неправильно выполненной инъекции.** Повреждение инъекционной иглой хрусталика, а также введение препарата под сосудистую или сетчатую оболочки с их последующей отслойкой чаще всего ассоциировано с отклонением от перпендикулярного направления движения иглы в момент прокола склеры или выхода иглы из витреальной полости [14]. Особое внимание требуется в отношении кошек, так как у них большой хрусталик.

**Постинъекционный эндофтальмит.** Патология обычно возникает как осложнение в результате несоблюдения правил асептики, в частности, вследствие отсутствия защитных масок у хирургической бригады [29], а также в результате наличия инфекции в области век и конъюнктивы (аномалия век, например, энтропион является предрасполагающим фактором [14]).

Инфекционный эндофтальмит может возникнуть после инъекции триамцинолона [24] и анти-VEGF препаратов [20]. Важно помнить, что способность к нейтрализации и элиминации инфекционных воз-



Рис 2. Определение точки инъекции с помощью офтальмологического циркуля у кошки (слева) и у собаки (справа)  
Fig. 2. Injection point determination using an ophthalmic caliper in a cat (left) and a dog (right)

будителей в СТ существенно ниже, чем во влаге передней камеры. Понятие «эндофтальмит» в зарубежной литературе, в том числе в случаях после ИВИ, объединяет все степени клеточной и экссудативной реакции во влаге передней камеры и СТ [14]. К примеру, триамцинолон, являясь стероидом, подавляет местный иммунитет при ИВИ, его нужно вводить в большом объеме (0,1 мл) и инъекционной иглой большого диаметра для профилактики обструкции иглы. Поэтому частота эндофтальмита при введении триамцинолона наибольшая среди всех интравитреально применяемых препаратов. В случае применения интравитреальных анти-VEGF-препаратов многократное использование флаконов с препаратами может послужить причиной постинъекционного эндофтальмита.

**Псевдоэндофтальмит.** Обусловлен тем, что кристаллы триамцинолона из СТ проникают в переднюю камеру и оседают в ее нижнем углу, имитируя гипопион [33]. Кристаллы в передней камере обычно исчезают спонтанно.

**Катаракта.** Возникновение или прогрессирование катаракты возможно как в результате травматизации хрусталика, так и после инъекции триамцинолона [34].

**Офтальмогипертензия.** Как правило, резкий подъем ВГД после ИВИ связан с введением дополнительного объема жидкости в витреальную полость и длится не более нескольких часов или даже минут [14]. Повышенное ВГД может быть после инъекций триамцинолона в первые 3 месяца. Скорее всего, это обусловлено увеличением сопротивления оттоку за счет изменений в микроструктуре трабекулярной сети (отложение различных субстанций, отек тканей угла передней камеры в результате нарушения ионного обмена). Данное состояние можно контролировать местными гипотензивными препаратами. Согласно недавним исследованиям, пациенты после инъекций анти-VEGF препаратов также имеют повышенный риск роста ВГД. Для объяснения возможной причины устойчивого повышения ВГД после ИВИ анти-VEGF препаратов предложено несколько теорий: блокада рецепторов VEGF, воспалительный механизм (трабекулит), нарушенный отток из-за белковых агрегатов/силиконовых капель и повреждение путей оттока из-за резких подъемов ВГД, связанных с процедурой инъекции [11].

**Токсическое влияние ЛС на сетчатку глаза.** Отмечен дозозависимый токсический эффект при ИВИ тканевого активатора плазминогена. При введении ЛС в дозе 50 мкг/0,1 мл или выше возможны пигментные изменения сетчатки (некроз или пролиферация пигментного эпителия) и снижение В-волны при электроретинографии [12]. Токсическое воздействие тканевого активатора плазминогена на сетчатку и зрительный нерв может быть связано с входящим в состав ЛС консервантом, а не с самим действующим веществом, о чем говорят многие исследования [34]. Превышение доз антибактериальных средств, указанных в этой работе, небезопасно для сетчатки, так как способно оказывать токсическое влияние на фоторецепторы и пигментный эпителий сетчатки [10].

**Внутриглазное кровоизлияние.** Может возникнуть в результате травматизации иглой конъюнктивных сосудов. После ИВИ анти-VEGF агентов происходит субконъюнктивальное кровоизлияние почти у 10%



Рис. 3. Введение препарата в СТ  
Fig. 2. Injection of drug into vitreous body

пациентов, причем более высокая частота отмечена у пациентов, получавших аспирин. Согласно некоторым исследованиям, пациенты, получающие антикоагулянты, не имеют риска интраокулярного кровоизлияния. Однако рекомендуют прекратить применять антикоагулянты за три дня до инъекции, чтобы восстановить их прием на следующий день после ИВИ [17]. Описаны случаи массивного хориоидального кровоизлияния после ИВИ бевацизумаба [16]. Массивные субретинальные кровоизлияния могут возникнуть после инъекций ранибизумаба и бевацизумаба [17, 21].

