

И.Э. Ношин, А.И. Толчинская, А.А. Оздербаева

АНТИСЕПТИКИ ПРИ ИНТРАВИРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЯХ

ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Дан анализ эффективности применения антисептика мирамистина (Окомистин®) в профилактике инфекционных осложнений при многократных интравитреальных инъекциях ингибитора VEGF ранибизумаба у больных с возрастной макулярной дегенерацией. Показано, что асептический и антисептический уровень – определяющие в профилактике инфекционных осложнений при выполнении интравитреальных инъекций. В качестве дополнительной профилактики успешно апробирован антисептик Окомистин®, обеспечивающий высокий уровень противомикробной защиты в отсутствие риска развития резистентности.

Ключевые слова: интравитреальные инъекции, эндофталмит, профилактика, антисептики

ANTISEPTICS AT INTRAVITREAL INJECTIONS

I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, A.A. Ozderbayeva

Clinical Hospital of Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow,
Russia

Authors analyze efficiency of application antiseptics of a miramistin in prevention of infectious complications in case of repeated intravitreal injections of VEGF inhibitor Ranibizumab in 156 patients with the age related macular degeneration.

0,01% solution of antiseptic Miramistin (Okomistin®) was instillated 4 times per day two days before operation to all patients for the purpose of infection prevention. Just before the operation (60 and 30 minutes before) and right after it instillations of antiseptic continued within a week after intravitreal injection. During the operation in the conditions of the operating room with keeping of all rules of aseptic, three minutes prior to operation the surgery field and the conjunctival cavity of the patient were twice processed by 5% povidone-iodine solution (Betadine). The results analysis showed no expressed signs of irritation of the eyes connected to miramistin treatment preceding the operation. In the postoperative period all patients endured antiseptics well. Within a week of applications there were no complaints about pain, burning, foreign body sensation or hazy vision after the medicine instillation, and biomicroscopic research revealed no signs of inflammatory injection of conjunctiva or sclera, no cornea epitheliopathy, there was no cellular response in moisture of the anterior chamber and vitreous body.

Thus, the authors state that antiseptics Okomistin® as an additional measure of prevention of infectious complications in case of intravitreal injection provide high level antimicrobial protection with no risk of development of microbial resistance.

Key words: intravitreal injections, endophthalmitis, prevention

АКТУАЛЬНОСТЬ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) представляет собой генетически обусловленную дегенерацию макулярной области сетчатки и относится к одному из самых распространённых заболеваний заднего полюса глаза у лиц старше 50 лет [2, 6, 15]. Основная цель лечения при «влажной» форме ВМД – воздействовать на хориоидальную неоваскуляризацию, препятствовать росту новообразованных сосудов и повышенной проницаемости сосудистой стенки. Патогенетически обоснованным методом лечения «влажной» формы ВМД считается применение ингибиторов VEGF (факторов роста эндотелия сосудов), эффективность и безопасность которых доказана многочисленными исследованиями [2, 6, 15].

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

Одновременно многочисленными исследованиями доказано, что инфекционные осложнения при офтальмохирургических операциях вызывают-

ся 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 [3, 7, 13].

В связи с этим основным направлением профилактики эндофталмитов является сокращение бактериальной микрофлоры на поверхности глазного яблока с применением современных методов асептики и антисептики [3, 7, 10, 13].

Для профилактики инфекционных воспалительных осложнений в офтальмохирургии широко используются различные классы антибиотиков [1, 3, 7, 11]. Однако многократное применение даже современных классов антибиотиков с коротким интервалом может приводить к риску развития резистентности микроорганизмов к ним [9, 14]. Это обусловило переход на использование антисептиков с профилактической целью при различных офтальмохирургических вмешательствах [5, 8, 12]. Наиболее известный антисептик – стерильный 0,01%-й водный раствор мирамистина (окомистин®) в изотоническом растворе натрия хлорида (регистрационный номер ЛСР-004896/09-190609) – в форме глазных капель.

Окомистин® – это современный противомикробный препарат, имеющий широкий противоинфекционный спектр действия при глазных заболеваниях, вызываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями, хламидиями, аденовирусами, герпесвирусами, грибами и паразитами как в виде монокультур, так и в виде микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам [5, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность применения антисептика окомистина® (0,01%-го раствора мирамистина) в профилактике инфекционных воспалительных осложнений при многократном интравитреальном введении (ИВВ) ранибизумаба у больных с «влажной» формой ВМД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в течение 2 лет находились 156 пациентов в возрасте $69,2 \pm 3,5$ лет с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Острота зрения во всей группе больных до лечения в среднем составляла $0,363 \pm 0,02$ (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 $321 \pm 12,2$ мкм).

