

玻璃体腔注射药物的药学服务专家共识

北京药盾公益基金会眼科药学专业委员会 中国药师协会药物治疗管理工作委员会 中国
医疗保健国际交流促进会临床药学会

通信作者:王家伟,Email: jwwang1298@126.com

【摘要】 玻璃体腔注射(IVI)是利用注射器将药物运送至玻璃体腔的给药技术,目前已有多个IVI药物相继获批用于治疗眼底疾病,包括抗血管内皮生长因子类药物、眼内缓释糖皮质激素类药物等,同时,也存在多种超说明书用于IVI的药物。目前尚缺乏针对IVI药物临床应用的药学服务指导文件。为推动IVI药物药学服务工作的开展,北京药盾公益基金会眼科药学专业委员会,中国药师协会药物治疗管理工作委员会,中国医疗保健国际交流促进会临床药学会组织专家根据临床实践经验,参考国内外相关研究数据、指南及文献等,制定本共识。本共识对临床应用IVI药物的特点,注射前、注射中及注射后的相关药学服务等内容进行梳理,对5个临床问题形成26条推荐意见,供各级医疗机构开展IVI药物药学服务时使用。使用者为各级医疗机构的医务人员(包括药师、医师、护士等相关工作人员),药事服务目标人群主要是应用IVI药物的患者。

【关键词】 眼科学; 玻璃体腔注射; 药学服务; 专家共识

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20241216-00206

Expert consensus on pharmaceutical care for drugs administered by intravitreal injection

Ophthalmic Pharmacy Professional Committee of Peking Safety Medicine Foundation, Medicine Therapy Management Working Committee of Chinese Pharmacists Association, Clinical Pharmacy Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care
Corresponding author: Wang Jiawei, Email: jwwang1298@126.com

【Abstract】 Intravitreal injection (IVI) is an administration technique that uses a syringe to deliver drugs into the vitreous cavity. Currently, multiple IVI drugs have been successively approved for the treatment of various fundus diseases, including antivascular endothelial growth factor drugs, intravitreal sustained-release glucocorticoid drugs, and so on. Meanwhile, there are many injection drugs off label used by IVI. At present, there is a lack of pharmaceutical care guidance documents for the clinical application of IVI drugs. To promote the development of pharmaceutical care for IVI drugs, Ophthalmic Pharmacy Professional Committee of Peking Safety Medicine Foundation, Medicine Therapy Management Working Committee of Chinese Pharmacists Association, and Clinical Pharmacy Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care organized experts to formulate this consensus based on clinical practice experience and with reference to relevant domestic and foreign research data, guidelines, and literature. This consensus combs the characteristics of clinical application of IVI drugs, relevant pharmaceutical services before, during and after injection, and forms 26 recommendations for 5 clinical issues, which can be used by medical institutions at all levels to carry out pharmaceutical services of IVI drugs. The users are medical staff in medical institutions at all levels (including pharmacists, physicians, nurses, and other relevant staff), and the target population for application is mainly patients using IVI drugs.

【Key words】 Ophthalmology; Intravitreal injection; Pharmaceutical care; Expert consensus

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20241216-00206

玻璃体腔注射(intravitreal injection, IVI)是利用注射器将药物运送至玻璃体腔的给药技术。目前已有多个IVI药物相继获批用于治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)、新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related

macular degeneration, nAMD)、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)、葡萄膜炎等眼底疾病,包括抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)类药物及眼内缓释糖皮质激素类药物等,均展示出良好的临床疗效^[1-3]。此外,一

些注射类药物超说明书用于IVI治疗某些疾病具有良好的疗效,如各种原因导致的眼内肿瘤及感染性眼内炎等。

随着IVI药物的广泛应用,此类药物的合理性、规范性和安全性越来越受到重视。虽然IVI药物治疗的安全性总体上是可接受的,但仍可能出现眼部不良事件,也可能对全身状况产生影响^[4-7]。应用IVI药物治疗的DME、nAMD和RVO等多为慢性疾病,与其他全身性慢性疾病密切相关,常多病共存伴多重用药,且需长期治疗。静脉注射药物超说明书用于IVI时存在一定的安全隐患,如注射液的药物成分、辅料、pH值及渗透压等都可能对眼部产生不良影响。同时,IVI药物安全性问题还可能导致患者依从性欠佳而影响疗效。因此,药师基于自身药学专业知识,在IVI药物应用中提供全程化药学服务,有助于更好地保障用药安全,提升治疗效果,使患者更好地获益^[8]。但目前国内外尚无针对IVI药物临床应用的药学服务规范,亟需一个基于多环节、循证支持的指导性文件,特此制定本共识。

1 共识形成方法

本共识由北京药盾公益基金会眼科药专业委员会发起,并联合中国药师协会药物治疗管理工作委员会和中国医疗保健国际交流促进会临床药学会,组织药学、临床医学(眼科学)、护理学、方法学等多学科专家,基于临床循证证据和药学服务实践,经专家研讨后共同制定。通过系统检索国内外关于IVI药物的指南、系统评价、随机对照试验、队列研究、病例对照研究、专家共识等循证医学证据,结合我国医疗机构药学服务实践,并与IVI药物临床应用相关的多学科专家研讨,初步形成IVI药物药学服务的基本框架。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台(<http://www.guidelines-registry.org/>)完成注册(注册号:PRE-PARE-2024CN1160)。2024年8月召开本共识制定启动会,经过3轮专家研讨会论证、修订并达成共识,最终对5个临床问题形成26条推荐意见。共识工作组对每条推荐意见进行投票表决,80%以上专家同意,定为强烈推荐;60%~80%专家同意,定为推荐;60%以下专家同意则不纳入本共识。

本共识供各级医疗机构开展IVI药物药学服务时使用,使用者为各级医疗机构的医务人员(包括药师、医师、护士等相关工作人员),药学服务目标人群主要是应用IVI药物的患者。

2 IVI药物概述

本共识所述IVI药物指目前国内已获批和/或接受审评及超说明书用于IVI的药物。在其他国家获批,或目前正处于临床试验阶段的IVI药物暂不涉及。截至2024年5月,国内已获批IVI药物包括雷珠单抗注射液、康柏西普眼用注射液、阿柏西普眼内注射溶液、法瑞西单抗注射液、地塞米松玻璃体内植入剂和氟轻松玻璃体内植入剂,其基本信息见表1。另外,已在美国、欧洲、日本上市的布西珠单抗注射液,也于2023年8月向国家药品监督管理局药品审评中心提交上市申请(受理号:JXSS2300067和JXSS2300068),当前处于待审批阶段。IVI药物主要涉及注射剂与植入剂2种剂型,药代动力学差异较大,药师在进行药学服务时应特别关注。为精准开展全程化药学服务,本共识对上述IVI药物的药理学特点进行了汇总,详见表2。

基于临床需要,目前也有多种超说明书用于IVI的药物。本共识对临床需求度高并具有一定循证证据的超说明书用于IVI的药物也进行了汇总,详见表3。

3 IVI药物临床应用的药学服务

3.1 IVI药物注射前

临床问题1 IVI药物注射前,药师如何从处方审核/医嘱审核角度开展药学服务?

加强对IVI药物的处方/医嘱审核,重点审核内容包括适应证与用法用量是否适宜、是否存在相应的用药禁忌或慎用情况、是否特殊人群用药等。超说明书用药的处方审核应遵循医院的超说明书用药管理规定。有条件的医院可利用信息系统开展处方前置审核,通过审方系统提示处方存在的合理问题,提醒医师修改处方,或直接拦截处方。

推荐意见1 获批IVI药物的主要适应证为DME、nAMD、脉络膜新生血管、继发于RVO的黄斑水肿、葡萄膜炎等,基于循证医学证据的其他临床用途以及超说明书用于IVI的药物处方,应结合各医疗机构超说明书用药管理要求进行审核(表1、3)。(推荐级别:强烈推荐)

推荐意见2 审核获批IVI药物的用法用量时,应重点关注注射剂量(表1)。根据药品说明书,注射体积一般情况下不超过0.1 ml,玻璃体切除后可根据需要调整注射剂量。超说明书用于IVI的药物的用法用量可参考表3。(推荐级别:强烈推荐)

