



РОЛЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ МЕСТНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕД ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИЕЙ

© *Е. В. Агеева, А. Е. Гродненская, К. А. Попова*

ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ Лечение влажной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) требует частых, иногда ежемесячных инъекций ингибиторов ангиогенеза в течение длительного срока. Эндодальмит — редкое, но крайне тяжёлое осложнение интравитреальных инъекций. Согласно данным литературы, основной причиной эндодальмита является флора конъюнктивы. Единственным способом профилактики развития эндодальмита, эффективность которого неоднократно была доказана в ряде исследований, является раствор повидон-йода (Бетадин, Betadine, 10 % Povidone-iodine, EGIS PHARMACEUTICALS). Необходимость профилактического назначения антибиотиков до и после инъекций не доказана. *Цель* — изучить целесообразность назначения инстилляций местных антибиотиков перед интравитреальной инъекцией. *Материалы и методы.* В исследовании участвовали 25 человек (25 глаз) с влажной формой ВМД, получающие интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза. Всем пациентам за 3 дня до инъекции были назначены антибактериальные капли. Посев с конъюнктивы на флору выполнялся до назначения антибиотиков, а также в день инъекции: до и после обработки конъюнктивальной полости 5% раствором Бетадина. *Результаты.* Количество проб, где был обнаружен *Staphylococcus epidermidis* как до назначения местных антибактериальных средств, так и после было практически одинаково, тогда как после 5%-го раствора Бетадина *Staphylococcus epidermidis* не был обнаружен ни в одной из проб. *Вывод.* Установлено отсутствие преимуществ профилактического назначения антибактериальных препаратов перед применением раствора повидон-йода.

✧ *Ключевые слова:* возрастная макулярная дегенерация; эндодальмит; интравитреальные инъекции; местные антибиотики; профилактика эндодальмита.

THE ROLE OF PREVENTIVE TOPICAL ANTIBIOTIC TREATMENT PRIOR TO INTRAVITREAL INJECTION

© *E. V. Ageeva, A. E. Grodnenskaya, K. A. Popova*

I. P. Pavlov State Medical University, Saint Petersburg

✧ Treatment of wet age-related macular degeneration (AMD) requires frequent intravitreal injections of anti-VEGF agents, sometimes on monthly basis during a long period of time. Endophthalmitis is a rare but extremely severe complication of intravitreal injections. As it has been proven before, the flora from the conjunctival surface is the main source for endophthalmitis. Using Povidone-iodine solution (Betadine 10 % Povidone-iodine, EGIS PHARMACEUTICALS) is the only way to prevent endophthalmitis. The efficacy of it was proven by numerous studies. No evidence exists that topical antibiotics prior and after injections could be effective for prevention of endophthalmitis. *Purpose:* To study the advisability of topical antibiotic application before intravitreal injection. *Materials and methods:* Under investigation, there were 25 eyes of 25 patients with wet AMD treated by anti-VEGF intravitreal injections. All patients used topical antibiotics 3 days before injection. Conjunctival culture from injection eye was collected three times: before topical antibiotic use; after topical antibiotic use, and after Betadine 5 % application. *Results:* The rates of *Staphylococcus*

epidermidis before and after topical antibiotic use were approximately equal. However there was no Staphylococcus epidermidis found after Betadine 5 % application. **Conclusion:** Our study showed the effectiveness of Betadine 5 % solution in conjunctival flora reduction. Use of topical antibiotics 3 days prior intravitreal injections is not effective. **Key words:** age-related macular degeneration; endophthalmitis; intravitreal injection; topical antibiotics; endophthalmitis prevention.

✧ **Key words:** age-related macular degeneration; intravitreal injection; topical antibiotics; prophylaxis of endophthalmitis.

ВВЕДЕНИЕ

Введение препаратов в стекловидное тело является наиболее эффективным способом доставки лекарственных веществ при заболеваниях сетчатки, обеспечивающим максимальную концентрацию при минимальном системном влиянии, точную дозировку и длительное воздействие. Ингибиторы ангиогенеза, требующие интравитреального введения, являются неотъемлемой частью лечения таких заболеваний, как влажная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД), окклюзия вен сетчатки, диабетический макулярный отёк и ряд других патологических состояний [10]. На сегодняшний день не существует единого стандарта выполнения интравитреальных инъекций. В связи с этим, вопрос о необходимости профилактического назначения местных антибактериальных препаратов до и после интравитреальной инъекции вызывает множество споров.

