

УДК 617.713

Безопасность интравитреальных инъекций

И.Э. Иошин

ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами президента РФ

РЕФЕРАТ

Цель. Оценка метода ИВИ, техники ее выполнения, а также определение возможных факторов риска интраоперационных и послеоперационных осложнений во время проведения ИВИ и возможные пути их предупреждения.

Материал и методы. В статье представлен обзор результатов собственной клинической практики, а также анализ зарубежных и отечественных работ и клинических исследований, описывающих технологию ИВИ, и возможные побочные явления, которые могут сопровождать операционный и послеоперационный период.

Результаты. В ходе анализа собственной клинической практики, а также зарубежных и отечественных работ автором было показано, что технология выполнения манипуляции ИВИ достаточно проста, а побочные явления малочисленны. Операционные осложнения чаще

всего обусловлены случайным нарушением технологии. Постоперационные осложнения наиболее часто возникают при использовании препаратов для интравитреального введения off-label и/или нарушении асептических условий операции. Рациональная антибиотикотерапия лекарственными средствами при выполнении ИВИ предполагает умение врача адекватно оценивать необходимость применения таких препаратов.

Заключение. Из анализа приведенных источников следует, что для профилактики осложнений принципиальное значение при выполнении ИВИ имеет асептическая обработка операционного поля, а не применение антибиотиков.

Ключевые слова: интравитреальные инъекции (ИВИ), анти-VEGF-препараты, операционные и послеоперационные осложнения ИВИ, асептика, антисептика, антимикробные препараты, эндофтальмит, постинъекционная гипертензия. ■

Офтальмохирургия.- 2017.- № 3.- С. 71-79.

ABSTRACT

Safety of intravitreal injections

I.E. Ioshin

The Clinical Hospital of the Department of Affairs of President of the Russian Federation

Purpose. The aim of this study was to evaluate the method of intravitreal injections and its technique used for intravitreal injection procedure as well as possible intra- and post-injection complications and approaches used for their prevention.

Material and methods. The article reports own clinical practice experience and comprehensive review of Russian and foreign trials assessing intravitreal injection technique and possible intra- and post-injection complications.

Results. The intravitreal injection technique is simple to perform in clinical practice. Rate of injection associated complications is low and generally is related to accidental violations of the injection procedure

technique. Complications are mostly associated with the use of drugs not licensed for intravitreal injection and/or aseptic condition violation. Rational antibiotic use during intravitreal injection procedure implies adequate evaluation of topical antibiotic requirement.

Conclusions. An extensive literature search supposes that local asepsis, but not use of topical antibiotics is essential for prophylaxis of injection-associated complication.

Key words: intravitreal injection (IVI), anti-VEGF drugs, intra- and post-injection complications, asepsis, antiseptics, antibiotics, endophthalmitis, post-injection hypertension. ■

Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.- 2017.- No. 1.- P. 71-79.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Интравитреальные инъекции (ИВИ) могут по праву считаться самым быстрорастущим сегментом офтальмологических услуг, чья эффективность под-

тверждается многочисленными клиническими исследованиями и реальной практикой [1, 4]. Наиболее часто для интравитреального введения применяются анти-VEGF-препараты для лечения неоваскулярной (отечной) патологии макулярной обла-

сти на фоне ВМД, сахарного диабета, венозных окклюзий и др. Кроме этого интравитреальный метод используется для введения препаратов при лечении ретинитов, увеитов, витреомакулярных тракций. В качестве препаратов для интравитреаль-

ных инъекций используются триамцинолон (Kenalog; Bristol-Myers Squibb, New York, NY), пегапганиб (Macugen; Eyetech Inc, Palm Beach Gardens, FL), бевацизумаб (Avastin; Genetech Inc, South San Francisco, CA), ранибизумаб (0,5 мг / 0,05 мл и 0,3 мг / 0,05 мл, Lucentis; Genetech Inc), триамцинолон без консерванта (Triesence suspension; Alcon Labs, Fort Worth, TX), афлиберцепт (EYLEA; Regeneron Pharmaceuticals, Inc, Tarrytown, NY), окриплазмин (JETREA; ThromboGenics Inc, Iselin, NJ) и интравитреальный имплантат с дексаметазоном (Ozurdex; Allergan Inc, Irvine, CA) [5, 7].

Данные организации Medicare в США показали значительный рост ИВИ от 3000 в 1999 г. до 1 млн в 2008 г. Предполагается, что в текущем году их число достигнет 6 млн. Закономерно увеличивается и число лекарственных препаратов, применяемых интравитреально, растет число перспективных направлений, в частности создание комбинированных медикаментов и разработка препаратов длительного терапевтического действия.

Процедура интравитреальной инъекции

Техника ИВИ достаточно проста и легко воспроизводима. Процедура проводится в стерильных условиях с обработкой операционного поля антисептиком, чаще всего бетадином/повидон-йодом (Purdue Pharma). Под местной эпибульбарной анестезией, вне меридианов 3 и 9 часов, в 3-4 мм от лимба, формируя двухходовой канал по типу «тоннельного», вводится препарат с использованием иглы 30G, что способствует самогерметизации без потери стекловидного тела. Важным является соблюдение движения иглы по сложной траектории, при которой требуется сначала сместить конъюнктиву от склеры, далее сделать прокол склеры, меняя направление иглы при продвижении в оболочке от касательного до перпендикулярного, и в конце произве-

сти вкол через склеру в стекловидное тело строго по направлению к центру глазного яблока. Далее выход из витреальной полости рекомендовано проводить не отклоняясь от перпендикуляра к плоскости склеры. Изначально озвучивались рекомендации выполнять парацентез роговицы для профилактики постинъекционного гипертензионного синдрома, в настоящее время такая практика применяется редко.