处方审核中对用量进行审核时,应关注剂量单位是“mg”还是“ml”,避免出现剂量单位相关的用

表1 玻璃体腔注射药物的基本信息

Tab 1 Basic information for drugs administered by intravitreal injection

药品名称	作用机制	国内获批适应症 ^a	用法用量 ^a	国外获批及指南推荐的临床应用 ^b	规格(包装)	辅料	存储&稳定性
雷珠单抗注射液	抗体片段, 靶向抑制 VEGF-A	(1)nAMD (2)DME (3)DR (4)继发性RVO的黄斑水肿 (5)CNV (6)ROP和AP-ROP	成人: 每次0.5 mg/0.05 ml (1)nAMD: 3+prm或3+q3m (2)DME及DR: 继发性RVO的黄斑水肿: 3+prm (3)CNV: 个体化治疗 (4)ROP: 每次0.2 mg/0.02 ml, 单次给药+prm	(1)NVG ^[9] (2)Coats病 ^[9]	10 mg/ml(预充式注射器, 0.165 ml/支; 西林瓶, 0.2 ml/瓶)	α, α-海藻糖二水合物、组氨酸、盐酸组氨酸二水合物, 聚山梨醇酯20	密封避光, 2~8 °C冷藏, 勿冷冻。<30 °C的室温条件下可保存6 h ^c
康柏西普眼用注射液	融合蛋白, 竞争性抑制 VEGF-A 和 PIGF	(1)nAMD (2)DME (3)继发性PM的CNV (4)继发性RVO的黄斑水肿	每次0.5 mg/0.05 ml (1)nAMD: 3+q3m或3+prm (2)DME: 继发性PM的CNV、继发性RVO的黄斑水肿: 3+prm 每次2 mg/50 μl (1)nAMD: 3+q2m (2)DME: 5+q2m	(1)PDR ^[9] (2)ROP ^[9,10] (3)NVG ^[9] (4)Coats病 ^[9] (1)继发性RVO的黄斑水肿 ^[9] (2)DR ^[9] (3)继发性PM的CNV ^[9] (4)ROP ^[9] (5)NVG ^[9]	10 mg/ml(预充式注射器, 0.05 ml/支; 西林瓶, 0.2 ml/瓶)	枸橼酸、蔗糖、精氨酸、聚山梨醇酯20等	密封避光, 2~8 °C冷藏, 勿冷冻。8~23 °C暴露23 h后, 又在28 °C条件暴露6 h, 质量稳定 ^c
阿柏西普眼内注射液	融合蛋白, 抑制 VEGF-A 和 PIGF	(1)nAMD (2)DME, 均在审评中	每次2 mg/50 μl (1)nAMD: 3+q2m (2)DME: 5+q2m	(1)继发性RVO的黄斑(1)继发性RVO的黄斑水肿 ^[9] (2)DR ^[9] (3)继发性PM的CNV ^[9] (4)ROP ^[9] (5)NVG ^[9]	40 mg/ml(西林瓶, 0.1 ml/瓶)	聚山梨醇酯20、磷酸二氢钠一水合物、磷酸氢二钠七水合物、氯化钠、蔗糖和注射用水	密封避光, 2~8 °C冷藏, 勿冷冻。可在室温(25 °C)保存24 h
布西珠单抗注射液	抗体片段, 抑制 VEGF-A	(1)DME (2)nAMD	DME: q6w*5+q8w/q12w nAMD: q4w*3+q8w/q12w	(1)nAMD (2)DME	6 mg/0.05 ml(预充式注射器; 西林瓶)	聚山梨醇酯80、柠檬酸钠、蔗糖和注射用水	密封避光, 2~8 °C冷藏, 勿冷冻。可在20~25 °C条件下保存24 h
法瑞西单抗注射液	人源化双特异性抗体; 抑制 VEGF-A 和 Ang-2	(1)DME (2)nAMD (3)继发性RVO的黄斑水肿	6 mg/0.05 ml, 给药频次可采用以下任一种: (1) 4+prm; (2) 6+q8w; (3) 4+q8w/q12w/q16w	尚无	6 mg/0.05 ml(西林瓶)	组氨酸、30%醋酸、甲硫酸、氯化钠、蔗糖和聚山梨醇酯20	密封避光, 2~8 °C冷藏, 勿冷冻和振荡; 未开封的可在20~25 °C下保存24 h
地塞米松玻璃体内植入剂	激素; 长期缓慢释放, 发挥抗炎作用	(1)继发性RVO的黄斑水肿 (2)DME	单次玻璃体内植入, 0.7 mg/剂	累及眼后段的慢性非感染性葡萄膜炎	0.7 mg(预填充在给药剂器针头内)	乙交酯丙交酯共聚物	密封, 10~30 °C常温保存
氟轻松玻璃体内植入剂	激素; 长期缓慢释放, 抑制炎症反应	累及眼后段的慢性非感染性葡萄膜炎	单次玻璃体内植入, 0.18 mg/剂	DME ^[11]	0.18 mg(预填充在给药剂器, 并配备25 G注射器针头)	聚酰胺管, 聚乙烯醇、硅酮胶和注射用水	密封, 低于25 °C保存

注 VEGF-A: 血管内皮生长因子 A; PIGF: 胎盘生长因子; Ang-2: 血管生成素-2; nAMD: 新生血管性年龄相关性黄斑水肿; DR: 糖尿病视网膜病变; RVO: 视网膜静脉阻塞; CNV: 脉络膜新生血管; ROP: 早产儿视网膜病变; AP-ROP: 急性后极部早产儿视网膜病变; PM: 病理近视; NVG: 新生血管性糖尿病视网膜病变; 3+prm: 1次/4周, 连续注射3次, 之后按需给药; 4+prm: 1次/4周, 连续注射4次, 之后按需给药; 3+q2m: 1次/4周, 连续注射3次, 之后每2个月给药1次; 3+q3m: 1次/4周, 连续注射3次, 之后每3个月给药1次; 5+q2m: 1次/4周, 连续注射5次, 之后每2个月给药1次; 6+q8w: 1次/4周, 连续注射6次, 之后每8周给药1次; q6w*5+q8w/q12w: 1次/6周, 连续注射5次, 之后每8周或者每12周1次; q4w*3+q8w/q12w: 1次/4周, 连续注射3次, 之后每8周或者每12周1次; *: 相关信息参考国家药品监督管理局公布的药品说明书及审评中心的资料; #: 相关信息来源于美国食品药品监督管理局、日本和/或加拿大获批的药品说明书; #: 来自药品生产企业提供的稳定性研究数据

表 2 玻璃体腔注射药物的药代动力学特点

Tab 2 Pharmacokinetic features of intravitreal injection drugs

药品通用名	剂量	血			眼部		
		半衰期	达峰时间	峰浓度	半衰期	达峰时间	峰浓度
雷珠单抗注射液	0.5 mg	(5.8±1.8)d ^a	1 d(血清)	0.79~2.90 ng/ml	9 d(玻璃体腔)	-	玻璃体腔中浓度是血清浓度的 9 万倍
康柏西普眼用注射液	0.5 mg	(109.7±85.0)h	(19.0±15.4)h	(5.9±7.2)ng/ml	-	-	-
阿柏西普眼内注射溶液	2 mg	(11.4±4.8)d ^a	1~3 d	平均值在 0.02~0.05 μg/ml	11 d(房水) ^b	-	1 227 μg/ml(房水) ^b
法瑞西单抗注射液	6 mg	7.5 d	2 d	(0.22±0.07)μg/ml(DME患者) (0.23±0.07)μg/ml(nAMD患者)	-	-	预测血浆峰浓度约为玻璃体浓度的 1/6 000
布西珠单抗注射液	6 mg	4.4 d	24 h	49.0(9~548)ng/ml	-	-	-
地塞米松玻璃体内植入剂	0.7 mg	-	-	86%的患者血浆地塞米松浓度值低于定量下限(0.05 ng/ml)。1 例患者中观察到峰浓度为 0.094 ng/ml。血浆地塞米松浓度与患者的年龄、体重或性别无关	-	-	(猴眼)第 42 天为 100 ng/ml, 第 91 天为 5.57 ng/ml。注射后 6 个月,玻璃体腔中仍可检测到地塞米松
氟轻松玻璃体内植入剂	-	-	-	植入后 24 个月内血浆药物浓度持续低于检测的定量下限(200 pg/ml)	眼部组织半衰期大于 83 d	-	以 0.25 μg/d 的初始速率释放,持续 36 个月。多数眼组织中的药物浓度在第 2 或第 8 天达到峰值,在第 3 个月达到近似稳态水平,并在 2 年内逐渐下降 ^c

注 资料来源于相关药品的说明书;DME:糖尿病性黄斑水肿;nAMD:新生血管性年龄相关性黄斑变性;^a:数据来源于文献[12];^b:数据来源于文献[13];^c:资料来源于文献[14];-:表示没有相关数据

表 3 超说明书用于玻璃体腔注射药物的临床应用和给药方案

Tab 3 Off-label clinical application and dosing regimen of intravitreal injection drugs

药品名称	临床应用	给药方案
注射用盐酸万古霉素 ^a	细菌性眼内炎 ^[9, 15-20]	1 mg/0.1 ml, 溶媒:注射用水或生理盐水
注射用头孢他啶 ^a	细菌性眼内炎 ^[9, 15-20]	1~2.25 mg/0.1 ml, 溶媒:注射用水或生理盐水
注射用硫酸阿米卡星 ^a	细菌性眼内炎 ^[9, 15-19] (不作为首选)	0.4~0.5 mg/0.1 ml, 溶媒:注射用水或生理盐水
注射用伏立康唑 ^a	真菌性眼内炎 ^[15-19]	50~100 μg/0.1 ml, 溶媒:注射用水或生理盐水
注射用两性霉素 B ^a (非脂质体制剂)	真菌性眼内炎 ^[9, 15-19]	5~10 μg/0.1 ml, 溶媒:注射用水
注射用更昔洛韦	艾滋病相关巨细胞病毒性视网膜炎 ^[17, 21]	一般诱导期建议给予更昔洛韦 2.0 mg 静脉注射, 2 次/周, 若实际情况限制, 也可 1 次/周, 适当增加更昔洛韦剂量(3.0~4.0 mg/次)。根据病眼病灶活动控制情况或房水巨细胞病毒 DNA 转阴情况决定是否停止玻璃体腔注射。溶媒:注射用水或生理盐水
注射用甲氨蝶呤	眼内淋巴瘤 ^[22-23]	400 μg/0.1 ml, 2 次/周, 持续 4 周, 之后 1 次/周, 次数及疗程根据患者病情调整; 溶媒:注射用水或生理盐水
利妥昔单抗注射液	眼内淋巴瘤 ^[22-23]	1 mg/0.1 ml, 单独或作为甲氨蝶呤的辅助治疗联合应用, 溶媒:注射用水或生理盐水
曲安奈德注射液	葡萄膜炎 ^[9, 24] 黄斑水肿 ^[25] 玻璃体染色 ^[26]	每次 1 mg/0.025 ml, 4 mg/0.1 ml, 溶媒:注射用水或生理盐水 每次 1 mg/0.025 ml, 2 mg/0.05 ml, 4 mg/0.1 ml, 溶媒:注射用水或生理盐水 每次 2~4 mg/0.05~0.1 ml, 溶媒:注射用水或生理盐水
注射用吡喹酮	视网膜内界膜染色 ^[27]	浓度 0.5%, 每次 0.2~0.5 ml, 溶媒:注射用水或生理盐水
美法仑注射液	视网膜母细胞瘤(儿童) ^[28-30]	每次 20~40 μg, 溶媒:注射用水或生理盐水