Интравитреальное введение обеспечивает доставку препарата к тканям-мишеням, при этом, не оказывая системного воздействия. Это является существенным преимуществом при заболеваниях сетчатки, однако, не стоит забывать и о возможных осложнениях, которые могут быть следствием данной манипуляции. К осложнениям интравитреальных инъекций относятся: отслойка сетчатки, перфорация сетчатки, травматическое повреждение хрусталика, проходящая глазная гипертензия, гипотония, внутриглазное кровоизлияние и эндофтальмит [8].

Эндофтальмит является одним из грозных осложнений, которое может привести к резкому снижению зрительных функций вплоть до слепоты. Риск развития эндофтальмита при инъекциях ингибиторов ангиогенеза составляет по разным оценкам от 0,019 % [11] до 0,14 % [4]. Кроме того, многим пациентам требуются многократные инъекции в течение длительного времени, что пропорционально увеличивает совокупный риск развития осложнений. Основным источником инфицирования при эндофтальмите является бактериальная флора конъюнктивы [12]. От-

дельного внимания заслуживает вопрос профилактического назначения антибактериальных капель. Данных, подтверждающих снижение риска развития эндофтальмита благодаря предварительному назначению антибиотиков, нет. Эффективность применения раствора повидон-йода в отношении основных возбудителей эндофтальмита доказана [13]. В исследовании Isenberg S. J. с коллегами было показано, что профилактическое назначение местных антибиотиков и применение раствора повидон-йода непосредственно перед инъекцией имеют одинаковое влияние, и нет оснований полагать, что предварительное использование антибактериальных капель снижает риск развития эндофтальмита [7].

Неоднозначность имеющихся в литературе данных определила цель нашего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить целесообразность профилактического назначения антибактериальных капель перед инъекцией ингибиторов ангиогенеза у пациентов с влажной формой ВМД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное проспективное исследование было включено 25 пациентов (25 глаз) с влажной формой ВМД, которым требовались интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза. Возраст пациентов варьировал от 46 до 89 лет. Среди них было 17 женщин (68 %) и 8 мужчин (32 %). Критериями исключения были: прием местных или системных антибиотиков, глазные инфекции в стадии обострения, ношение контактных линз, недавно выполненные хирургическое или лазерное вмешательства на глазах, наличие в анамнезе лечения ингибиторами ангиогенеза.

У каждого пациента посев конъюнктивы на флору выполнялся 3 раза: до назначения антибиотиков (проба А), а также в день инъекции: до инстилляции 5 % раствора Бетадина (проба В) и через 2–3 минуты после обработки конъюнктивной полости (проба С). Раствор 5 % Бетади-

на готовился следующим образом: 10 % раствор Бетадина (Betadine, 10 % Povidone-iodine, EGIS PHARMACEUTICALS) разбавлялся раствором Лидокаина (Lidocaini hydrochloridi 2 %) в соотношении 1 : 1. Все пациенты были проинформированы о необходимости закапывания местных антибактериальных препаратов 4 раза в день по одной капле за 3 дня до инъекции. В качестве антибактериальных средств пациенту предоставлялись на выбор: Флоксал (FloXal, 0,3 % Ofloxacin, Bausch & Lomb), Офтаквикс (Ofitaquix, 0,5 % Levofloxacin, Santen), Ципромед (Cipromed, 0,3 % Ciprofloxacin, Promed Exports), Зимар (Zimar, 0,3 % Gatifloxacin, Allergan). При наличии в посевах роста определялась чувствительность флоры к антибиотикам.

Забор флоры проводился при помощи стерильных тампонов из нижнего конъюнктивального свода, избегая контакта с нижним веком и ресницами. В качестве питательной среды для посевов использовались кровяной агар и тиогликолевая среда. Исследуемый материал инкубировали при $t +37^{\circ}\text{C}$ в течение 48 ч. При наличии роста на кровяном агаре, либо помутнения тиогликолевой среды, материал дополнительно инкубировали 24 ч.

Интравитреальные инъекции выполнялись в условиях операционной по обычной схеме: местная анестезия, обработка конъюнктивальной полости антисептиком, интравитреальная инъекция. В качестве местной анестезии использовались капли Алкаин (Alcaine, 0,5 % Procaine, Alcon), а также субконъюнктивальные инъекции Лидокаина (Lidocaini hydrochloridi 2 %). Антисептическая обработка выполнялась 5 % раствором Бетадина, который закапывали непосредственно перед инъекцией. Время экспозиции раствора Бетадина — 2–3 минуты. Интравитреальная инъекция выполнялась в нижневисочном квадранте в 3,5 мм от лимба в случае афакии или артифакии и в 4 мм от лимба в факичном глазу. В качестве ингибитора ангиогенеза был использован ранибизумаб 0,5 mg (Lucentis 10 mg/ml; Novartis). После инъекции конъюнктивальная полость обрабатывалась 5 % раствором Бетадина и закладывалась мазь Флоксал (FloXal, 0,3 % Ofloxacin, Bausch & Lomb).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В пробе А рост был обнаружен у 8 пациентов (32 %), в пробе В — у 6 пациентов (24 %), в пробе С роста не было ни у одного пациента (рис. 1).