**Другие осложнения.** Имеются сообщения об уменьшении параметров ретробульбарного кровотока, вазоконстрикции ретинальной артериолы и обострении макулярной ишемии после интравитреальной инъекции анти-VEGF-агентов [23, 26].

## Заключение

Таким образом, ИВИ лекарственных препаратов служит единственным прямым доступом к заднему сегменту глазного яблока. Данный способ доставки ЛС можно использовать для лечения многих заболеваний глазного яблока у собак и кошек — хориоретинитов, интраокулярных кровоизлияний, глаукомы и др. Благодаря ИВИ появляется возможность обойти ГОБ, в результате чего ЛС могут достаточно быстро достигнуть заднего сегмента глазного яблока, создавая терапевтическую концентрацию в течение длительного периода времени. Тем не менее, потенциал ИВИ в ветеринарной офтальмологии недостаточно определен, что повышает интерес для специалистов к данной методике. Постепенное внедрение ИВИ в ветеринарную практику, а также новые клинические данные о результатах работы позволят оценить эффективность ИВИ.

### Конфликт интересов

Авторы статьи не имеют финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

### Прозрачность финансовой деятельности

Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

### Библиография

- Avery R. L., Bakri S. J., Blumenkranz M. S., Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel, *Retina*, 2014 Dec, 34 Suppl, No. 12, S1–S18.
- Boyko E. V., Sosnovsky S. V., Berezin R. D., Kachervich P. A., Tavtilova D. A., Intravitreal injections: theory and practice, *Ophthalmological statements*, 2010, Vol. III, No. 2, pp. 28–35.
- 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, No. 3, pp. 146–167.
- Cardillo J. A., Farah M. E., Mitre J., An intravitreal biodegradable sustained release naproxen and 5-fluorouracil system for the treatment of experimental post-traumatic proliferative vitreoretinopathy, *Br J Ophthalmol*, 2004, No. 88, pp. 1201–1205.
- Duke F. D., Strong T. D., Bentley E., Dubielzig R. R., Feline ocular tumors following ciliary body ablation with intravitreal gentamicin, *Vet Ophthalmol.*, 2013 Jul, 16 Suppl, No. 1, pp. 188–190. doi: 10.1111/vop. 12066. Epub 2013 May 22.
- Edelman J. L., Lutz D., Castro M. R., Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of bloodretinal and blood-aqueous barrier breakdown, *Exp. Eye Res*, 2005, No. 80, pp. 249–258.
- Ferrana N., Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis, *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2001, Vol. 280, No. 6, pp. 1358–1366.
- Ferrara N., Damico L., Shams N., Lowman H., Kim R., Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration, *Retina*, 2006, No. 26, pp. 859–870.
- Fernando J. D., Novelli M. D., Preti R. C., Mario L. R., Monteiro M., N-brega J., Takahashi W. Y., A New Method of Subretinal Injection of Tissue Plasminogen Activator and Air in Patients With Submacular Hemorrhage, *Retina*, 2017 Aug, No. 37 (8), pp. 1607–1611.
- Semeraro F., Morescalchi F., Duse S., Gambicorti E., Cancarini A., Costagliola C., Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Anti-VEGF Drugs After Intravitreal Injection. *Current Drug Metabolism.*, 2015, Vol. 16, Is. 7, pp. 572–584.
- Hoang Q. V., Mendonca L. S., Della Torre K. E., Jung J. J., Tsuang A. J., Freund K. B., Effect on intraocular pressure in patients receiving unilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections, *Ophthalmology*, 2012, No. 119, pp. 321–326.
- Hrach C. J., Johnson M. W., Hassan A. S., Lei B., Sieving P. A., Elnor V. M., Retinal toxicity of commercial intravitreal tissue plasminogen activator solution in cat eyes, *Arch Ophthalmol.*, 2000 May, No. 118 (5), pp. 659–663.
- Huang W., Gao X., Chen S., Li X., Zhang X., Zhang X., Vascular Endothelial Growth Factor is Increased in Aqueous Humor of Acute Primary Angle-Closure Eyes, *Journal of Glaucoma*, 2016 July, Vol. 25, Is. 7, e647 — e651.
- Ioshin I. E., Safety of intravitreal injections. *Ophthalmic surgery*, 2017, No. 3, pp. 71–79.