注 ^a:建议玻璃体切除术后减量至 1/4~1/10 标准剂量

药错误。注射超过推荐体积的药物可能会导致眼压升高。国内批准的 IVI 抗 VEGF 药物推荐的注射体积为 0.05 ml, 雷珠单抗注射液用于早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)推荐的注射体积为 0.02 ml。超说明书应用的 IVI 药物推荐

体积一般不超过 0.1 ml。临床实践中,IVI 体积一般为 0.025~0.1 ml^[31]。尽管注射体积最多只占玻璃体腔总体积的 1%~2%,但是 IVI 可以导致眼压立即升高甚至长期升高。注射的体积越大,眼压峰值就越大。如果反复发生,可能会对视网膜神经纤维造成

伤害^[31]。在玻璃体切除联合内界膜剥离手术中,吲哚菁绿可用于辅助内界膜染色,其对视网膜具有一定毒性,且毒性存在剂量依赖性和时间依赖性^[32]。为了降低吲哚菁绿对视网膜的毒性,建议尽量减少给药剂量,以缩短作用时间。

玻璃体占眼内容积的 4/5 左右,约 4.5 ml^[33]。玻璃体切除术后,抗菌药物会迅速扩散至视网膜表面,为降低其对视网膜的毒性,须减少抗菌药物剂量。对于玻璃体腔内已行硅油或气体填充的患者,也需要大幅减少用药剂量(建议为 1/4~1/10 标准剂量)^[18]。

推荐意见 3 建议关注处方中的药品数量,单张处方仅开具单眼治疗所需药品;每支注射液仅用于单眼单次治疗,若对侧眼需要治疗须使用 1 支新的注射液。(推荐级别:强烈推荐)

目前尚缺乏 IVI 药物双眼同时治疗安全性和有效性的系统研究,但患者双眼同时接受治疗,可能会使药物的全身暴露量升高,从而增加全身不良事件的发生风险。为尽可能避免发生眼内炎症,原则上不主张双眼同时治疗。若有特殊情况,对侧眼应按照内眼手术原则,重新消毒并更换药物和注射器^[34]。目前,仅雷珠单抗注射液用于 ROP 治疗时,可在同一天对双侧眼给药(其他适应证未提及),但同一只眼两次注射给药之间的时间间隔不应短于 1 个月。

推荐意见 4 对于妊娠和哺乳期女性患者,已获批 IVI 药物是否会对妊娠结局产生不良影响尚无法确定,通常情况下不推荐应用。备孕期女性使用 IVI 药物时应适当避孕。对于超说明书用于 IVI 的药物,妊娠和哺乳期女性患者应根据全身应用的经验权衡利弊。但如果确为病情需要,应经患者充分知情同意后使用。(推荐级别:强烈推荐)

目前获批 IVI 药物妊娠期使用的相关研究较少,这些药物是否会对胎儿造成影响或影响生育率暂不明确,是否透过乳汁分泌亦尚无相关数据。布西珠单抗治疗期间及末次给药后至少 1 个月须采取有效的避孕措施。一项对妊娠和哺乳期女性患者接受 IVI 抗 VEGF 药物治疗安全性的系统评价结果显示,纳入的 41 例妊娠期女性患者中大多数分娩的是活产儿(81%),早期流产(12%)和死胎(7%)多发生于有危险因素者。鉴于接受 IVI 抗 VEGF 药物治疗的妊娠期患者较少,而妊娠早期自然流产发生率较高,以及高危妊娠因素较多等情况的存在,尚无法确定 IVI 抗 VEGF 药物是否会对妊娠结局产

生不良影响^[35]。法国一项全国性队列研究评估了女性患者 IVI 抗 VEGF 药物和糖皮质激素后产科并发症和新生儿并发症的发生率,共 139 例女性患者在妊娠期或妊娠前 1 个月内接受了 IVI 药物治疗,其中 10 例接受抗 VEGF 药物和 1 例接受糖皮质激素的患者发生了自然流产或经药物终止了妊娠,但尚不能证实 IVI 药物治疗与这些并发症发生的相关性^[36]。而且,也有多例接受地塞米松玻璃体内植入剂的妊娠期女性患者足月正常分娩的报道^[37-38]。

推荐意见 5 婴幼儿、儿童及青少年应用 IVI 药物时的推荐剂量尚无统一标准,建议 1 岁以下婴儿剂量减至成人的一半,1~3 岁幼儿酌情减量,3 岁以上儿童在综合考虑眼局部和全身系统安全性的前提下参考成人剂量或酌减。超说明书用于 IVI 的药物也可参考上述方案调整剂量。(推荐级别:强烈推荐)

目前国内获批用于儿童的 IVI 药物有限。雷珠单抗获批用于治疗 ROP,因疗效欠佳或不能耐受,需应用其他抗 VEGF 药物时,应在患者及家属充分知情同意后使用,并注意调整用药剂量。对于 12~17 岁青少年患者,仅发现雷珠单抗有用于脉络膜新生血管导致视力损害^[14]的有限数据。

婴儿的玻璃体体积是成人的 2/3~3/4,因此需要调整用药剂量,以避免增加眼压升高和药物产生视网膜毒性的风险。玻璃体腔深度与眼轴长度显著相关,0~3 岁患儿眼轴长度经历快速增长期^[39],玻璃体腔体积也相应快速增加。儿童患者的 IVI 药物剂量,不仅要考虑眼球容积对药物的承受性,还要结合药物对视网膜及眼内组织的毒性作用,以及药物入血后可能对全身系统(如心肺及神经系统等)发育的潜在影响。因此建议参考本共识推荐的剂量调整原则。但有些药物可进行个体化调整,如 2 岁以上儿童应用 IVI 伏立康唑时,其用量可参考成人剂量^[40]。

推荐意见 6 老年、肝功能不全、肾功能不全患者应用获批 IVI 药物均无需调整剂量。此类人群应用超说明书用于 IVI 的药物用法用量与普通人群相同。(推荐级别:强烈推荐)

推荐意见 7 IVI 药物均建议单药注射,不建议 2 种及以上药物混合后再注射。(推荐级别:强烈推荐)

推荐意见 8 IVI 抗 VEGF 药物不可与其他抗 VEGF 药物同时使用,包括全身或局部应用。服用抗凝剂或抗血小板药物的患者应慎用地塞米松玻璃体内植入剂。超说明书用于 IVI 的药物联用其他药物时,应结合全身用药信息评估联合用药的适宜性。



(推荐级别:强烈推荐)

雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普、法瑞西单抗说明书均提示其不可与其他抗 VEGF 药物同时使用(包括全身或局部使用)。应用 IVI 药物的患者,无需暂缓或中断抗凝和/或抗血小板药物治疗,这些药物可能对 IVI 无不良影响^[41-42]。但考虑到眼部出血风险,服用抗凝剂或抗血小板药物的患者应慎用玻璃体内植入剂。眼内炎患者 IVI 万古霉素、伏立康唑等抗菌药物时,如必要可联合全身用药^[16]。

推荐意见 9 对制剂中任何成分过敏者禁用 IVI 药物;存在眼部或眼周感染、眼压超过 30 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 的患者应先给予相应治疗后,再考虑应用获批的 IVI 药物;存在植入剂异位风险时应禁用糖皮质激素玻璃体内植入剂;近期发生卒中或心肌梗死的患者,应暂缓 IVI 抗 VEGF 药物;对于超说明书用于 IVI 的药物,应结合全身用药的相关信息审核禁忌证。(推荐级别:强烈推荐)

对于晶状体后囊破裂或撕裂,配有前房型人工晶体、虹膜或经巩膜固定的人工晶体的情况,因存在植入剂异位风险,应禁用糖皮质激素玻璃体内植入剂。

IVI 抗 VEGF 药物的全身不良事件风险与注射时机密切相关。若近期有脑卒中或心肌梗死病史,应至少 3 个月后再接受 IVI 抗 VEGF 药物治疗^[31, 43];如病情需要,必要时可选择相应适应证的糖皮质激素类药物;若存在心血管危险因素(如高血糖、高血压和高脂血症等),建议在相关指标达标并平稳后再进行治疗^[44-45]。此外,心血管风险评估对患者的治疗决策至关重要。DME 患者心血管不良事件发生的独立影响因素包括性别、年龄、种族、吸烟、糖尿病视网膜病变严重程度、Deyo-Charlson 合并症指数评分、糖化血红蛋白、总注射次数和他汀类药物使用等^[46]。糖皮质激素尤其是地塞米松玻璃体内植入剂可作为有心血管病史或近期发生心血管不良事件 DME 患者的一线治疗方法^[47-48]。

临床问题 2 IVI 药物注射前,药师如何从发药交代与用药教育角度开展药学服务?