Побочные эффекты ИВИ многочисленны и в большей степени обусловлены непосредственно хирургической манипуляцией: кровоизлияния под конъюнктиву, переходящие болевые ощущения, плавающие включения в стекловидном теле в течение первых суток, кратковременное повышение внутриглазного давления. К сожалению, описаны единичные более серьезные осложнения: отслойка сетчатки, повреждение хрусталика, эндофтальмит.

Операционные осложнения ИВИ

Интраоперационное повреждение инъекционной иглой хрусталика, а также введение препарата под сосудистую или сетчатую оболочки с их последующей отслойкой связано с отклонением от перпендикулярного направления вкола иглы в момент прокола склеры или выхода иглы из витреальной полости. По сути это типичное случайное манипуляционное осложнение не характеризует безопасность технологии интравитреальной инъекции в целом. В то же время драматичность этой крайне редкой ситуации требует тщательного разбора и оценки результатов ее ликвидации.

Erdogan G. et al. описывает самую большую в доступной литературе группу пациентов из 9 случаев повреждения капсулы хрусталика во время ИВИ. Показательно, что фактоэммульсификация ятрогенной катаракты проведено только в 7 случаях, когда произошло значительное и быстрое формирование помутнений. В двух случаях в связи с локальным повреждением капсулы в отсутствие прогрессирования помутнений пациенты находились под динамическим наблюдением [15].

Meyer C.H. et al. проанализирована практика 32318 ИВИ, выполнен-

ных в 5 академических центрах, при которых отмечено всего 3 случая повреждения хрусталика (0,006%), т.е. данные осложнения можно действительно считать чрезвычайно редкими. Подчеркивается, что все пациенты были дальнорезкими, соответственно причиной внедрения интравитреальной иглы в хрусталик могло быть несоответствие ее направления движения анатомическим особенностям глаза [20].

Можно рекомендовать следующую методику для профилактики подобного осложнения, а именно – обязательная предварительная разметка предполагаемого места инъекции в одном из квадрантов (наиболее удобны верхне- и нижне-наружные) в 3-4 мм от лимба, что соответствует плоской части цилиарного тела с учетом размеров передне-задней оси глаза. Значение передне-задней оси (L) может учитываться в предварительной разметке места будущего вкола, соответствующего проекции цилиарного тела (L менее 23 мм – 3 мм, L 23-25 мм – 3,5 мм, L более 25 мм – 4 мм). Очень важным является соблюдение движения иглы по сложной траектории, при которой требуется сначала сместить конъюнктиву от склеры, далее сделать прокол склеры, меняя направление иглы при продвижении в оболочке от касательного до перпендикулярного, и в конце произвести вкол через склеру в стекловидное тело строго по направлению к центру глазного яблока. Далее выход из витреальной полости рекомендовано проводить строго перпендикулярно к плоскости склеры. Если ранее допускалось использование иглы 27G, то в настоящих инструкциях рекомендуется использовать иглу 30G.

В собственной клинической практике прослежен единственный случай повреждения хрусталика во время ИВИ, приведший к быстрому развитию катаракты. При осмотре пациентки после очередной инъекции отмечен линейный разрыв задней капсулы хрусталика (рис. 1).

Механизм повреждения хрусталика при ИВИ обусловлен неправильной траекторией движения иглы во время процедуры. В данном клиническом случае имело место механическое повреждение зад-

Для корреспонденции:

Иошин Игорь Эдуардович,
докт. мед. наук, профессор,
зав. офтальмологическим отделением
E-mail: igor.ioshin@gmail.com

ней капсулы хрусталика иглой при ее извлечении из витреальной полости. Возможно, произошло незапланированное движение пациентки глазом или головой. Все это еще раз подчеркивает крайнюю осторожность при выполнении внутриглазных инъекций.

Вопрос о сроке проведения экстракции хрусталика при ятрогенной травме хрусталика зависит от наличия и выраженности явлений набухания хрусталика. В представленном случае наблюдение в течение месяца показало отсутствие набухания хрусталика (не отмечены гипертензия, воспалительная реакция, увеличение размеров хрусталика и измельчение передней камеры), что позволило в плановом порядке провести факоэмульсификацию с имплантацией ИОЛ через месяц после осложнения.

Особенности хирургической техники факоэмульсификации на фоне дефекта задней капсулы – исключение гидродиссекции и гидроделиниации, использование техники «чаши» при удалении ядра, низкие параметры мощности аспирации и ирригации как при эмульсификации ядра, так и аспирации остаточных задних кортикальных и субкапсулярных хрусталиковых масс (ирригация не более 60-70 см, вакуум на уровне до 100 мм рт.ст. и аспирация до 20). Возможен переход на аспирацию хрусталикового материала в среде вискоэластика (dry-technique). На необходимость снижения параметров гидродинамики факоэмульсификации как меры профилактики смещения фрагментов хрусталика в стекловидное тело указывают и другие авторы. Ведущим приемом профилактики увеличения капсулярного разрыва считается отказ от вращения и других активных манипуляций с ядром [15, 26]. В итоге, факоэмульсификация в представленном примере выполнена по неосложненному сценарию, осуществлена внутрикапсулярная фиксация ИОЛ, достигнута острота зрения 0,5 н/к, соответствующая таковой до формирования катаракты (рис. 2).

Послеоперационные осложнения ИВИ

Практическое значение имеют послеоперационные особенности (поверхностный и оптический дис-



Рис. 1. Состояние глаза перед факоэмульсификацией. Линейный разрыв задней капсулы. Задне-капсулярная катаракта. Острота зрения 0,1 н/к

Fig. 1. Eye condition before phacoemulsification. Linear rupture of the posterior capsule. Posterior capsular cataract. Visual acuity: 0.1 n/c

комфорт, субконъюнктивальные геморрагии, транзиторная гипертензия) и реже – послеоперационные осложнения, наиболее значимым из которых является эндофтальмит.