Всем пациентам с целью профилактики инфекции за два дня до операции назначались инстилляции 4 раза в день 0,01%-го раствора антисептика мирамистина. Непосредственно перед операцией (за 60 и 30 минут) и сразу после неё продолжали инстилляции антисептика, которые продолжали закапывать в течение недели после процедуры ИВИ. Все больные были информированы о замене антибиотика на антисептический препарат мирамистин (мирамистин 0,01%-й раствор; «Инфамед», № госрегистрации Р 001926/01-2002; в виде глазных капель разрешён к применению Фармакологическим комитетом МЗ РФ 31.01.2002, протокол № 2; Глазной антисептик: Пат. РФ № 2164135 (Евразийский патент № 003408).

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

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

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

Профиль лечения ВМД состоял из трёх последовательных ежемесячных ИВИ ранибизумаба. Далее инъекции проводились по результатам ежемесячного мониторинга при ухудшении остроты зрения и данных оптической когерентной томографии. В среднем выполнено 3,8 инъекций.

Окомистин® (0,01%-й раствор мирамистина) – 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, разрыхляет её и повышает проницаемость для крупномолекулярных веществ. Препарат изменяет энзиматическую активность микробной клетки, ингибируя ферментные системы её наружной мембранны, что приводит к угнетению её жизнедеятельности и её разрушению. В отличие от других препаратов, 0,01%-й раствор мирамистина обладает высокой избирательностью действия в отношении микроорганизмов и не повреждает клеточные мембранны тканей человека. Данный эффект связан с различием в структуре клеточных мембран человека и микроорганизмов [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты находились под офтальмологическим контролем в 1-й, 7-й день и через 1 месяц после ИВИ ранибизумаба.

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

Клиническое течение раннего послеоперационного периода у всех больных проходило ареактивно. При этом отсутствовала воспалительная инъекция конъюнктивы и склеры, во влаге передней камеры и стекловидном теле отсутствовала клеточная реакция.

При динамическом наблюдении у всех больных отмечен положительный эффект после интравитреального введения ранибизумаба (в среднем 3,8 инъекций), что выражалось в улучшении остроты зрения, уменьшении толщины сетчатки, резорбции субрети-

нальной жидкости. Острота зрения в 72 % случаев улучшилась в среднем до $0,643 \pm 0,06$. Толщина сетчатки к концу срока лечения уменьшилась в среднем до $217 \pm 9,1$ (от 200 до 267) мкм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интравитреальное введение 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) эндофталмит. При экзогенном воспалении основными воротами инфекции является, как правило, место операционной инвазии. Источником инфицирующих микроорганизмов при послеоперационном воспалении могут быть факторы окружающей среды, климатические, хирургические факторы и факторы, связанные с пациентом, – микрофлора век и конъюнктивы [3, 10]. 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 [3, 7, 10]. Согласно большинству исследований, основными микробами, определяемыми при эндофталмитах после офтальмохирургических вмешательств, чаще всего являются грамположительные микроорганизмы, в том числе коагулазонегативные стафилококки (КНС), реже – стрептококки, другие кокки, грибы и другие микроорганизмы [3, 4, 9]. В связи с этим важную роль в профилактике инфицирования внутрглазных структур играют методы асептики и антисептики. Офтальмохирургические вмешательства, в том числе интравитреальные инъекции препаратов в стекловидное тело, следует проводить в асептических условиях операционного блока, включающих обработку рук медицинского персонала, использование стерильных перчаток, салфеток, хирургического инструментария и т. д. [10].

Большую роль в профилактике инфекционных осложнений играет антисептика с использованием повидон-йода с целью уменьшения количества колоний на поверхности глаза перед проведением хирургического вмешательства [10]. Обязательным этапом является двукратная обработка 5–10 %-м 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 [10].

Для минимизации риска инфекционных осложнений обоснованным считается назначение антибактериальных препаратов до, во время и после операции [1, 3, 7, 10]. Профилактическая инстилляция капель с антибиотиком при офтальмохирургических вмешательствах призвана уменьшить количество микроорганизмов перед началом операции, предотвратить кантаминациоию непосредственно в процессе хирургического вмешательства и добиться эффективной профилактики инфекционного осложнения в послеоперационном периоде [1, 3, 10, 11, 13].

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, 14].

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 [5, 8, 12].

