

# Интравитреальные инъекции: антибиотики или антисептики?

И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, А.А. Оздербаева

ФГБУ «Клиническая больница», Москва

При лечении возрастной макулярной дегенерации (ВМД) ингибиторами VEGF необходимы многократные интравитреальные инъекции (ИВИ), что требует обеспечения безопасности и профилактики осложнений. Цель работы — изучить в сравнительном аспекте эффективность применения антибиотика моксифлоксацина и антисептика мирамистина в профилактике инфекционных осложнений при многократных ИВИ ингибитора VEGF — ранибизумаба у больных с ВМД. **Материал и методы.** Под наблюдением в течение года находилось 290 пациентов с влажной формой ВМД в возрасте  $69,2 \pm 3,5$  года. В 1-й группе (154 пациента) с целью профилактики инфекции за 2 дня до операции больным назначались инстилляции 0,5 % раствора антибиотика моксифлоксацина. Во 2-й группе (136 пациентов) — 0,01 % раствор антисептика мирамистина. Все инстилляции продолжались в течение недели после процедуры ИВИ. **Результаты.** Сравнительный анализ двух групп больных с применением моксифлоксацина и мирамистина показал отсутствие воспалительных осложнений при проведении многократных ИВИ ранибизумаба для лечения пациентов с влажной формой ВМД. Показано, что асептический (проведение вмешательства в стерильных условиях операционной) и антисептический (повидон-йод) уровень — определяющие факторы в профилактике инфекционных осложнений при выполнении ИВИ. В качестве дополнительной профилактики инфекционных осложнений при ИВИ успешно апробирован антисептик мирамистин, обеспечивший высокий уровень противомикробной защиты в отсутствие риска развития резистентности. **Заключение.** Выбор антимикробных препаратов в качестве средств профилактики инфекционных осложнений при ИВИ должен проводиться с учетом их многократности и клинического состояния пациента.

**Ключевые слова:** интравитреальные инъекции, эндофтальмит, профилактика.

Российский офтальмологический журнал, 2016; 4: 11-15

Патогенетически обоснованным методом лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) считается применение ингибиторов VEGF (vascular endothelial growth factor), эффективность и безопасность которых доказана многочисленными исследованиями [1–3].

Особенностью терапии ингибиторами VEGF является необходимость многократных интравитреальных инъекций (ИВИ). В ходе клинических исследований безопасности применения ингибиторов VEGF основным осложнением считают эндофтальмит, встречающийся с частотой 0,35 % [4].

Одновременно многочисленными исследованиями доказано, что инфекционные осложнения при офтальмохирургических операциях вызываются как патогенными, так и условно-патогенными микроорганизмами, являющимися так называемой нормальной микрофлорой век и конъюнктивы,

которые могут проникать внутрь глаза во время хирургического вмешательства при недостаточной или ненадлежащей подготовке больных к операции [5].

В связи с этим основным направлением профилактики эндофтальмитов является сокращение бактериальной микрофлоры на поверхности глазного яблока с применением современных методов асептики и антисептики [5, 6].

Для профилактики инфекционных воспалительных осложнений в офтальмохирургии широко используются различные классы антибиотиков [7, 8]. Однако многократное применение даже современных классов антибиотиков с коротким интервалом может приводить к риску развития резистентности микроорганизмов к ним [9]. Это обусловило переход на использование при различных офтальмохирургических вмешательствах с профилактической целью антисептиков [10, 11]. Наиболее известный