Постинъекционная гипертензия в основном замечена при использовании препаратов off-label, когда вводилось значительно большее количество по объему вещества, поэтому профилактически выполнялся роговичный парацентез. При ИВИ Ранимизумаба и Афлиберцепта вводится не более 0,05 мл вещества, риск стойкой гипертензии минимален. Наибольшее повышение ВГД отмечается сразу же после инъекции (в среднем от 7 до 10%), однако быстро (минуты) приходит в норму [28]. Механизм транзиторной гипертензии скорее всего рефлекторный, вместе с тем показано, что при наличии субконъюнктивального рефлюкса уровень гипертензии меньше [14]. Наблюдение в течение 2-х лет за пациентами с многократными ИВИ показало на незначительное (не более 2%) повышение ВГД, причем в большей степени это относилось к пациентам с венозными окклюзиями. Найдены различия в частоте транзиторной гипертензии при сокращении интервала между ИВИ, общем количестве инъекций, тем не менее наличие сопутствующей глаукомы при компенсированном ВГД на соответствующем режиме не является противопоказанием к анти-VEGF-терапии [14, 28].

Стойкая гипертензия регулярно (>1/10) отмечается только после введения в стекловидное тело сте-



Рис. 2. Состояние глаза после факоэмульсификации. Внутрикапсулярная артифакция. Острота зрения в первый день п/о 0,5 н/к

Fig. 2. Eye condition after phacoemulsification. Intra-capsular pseudophakia. Visual acuity the first day post-op.: 0.5 n/c

роидных препаратов, механизм которой связан с повышением сопротивления оттоку за счет изменений в микроструктуре трабекулярной сети (отложение различных субстанций, отек трабекулярной ткани в результате нарушения ионного обмена). Большинство офтальмологов отмечает успешную гипотензивную терапию вторичной гипертензии, необходимость антиглаукомного вмешательства возникает редко.

Образование катаракты характерно (<1/10 – >1/100) для интравитреального введения стероидов (имплантат дексаметазона), причем частота увеличивается при многократном применении (инструкция по применению препарата Озурдекс). Данное обстоятельство может учитываться в тактике лечения некоторой макулярной патологии при выборе препарата (стероидный или анти-VEGF) в пожилом возрасте, когда «натуральный» процесс катарактогенеза уже зафиксирован.

Все же наибольшее значение для клинической практики имеет постинъекционный эндофтальмит [11, 12, 16]. Частота послеинъекционного эндофтальмита определяется от 0,02 до 0,2% и зависит от применяемого препарата (в том числе и off-label) и используемых флаконов, а также устройств для введения. В качестве примера триамциолон, будучи стероидом, может подавлять местный иммунитет при интравитреальном введении, вводится в большом объеме (0,1 мл) и дополнительно требует большого диаметра инъекционной иглы для профилактики ее обструк-

ции. Поэтому частота эндофтальмита при введении триамцинолона наибольшая среди всех интравитреально применяемых препаратов. Опыт более 90 000 ИВИ показал, что частота развития эндофтальмита составила 0,029% после введения 0,5 мг ранибизумаба, 0,028% – после введения 0,3 мг ранибизумаба, 0,032% – после введения бевацизумаба, 0,027% – после введения афлиберцепта, 0,244% – после введения триамцинолона и 0,2% – после введения имплантата с дексаметазоном [19].

Факторы риска послеинъекционного эндофтальмита

В большинстве случаев возбудители послеоперационного эндофтальмита соответствуют микрофлоре конъюнктивы и век (Endophthalmitis Vitrectomy Study). Необходимо отметить, что способность к нейтрализации и элиминации инфекционных возбудителей витреальной полости существенно ниже, чем во влаге передней камеры.

Понятие «эндофтальмит» в зарубежной литературе, и в том числе в случаях после ИВИ, объединяет все степени клеточной и экссудативной реакции во влаге передней камеры и стекловидном теле. Принципиальное значение имеет одноразовое использование флакона с лекарством и соответственно одноразовое использование иглы, а также уменьшение диаметра иглы до 30G. Многоразовое использование флакона с анти-VEGF-препаратом может быть основной причиной эндофтальмита после инъекции. В первую очередь такая практика относится к препаратам off-label, учитывая коммерческий интерес при сомнительных попытках разделить избыточное количество на несколько порций. Для разрешенных для интравитреально введения препаратов было бы перспективным создание одноразового шприца-инжектора с «загруженной» однократной дозой препарата.

Наиболее эффективной мерой профилактики послеинъекционного эндофтальмита аналогично эндофтальмиту после самой распространенной офтальмохирургической операции – факэмульсификации – считается асептическая обработка операционного поля и кожи

век препаратом Повидон-йод. Именно повидон-йод является самым распространенным средством, используемым для санации периокулярной микрофлоры при ИВИ. Повидон-йод, или пирролидон-йод, представляет собой иодофор (содержит йод в комплексной форме, поэтому концентрация свободного йода низкая) и мощный антисептик, который обеспечивает быстрые и широкие спектральные бактерицидные свойства. По сравнению с аналогичными соединениями повидон-йод хорошо растворяется и менее токсичен. Повидон-йод представляет собой рыхлый комплекс элементарного йода с нейтральным амфипатическим органическим соединением поливинилпирролидон, который служит резервуаром длительно высвобождения йода. Дезинфицирующие свойства йода обусловлены его способностью замещать ковалентно связанные атомы водорода, а антимикробное действие повидон-йода почти полностью можно отнести на счет свободного молекулярного йода, который реагирует в электрофильных реакциях с ферментами дыхательной цепи, а также с аминокислотами из белка клеточной мембраны, расположенные в клеточной стенке. Следовательно, повидон-йод обладает неселективным механизмом действия, и к настоящему времени не было зафиксировано случаев резистентности. Исследования *in vitro* демонстрируют быстрое бактерицидное действие при контакте с обычной бактериальной флорой конъюнктивы со временем устранения от 30 до 180 секунд.