Так, в основе действия антисептика мирамистина находится 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, вириуса простого герпеса и иммунодефицита человека, некоторых видов грибов, не оказывая особого воздействия на клеточные мембранны тканей человека [5]. Воздействуя только на наружную оболочку микробной клетки, разрушая её и приводя к гибели без включения в её метаболизм, мирамистин потенциально уменьшает риск формирования резистентности, что при кратности лечения 3,8 раз 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 своём составе консервантов и поэтому не обладает аллергизирующими свойствами на слизистые оболочки, что подтверждено объективным и субъективным состоянием глазных яблок пациентов.

Таким образом, анализ группы больных с применением антисептика мирамистина показал отсутствие воспалительных осложнений при проведении многократных ИВ инъекций ранибизумаба для лечения пациентов с влажной формой ВМД.

ВЫВОДЫ

1. Асептический (проведение вмешательства в стерильных условиях операционной) и антисептический (повидон-йод) уровень – определяющие в профилактике инфекционных осложнений при выполнении интравитреальных инъекций.

2. В качестве дополнительной профилактики инфекционных осложнений при интравитреальных инъекциях успешно апробирован антисептик окомистин®, обеспечивающий высокий уровень противо-

микробной защиты в отсутствии риска развития резистентности.

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES

1. Белоусов Ю.Б. Антибиотикотерапия сегодня // Вопросы врачебной практики. – 2010. – № 9. – С. 54–57.
Belousov YB (2010). Antibiotic therapy today [Antibiotikoterapiya segodnya]. *Voprosy vrachebnoy praktiki*, (9), 54-57.
2. Бойко Э.В., Сосновский С.В. Ангиогенная терапия в офтальмологии. – СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2013. – 286 с.
Boyko EV, Sosnovskiy SV (2013). Angiogenic therapy in ophthalmology [Angiogennaya terapiya v oftalmologii], 286.
3. Вохмяков А.В., Околов И.Н., Гурченок П.А. Выбор оптимального антибиотика для профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии (обзор литературы) // Клиническая офтальмология. – 2007. – № 1, Т. 8. – С. 37–40.
Vokhmyakov AV, Okolov IN, Gurchenok PA (2007). Choosing the best antibiotic for prevention of infectious complications in ophthalmic surgery (review) [Vybor optimal'nogo antibiotika dlya profilaktiki infektsionnykh oslozhneniy v oftalmohirurgii (obzor literatury)]. *Klinicheskaya oftalmologiya*, 1 (8), 37-40.
4. Гейsek Л., Степанов А.К., Бэнешова Ж., Немец П., Реймонт Л., Эрнест Я., Розсивал П. Инфекционные осложнения при интравитреальном введении ингибиторов VEGF при лечении влажной формы возрастной макулярной дегенерации // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 20–24.
Geysek L, Stepanov AK, Beneshova Z, Nemets P, Reymont L, Ernest Y, Rozsival P (2013). Infectious complications of intravitreal VEGF inhibitors for the treatment of wet age-related macular degeneration [Infektsionnye oslozhneniya pri intravitreal'nom vvedenii ingibitorov VEGF pri lechenii vlazhnoy formy vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii]. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal*, (3), 20-24.
5. Егоров Е.А., Гундорова Р. А., Кривошеин Ю.С., Алексеева И.Б., Смоктий Ю.М., Асророва Г.К., Галчин А.А. Применение Мирамистина в офтальмологии. Пособие для врачей. – М., 2003. – 8 с.
Egorov EA, Gundorova RA, Krivoshein YS, Alekseeva IB, Smoktiy YM, Asrorova GK, Galchin AA (2003). Application of Miramistin in ophthalmology. The guidelines for physicians [Primenenie Miramistina v oftalmologii. Posobie dlya vrachey], 8.
6. 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. – № 2. – С. 21–27.
Ioshin IE, Tolchinskaya AI, Tagieva RR, Dubrovskaya SA (2011) The effectiveness of angiogenesis inhibitor Ranibizumab (Lucentis) in the treatment of neovascular age-related macular degeneration [Effektivnost' primeneniya ingibitora angiofeneza Ranibizumaba (Lutsentisa) v lechenii neovaskulyarnoy vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii]. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal*, (2), 21-27.
7. Иошин И.Э., Толчинская А.И. Профилактика инфекционных воспалительных осложнений при факомульсификации катаракты // Eye World. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 52–53.
Ioshin IE, Tolchinskaya AI (2011). Prevention of infectious inflammatory complications in cataract phacoemulsification [Profilaktika infektsionnykh vospalitel'nykh oslozhneniy pri fakomul'sifikatsii katarakty]. *Eye World*, 4 (3), 52-53.
8. Майчук Ю.Ф., Селиверстова К.Е., Якушина Л.Н. Антисептик Окомистин в лечении бактериальных заболеваний глаз // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 59–64.
Maichuk YF, Seliverstova KE, Yakushina LN (2011) Antiseptic Okomistin in treatment of bacterial diseases of the eye [Antiseptik Okomistin v lechenii bakterial'nykh zabolevaniy glaz]. *Kataraktal'naya i refraktionnaya khirurgiya*, 11 (2), 59-64.
9. Околов И.Н., Гурченок П.А. Резистентность к антибиотикам нормальной микрофлоры конъюнктивы у пациентов перед офтальмохирургическими операциями // Офтальмологические ведомости. – 2008. – № 1, Т. 4. – С. 59–62.
Okolov IN, Gurchenok PA (2008). Antibiotic resistance of normal flora of the conjunctiva of patients prior to ophthalmic operations [Rezistentnost' k antibiotikam normal'noy mikroflory kon'yunktivy u patsientov pered oftalmohirurgicheskimi operatsiyami]. *Oftalmologicheskie vedomosti*, 1 (4), 59-62.
10. Руководство ESCRS по профилактике и лечению эндофталмита после удаления катаракты: данные, дилеммы и выводы. – 2013. – Режим доступа: www.escrs.org.
ESCRS guidelines on prevention and treatment of endophthalmitis after cataract surgery: data, dilemmas and conclusions (2013) [Rukovodstvo ESCRS po profilaktike i lecheniyu endoftal'mita posle udaleniya katarakty: dannye, dilemmmy i vyvody]. Available at: www.escrs.org.
11. Сарыгина О.И., Бычков П.А. Профилактика инфекционных осложнений при интравитреальных введениях ранибизумаба // Российский офтальмологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 62–66.
Sarygina OI, Bychkov PA (2014) Prevention of infectious complications at intravitreal ranibizumab injections [Profilaktika infektsionnykh oslozhneniy pri intravitreal'nykh vvedeniyakh ranibizumaba]. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal*, (2), 62-66.
12. Стебнев С.Д. Опыт использования лекарственного препарата Окомистин в пред- и послеоперационном периоде у пациентов с катарактой // Офтальмология. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 69–72.
Stebnev SD (2012). Experience in the use of Okomistin medicine in pre- and postoperative period in patients with cataracts [Opyt ispol'zovaniya lekarstvennogo preparata Okomistin v pred- i posleoperatsionnom periode u patsientov s kataraktoj]. *Oftalmologiya*, 9 (4), 69-72.
13. Barry P, Seal DV, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW (2006). ESCRS study of prophylaxis of