建议药师对使用 IVI 药物的患者开展发药交代与用药教育,重点告知此类药物常见及严重不良反应的识别与处理措施,并向患者强调规律用药与按时随访的必要性。

推荐意见 10 对于需要冷藏保存的 IVI 药物,建议由医院工作人员进行转运。当室外温度大于 25 ℃

或低于 2 ℃,或从取出药物至注射的间隔时间大于 6 h 时,建议使用符合冷藏温度要求的设备转运药物(如药品冷藏箱)。(推荐级别:强烈推荐)

IVI 药物的储存,尤其是在避光和温度控制等方面应按照说明书要求执行。如 IVI 的抗 VEGF 药物,易受温度、光照等环境因素影响,储存不当会导致药品失效。因此,对此类药物须严格保证 2~8 ℃ 避光保存和运输,密闭存放,不可冷冻。有条件的医院,建议配备可以 24 h 自动记录温度、超温/断电/断网可以远程报警的温度计。如不慎超出温度范围,可参考生产企业药品稳定性研究资料进行处置(表 1)。

推荐意见 11 IVI 药物治疗具有一定的特殊性,为了让患者更好地配合医师完成治疗,建议药师对患者开展专药交代。有条件的医疗机构可设置专病/专药门诊,提供用药教育,让患者对所用药物的名称、治疗目的、治疗过程等有所了解。(推荐级别:强烈推荐)

推荐意见 12 应用 IVI 药物的患者常合并多种疾病,建议药师告知患者伴发相关疾病的注意事项,如糖尿病、高血压患者应遵医嘱服用药物保证各项指标平稳达标,避免因相关指标未达标而影响 IVI 药物的应用。(推荐级别:强烈推荐)

若患者随机血糖 ≥ 12.0 mmol/L,建议推迟 IVI 药物的应用。对多数围手术期糖尿病患者推荐的血糖控制目标为 5.6~10.0 mmol/L,而对于存在严重合并症或低血糖风险高的患者,可将血糖控制目标放宽到 10.0~13.9 mmol/L^[49]。一般情况下,围手术期血压应控制在 $<140/90$ mmHg^[50]。

推荐意见 13 IVI 药物注射前,医师可能同时开具 IVI 注射前后需要使用的抗菌药物、非甾体抗炎药物及其他眼用制剂。建议药师为患者讲解每种药物的用途、使用时机、用药疗程、注意事项,指导滴眼剂的正确使用,以减少用药错误的发生。(推荐级别:强烈推荐)

3.2 IVI 药物注射

IVI 药物的注射过程多在手术室进行,建议为手术室护士及注射医师提供药品准备与使用相关的指导或培训。

临床问题 3 IVI 药物准备注射及注射过程中,药师可提供哪些药学服务?

推荐意见 14 建议药师为手术室中 IVI 药物的储存、注射前药物的查对提供相应的指导,建议单支 IVI 药物仅供单眼单次给药,注射后的剩余药物依



据医疗机构医疗废物相关管理规定处置。(推荐级别:强烈推荐)

目前获批使用的IVI药物包装包括预充式注射器和西林瓶2种类型。对于抗VEGF药物,预充在注射器中的药液可直接将注射针头连接至注射器上进行IVI;而西林瓶装药液需采用配备的过滤针头(仅供一次性使用)将其转移至进行IVI使用的注射器中,然后将注射针头连接至注射器上。进行IVI前,须双人核对药品名称与规格,检查药品包装的完整性(是否有破损),查看有效期,观察药品性状(是否有沉淀、变色及混浊)。对于需要冷藏保存的药物,注射前须按照说明书进行复温(如法瑞西单抗注射液给药前应放置至20~25℃)。

所有药物一旦开封,均禁止再次回收^[34]。

推荐意见 15 IVI药物注射前予眼局部消毒和注射过程中严格的无菌操作是预防注射后感染性眼内炎症发生的有效方法。当患者本身存在免疫状态不佳,眼睑、角膜和结膜异常等情况时,可考虑应用局部抗菌药物作为预防感染的措施。(推荐级别:强烈推荐)

目前尚无充分的临床证据支持围手术期常规使用眼局部抗菌药物对细菌性眼内炎症的发生具有预防作用,中国临床专家共识与国际指南的观点也不尽相同,但结合我国国情以及相关专家共识^[34, 51],本共识建议必要时(患者本身存在免疫状态不佳,眼睑、角膜和结膜异常等情况^[52]),可考虑局部应用广谱抗菌药物眼用制剂(滴眼剂/眼膏/眼用凝胶)作为预防感染的措施,建议4次/d,连续使用3d,或1次/h,总次数≥12次,可基本达到相同的效果^[16, 53]。建议积极开展多中心临床研究,以评估IVI药物注射前后应用局部抗菌药物预防感染的有效性和安全性。

推荐意见 16 IVI药物注射过程中,应密切监测患者体征变化,尤其是患有高血压、糖尿病、冠心病、脑缺血等心脑血管疾病的患者。(推荐级别:强烈推荐)

有研究报道,近期有心脑血管病史或其他危险因素(如糖尿病)的患者在IVI过程中出现严重的血压升高,可能与IVI过程相关,即使是暂时性的血压升高也可能是治疗期间发生心血管或脑血管并发症的危险因素^[54-55]。因此,对于患有心脑血管疾病的患者在围手术期可能需要考虑血压监测,术中血压波动一般不应超过基础血压的30%。

3.3 IVI药物注射后

IVI药物注射后,建议有条件的医疗机构配备

眼科专职药师与医师共同管理患者,药师配合医疗团队开展随访,从药物治疗的有效性和安全性等方面开展药学监护,对可疑的药物不良反应给予处置建议以及对相应的药物治疗提出调整建议。

临床问题 4 IVI药物注射后,药师应如何开展药学服务?

推荐意见 17 IVI药物注射后,建议药师指导患者了解术后用药的目的、方法和疗程,以及不良反应监测、随访周期(与医师确认)、定期监测的相关指标(如视力、眼压以及其他相关检查)等,强化患者规范治疗、规律随访的意识。生活方式上应提醒患者注意眼部卫生,避免剧烈运动,防止碰撞术眼等。(推荐级别:强烈推荐)

首次给予IVI药物后,可考虑给患者及照护者提供药学服务工具,如术后建议卡,其内容主要包括药物不良反应监测与建议、IVI药物注射后生活方式建议及患者的再次就诊时间提醒等。IVI药物多需长期维持治疗,强化规范治疗、规律随访的意识是非常必要的。

推荐意见 18 建议药师对IVI药物临床应用的有效性、安全性、经济性和治疗依从性等方面的信息进行及时评价与分析。对于IVI抗VEGF药物,初始负荷剂量治疗方案疗效不佳时,医师应结合患者既往用药情况、全身状况、经济情况等综合考虑决定是否更换药物等下一步治疗方案,建议药师为医师提供相应的信息支持。(推荐级别:强烈推荐)

目前国内外已有大量临床研究及meta分析对比了不同抗VEGF药物在眼底疾病中的有效性和安全性。2022年一项纳入23项随机对照试验8234例DME患者的网状meta分析结果显示,相比雷珠单抗、康柏西普和贝伐珠单抗,阿柏西普治疗1年后的最佳矫正视力改善效果更优;在不良事件分析中,与雷珠单抗和康柏西普相比,阿柏西普组在1年随访时发生眼部不良事件(眼压升高、结膜或结膜下出血、眼痛)的风险较低[比值比(odds ratio, OR)分别为0.45和0.36]^[56]。一项对比阿柏西普、贝伐珠单抗和雷珠单抗疗效的研究显示,当视力优于20/50(ETDRS视力表)时,3种药物的疗效相似;当基线视力≤20/50时,阿柏西普对视力的改善优于其他2种药物^[57]。一项比较法瑞西单抗(每3~4个月注射1次)与阿柏西普(每8周注射1次)的Ⅲ期临床试验结果显示,两者对视力改善的作用相似,接受法瑞西单抗治疗DME的患者中,约半数每4个月给药1次^[58]。一项纳入13项研究包括nAMD、



DME 和 RVO 患者(法瑞西单抗组 3 022 只患眼、单通路抗 VEGF 药物组 2 226 只患眼)的 meta 分析结果显示,法瑞西单抗组与单通路抗 VEGF 药物比较,最佳矫正视力的改善无明显差异;末次随访时法瑞西单抗治疗组 DME 和 RVO 患者中央视网膜厚度降幅更高,但在 nAMD 患者眼中未发现;2 组患者眼部不良事件发生率相似^[59]。药师应及时收集并分析相关研究的最新进展,开展相关循证药理学评价。**推荐意见 19** 一过性眼压升高、结膜下出血、玻璃体积血、眼痛、流泪增加等是与 IVI 操作相关的常见不良反应。药师应提醒患者遵医嘱定期复查,包括视力、裂隙灯显微镜及眼底检查、眼压测量等。应告知患者 IVI 可能会出现眼前漂浮物,通常 1 周内消失,但一旦出现严重情况,如眼部疼痛、眼红、畏光、漂浮物等不适加重或视力下降,应立即向经治医师报告或尽快到医院就诊。(推荐级别:强烈推荐)