Не менее важно и то, что повидон-йод недорог, доступен и безопасен. Побочные реакции, как правило, ограничены раздражением или локализованной аллергической реакцией, и не сообщалось о случаях анафилаксии, связанных с ее офтальмологическим использованием. В то же время местная аллергическая реакция на йод в анамнезе оправдывает замену его на другое антисептическое средство – хлоргексидин [22].

Механизмы внутриглазной бактериальной контаминации

Условно все пути внутриглазной контаминации в офтальмохирургии можно разделить на интраопераци-

онный, когда через разрезы и проколы введенные устройства и инструменты могут занести с конъюнктивальной полости и век микрофлору. Второй путь возможен после операции, когда бактериальное проникновение происходит через неадаптированные разрезы. Оба пути характерны для наиболее распространенной операции – факэмульсификации, поэтому данная операция должна сопровождаться местным применением антибиотиков до полной адаптации операционных доступов, как правило 1 неделя. Для интравитреальной инъекции возможен только первый путь, т.е. непосредственное «точечное» попадание инфекционного агента вместе с иглой. Адаптация разреза происходит практически мгновенно, поэтому наибольшее значение для профилактики инфекционных осложнений при ИВИ имеет стерилизация конъюнктивальной полости.

Медикаментозное сопровождение ИВИ: антибиотики, антисептики или ничего?

Для отечественной офтальмологии традиционно частое и избыточное по продолжительности назначение антибиотиков [6]. Первичным же для профилактики инфекционных осложнений при интраокулярном вмешательстве должны считаться асептика и антисептика. Это связано с тем, что второй эшелон борьбы с инфекцией – антибиотик – недолговечен по своей эффективности в связи с резистентностью м/о, развивающейся почти по геометрической прогрессии по мере эволюции поколений антибиотиков. В следующих примерах представлены различные варианты антимикробной профилактики при ИВИ, включающей как инъекционные, так и капельные формы применения антибиотиков. Используются различные группы антибиотиков: от практически утративших свою эффективность аминогликозидов (гентамицин) до более современных фторхинолонов.

Операция: OS. Интравитреальное введение препарата «Луцентис».

OS – обработка операционного поля 10% раствором йодопирона. Поверхностная анестезия раство-

ром Алкаина. Блефаростат. Конъюнктивальная полость промыта раствором Бетадина в разведении 1:2-2,0 и физиологическим раствором 3,0. В меридиане 10.30 час в зоне проекции плоской части цилиарного тела в 3,5 мм кзади от лимба при помощи тонкой иглы в стекловидное тело введено 0,5 мг (0,05 мл) препарата Луцентис. Контроль офтальмотонуса – ВГД пальпаторно – верхняя граница нормы. Офтальмологический контроль: перфузия сосудов ДЗН и сетчатки нормальная. Светоощущение не нарушено. Под конъюнктиву введено: гентамицин 0,3, дексаметазон 0,5.

Монокулярная асептическая наклейка.

Рекомендовано:

1. Закапывать в оперированный глаз:

Макситрол 1 к. – 4 раза в день – 2 недели,

Наклоф (или Диклоф) 1 к. – 3 раза в день – 2 недели,

Цикломед 1 к. – 2 раза в день – 1 неделя.

2. Повторная консультация.

Операция: OS – Интравитреальное введение препарата Луцентис.

Обработка операционного поля 10% раствором йодопирона. Блефаростат. Эпibuльбарная капельная анестезия раствором Алкаина. Конъюнктивальная полость промыта раствором Бетадина в разведении физиологическим раствором 1:2. В меридиане 10:30 час в 3,5 мм от лимба в зоне проекции плоской части цилиарного тела при помощи тонкой иглы 30G в стекловидное тело введено 0,05 мл (0,5 мг) препарата Луцентис. ВГД пальпаторно – верхняя граница нормы. Офтальмоскопический контроль – перфузия ДЗН и сосудов сетчатки не нарушена. Светоощущение не нарушено. Под конъюнктиву глазного яблока введено: Амикацин 0,3, Дексаметазон 0,2. Заложено 0,05 мл Фуциталмика. Монокулярная асептическая заклепка.

Рекомендовано закапывать в оперированный глаз:

Тобрадекс 1 к. – 4 раза в день,

Диклоф 1 к. – 4 раза в день,

Цикломед 1 к. – 2 раза в день, начиная с 16 часов.

Операция: 26.03.2014 г. OD – интравитреальное введение Луцентиса.

При выписке:

Острота зрения ВГД:

OD=0,1 sph +3,75D=0,2-0,3 OD=18 мм рт.ст.

OS=0,04-0,05 sph +1,75D=0,5 OS=20 мм рт.ст.

Рекомендовано: 1. Наблюдение окулиста по месту жительства.

2. Контроль ВГД.

3. В правый глаз Флоксал по 2 капли 3 раза в день 2 недели.

Операция: 29.04.2014 г. OD – интравитреальное введение Луцентиса.

При выписке:

Острота зрения ВГД КЧСМ:

OD=0,1 sph+3,75D=0,2-0,3 OD=20 мм рт.ст. OD=36 Гц.

OS=0,04-0,05 sph+1,75D=0,5 OS=20 мм рт.ст. OS=36 Гц.

Помимо случайного выбора различных антибиотиков обращает на себя внимание избыточная длительность их назначения (до двух недель). Кроме этого, неочевидна необходимость дополнительного назначения стероидных противовоспалительных средств с учетом минимальной хирургической травмы и их проинфекционного эффекта.

Профилактика инфекционного компонента послеоперационного воспаления – важное направление современного медикаментозного сопровождения хирургии. Очевидно, что полностью устранить риск механической микробной контаминации во время инвазивных манипуляций невозможно. Так, рост условно патогенной флоры век и конъюнктивы обнаруживается у 100% пациентов перед вмешательством, а у почти половины эта же флора обнаружена в интраокулярных средах. Поэтому основа профилактики инфекционного воспаления – подготовка и устранение микрофлоры на глазной поверхности непосредственно перед и во время операции.