антисептик — Окомистин® (стерильный 0,01 % водный раствор мирамистина в изотоническом растворе натрия хлорида; регистрационный номер — ЛСР-004896/09-190609) в форме глазных капель, это современный противомикробный препарат, имеющий широкий противомикробный спектр действия при глазных заболеваниях, вызываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями, хламидиями, аденовирусами, герпес-вирусами, грибами и паразитами, как в виде монокультур, так и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам [10, 11]. Окомистин® — антисептик широкого спектра действия с иммуномодулирующими свойствами для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза, действующим веществом которого является бензилдиметил ([3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат). В основе антимикробной активности препарата лежит прямое взаимодействие его молекулы с белково-липидными комплексами наружных мембран микроорганизмов. При этом часть молекулы мирамистина, погружаясь в липофильный слой мембраны микроорганизма, разрушает ее и повышает проницаемость для крупномолекулярных веществ. Препарат изменяет энзиматическую активность микробной клетки, ингибируя ферментные системы ее наружной мембраны, что приводит к угнетению ее жизнедеятельности и разрушению. В отличие от других препаратов, 0,01 % раствор мирамистина обладает высокой избирательностью действия в отношении микроорганизмов и не повреждает клеточные мембраны тканей человека. Данный эффект связан с различием в структуре клеточных мембран человека и микроорганизмов [10, 11].

**ЦЕЛЬ** работы — изучить в сравнительном аспекте эффективность применения антибиотика моксифлоксацина и антисептика мирамистина в профилактике инфекционных осложнений при многократных ИВИ ингибитора VEGF — ранибизумаба у больных с ВМД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в течение года находилось 290 пациентов с влажной формой ВМД в возрасте  $69,2 \pm 3,5$  года. Острота зрения во всей группе больных до лечения в среднем составляла  $0,36 \pm 0,02$  (от 0,01 до 0,7), толщина сетчатки в центральной области, по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), варьировала от 358 до 435 мкм (в среднем  $321,0 \pm 12,2$  мкм).

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе (154 пациента) с целью профилактики инфекции за два дня до операции больным назначались 4 раза в день инстилляцией 0,5 % раствора антибиотика моксифлоксацина. Во 2-й группе

(136 пациентов) 4 раза в день — 0,01 % раствор антисептика мирамистина. Непосредственно перед операцией (за 60 и 30 минут) и сразу после нее продолжали инстилляцией антибиотика или антисептика. Все инстилляционные процедуры продолжались в течение недели после процедуры ИВИ.

ИВИ проводили в асептических операционных условиях, включающих обработку рук медицинского персонала, использование стерильных перчаток, специальных салфеток, ограничивающих операционное поле, стерильных векорасширителей и других инструментов.

**Технология ИВИ ранибизумаба.** В условиях операционной с соблюдением всех правил асептики операционное поле и конъюнктивальную полость больного за 3 минуты до операции дважды обрабатывали 5 % раствором повидон-йода (бетадином). Под местной инстилляционной анестезией в 3,5–4,0 мм от лимба в проекции плоской части цилиарного тела в нижненааружном или нижневнутреннем сегменте вводилась игла в полость стекловидного тела по направлению к центру глаза. Медленно вводилось 0,5 мг (0,05 мл) ранибизумаба внутрь глаза, а затем также медленно игла извлекалась из полости стекловидного тела.

В послеоперационном периоде оценивались субъективные ощущения больных на фоне инстилляций моксифлоксацина и 0,01 % раствора мирамистина до и после ИВИ. Оценку профилактической эффективности препарата проводили по клиническому течению послеоперационного периода.

Профиль лечения ВМД состоял из трех последовательных ежемесячных ИВИ ранибизумаба. Далее инъекции проводились по результатам ежемесячного мониторинга остроты зрения и оптической когерентной томографии. В течение года в среднем выполнено 3,7 инъекции. Пациенты находились под офтальмологическим контролем в первый, седьмой день и через месяц после ИВИ ранибизумаба.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов показал отсутствие выраженных признаков раздражения глаз, связанных с лечением моксифлоксацином и мирамистинном до операции. В послеоперационном периоде субъективно все больные хорошо переносили как антибиотик, так и антисептик. В течение недели применения отсутствовали жалобы на боль, жжение, ощущение инородного тела и затуманивание зрения после закапывания обоих препаратов, а в послеоперационном периоде при биомикроскопическом исследовании отсутствовали признаки покраснения конъюнктивы, эпителиопатии у роговицы.