注射后一过性眼压升高反复发生可能损害视网膜神经纤维层^[60]。大部分患者会在 IVI 抗 VEGF 药物后出现短期眼压升高,其可在短时间内恢复至正常水平^[61]。轻度眼压升高可无明显临床症状,显著升高可能出现眼痛、头痛甚至视力丧失。此外,即使首次注射糖皮质激素玻璃体内植入剂后未观察到眼压升高,第 2 次注射后也可能出现眼压升高。因此,首次应用糖皮质激素未出现反应的患者,再次使用时也应进行眼压检查,45 岁以下继发于 RVO 的黄斑水肿患者注射糖皮质激素玻璃体内植入剂更易发生眼压升高。

有研究表明,对非感染性葡萄膜炎患者 IVI 治疗后进行 12 个月和 36 个月随访时发现,使用氟轻松玻璃体内植入剂患者出现白内障的风险明显高于使用地塞米松玻璃体内植入剂者^[62]。同时,需警惕与 IVI 操作相关的罕见严重不良反应,如孔源性视网膜脱离^[63-64]。

糖皮质激素玻璃体内植入剂注射后可出现植入剂异位至前房,一旦出现建议及时就诊,手术移除植入剂^[65]。有研究报道,地塞米松玻璃体内植入剂异位至前房可引起角膜水肿和角膜内皮损伤,持续且严重的角膜水肿需行角膜移植^[7]。糖皮质激素玻璃体内植入剂还可能引起病原体的激活,尤其是免疫力低下的患者,如 Kucukevcilioglu 等^[66]发现 1 例接受硫唑嘌呤治疗的类风湿关节炎患者,注射地塞米松玻璃体内植入剂后 1 个月发生带状疱疹病毒再激活导致的急性视网膜坏死;Olson 等^[67]发

现 1 例患者注射地塞米松玻璃体内植入剂后出现弓形虫再激活。

有条件的医疗机构可主动提供随访联系方式(如互联网门诊),便于在患者出现可疑不良反应时提供处置建议。

推荐意见 20 药师应关注患者 IVI 药物注射后眼内炎症的发生,提醒患者出现视物模糊、黑影飘动、视力下降或不伴轻至中度眼痛等症状时,及时与医师或药师沟通。一旦发生注射后眼内炎症,应给予相应的对症治疗,以及暂停 IVI 药物使用等处理措施。(推荐级别:强烈推荐)

IVI 导致的眼内炎症主要包括非感染性和感染性 2 种类型。非感染性眼内炎症主要包括前房炎、虹膜睫状体炎、虹膜炎、葡萄膜炎和玻璃体炎等。非感染性眼内炎多发生于 IVI 药物注射后 24 h 至 1 周,结膜充血不明显,眼内症状常轻微且局限于眼前节,表现为视物模糊、黑影飘动、视力下降或不伴轻至中度眼痛^[63]。IVI 抗 VEGF 药物可引起眼内炎症是该类药物的共同特点,需临床重点关注,选择抗 VEGF 药物时需关注其获益与风险比。在布西单抗的 III 期临床试验中发现,非感染性眼内炎症发生率为 4.6%^[68],真实世界研究报道为 3%^[69]。上市前的临床研究结果显示雷珠单抗、康柏西普、阿柏西普和法瑞西单抗的非感染性眼内炎症发生率为 0~3%^[70-73],真实世界研究中报道其发生率为 0.012%~0.37%^[4]。

非感染性眼内炎通常与病原体感染不相关,即无菌性眼内炎,无需抗菌药物治疗即可消退,其病理生理学机制尚未明确,可能与药物本身或制剂生产及储存过程中聚集杂质的免疫反应有关^[4]。非感染性眼内炎患者,通常单纯使用糖皮质激素滴眼剂即可改善症状,无需局部或全身使用抗感染药物。发生非感染性眼内炎症期间,建议暂停 IVI 药物治疗。

感染性眼内炎是应用 IVI 药物最严重的不良反应之一,发生率极低。据报道 IVI 抗 VEGF 药物相关感染性眼内炎发生率为 0.007%~0.035%^[4, 74-77],地塞米松玻璃体内植入剂是 0.07%~0.107%^[5-6]。为预防感染性眼内炎的发生,建议首先使用 5% 聚维酮碘,消毒眼睑及周围皮肤,然后冲洗结膜囊至少 1.5~3.0 min,之后用生理盐水冲洗干净,以减少对眼部的刺激。对于怀疑有急性感染性眼内炎的患者,一经临床诊断须立即开始经验性治疗,并在治疗前获取眼内液标本以进行病原体检测和药物敏



感性试验。感染性眼内炎的治疗措施包括IVI抗感染药物、糖皮质激素,以及玻璃体手术,具体治疗步骤和原则可依据《中国眼科手术后感染性眼内炎诊疗专家共识(2022年)》进行^[16]。对于可疑细菌性眼内炎,可经验性应用IVI万古霉素/头孢他啶治疗,必要时可考虑联合使用全身性抗菌药物。

推荐意见 21 IVI药物注射后,需关注患者视网膜情况,尤其是发生眼内炎症的患者,一旦视网膜血管炎和/或视网膜血管闭塞发生,应及时处理以避免视力丧失等严重情况的发生。对于怀疑视网膜血管炎和/或血管闭塞的患者,建议进行点眼、IVI或全身性糖皮质激素治疗,治疗期间暂停抗VEGF药物。(推荐级别:强烈推荐)

IVI抗VEGF药物相关的视网膜血管炎和/或闭塞性视网膜血管炎罕见,但会导致视力严重下降甚至视力丧失。目前各种抗VEGF药物均有相关病例报道,其中关于布西珠单抗的研究较多,其临床表现主要为视物模糊、黑影飘动、眼红、眼痛及视野缺损等,视力严重下降^[68, 78]。来源于美国眼科学会视觉智能研究(IRIS)及科莫多医疗地图(Komodo Healthcare Map)的数据显示,布西珠单抗相关眼内炎和/或视网膜血管阻塞的总体发生率约为2.4%,其中视网膜血管炎和/或视网膜血管闭塞的发生率约为0.6%,注射前12个月内有过该病史的患者发生风险更高^[79]。随着对视网膜血管炎和/或视网膜血管闭塞诊治认识的深入,布西珠单抗相关视力丧失累积上市后报告率呈下降趋势。

推荐意见 22 对超说明书用于IVI的药物,临床应用中应重点关注其眼部不良反应。(推荐级别:强烈推荐)

有研究表明,IVI氨基糖苷类药物有黄斑梗死风险^[80-82],应始终警惕该类潜在的视网膜毒性,因此并不推荐氨基糖苷类作为眼内炎治疗或预防的首选,仅推荐在头孢类药物或万古霉素不能耐受的情况下使用。IVI万古霉素后可能发生非常罕见的出血性阻塞性视网膜血管炎,推测可能是万古霉素引起的迟发型超敏反应^[83],但该反应不能通过皮肤过敏试验识别,治疗上早期使用糖皮质激素可能是有益的。IVI甲氨蝶呤可能出现眼压升高、白内障、结膜充血和角膜病变等并发症,应给予对症治疗,必要时减少注射次数,严重时应暂停治疗^[22]。长期使用伏立康唑滴眼液有发生眼表肿瘤性改变的报道,还可诱发眼表发育不良^[84-85],应予以关注。IVI伏立康唑暂无相关报道,但也建议避免不必要

的阳光直射,以降低对眼表的影响^[86]。IVI曲安奈德用于玻璃体染色时,可能导致侵蚀性视网膜病变,建议避免玻璃体切除术结束时使用。IVI吡喹啉用于视网膜内界膜染色时,可能出现视野缺损、视网膜色素上皮毒性,自体血清冲洗有助于去除残存的染料^[87]。

超说明书用于IVI药物发生不良反应的预防措施包括:(1)IVI前严格掌握适应证,充分进行用药安全性评估;(2)IVI时规范操作,严格遵守无菌操作原则,确保注射部位和深度的准确性;(3)IVI后做好术后眼部情况监测,及时发现并处理任何异常症状。处置建议包括:(1)根据严重程度考虑减少给药次数或立即停药;(2)进行全面眼科检查;(3)积极进行药物或手术治疗。

推荐意见 23 药师应关注应用IVI药物后全身不良事件的发生风险。建议药师提醒患者警惕心脏、脑部的不适,注意监测心脑血管、肾脏相关指标;对于出现全身不良反应的患者,药师应协助医师制订相应的处理措施。(推荐级别:强烈推荐)

有研究表明,对于有心脑血管病史的患者,IVI抗VEGF药物后的死亡率明显升高^[44, 88-89]。其中在脑卒中/心肌梗死后1年内注射抗VEGF药物的死亡风险更高^[88]。meta分析结果表明DME患者接受高强度抗VEGF药物治疗会增加脑血管意外和死亡发生的风险^[90]。另有研究报道,近期有心血管病史或其他危险因素(如糖尿病)的患者因在IVI过程中可能出现严重的血压升高,因此发生新的心血管不良反应的风险增加^[54-55]。既往有脑卒中病史的患者应用IVI药物后再次发生脑卒中的风险可能更高^[91]。

已有IVI抗VEGF药物后出现肾功能迅速恶化的病例报道^[92-93],其主要表现为血肌酐升高、尿蛋白增加、尿白蛋白/肌酐升高,最终需肾脏替代治疗。对于年龄偏大、既往有慢性肾功能不全病史和/或基线蛋白尿病史的患者,IVI抗VEGF药物后快速进展为终末期肾病的风险更高^[94]。因此,对于使用IVI抗VEGF药物的患者,建议长期监测尿常规和肾功能。

此外,有研究报道了6例继发于IVI抗VEGF的非速发型药物超敏反应^[95],表现为轻度斑丘疹、紫癜,甚至红皮病,伴或不伴全身受累,如镜下血尿、蛋白尿或发热。涉及的药物有贝伐珠单抗、雷珠单抗和阿柏西普。这6例患者中,有2例再激发试验阳性,4例再激发试验阴性。治疗方面,当超敏

反应症状较轻时,一般无须停药,可给予抗组胺药或局部糖皮质激素治疗;症状较重时,应考虑暂停抗 VEGF 药物,给予糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗。

3.4 应用 IVI 药物患者的全程化药学服务

临床问题 5 对应用 IVI 药物的患者,药师应如何开展全程化的药学服务?