Принципиально значение асептики (проведение ИВИ в стерильных условиях с высокой кратностью обмена воздуха в операционной) и антисептики с использованием раствора повидон-йода для обработки кожи вокруг и непосредственно операционного поля – конъюнктивальной полости. Последний считается основным звеном профилактики инфекционных осложнений, даже более значимым, чем назначение антибактериальных

инстилляций [10]. Используют 5-10% повидон-йод для промывания конъюнктивального мешка и смазывания кожи вокруг глаза не менее чем за 3 минуты до начала операции. Согласно многим исследованиям, применение повидон-йода устраняет 90% микрофлоры на поверхности, что убедительно свидетельствует в его пользу в качестве основного доказанного предоперационного средства для снижения частоты развития послеоперационного эндофтальмита [8, 13].

Согласно современным требованиям асептики сформулированы инструкции препаратов, официально разрешенных к интравитреальному применению.

Способ введения препарата Афлиберцепт (калибр устройства для интравитреального введения 30G)

Интравитреальные инъекции должны проводиться в соответствии с медицинскими стандартами и действующими рекомендациями квалифицированным врачом, имеющим опыт проведения таких инъекций. В целом необходимо обеспечить адекватную анестезию и асептические условия, включая применение местных бактерицидных средств широкого спектра действия (например, наносить повидон-йод на кожу вокруг глаза, веко и поверхность глаза). Рекомендуется дезинфекция рук хирурга, применение стерильных перчаток и салфеток и стерильного расширителя век (или его эквивалента).

Способ введения препарата Ранимизумаб (калибр устройства для интравитреального введения 30G)

Инъекцию препарата в стекловидное тело следует проводить в асептических условиях, включающих обработку рук медицинских работников, использование стерильных перчаток, салфеток, векорасширителя (или его аналога) и при необходимости инструментов для парацентеза.

Перед введением препарата необходимо провести соответствующую дезинфекцию кожи век и области вокруг глаз, анестезию конъюн-

ктивы и терапию противомикробными препаратами широкого спектра. Противомикробные препараты следует закапывать в конъюнктивальный мешок 3 раза в сутки в течение 3-х дней до и после введения препарата.

Способ введения имплантата дексаметазона (калибр устройства для интравитреального введения 22G)

Проведение интравитреальной инъекции должно осуществляться в контролируемых асептических условиях с использованием стерильных перчаток, стерильной хирургической простыни, а также стерильного расширителя век. Перед инъекцией необходимо обеспечить адекватную степень анестезии, нанести на конъюнктиву местное антисептическое средство и местный противомикробный препарат широкого спектра действия.

Отдельно необходимо отметить имплантацию (не инъекцию) дексаметазона, которое проводится через иглу 22G и не может считаться разновидностью инъекции с быстрой адаптацией прокола. Поэтому для имплантации дексаметазона интравитреально оправданы инстилляционные антибиотики широкого спектра действия в течение нескольких дней.

Помимо интраоперационной асептики профилактика инфекционных осложнений в офтальмохирургии может продолжаться и после операции в виде различных схем инстилляций. Согласно принципам рациональной антибиотикотерапии, антибактериальная профилактика при оперативном вмешательстве должна быть короткой, насколько это возможно [6]. Периоперативное назначение антибактериальных средств (местные антибиотики) должно начинаться до вмешательства, продолжаться во время и после операции. Послеоперационная длительность при обычном течении, например при наиболее стандартной операции – фактоэмульсификации, не должна превышать неделю. Указанный срок связан с восстановлением герметичности основного разреза и парацентезов роговицы, которые служат основ-

ными путями бактериальной контаминации в послеоперационном периоде при данной операции.

Помимо отказа от местных антибиотиков с предпочтением местных антисептиков для интравитреальной инъекции оправдано сокращение сроков профилактики. Для интравитреальной инъекции недельный срок с учетом характера вмешательства, по собственному мнению, избыточен и должен быть не более 1-3-х дней. Как правило, за этот период могли бы реализоваться все риски бактериальной контаминации, так как они существенно снижаются на фоне адаптации правильно выполненных проколов склеры. И даже такие короткие сроки назначения антисептиков оправданы не столько как продолжение интраоперационной профилактики, а как мера дополнительных рисков после операции.

Рекомендации последних лет не поддерживают применение местных антибиотиков при ИВИ по нескольким причинам [22]:

- отсутствуют доказательства дополнительной профилактики инфекции при использовании антибиотиков;
- отсутствуют данные о снижении частоты инфекционных осложнений при использовании антибиотиков;
- есть доказательства роста резистентности м/о при повторном применении антибиотиков;
- назначение антибиотиков увеличивает расходы пациентов, медиков и системы здравоохранения в целом.

Теоретически местное применение антибиотиков до интравитреальной инъекции логично, так как это должно уменьшить риск внутриглазной контаминации. Однако практическое доказательство и преимущества антибиотиков перед антисептиками в их применении с асептической целью до, во время и после ИВИ отсутствуют [19, 27].

Устойчивость к антибиотикам особенно актуальна при многократных повторяющихся процедурах ИВИ при всех режимах и стратегии анти-VEGF-терапии (fixed, proactive, reactive). Таким образом, повторное применение местных

антибиотиков резко увеличивает потенциал колонизации поверхности глаза резистентными бактериями [18, 24]. В некоторых исследованиях при сравнении ИВИ с или без использования антибиотиков обнаружена тенденция в первом случае в сторону повышения уровня эндотелия [21, 27]. Кроме того, местные антибиотики плохо проникают в глаз из-за различных физиологических барьеров, поэтому они не достигают терапевтических уровней в стекловидном теле [25].