В пробе А из 8 случаев роста у 7 пациентов (87,5 %) были высеяны коагулаза-

отрицательные стафилококки (КОС) и 1 пациента (12,5 %) — *Streptococcus spp.* (рис. 2). Среди коагулаза-отрицательных стафилококков (КОС) *Staphylococcus epidermidis* был обнаружен в 100 % случаев.

В пробе В рост наблюдался у 6 пациентов, из них во всех случаях были обнаружены коагулаза-отрицательные стафилококки, а именно *Staphylococcus epidermidis* (рис. 3).

Кроме того, исследовалась чувствительность обнаруженных микроорганизмов к местным антибактериальным препаратам, наиболее часто применяемым в профилактических целях: Флоксал (FloXal, 0,3 % Ofloxacin, Bausch & Lomb), Офтаквикс (Ofitaquix, 0,5 % Levofloxacin, Santen), Ципромед (Cipromed, 0,3 % Ciprofloxacin, Promed Exports), Зимар (Zimar, 0,3 % Gatifloxacin, Allergan). В результате все выявленные микроорганизмы сохранили чувствительность к выше-названным средствам.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Данные о профилактическом назначении антибиотиков до и после инъекций неоднозначны. Результаты исследований демонстрируют отсутствие преимуществ предварительного назначения антибиотиков по сравнению с применением повидон-йода перед инъекцией [1, 2].

В ходе нашего исследования наиболее часто встречаемыми микроорганизмами конъюнктивальной флоры были коагулаза-отрицательные стафилококки (в пробе А — 87,5 %, в пробе В — 100 %). Схожие данные были получены в ряде аналогичных исследований [9,14]. Необходимо отметить, что именно коагулаза-отрицательные стафилококки в 70 % являются причиной после инъекционных эндофтальмитов [5]. Среди коагулаза-отрицательных стафилококков основным возбудителем эндофтальмита является *Staphylococcus epidermidis* (81,9 %) [12]. В нашем исследовании *Staphylococcus epidermidis* был обнаружен в 87,5 % случаев в пробе А и в 100 % случаев в пробе В. Полученные данные подтверждают, что конъюнк-

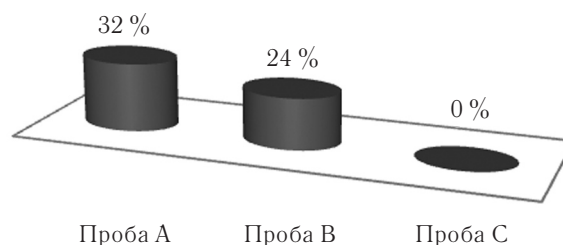


Рис. 1. Рост микрофлоры в различных пробах

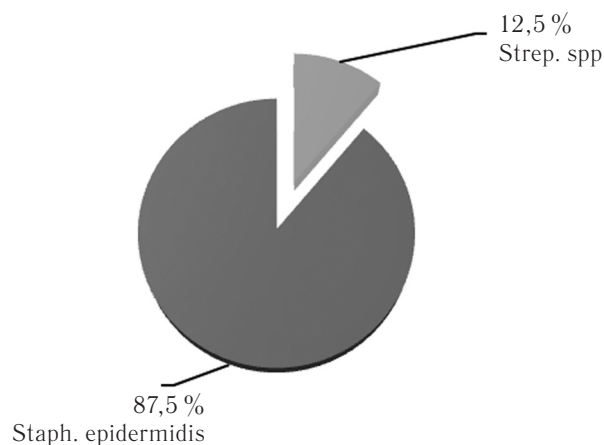


Рис. 2. Микроорганизмы, обнаруженные в пробе А

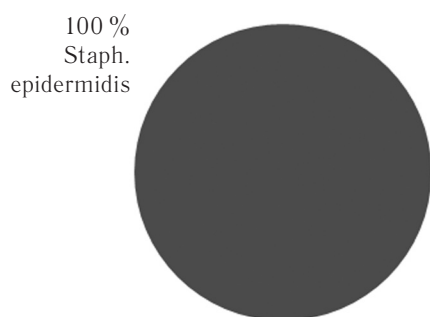


Рис. 3. Микроорганизмы, обнаруженные в пробе В

вальная флора является основным источником эндофтальмита.