推荐意见 24 抗 VEGF 药物、糖皮质激素玻璃体内植入剂应用较多的 DME、nAMD、RVO 疾病患者,尤以老年患者居多,常伴有多病共存、多重用药情况,建议药师对有伴发疾病的患者提供个体化的用药指导。(推荐级别:强烈推荐)

患者就诊时,建议药师详细询问患者病史,包括但不限于心脑血管疾病、糖尿病、呼吸系统疾病、肝肾疾病等,这些疾病往往与眼病并存,且相互影响。药师应协助医师管理患者的伴发疾病,给出个体化的用药建议,应特别警惕其他慢性病治疗药物可能加重 IVI 药物正在治疗中的眼病,如噻唑烷二酮类药物可能增加 DME 发生风险^[96],司美格鲁肽可能增加糖尿病视网膜膜并发症、非动脉炎性前部缺血性视神经病变的风险^[97]。

对于依从性较差的患者,可结合患者情况,考虑选择治疗间隔时间较长的药物(如抗 VEGF 药物中的法瑞西单抗)。同时,药师还应积极与患者沟通,解答患者的用药疑问,提高患者的用药依从性。

推荐意见 25 建议药师多形式、全方位开展科普宣教。药师可采用语言、文字材料、视频、音频等方式为应用 IVI 药物的慢性眼底病患者及其家属或照护者开展相关疾病知识、治疗方案等方面的科普宣教,提供综合的药物治疗建议、生活方式指导等服务,并对患者的用药问题进行解答。(推荐级别:强烈推荐)

推荐意见 26 对应用 IVI 药物的慢性眼底病患者,建议有条件的医疗机构将互联网药学门诊与线下药学门诊相结合,开展定期随访的全程化药学服务,提高药物治疗效果和安全性。(推荐级别:强烈推荐)

(宋智慧 执笔)

共识专家组成员(按姓氏笔画为序) 马一平(天津市眼科医院药剂科)、王延东(中山大学中山眼科中心药剂科)、王峻峰(山西省眼科医院药剂科)、王家伟(首都医科大学附属北京同仁医院药学部)、王敏(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科)、王蕾(沈阳市第四人民医院药剂科)、卢海(首都医科大学附属北京同仁医院小儿眼底科)、冯端浩(中国人民解放军总医院第八医学中心)、曲晓虹(山东第一医科大学附属青岛眼科医院药剂科)、刘一(北京大学人民

医院药学部)、刘东(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部)、刘皈阳(中国人民解放军第四医学中心药剂科)、杜小莉(中国医学科学院北京协和医院药剂科)、李志金(河北省眼科医院药剂科)、李国辉(中国医学科学院肿瘤医院药剂科)、李晋奇(四川省人民医院药学部)、李涛(中山大学中山眼科中心眼底科)、李惠瑛(厦门大学附属厦门眼科中心药剂科)、杨毅恒(北京大学第三医院药剂科)、邱峰(重庆医科大学附属第一医院药学部)、宋少刚(深圳市眼科医院药剂科)、宋再伟(北京大学第三医院药剂科)、张俊杰[河南省人民医院(河南省立眼科医院)药剂科]、张晓碧(温州医科大学附属眼视光医院药剂科)、陆立新(首都医科大学附属北京同仁医院护理部)、陈孟莉(中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科)、金鹏飞(北京医院药学部)、胡幼红(郑州大学第一附属医院药学部)、接英(首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心)、黄滔敏(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院药剂科)、菅凌燕(中国医科大学附属盛京医院药学部)、蔡本志(哈尔滨医科大学附属第二医院药剂科)、蔡爽(中国医科大学附属第一医院药剂科)、戴海斌(浙江大学医学院附属第二医院药学部)、魏会宇(天津医科大学眼科医院药剂科)

秘书组成员(按姓氏笔画为序) 吴文玉(中山大学中山眼科中心药剂科)、宋智慧(首都医科大学附属北京同仁医院药学部)、徐雪娟(温州医科大学附属眼视光医院药剂科)、高飞萌(河北省眼科医院药剂科)、唐凤敏(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院药剂科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shirley M. Faricimab: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(7): 825-830. DOI: 10.1007/s40265-022-01713-3.
- [2] Zhou P, Zheng S, Wang E, et al. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration and visual impairment due to diabetic macular edema or pathologic myopia choroidal neovascularization: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 696201. DOI: 10.3389/fphar.2021.696201.
- [3] Xie X, Lian C, Zhang Z, et al. Aflibercept for long-term treatment of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1144422. DOI: 10.3389/fendo.2023.1144422.
- [4] Daien V, Nguyen V, Essex RW, et al. Incidence and outcomes of infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal injections for age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(1): 66-74. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.07.005.
- [5] Dhoot DS, Boucher N, Pitcher JD 3rd, et al. Rates of suspected endophthalmitis following intravitreal injections in clinical practices in the United States[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2021, 52(6): 312-318. DOI: 10.3928/23258160-20210528-03.
- [6] Rajesh B, Zarranz-Ventura J, Fung AT, et al. Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(1): 39-46. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-313991.
- [7] Röck D, Bartz-Schmidt KU, Röck T. Risk factors for and management of anterior chamber intravitreal dexamethasone implant migration[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 120. DOI: 10.1186/s12886-019-1122-1.
- [8] Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-related macular degeneration: a review[J]. *JAMA*, 2024, 331(2): 147-157. DOI: 10.1001/jama.2023.26074.



- [9] Li GY, Wang N, Zhang Y, et al. Recommendations for off-label drug use in ophthalmology in china: a clinical practice guideline[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 919688. DOI: 10.3389/fphar.2022.919688.
- [10] 杨小元, 蔡瑜婷, 李芸. 日本眼科学会《早产儿视网膜病变的抗 VEGF 疗法临床指南》解读[J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(11): 1003-1009. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210520-00313.
Yang XY, Cai YT, Li Y. Interpretation of clinical guideline for anti-vascular endothelial growth factor therapy of retinopathy of prematurity by Japanese Ophthalmological Society[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(11): 1003-1009. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210520-00313.
- [11] Kodjikian L, Bandello F, de Smet M, et al. Fluocinolone acetonide implant in diabetic macular edema: international experts' panel consensus guidelines and treatment algorithm[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32(4): 1890-1899. DOI: 10.1177/11206721221080288.
- [12] Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab[J]. *Retina*, 2017, 37(10): 1847-1858. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001493.
- [13] Do DV, Rhoades W, Nguyen QD. Pharmacokinetic study of intravitreal aflibercept in humans with neovascular age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2020, 40(4): 643-647. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002566.
- [14] Testi I, Pavesio C. Preliminary evaluation of YUTIQ™ (fluocinolone acetonide intravitreal implant 0.18 mg) in posterior uveitis[J]. *Ther Deliv*, 2019, 10(10): 621-625. DOI: 10.4155/tde-2019-0051.
- [15] 中华医学会眼科学分会眼外伤学组. 中国外伤性感染性眼内炎防治专家共识(2023 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2023, 59(2): 90-95. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20221018-00521.
China Ocular Trauma Society. Chinese expert consensus on the prophylaxis and management of traumatic infectious endophthalmitis (2023) [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2023, 59(2): 90-95. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20221018-00521.
- [16] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中华医学会眼科学分会白内障及屈光手术学组, 中华医学会眼科学分会眼外伤学组, 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 中国眼科手术后感染性眼内炎防治专家共识(2022 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58(7): 487-499. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220301-00088.
Chinese Vitreo-Retina Society of Chinese Medical Association, Chinese Cataract and Refractive Surgery Society, China Ocular Trauma Society, Glaucoma Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of infectious endophthalmitis after ophthalmic surgery (2022) [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2022, 58(7): 487-499. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220301-00088.
- [17] 山东省药学会循证药学专业委员会. 山东省超药品说明书用药专家共识(2021 年版)[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(6): 9-40. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.002.
Evidence-Based Pharmacy Specialites of ShanDong Pharmaceutical Association. Expert consensus on off-label drug use of Shandong province(2021th)[J]. *Clin Med J*, 2021, 19(6): 9-40. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.002.
- [18] 中华医学会眼科学分会白内障及人工晶状体学组. 我国白内障摘除手术后感染性眼内炎防治专家共识(2017 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(11): 810-813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.11.003.
Cataract and Intraocular Lens Group, Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the prevention and treatment of infectious endophthalmitis after cataract extraction in China (2017) [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2017, 53(11): 810-813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.11.003.
- [19] Das T, Joseph J, Simunovic MP, et al. Consensus and controversies in the science of endophthalmitis management: basic research and clinical perspectives[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 97: 101218. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2023.101218.
- [20] Lee CY, Sheu SJ, Chen SN, et al. Literature- and experience-based consensus for acute post-operative endophthalmitis and endogenous endophthalmitis in Taiwan[J]. *Ophthalmol Ther*, 2024, 13(1): 1-19. DOI: 10.1007/s40123-023-00835-5.
- [21] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组. 艾滋病合并巨细胞病毒病诊疗专家共识(2024 年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2024, 42(3): 129-140. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20240205-00031.
AIDS and Hepatitis C Professional Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of cytomegalovirus disease in acquired immunodeficiency syndrome patients in China (2024 edition) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2024, 42(3): 129-140. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20240205-00031.
- [22] 中国抗癌协会眼肿瘤专家委员会, 中国医药教育学会眼科专家委员会. 玻璃体视网膜淋巴瘤诊断及推荐治疗中国专家共识(2024 年版)[J]. *中华实验眼科杂志*, 2024, 42(3): 209-218. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231204-00195.
Ocular Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Ophthalmological Society of China Medicine Education Association. Chinese expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of vitreoretinal lymphoma (2024) [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2024, 42(3): 209-218. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20231204-00195.
- [23] Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium[J]. *Oncologist*, 2011, 16(11): 1589-1599. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0210.
- [24] 赵潺, 张美芬. 解读欧洲抗风湿病联盟关于白塞葡萄膜炎治疗的最新建议[J]. *中华眼科医学杂志: 电子版*, 2018, 8(4): 145-150. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2018.04.001.
Zhao C, Zhang MF. Interpretation of 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome[J]. *Chin J Ophthalmol Med (electronic edition)*, 2018, 8(4): 145-150. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2018.04.001.
- [25] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)[J]. *中华眼底病杂志*, 2023, 39(2): 99-124. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00018.
Fundus Disease Group of Ophthalmological Society of Chinese Medical Association, Fundus Disease Group of Ophthalmologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of diabetes retinopathy in China (2022) [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2023, 39(2): 99-124. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230110-00018.
- [26] 魏勇. 实用玻璃体视网膜手术[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2015: 107.