Существуют некоторые региональные различия в использовании местных антибиотиков во время ИВИ. В 2014-2016 гг. 84% врачей из Азиатско-Тихоокеанского региона заявили, что они используют антибиотики в сравнении с 50% европейскими и 11% американскими коллегами. Поводом для продолжения использования местных антибиотиков служат личные предпочтения, стереотипы коллегиальной среды и медико-юридические проблемы. В Японии использование местных антибиотиков во время инъекций анти-VEGF-препаратов внесено в инструкцию и считается стандартным.

Исследования, проведенные в 2009 г., показали, что >80% специалистов по сетчатке использовали антибиотики местного применения до и/или после инъекций IVT. Однако в более поздних исследованиях было высказано предположение о неуклонном сокращении использования антибиотиков. Опрос членов Американского общества специалистов по сетчатке в 2011 г. показал, что только 27 и 62% респондентов используют антибиотики перед инъекциями и после инъекции соответственно (рис. 3).

Поэтому изменения в привычках на практике могут быть достигнуты путем пересмотра инструкций и внесения поправок в руководящие принципы местного и мирового профессионального общества.

Возможное влияние на изменение ситуации может оказать исследование DRCR.net, посвященное оценке применения повидон-йода и отказа от применения антибиотиков во время интравитреальных инъекций пациентам с диабетическим макулярным отеком. В различных протоколах (24065 инъекций в

протоколах H, J, I, N, S, T, V) исследовалась частота послеинъекционного эндофтальмита при различных анти-VEGF и стероидных препаратах с и без использования местных антибиотиков. Отдельно исследовалась частота эндофтальмита без использования повидон-йода.

Бывшие до этого стандартные условия проведения инъекции были изменены:

- осталось применение местных анестетиков;
- осталось применение стерильных векорасширителей;
- осталось применение местно повидон-йода;
- отказ от антибиотиков до, в день и после инъекции;
- отказ от стерильной одежды, масок и перчаток.

Было проведено сравнение частоты эндофтальмита с использованием антибиотика (10444 инъекций) и без антибиотика (13608 инъекций). В итоге частота эндофтальмита – 3 (0,02%) без антибиотиков и 6 (0,06%) с антибиотиками ($p=0,19$). На двух глазах (в целом 13 ИВИ) без использования повидон-йода развился эндофтальмит.

Сделан вывод о требованиях к процедуре ИВИ, которая должна включать обязательное использование повидон-йода не менее чем за 30 сек до инъекции, а также местных анестетиков и стерильного векорасширителя. Отказ от повидон-йода является существенным фактором риска развития послеинъекционного эндофтальмита, напротив, отказ от местного применения антибиотиков не является существенным фактором риска.

Положительные результаты представлены при профилактическом использовании другого антисептика – водного раствора хлоргексидина (хлоргексидина глюконат 0,1% и хлоргексидина ацетат 0,05%).

Хлоргексидин – антисептический препарат, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Treronepma pallidum*, *Chlamydia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseriagonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, кроме микобактерий туберкулёза); простейших (*Trichomonas vaginalis*); вируса герпеса. Препарат стабилен и после обработки им кожи (рук, опе-



Рис. 3. Данные об изменении частоты использования местных антибиотиков при ИВИ (синяя линия – «нет», красная линия – «да», в % от общего числа)

Fig. 3. Data on changes in the application frequency of local antibiotics during IVI (the blue line – «no», the red line «yes», % of total number)

рационного поля и др.) сохраняет на ней в некотором количестве, продолжающем давать бактерицидный эффект. Препарат сохраняет активность в присутствии крови, гноя, хотя несколько сниженную.

Применяют для обработки операционного поля и рук хирурга, дезинфекции хирургического инструментария, а также при гнойно-септических процессах (промывание операционных ран, мочевого пузыря и др.) и для профилактики венерических болезней (сифилис, гонорея, трихомоноз). Субстанция хлоргексидина биглюконата выпускается в виде 20%-ого водного раствора. Готовое к применению лекарственное средство представляет собой менее концентрированный водный или водно-спиртовой раствор. Так, для обработки операционного поля разводят 20%-ный раствор 70%-ным этиловым спиртом в соотношении 1:40. Полуученным 0,5%-ным водно-спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата обрабатывают операционное поле 2 раза с интервалом 2 мин. Для быстрой стерилизации инструментов применяют тот же раствор в течение 5 мин. Для дезинфекции ран, ожогов исполь-

зуют 0,5%-ный водный раствор; для дезинфекции рук – 0,5%-ный спиртовой раствор или 1%-ный водный раствор.

При его профилактическом использовании при различных предпочтениях офтальмологов (стерильные перчатки, маски, векорасширитель) частота эндофтальмита в группе 40 535 ИВИ составила 0,0074% – 3 случая. Авторы подчеркивают перспективность именно водного раствора, так как растворы, содержащие спирт или другие детергенты, обладают токсичностью для эпителия роговицы [22].

В отечественной практике представлены сравнительные данные по профилактическому применению инстилляций антисептиков при ИВИ [2]. В исследовании по способу профилактики инфекционных осложнений 290 пациентов были разделены на 2 группы. В первую включены 154 пациента, которым назначался антибиотик моксифлоксацин. В день операции продолжали инстилляцию дважды до ИВИ, а затем 4 раза в день в течение 7 дней после. Вторую группу составили 136 пациентов, которым в день операции дважды до и сразу после инъекции, а затем 4 раза

в день в течение трех дней после назначали 0,01% раствор антисептика окоmistина (мирамистин).

Выбор мирамистина (окоmistина) определялся его высоким спектром антимикробной активности, который нейтрализует основных возбудителей инфекционных послеоперационных осложнений (грам«+» – золотистый и эпидермальный стафилококк, палочка ксероза, коринобактерия; грам«-» – пневмококки, кишечная палочка) и не уступает большинству антибиотиков – тобрамицину, офлоксацину, левофлоксацину и др. [2].