Клиническое течение раннего послеоперационного периода у больных 1-й и 2-й групп проходило адекватно. При этом отсутствовала воспалительная инъекция конъюнктивы и склеры, во влаге передней

камеры и стекловидном теле клеточная реакция не выявлена.

При динамическом наблюдении у всех больных отмечен положительный эффект после ИВИ ранибизумаба (в среднем 3,7 инъекции), что выразилось в улучшении остроты зрения, уменьшении толщины сетчатки, резорбции субретинальной жидкости. Острота зрения в 72 % улучшилась в среднем до  $0,64 \pm 0,06$ . Толщина сетчатки к концу срока лечения уменьшилась в среднем до  $217,0 \pm 9,1$  мкм (от 200 до 267 мкм).

## ОБСУЖДЕНИЕ

ИВИ ранибизумаба — это инвазивное лечение, которое требует эффективной профилактики осложнений, в первую очередь инфекционного характера. Основными формами инфекционного воспаления в офтальмохирургии являются экзогенный и эндогенный (метастатический) эндофтальмит. При экзогенном воспалении основные ворота инфекции, как правило, — место операционной инвазии. Источником инфицирующих микроорганизмов при послеоперационном воспалении могут быть факторы окружающей среды, климатические, хирургические факторы и факторы, связанные с пациентом, — это микрофлора век и конъюнктивы [6, 7]. В отсутствие профилактической санации конъюнктивальной полости с использованием антимикробных препаратов потенциальные возбудители инфекции обнаруживаются на конъюнктиве в 47–78 %, а на коже век — в 100 % случаев [5, 6]. Согласно большинству исследований, основными микробами, определяемыми при эндофтальмитах после офтальмохирургических вмешательств, чаще всего являются грамположительные микроорганизмы, в том числе коагулазонегативные стафилококки, реже стрептококки, другие кокки, грибы и другие микроорганизмы [4, 7, 9]. В связи с этим важную роль в профилактике инфицирования внутриглазных структур играют методы асептики и антисептики. Офтальмохирургические вмешательства, в том числе ИВИ препаратов в стекловидном теле, следует проводить в асептических условиях операционного блока, включающих обработку рук медицинского персонала, использование стерильных перчаток, салфеток, хирургического инструментария и т. д. [6].

Большую роль в профилактике инфекционных осложнений играет антисептика с использованием повидон-йода с целью уменьшения количества колоний на поверхности глаза перед проведением хирургического вмешательства [6]. Обязательным этапом является двукратная обработка 5–10 % раствором повидон-йода кожи век и конъюнктивального мешка, как минимум за 3 минуты до начала операции. Доказано, что 90 % флоры поверхности глаза устраняется применением повидон-йода [6].

Для минимизации риска инфекционных осложнений обоснованным считается назначение антибактериальных препаратов до, во время и после операции [5–8, 12]. Профилактическая инстилляционная капля с антибиотиком при офтальмохирургических вмешательствах призвана уменьшить количество микроорганизмов перед началом операции, предотвратить контаминацию непосредственно в процессе хирургического вмешательства и добиться эффективной профилактики инфекционного осложнения в послеоперационном периоде [6].

На сегодняшний день для профилактики и лечения инфекционных заболеваний глаз используются различные группы антибиотиков: аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин), гликопептиды (ванкомицин), тетрациклины (местные формы), макролиды (эритромицин), фениколы (хлорамфеникол), фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин). Однако следует иметь в виду, что фармакотерапия антибиотиками осложняется рядом факторов: появлением устойчивых форм микроорганизмов, развитием аллергии, присоединением грибковой инфекции [9]. С большой вероятностью резистентность может возникать, когда субпопуляция бактерий последовательно подвергается воздействию нелетальных доз антибиотиков, а также в случаях прерывистого или уменьшающегося воздействия в течение длительного времени. Авторы продемонстрировали частое возникновение высокорезистентных к фторхинолонам стафилококков в глазах, пролеченных в течение четырех недель снижающимися дозами ципрофлоксацина [13].