- Wei Y. Practical Vitreoretinal Surgery[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 107.
- [27] 魏文斌. 同仁玻璃体视网膜手术手册[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 244.
- Wei WB. Tongren vitreoretinal surgery manual[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 244.
- [28] 国家卫生健康委办公厅. 儿童视网膜母细胞瘤诊疗规范(2019 年版)[EB/OL]. (2019-09-05)[2025-01-10]. <https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/15/5452452/files/c0a8c6976e5d4b328ce821ba89687688.pdf>.
- General Office of the National Health Commission. Diagnosis and treatment specifications for retinoblastoma in Children (2019 edition) [EB/OL]. (2019-09-05) [2025-01-10]. <https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/15/5452452/files/c0a8c6976e5d4b328ce821ba89687688.pdf>.
- [29] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组. 中国单侧眼内期视网膜母细胞瘤诊疗专家共识(2019 年)[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(4): 250-254. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.04.003.
- Oculoplastic and Orbital Disease Group, Ophthalmology Branch of the Chinese Medical Association. Chinese Expert Consensus on the diagnosis and treatment of unilateral intraocular retinoblastoma (2019) [J]. Chin J Ophthalmol, 2019, 55(4): 250-254. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.04.003.
- [30] 广东省药学会. 超药品说明书用药目录(2022 年版新增用法)[J]. 今日药学, 2022, 32(6): 401-408. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2022.06.001.
- Guangdong Pharmaceutical Association. Off-label drug use catalogue (new usage in 2022 edition) [J]. Pharmacy Today, 2022, 32(6): 401-408. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2022.06.001.
- [31] Gzybowski A, Told R, Sacu S, et al. 2018 Update on intravitreal injections: euretina expert consensus recommendations[J]. Ophthalmologica, 2018, 239(4): 181-193. DOI: 10.1159/000486145.
- [32] 宋志杰, 吕林. 黄斑裂孔内界膜剥离术中应用吲哚菁绿对视网膜的影响[J]. 国际眼科纵览, 2007, 31(1): 41-45. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2007.01.011.
- Song ZJ, Lyu L. Effects of indocyanine green on the retina during internal limiting membrane peeling for macular hole [J]. International Review of Ophthalmology, 2007, 31(1): 41-45. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2007.01.011.
- [33] 杨培增, 范先群. 眼科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 10.
- Yang PZ, Fan XQ. Ophthalmology [M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 10.
- [34] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 我国视网膜病玻璃体腔注药术质量控制标准[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(12): 892-895. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.12.005.
- Fundus Disease Group of Ophthalmological Society of Chinese Medical Association. Quality control standards for intravitreal injection in retinopathy in China[J]. Chin J Ophthalmol, 2015, 51(12): 892-895. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.12.005.
- [35] Ong AY, Kiire CA, Frise C, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections in pregnancy and breast-feeding: a case series and systematic review of the literature [J]. Eye (Lond), 2024, 38(5): 951-963. DOI: 10.1038/s41433-023-02811-6.
- [36] Ben Ghezala I, Mariet AS, Benzenine E, et al. Association between obstetric complications and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents or intravitreal corticosteroids [J]. J Pers Med, 2022, 12(9): 1374. DOI: 10.3390/jpm12091374.
- [37] Capuano V, Serra R, Oubraham H, et al. Dexamethasone intravitreal implant for choroidal neovascularization during pregnancy[J]. Retin Cases Brief Rep, 2019, 13(4): 300-307. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000592.
- [38] Mehdi I. Intravitreal dexamethasone implant for the management of choroidal neovascular membrane in pregnancy[J]. Cureus, 2024, 16(4): e58458. DOI: 10.7759/cureus.58458.
- [39] 周炼红, 张伟. 婴幼儿及儿童的屈光状态发育特征[J]. 中华眼科杂志, 2022, 58(3): 236-240. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20211202-00571.
- Zhou LH, Zhang W. Developmental characteristics of refractive status in infants, toddlers and children[J]. Chin J Ophthalmol, 2022, 58(3): 236-240. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20211202-00571.
- [40] 徐君, 俞蕙. 儿科抗真菌药物的合理使用[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(6): 436-444. DOI: 10.19538/j.ek2022060605.
- Xu J, Yu H. Rational use of antifungal drugs in pediatrics[J]. Chin J Pract Pediatr, 2022, 37(6): 436-444. DOI: 10.19538/j.ek2022060605.
- [41] Mason JO 3rd, Frederick PA, Neimkin MG, et al. Incidence of hemorrhagic complications after intravitreal bevacizumab (avastin) or ranibizumab (lucentis) injections on systemically anticoagulated patients[J]. Retina, 2010, 30(9): 1386-1389. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181e09739.
- [42] Charles S, Rosenfeld PJ, Gayer S. Medical consequences of stopping anticoagulant therapy before intraocular surgery or intravitreal injections[J]. Retina, 2007, 27(7): 813-815. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318154b9f2.
- [43] Nikkiah H, Karimi S, Ahmadi H, et al. Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents for ocular vascular diseases: clinical practice guideline[J]. J Ophthalmic Vis Res, 2018, 13(2): 158-169. DOI: 10.4103/jovr.jovr_50_18.
- [44] Roh M, Tesfaye H, Kim SC, et al. Cardiovascular and mortality risk with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors in patients with diabetic retinopathy[J]. Ophthalmol Retina, 2022, 6(12): 1145-1153. DOI: 10.1016/j.oret.2022.06.010.
- [45] Chen YY, Lai YJ, Yen YF, et al. Increased mortality after intravitreal injections of anti-VEGF for neovascular AMD among patients with prior stroke or acute myocardial infarction [J]. Eye (Lond), 2022, 36(1): 153-159. DOI: 10.1038/s41433-021-01416-1.
- [46] Zafar S, Walder A, Virani S, et al. Systemic adverse events among patients with diabetes treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections[J]. JAMA Ophthalmol, 2023, 141(7): 658-666. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2023.2098.
- [47] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. Ophthalmologica, 2017, 237(4): 185-222. DOI: 10.1159/000458539.
- [48] Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255(3): 463-473. DOI: 10.1007/s00417-016-3472-1.
- [49] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020