- postoperative endophthalmitis after cataract Surgery: Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J. Cataract Refract Surg.*, 32 (3), 407-410.
14. Marangon FB, Miller D, Muallem MS (2004). Ciprofloxacin and levofloxacin resistance among methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* isolates from keratitis and conjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 137 (3), 453-458.
15. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S. et al. (2008) Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am. J. Ophthalmol.*, 145 (2), 239-248.

Сведения об авторах
Information about the authors

Иошин Игорь Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий офтальмологическим отделением ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ (107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, 45; тел.: 8 (499) 167-50-97; e-mail: igor.ioshin@gmail.com)

Ioshin Igor Eduardovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Ophthalmologic Ward of Clinical Hospital of Administrative Department of the President of the Russian Federation (107150, Moscow, Losinoostrovskaya str., 45; tel.: +7 (499) 167-50-97; e-mail: igor.ioshin@gmail.com)

Толчинская Анна Ивановна – доктор медицинских наук, врач-офтальмолог офтальмологического отделения ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ (e-mail: atolchinskaya@mail.ru)

Tolchinskaya Anna Ivanovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Ophthalmologist at Ophthalmologic Ward of Clinical Hospital of Administrative Department of the President of the Russian Federation (e-mail: atolchinskaya@mail.ru)

Оздербаева Айна Альвиевна – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог офтальмологического отделения ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ (e-mail: aina3000@mail.ru)

Ozderbayeva Ayna Alviyevna – Candidate of Medical Sciences, Ophthalmologist at Ophthalmologic Ward of Clinical Hospital of Administrative Department of the President of the Russian Federation (e-mail: aina3000@mail.ru)