- Jonas J. B., Kampeter B. A., Harder B., Vossmerbaeumer U., Sauder G., Spandau U. H. M., Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic macular edema: a prospective, randomized study, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2006, No. 22 (3), pp. 200–207.
- Karagiannis D. A., Mitropoulos P., Ladas I. D., Large subretinal haemorrhage following change from intravitreal bevacizumab to ranibizumab, *Ophthalmologica*, 2009, No. 223 (4), pp. 279–282.
- Loukopoulos V., Meier C., Gerding H., Hemorrhagic complications after intravitreal injections of ranibizumab in patients under coumarin-type anticoagulation, *Klin Monbl Augenheilkd.*, 2010, No. 227 (4), pp. 289–291.
- Machemer R., Sugita G., Tano Y., Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids, *Trans. of the Am. Ophthalmological Society*, 1979, No. 77, pp. 171–180.
- Mandell G. L., Lindsey E., Hook E. W., Synergism of vancomycin and streptomycin for Enterococci, *Am J Med Sci*, 1970, No. 259, pp. 346–349.
- McCannel C. A., Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents, *Retina*, 2011, No. 31, pp. 654–661.
- Modarres M., Naseripour M., Falavarjani K. G., Nikeghbali A., Hashemi M., Parvaresh M. M., Intravitreal injection of 2.5 mg vs 1.25 mg bevacizumab (avastin) for treatment of CNV associated with AMD, *Retina*, 2009, No. 29, pp. 319–324.
- Nachod G. R., ACTH and cortisone in ocular disease, *Journal of the American Medical Women's Association*, 1951, Vol. 6, No. 12, pp. 453–455.
- Papadopoulou D. N., Mendrinou E., Mangioris G., Donati G., Pournaras C. J., Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration, *Ophthalmology*, 2009 Sep, No. 116 (9), pp. 1755–1761. doi: 10.1016/j.ophtha. 2009.03.017. Epub 2009 Jun 27.
- Peyman G. A., Lad E. M., Moshfeghi D. M., Intravitreal Injection of therapeutic agents, *Retina*, 2009, Vol. 29, No. 7, pp. 875–912.
- Rankin A. J., Lanuza R., KuKanich B., Crumley W. C., Pucket J. D., Allbaugh R. A., Meekins J. M., Measurement of plasma gentamicin concentrations postchemical ciliary body ablation in dogs with chronic glaucoma, *Vet Ophthalmol.*, 2016 Jan, No. 19 (1), pp. 57–62. doi: 10.1111/vop. 12258. Epub 2015 Feb 17.
- Rojas S., Jorge A., Sánchez R., Saucedo A., Celis B., Pérez C., Espinosa Itz., Rojas A., Hernandez A., Levine A., Ramirez A., Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Complications, *Int J Ophthalmol Clin Res*, 2015, No. 2, pp. 4.
- Sandberg C. A., Herring I. P., Huckle W. R., LeRoith T., Pickett J. P., Rossmeisl J. H., Aqueous humor vascular endothelial growth factor in dogs: association with intraocular disease and the development of pre-iridal fibrovascular membrane, *Vet Ophthalmol*, 2012 Mar, No. 15, Suppl. 1, pp. 21–30.
- Sarao V., Veritti D., Boscia F., Lanzetta P. Intravitreal steroids for the treatment of retinal diseases, *NCBI Scientific World Journal*, 2014 Jan, No. 8; pp. 1–14
- Scott I. U., Flynn H. W., Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections, *Retina*, 2007, No. 27, pp. 10–12.
- Scott I. U., Flynn H. W., *Intravitreal Injections: Guidelines to Minimize the Risk of Endophthalmitis*, In: Jousseaume A. M., Gardner T. W., Kirchhof B., Ryan S. J. (eds), *Retinal Vascular Disease*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2007, 283 p.
- 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, No. 238, pp. 273–282.
- Shilkin A. G., Artyushina Yu. Yu., Pavlova T. N., Rotanov DA, Luzhetskyy S. A. Intravitreal injections are a new method of treating severe inflammatory intraocular pathologies in dogs and cats, *Russian veterinary journal. Small domestic and wild animals*, 2016, No. 2, pp. 6–9. (In russ.)
- Sutter F. K., Gillies M. C., Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone, *British Journal of Ophthalmology*, 2003, Vol. 87, No. 8, pp. 972–974.
- Tao Y., Jonas J. B., Intravitreal Triamcinolone, *Ophthalmologica*, 2011, No. 225, pp. 1–20.