Результаты исследования показывают, что разницы между посевами конъюнктивальной флоры до и после трёхдневной инстилляцией антибиотиков нет. Этот факт свидетельствует об отсутствии преимуществ профилактического назначения местных антибактериальных препаратов перед интравитреальной инъекцией с целью снижения риска развития эндофтальмита.

Отсутствие роста микроорганизмов после обработки конъюнктивальной полости 5%-м раствором повидона-йода доказывает его эффективность.

Отдельного внимания заслуживает исследование чувствительности конъюнктивальной флоры к наиболее часто применяемым местным антибактериальным средствам, так как постоянное их назначение приводит к увеличению риска развития бактериальной устойчивости [6]. Согласно данным нашего исследования, обнаруженные микроорганизмы в 100 % случаев сохранили чувствительность ко всем исследуемым антибиотикам. Однако это может быть связано с тем, что исследуемая группа пациентов не получала пре-

жде интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза.

В заключение надо сказать, что антисептика играет важную роль в подготовке глазной поверхности перед хирургическим вмешательством. Повидон-йод — недорогой, доступный, с широким спектром антимикробного действия препарат, который не приводит к развитию устойчивости микроорганизмов. Местные антибиотики не имеют доказанного преимущества перед изолированным применением повидон-йода, кроме того, способствуют развитию бактериальной устойчивости и повышают стоимость лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bhavsar A.R., Ip M.S., Glassman A.R.; DRCRnet Study Group, SCORE Study Group. The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144: 454–6.
2. Bhavsar A.R., Googe J.M.Jr., Stockdale C.R., Bressler N.M., Brucker A.J., Elman M.J., Glassman A.R. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network: Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Laser-Ranibizumab-Triamcinolone Clinical Trials. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127: 1581–3.
3. Bannerman T.L., Rhoden D.L., McAllister S.K., Miller J.M., Wilson L.A. The source of coagulase negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115: 357–61.
4. Cheung C.S., Wong A.W., Lui A., Kertes P.J., Devenyi R.G., Lam W.C. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology.* 2012; 119: 1609–14.
5. Han D.P., Wisniewski S.R., Wilson L.A., Barza M., Vine A.K., Doft B.H., Kelsey S.F. Spectrum and susceptibilities of microbiological isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol.* 1996; 122: 1–17.
6. Haas W., Pillar C.M., Torres M., Morris T.W., Sahn D.F. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152 (4): 567–74.
7. Isenberg S.J., Apt L., Yoshimori R., Khwarg S. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103 (9): 1340–2.
8. Jager R.D., Aiello L.P., Patel S.C., Cunningham E.T. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina.* 2004; 24: 676–98.
9. Kim S.J., Toma H.S., Midha N.K., Cherney E.F., Recchia F.M., Doherty T.J. Antibiotic resistance of conjunctiva

- and nasopharynx evaluation study: a prospective study of patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology*. 2010; 117: 2372–8.
10. Moss J. M., Stanislo S. R., Ta C. Antibiotic susceptibility patterns of ocular bacterial flora in patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* 2010; 117: 2141–5.
 11. Mason J. O. III, White M. F., Feist R. M. et al. Incidence of acute onset endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2008; 28: 564–570.
 12. Moshirfar M., Feiz V., Vitale A. T., Wegelin J. A., Basavanthappa S., Wolsey D. H. Endophthalmitis after uncomplicated cataract surgery with the use of fourth-generation fluoroquinolones: a retrospective observational case series. *Ophthalmology*. 2007 Apr; 114 (4): 686–91 Epub 2006.
 13. Speaker M. G., Menikoff J. A. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology*. 1991; 98: 1769–75.
 14. Ta C. N., He L., M. de Kaspar H. In vitro antibiotic susceptibility of pre-operative normal conjunctival bacteria. *Eye (Lond)*. 2009; 23: 559–60.

Сведения об авторах:

Агеева Елена Владимировна — врач-интерн, кафедра офтальмологии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: ageeva_elena@inbox.ru.

Гродненская Анна Евгеньевна — студентка. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: ira.ann@yandex.ru.

Попова Ксения Александровна — студентка. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: ksenia_001@mail.ru.

Ageeva Elena Vladimirovna — resident. Ophthalmology department. I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint Petersburg, Lev Tolstoy St., 6–8, build. 16. E-mail: ageeva_elena@inbox.ru.

Grodnenskaya Anna Evgen'yevna — student. I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint Petersburg, Lev Tolstoy St., 6–8, build. 16. E-mail: ira.ann@yandex.ru.

Popova Kseniya Aleksandrovna — student. I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint Petersburg, Lev Tolstoy St., 6–8, build. 16. E-mail: ksenia_001@mail.ru.