В основе действия антисептика мирамистина находится активное вещество – бензилдиметил, которое проявляет высокую избирательность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, хламидий, вируса простого герпеса и иммунодефицита человека, некоторых грибов, не оказывая влияния на оболочки клеток человека. Воздействуя на наружную оболочку микробной клетки, разрушая ее и приводя к гибели без включения в метаболизм ее жизнедеятельности, бензилдиметил потенциально уменьшает риск формирования резистентности, что при многократности ИВИ (по данным исследования Lumenis в среднем до 6 раз в год) имеет существенное значение.

Пациенты находились под офтальмологическим контролем в первый, седьмой день и через месяц после ИВИ. Профилактическая эффективность препаратов оценивалась по клиническому течению, а переносимость – по субъективным жалобам больных. Течение раннего послеоперационного периода у больных первой и второй группы проходило аналогично спокойно. При этом отсутствовала инъекция глазного яблока, влага передней камеры была прозрачная, в стекловидном теле клеточная реакция не наблюдалась. Комфортность применения антисептика была аналогичной антибиотика: не было отмечено различий в жалобах пациентов на болезненные ощущения, жжение, затуманивание зрения.

Таким образом, полученные данные показывают возможность эффективного профилактического применения короткого (3 дня) кур-

са применения окоmistина (мирамистина) в качестве медикаментозного сопровождения ИВИ при условии адекватной асептики и одноразового протокола инъекции. В продолжение инфекционной безопасности ИВИ крайне актуально внедрение одноразового шприца-инжектора с анти-VEGF-препаратами, что позволит в дальнейшем свести к минимуму риск инфекционных осложнений.

Тем не менее, анкетирование врачей, выполняющих ИВИ в Европе, показало, что половина из них продолжает использовать различные антибиотики для дополнительной профилактики эндофтальмита без доказательства их эффективности [17].

Организация интравитреальных инъекций

Внедрение интравитреальных инъекций в массовую практику и выход на лидирующие позиции как способа доставки лекарственного вещества к локальному патологическому процессу произошли за несколько лет. Показательно, что в настоящее время нарастающей проблемой становится не сама ИВИ, а организация процесса достаточно количества ИВИ согласно различным протоколам лечения.

Анализ факторов, связанных с эффективностью анти-VEGF-терапии, показал, что задержка в лечении или оценке результатов лечения признана основной причиной неудовлетворительной терапии. На практике идеальный режим ведения пациентов, получающих анти-VEGF ИВИ-инъекции, заключается в том, чтобы проводить обследование и выполнять инъекции таким пациентам на регулярной, идеально ежемесячной «одноэтапной» основе, при которой инъекция в стекловидное тело вводится в тот же день после принятия решения о лечении. Дефицит врачебного времени для медицинского сервиса «за один день» определил попытки передать практику выполнения ИВИ среднему медперсоналу [23]. Положительный опыт такой организации процесса (врач принимает решение о продолжении курса ИВИ по результатам обследования, медсестра выполняет процедуру ИВИ) был получен в нескольких исследовани-

ях. Результаты анти-VEGF-терапии, число осложнений во время и после манипуляций, выполненных врачами-офтальмологами и подготовленными, прошедшими тренинг-курсы, медсестрами были идентичными [9]. В этом смысле любопытно проследить динамику отношения к процедуре ИВИ по мере накопления опыта и увеличения числа инъекций в геометрической прогрессии. Изначально в некоторых отечественных руководствах до настоящего времени возможность ИВИ ограничивалась опытными витреоретинальными хирургами. В последние годы ИВИ чаще выполняются офтальмологами без сертификата витреоретинального хирурга. Следующим этапом при достижении консенсуса может быть решение о возможности проведения ИВИ сертифицированным средним медперсоналом.

Помещение для проведения манипуляции ИВИ должно соответствовать требованиям поддержания стерильности до, во время инъекции и возможности антисептической обработки после. Это может быть офтальмологический операционный зал и подготовленный для манипуляции офтальмологический процедурный кабинет (материал внутренних поверхностей, бактерицидные лампы, оборудование и инструменты и др.).

Обращение с флаконом, шприцем и иглой может осуществляться последовательно таким образом, чтобы избежать их загрязнения рукой или кончиками пальцев, что дает повод для обсуждения необходимости стерильных перчаток с учетом их неудобства и дополнительных затрат. По собственному мнению, отказ от стерильных перчаток – слишком радикальная мера, так как не устраняется фактор случайного (незаметного) контакта с аксессуарами для интравитреальной инъекции.

Необходимость операционного микроскопа также обсуждается, так как существует методика ИВИ, при которой персонал располагается на уровне плеч пациента со стороны предполагаемой инъекции, фиксирует нижнее веко при взгляде пациента вверх и внутрь и проводит прокол склеры в нижне-наружном квадранте. При такой методике и адек-

ватном поведении пациента блефаростат также может не использоваться, тем более что содержимое мейбомиевых желез, которое активно выделяется при компрессии век, содержит условно патогенную флору. Опрос членов Американского общества ретинологов в 2014 г. показал, что только 13% используют векорасширитель стандартно во всех случаях, большая часть (65%) пользуются векорасширителем в случаях невыполнения пациентом рекомендаций врача. Отказ связан с желанием ограничить экспрессию секретов, содержащих бактерии из мейбомиевых желез, которые, в свою очередь, могут увеличить загрязнение глазной поверхности.

Предлагается также использование субконъюнктивальной анестезии лидокаином, который обладает некоторым бактерицидным эффектом в отношении ряда бактерий (*S. epidermidis*, *S. aureus* и *S. viridans*). Кроме того, наличие постинъекционной подушки с анестетиком может способствовать механическому очищению иглы во время инъекции в стекловидное тело. Вместе с тем, выполнение двух инъекций (подконъюнктивальной и интравитреальной) существенно обременит всю процедуру ИВИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мировая офтальмологическая практика свидетельствует о высокой эффективности интравитреального способа введения препаратов для лечения патологии сетчатки. Наибольшее число интравитреальных инъекций приходится на ангиогенную терапию. Побочные эффекты в виде интра- и послеоперационных осложнений минимальны. Наиболее значимым считается послеоперационный эндофтальмит, обусловленный контаминацией микрофлоры с поверхности внутри глаза.