- 年版[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [50] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版)[J]. 中华高血压杂志, 2024, 32(7): 603-700. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002.
- Revision Committee of Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension, Hypertension League, Hypertension Branch of China International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare, et al. Chinese guidelines for the prevention and treatment of hypertension (2024 revised edition) [J]. *Chin J Hypertens (Chinese & English)*, 2024, 32(7): 603-700. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002.
- [51] 李筱荣, 黎晓新, 许迅. 一站式玻璃体腔注射模式的建立与管理专家共识[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(3): 187-193. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230211-00041.
- Li XR, Li XX, Xu X. One-stop intravitreal injection model: expert consensus on establishment and management[J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2023, 39(3): 187-193. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20230211-00041.
- [52] 胡楠. 内眼手术前患眼结膜囊细菌耐药性的影响因素的研究[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2008, 30(11): 846-848. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2008.11.004.
- Hu N. Study on the influencing factors of bacterial drug resistance in the conjunctival sac of the affected eye before intraocular surgery [J]. *Chinese Journal of Ocular Trauma & Occupational Eye Disease*, 2008, 30(11): 846-848. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2008.11.004.
- [53] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国人工角膜移植手术专家共识(2021 年)[J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(10): 727-733. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20210713-00333.
- Cornea Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on keratoprosthesis procedure (2021) [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2021, 57(10): 727-733. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20210713-00333.
- [54] Wyssmüller I, Schaal K, Wolf S, et al. Recurrent blood pressure rise after treatment with anti-vascular endothelial growth factor agents[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2020, 237(4): 454-457. DOI: 10.1055/a-1081-1635.
- [55] Berger V, Munk MR, Lersch F, et al. Association of intravitreal injections with blood pressure increase: the following excitement and anxiety response under intravitreal injection study [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(1): 87-90. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.4892.
- [56] Wang X, He X, Qi F, et al. Different anti-vascular endothelial growth factor for patients with diabetic macular edema: a network meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 876386. DOI: 10.3389/fphar.2022.876386.
- [57] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(13): 1193-1203. DOI: 10.1056/NEJMoa1414264.
- [58] Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials[J]. *Lancet*, 2022, 399(10326): 741-755. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6.
- [59] Nichani P, Popovic MM, Mihalache A, et al. Efficacy and safety of intravitreal faricimab in neovascular age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion: a meta-analysis[J]. *Ophthalmologica*, 2024, 247(5-6): 355-372. DOI: 10.1159/000541662.
- [60] Shin HJ, Kim SN, Chung H, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy and retinal nerve fiber layer loss in eyes with age-related macular degeneration: a meta-analysis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 1798-1806. DOI: 10.1167/iovs.15-18404.
- [61] Hoguet A, Chen PP, Junk AK, et al. The effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on intraocular pressure and glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(4): 611-622. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.11.019.
- [62] Vieira R, Sousa-Pinto B, Figueira L. Efficacy and safety of corticosteroid implants in non-infectious uveitis: a systematic review with network meta-analysis[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(1): 215-222. DOI: 10.1080/09273948.2020.1787463.
- [63] Cox JT, Elliott D, Sobrin L. Inflammatory complications of intravitreal anti-VEGF injections[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(5): 981. DOI: 10.3390/jcm10050981.
- [64] Ehlers JP, Yeh S, Maguire MG, et al. Intravitreal pharmacotherapies for diabetic macular edema: a report by the american academy of ophthalmology[J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(1): 88-99. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.07.009.
- [65] Celik N, Khoramnia R, Auffarth GU, et al. Complications of dexamethasone implants: risk factors, prevention, and clinical management[J]. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(10): 1612-1620. DOI: 10.18240/ijo.2020.10.16.
- [66] Kucukcivciloglu M, Eren M, Yolcu U, et al. Acute retinal necrosis following intravitreal dexamethasone (Ozurdex®) implant[J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2015, 78(2): 118-119. DOI: 10.5935/0004-2749.20150030.
- [67] Olson DJ, Parhiz AT, Wirthlin RS. Reactivation of latent toxoplasmosis following dexamethasone implant injection[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016, 47(11): 1050-1052. DOI: 10.3928/23258160-20161031-10.
- [68] Bauman CR, Bodaghi B, Singer M, et al. Expert opinion on management of intraocular inflammation, retinal vasculitis, and vascular occlusion after brolocizumab treatment[J]. *Ophthalmol Retina*, 2021, 5(6): 519-527. DOI: 10.1016/j.oret.2020.09.020.
- [69] Zarbin MA, MacCumber MW, Karcher H, et al. Real-world safety outcomes with brolocizumab in neovascular age-related macular degeneration: findings from the IRIS® registry[J]. *Ophthalmol Ther*, 2024, 13(5): 1357-1368. DOI: 10.1007/s40123-024-00920-3.
- [70] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(6): 1351-1359. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022.
- [71] Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(20): 1897-1908. DOI: 10.1056/NEJMoa1102673.
- [72] Liu K, Song Y, Xu G, et al. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of the ran-

- domized phase 3 PHOENIX study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 197: 156-167. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.08.026.
- [73] Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials[J]. *Lancet*, 2022, 399(10326): 729-740. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00010-1.
- [74] Pancholy M, Storey PP, Levin HJ, et al. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy: changes in incidence and outcomes over a 9-year period[J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(9): 1370-1377. DOI: 10.1080/02713683.2021.1874023.
- [75] Morioka M, Takamura Y, Nagai K, et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of an anti-VEGF agent with or without topical antibiotics[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 22122. DOI: 10.1038/s41598-020-79377-w.
- [76] Xu K, Chin EK, Bennett SR, et al. Endophthalmitis after intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: management and visual outcomes[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(8): 1279-1286. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.01.022.
- [77] Israilevich RN, Mansour H, Patel SN, et al. Risk of endophthalmitis based on cumulative number of anti-vegf intravitreal injections[J]. *Ophthalmology*, 2024, 131(6): 667-673. DOI: 10.1016/j.ophtha.2023.12.033.
- [78] Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion-related events with brolicuzumab: post hoc review of hawk and harrier[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(7): 1050-1059. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.11.011.
- [79] Khanani AM, Zarbin MA, Barakat MR, et al. Safety outcomes of brolicuzumab in neovascular age-related macular degeneration: results from the iris registry and komodo healthcare map [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2022, 140(1): 20-28. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4585.
- [80] Lodhi SA, Reddy GA, Sunder CA. Postoperative nocardia endophthalmitis and the challenge of managing with intravitreal amikacin[J]. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2016, 2016: 2365945. DOI: 10.1155/2016/2365945.
- [81] Campochiaro PA, Lim JJ. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. The Aminoglycoside Toxicity Study Group[J]. *Arch Ophthalmol*, 1994, 112(1): 48-53. DOI: 10.1001/archophth.1994.01090130058017.
- [82] Merani R, Johnson MW, McCannel CA, et al. Clinical practice update: management of infectious endophthalmitis after intravitreal anti-VEGF injection[J]. *J Vitreoretin Dis*, 2022, 6(6): 443-451. DOI: 10.1177/24741264221116487.
- [83] Witkin AJ, Chang DF, Jumper JM, et al. Vancomycin-associated hemorrhagic occlusive retinal vasculitis: clinical characteristics of 36 eyes[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(5): 583-595. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.11.042.
- [84] Palamar M, Egrilmez S, Yilmaz SG, et al. Does topical voriconazole trigger dysplastic changes on the ocular surface? [J]. *J Chemother*, 2015, 27(2): 111-113. DOI: 10.1179/1973947814Y.0000000166.
- [85] Agarwal M, S G, Kumar SK, et al. Voriconazole induced ocular surface dysplasia--report of two cases[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(1): 210-214. DOI: 10.1080/09273948.2020.1781903.
- [86] Sisk RA, Patel YP, Foster RE, et al. Erosive retinopathy and retinal detachment from depot intravitreal triamcinolone acetate injection at the end of pars plana vitrectomy[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2019, 50(10): 613-619. DOI: 10.3928/23258160-20191009-03.
- [87] Kanda S, Uemura A, Yamashita T, et al. Visual field defects after intravitreal administration of indocyanine green in macular hole surgery[J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122(10): 1447-1451. DOI: 10.1001/archophth.122.10.1447.
- [88] Chen YY, Lai YJ, Yen YF, et al. Increased mortality after intravitreal injections of anti-VEGF for neovascular AMD among patients with prior stroke or acute myocardial infarction [J]. *Eye (London, England)*, 2022, 36(1): 153-159. DOI: 10.1038/s41433-021-01416-1.
- [89] Hanhart J, Comaneshter DS, Vinker S. Mortality after a cerebrovascular event in age-related macular degeneration patients treated with bevacizumab ocular injections[J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(6): e732-e739. DOI: 10.1111/aos.13731.
- [90] Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2016, 134(1): 21-29. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4070.
- [91] Blick SK, Keating GM, Wagstaff AJ. Ranibizumab[J]. *Drugs*, 2007, 67(8): 1199-1206. DOI: 10.2165/00003495-200767080-00007.
- [92] Shye M, Hanna RM, Patel SS, et al. Worsening proteinuria and renal function after intravitreal vascular endothelial growth factor blockade for diabetic proliferative retinopathy[J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13(6): 969-980. DOI: 10.1093/ckj/sfaa049.
- [93] Hanna RM, Lopez EA, Hasnain H, et al. Three patients with injection of intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors and subsequent exacerbation of chronic proteinuria and hypertension[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 12(1): 92-100. DOI: 10.1093/ckj/sfy060.
- [94] Rivero M, Fernández-Vidal M, Sandino J, et al. Effect of intravitreal anti-endothelial growth factor agents on renal function in patients with diabetes mellitus[J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(5): 1397-1405. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.02.003.
- [95] Moret E, Ambresin A, Gianniou C, et al. Non-immediate drug hypersensitivity reactions secondary to intravitreal anti-vascular endothelial growth factors[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(3): 1005-1014. DOI: 10.1007/s00417-021-05353-3.
- [96] Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes *Archives of internal medicine*[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(13): 1005-1011 DOI: 10.1001/archinternmed.2012.1938.
- [97] Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, et al. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2024, 142(8): 732-739. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2024.2296.

(收稿日期:2024-12-16)

(本文编辑:孟艳)