В последние годы в самой массовой офтальмохирургической практике (катарактальной и рефракционной хирургии) для профилактики инфекционных осложнений в виде инстилляций чаще всего используются антибактериальные препараты фторхинолонового ряда [12, 14, 15]. Основными аргументами для их широкого использования в офтальмохирургии являются доказанная активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также их высокая проникающая способность во влагу передней камеры [12]. Так, многоцентровое исследование показало, что назначение фторхинолонов до операции давало достоверное снижение уровня микроорганизмов в конъюнктивальной полости и, как следствие, уменьшение числа эндофтальмитов после операций по поводу катаракты [16]. Внедренный в клиническую практику в 2011 г. фторхинолон четвертого поколения моксифлоксацин (Вигамокс®) широко используется в клинической практике, благодаря его широкому спектру действия, хорошей переносимости и минимальному токсическому действию на глаз [5, 14].

Однако длительное применение фторхинолонов (как и всех антимикробных препаратов) может приводить к росту резистентных микроорганизмов

и грибов. В связи с этим актуален поиск адекватных альтернативных препаратов, обладающих высокими профилактическими возможностями. Этим требованиям в полной мере отвечают современные антисептики, которые обладают выраженным антимикробным действием в отношении различных видов инфекционных агентов [10, 11, 17].

Так, основу действия антисептика мирамистина составляет активное вещество бензилдиметил, которое проявляет высокую избирательность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам, хламидий, вируса простого герпеса и иммунодефицита человека, некоторых видов грибов, не оказывая особого воздействия на клеточные мембраны тканей человека [10, 11]. Воздействуя только на наружную оболочку микробной клетки, разрушая ее и приводя к гибели без включения в ее метаболизм, мирамистин потенциально уменьшает риск формирования резистентности, что при кратности лечения 3,7 раза в год имеет существенное значение. Все пациенты отметили хорошую субъективную переносимость, отсутствие боли, жжения и затуманивания зрения при инстилляциях. Клинически у большинства больных отсутствовали инъекция глазного яблока и эпителиопатия роговицы.

Кроме того, необходимо отметить, что Окомистин® — однокомпонентный препарат, не содержит в своем составе консервантов и поэтому не обладает аллергизирующим эффектом на слизистые оболочки, что подтверждено объективным и субъективным состоянием глазных яблок пациентов.

Таким образом, сравнительный анализ двух групп больных с применением как антибиотика моксифлоксацина, так и антисептика мирамистина показал отсутствие воспалительных осложнений при проведении многократных ИВИ ранибизумаба для лечения пациентов с влажной формой ВМД.

## ВЫВОДЫ

Асептический (проведение вмешательства в стерильных условиях операционной) и антисептический (повидон-йод) уровень — определяющие в профилактике инфекционных осложнений при выполнении ИВИ.

В качестве дополнительной профилактики инфекционных осложнений при ИВИ успешно апробирован антисептик Окомистин®, обеспечивший высокий уровень противомикробной защиты в отсутствие риска развития резистентности.

Выбор антимикробных препаратов в качестве средств профилактики инфекционных осложнений при ИВИ должен проводиться с учетом их многократности и клинического состояния пациента.

## Литература

1. Бойко Э.В., Сосновский С.В. Антигенная терапия в офтальмологии. Санкт-Петербург: ВМедА им. С.М. Кирова; 2013.
2. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Тагиева Р.Р., Дубровская С.А. Эффективность применения ингибитора ангиогенеза ранибизумаба (луцентиса) в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4 (2): 21–7.
3. Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P., et al. Randomized, double-mask, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. Am. J. Ophthalmol. 2008; 145: 239–48.
4. Гейсек Л., Степанов А.К., Бэнешова Ж. и др. Инфекционные осложнения при интравитреальном введении ингибиторов VEGF при лечении влажной формы возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (3): 20–4.
5. Иошин И.Э., Толчинская А.И. Профилактика инфекционных воспалительных осложнений при факосмульсификации катаракты. Eye World. 2011; 4 (3): 52–3; 56.
6. Руководство ESCRS по профилактике и лечению эндофтальмита после удаления катаракты: данные, дилеммы и выводы. Available at: [www.es CRS.org](http://www.es CRS.org).
7. Вохмяков А.В., Околов И.Н., Гурченко П.А. Выбор оптимального антибиотика для профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии (обзор литературы). Клиническая офтальмология. 2007; 1 (8): 37–40.
8. Белоусов Ю.Б. Антибиотикотерапия сегодня. Вопросы врачебной практики. 2010; 9: 54–7.
9. Околов И.Н., Гурченко П.А. Резистентность к антибиотикам нормальной микрофлоры конъюнктивы у пациентов перед офтальмохирургическими операциями. Офтальмологические ведомости. 2008; 1 (4): 59–62.
10. Гундорова Р.А., Егоров В.А., Кривошеин Ю.С. и др. Применение мирамистина в офтальмологии. Пособие для врачей. Москва; 2004.
11. Стебнев С.Д. Опыт использования лекарственного препарата Окомистин в пред- и послеоперационном периоде у пациентов с катарактой. Офтальмология. 2012; 9 (4): 69–72.
12. Сарыгина О.И., Бычков П.А. Профилактика инфекционных осложнений при интравитреальных введениях ранибизумаба. Российский офтальмологический журнал. 2014; 7 (2): 62–6.
13. Morangen F.B., Miller D., Muallem M.S., et al. Ciprofloxacin and levofloxacin resistance among methillin-sensitive staphylococcus aureus isolated from keratitis and conjunctivitis. Am. J. Ophthalmol. 2004; 3: 453–8.
14. Гринина О.В., Эйнахан Р. Профилактика послеоперационного эндофтальмита с помощью фторхинолонов четвертого поколения. Новое в офтальмологии. 2009; 1: 53–4.
15. Страчунский Л.С., Кречиков В.А. Моксифлоксацин — фторхинолон нового поколения с широким спектром активности (обзор литературы). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001; 3 (3): 243–60.
16. Barry P., Seal D.V., Gettinby G., et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract Surgery. J. Cataract Refract Surg. 2006; 32: 407–10.
17. Майчук Ю.Ф., Селиверстова К.Е., Якушина Л.Н. Антисептик окомистин в лечении бактериальных заболеваний глаз. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2011; 11(2): 59–64.

# Intravitreal injections: antibiotics or antiseptics?

I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, A.A. Osderbaeva

FGBU "Clinical Hospital", Moscow, Russia  
atolchinskaya@mail.ru

*The treatment of age-related macular degeneration (AMD) with VEGF inhibitors presupposes multiple intravitreal injections (IVI), which requires safety measures and prevention of complications. **Purpose:** to compare the efficiency of the antibiotic moxifloxacin and the antiseptic miramistin in the prevention of infectious complications of multiple IVIs of VEGF inhibitor Ranimizumab in AMD patients. **Material and methods.** 290 patients with wet AMD aged  $69.2 \pm 3.5$  years were followed for 1 year. To prevent infections, group 1 consisting of 154 patients received instillations of 0.5 % solution of moxifloxacin 2 days prior to surgery, while group 2 (136 patients) received 0.01 % solution of miramistin. All instillations lasted one week after the IVI procedure. **Results.** A comparative analysis of the two groups of wet AMD patients respectively treated with moxifloxacin and miramistin revealed no inflammatory complications of multiple ranimizumab IVIs. It was demonstrated that the aseptic condition (interventions performed in a sterile operating room) and the antiseptic condition (use of povidone-iodine) are the decisive factors in the prevention of infectious complications when performing intravitreal injections. An additional measure of preventing such complications was the use of antiseptic miramistin, which was successfully tested and shown to provide a high level of antimicrobial protection in the absence of risk of developing resistance. **Conclusions.** The choice of antimicrobial agents as a means of preventing infectious complications of intravitreal injections should be made with consideration of the fact of their multiple administrations and the clinical condition of the patient.*

**Keywords:** intravitreal injection, endophthalmitis, prevention.

doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-11-15

Russian Ophthalmological Journal, 2016; 4: 11–5

## References

1. Boyko E.V., Sosnovskiy S.V. Angiogenic therapy in ophthalmology. St. Petersburg: V.Med.A. im. S.M. Kirova; 2013 (in Russian).
2. Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Tagieva R.R., Dubrovskaya S.A. The efficacy of angiogenesis inhibitor Lucentis in the therapy of age-related neovascular macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2011; 4 (2): 21–7 (in Russian).
3. Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P., et al. Randomized, double-mask, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. Am. J. Ophthalmol. 2008; 145: 239–48.
4. Hejsek L., Stepanov A., Benešova Zh., et al. Infectious complications of Intravitreal AntiVEGF therapy of the wet Form of age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (3): 20–4 (in Russian).
5. Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I. Prevention of infectious inflammatory complications in cataract phacoemulsification. Eye World. 2011; 4 (3): 52–3; 56 (in Russian).
6. Guide ESCRS prevention and treatment of endophthalmitis after cataract surgery: data, dilemmas and conclusions. Available at: www.es CRS.org (in Russian).
7. Vokhmyakov A.V., Okolov I.N., Gurchenok P.A. Choosing the best antibiotic for prevention of infectious complications in ophthalmic surgery (review). Clinical Ophthalmology. 2007; 1(8): 37–40 (in Russian).
8. Belousov Yu.B. Antibiotic. today. Voprosy vrachebnoj praktiki. 2010; 9: 54–7 (in Russian).
9. Okolov I.N., Gurchenok P.A. Antibiotic resistance of the conjunctiva normal flora of patients before ophthalmic operations. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2008; 1 (4): 59–62 (in Russian).
10. Gundorova R.A., Egorov V.A., Krivoshein Yu.S., et al. Using of Miramistin in ophthalmology. Manual for physicians. Moscow; 2004 (in Russian).
11. Stebnev S.D. Experience in the use of the drug Okomistin in pre- and postoperative period in patients with cataracts. Ophthalmology. 2012; 9 (4): 69–72 (in Russian).
12. Sarygina O.I., Bychkov P.A. Prevention of infectious complications of ranibizumab intravitreal injections. Russian ophthalmological journal. 2014; 7 (2): 62–6 (in Russian).
13. Morangen F.B., Miller D., Muallem M.S., et al. Ciprofloxacin and levofloxacin resistance among methillin-sensitive staphylococcus aureus isolated from keratitis and conjunctivitis. Am. J. Ophthalmol. 2004; 3: 453–8.
14. Grinina O.V., Eynakhan R. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis using fourth-generation fluoroquinolones. Novoe v oftal'mologii. 2009; 1: 53–4 (in Russian).
15. Strachunskiy L.S., Krechikov V.A. Moxifloxacin – a new generation fluoroquinolone with a broad spectrum of activity (review). Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2001; 3 (3): 243–60 (in Russian).
16. Barry P., Seal D.V., Gettinby G., et al. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract Surgery. J. Cataract Refract Surg. 2006; 32: 407–10.
17. Maychuk Yu.F., Seliverstova K.E., Yakushina L.N. Antiseptic Okomistin in the treatment of bacterial diseases of the eye. Kataraktal'naja i refrakcionnaja khirurgija. 2011; 11 (2): 59–64 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 107150 Москва, ул. Лосиноостровская, 45, ФГБУ «Клиническая больница»  
Управления делами Президента РФ  
atolchinskaya@mail.ru