Частота его крайне мала (0,0074-0,02%). Проведенные многочисленные исследования показывают, что основным способом профилактики постинъекционного эндофтальмита может считаться антисептическая обработка конъюнктивы и век глаза повидон-йодом, что должно стать обязательным для рутинной практики. Местное применение антибиотиков признано большинством офтальмологов неэффективным. Дополнительные меры безопасности и условия проведения инъекции (операционные маски, халаты, векорасширители и др.) обсуждаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Э.В., Сосновский С.В. Ангиогенная терапия в офтальмологии. – СПб.: ВМЕДА им. С.М. Кирова, 2013. – 292 с.
2. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Тагиева Р.Р., Дубровская С.А. Интравитреальные инъекции: антибиотиками или антисептиками // Российский офтальмологический журнал. – 2016. – № 4 (2). – С. 11-15.
3. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Оздербаева А.А. Эффективность применения ингибитора ангиогенеза ранимизумаба (лусцентиса) в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации // Российский офтальмологический журнал. – 2011. – № 4 (2). – С. 21-27.
4. Гейсек Л., Степанов А.К., Бэншова Ж. и др. Инфекционные осложнения при интравитреальном введении ингибиторов VEGF при лечении влажной формы возрастной макулярной дегенерации // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – № 6 (3). – С. 20-24.
5. Медицинский справочник лекарств. Озурдекс, имплантат для интравитреального введения: инструкция, применение, описание препарата. Электронный ресурс. URL: <http://www.ros-med.info/reestrals/info.php?id=25813&action=info>.
6. Строчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии 2000-2007 НИИИХ СГМА.
7. American Society of Retina Specialists. ASRS Global Trends in Retina. Available at: https://www.asrs.org/content/documents/2014_global_trends_comprehensivepostmtg.pdf. Accessed June 2016.
8. Apt L., Isenberg S., Yoshimori R. et al. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III: effect of povidone-iodine on the conjunctiva // Arch. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 102. – P. 728-729.
9. Austeng D., Morken T.S., Bolme S. et al. Nurse-administered intravitreal injections of anti-VEGF: study protocol for noninferiority randomized controlled trial of safety, cost and patient satisfaction // BMC Ophthalmol. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 169.
10. Barry P., Gardner S., Cordoves L. Руководство ESCRS по профилактике и лечению эндофтальмита после операции по удалению катаракты: данные, дилеммы и выводы 2013 / П. Барри, Кордовес Л., Гарднер С.; Пер. с англ. Б.Э. Малиюгина. Опубликовано Европейским обществом катарактальных и рефракционных хирургов. – Ирландия, 2013.
11. Bhavsar A.R., Googe J.M.Jr., Stockdale C.R. et al. 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. – Vol. 127, № 12. – P. 1581-1583.

12. Bhavsar A.R., Stockdale C.R., Ferris E.L. III et al. Update on Risk of Endophthalmitis After Intravitreal Drug Injections and Potential Impact of Elimination of Topical Antibiotics // Arch. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 130, № 6. – P. 809-810.

13. Carrim Z.I., Mackie G., Gallacher G., Wykes W.N. The efficacy of 5% povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery // Eur. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 560-564.

14. Good T.J., Kimura A.E., Mandava N. et al. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents // Br. J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 95. – P. 1111-1114.

15. Erdogan G., Gunay B.O., Unlu C. et al. Management of iatrogenic crystalline lens injury occurred during intravitreal injection // Internat. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 527-530.

16. ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis Version 2 August 2007 Editors Peter Barry, Wolfgang Behrens-Baumann, Uwe Pleyer & David Seal.

17. Grzybowski A. Different practice pattern in endophthalmitis prophylaxis in different parts of the world 13-th ISOPT Clinical. – Rome, 2016.

18. Yin V.T., Weisbrod D.J., Eng K.T. et al. Antibiotic resistance of ocular surface ora with repeated use of a topical antibiotic after intravitreal injection // JAMA Ophthalmol. – 2013. – Vol. 131, № 4. – P. 456-461.

19. Li A.L., Wykoff C.C., Wang R. et al. Endophthalmitis after intravitreal injection: Role of prophylactic topical ophthalmic antibiotics // Retina. – 2016. – Vol. 36, № 7. – P. 1349-1356.

20. Meyer C.H., Rodrigues E.B., Michels S. et al. Incidence of damage to the crystalline lens during intravitreal injections // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2010. – Vol. 26. – P. 491-495.

21. Merani R., Hunyor A.P. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection: A comprehensive review // Int. J. Retina Vitreous. – 2015. – Vol. 1. – P. 9.

22. Merani R., McPherson Z.E., Luckie A.P. et al. Aqueous Chlorhexidine for Intravitreal Injection Antisepsis: A Case Series and Review of the Literature // Ophthalmol. – 2016. – Vol. 123. – P. 2588-2594.

23. Michelotti M., Abugreen S., Kelly S.P. et al. Transformational change: nurses substituting for ophthalmologists for intravitreal injections – a quality-improvement report // Clin. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 8. – P. 755-761.

24. Milder E., Vander J., Shah C. et al. Changes in antibiotic resistance patterns of conjunctival ora due to repeated use of topical antibiotics after intravitreal injection // Ophthalmol. – 2012. – Vol. 119, № 7. – P. 1420-1424.

25. Radhika M., Mithal K., Bawdekar A. et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis // J. Ophthalmic Inflamm. Infect. – 2014. – Vol. 4. – P. 22.

26. Saeed M., Prasad S. Management of cataract caused by inadvertent capsule penetration during intravitreal injection of ranibizumab // JCRS. – 2009. – Vol. 35, № 11. – P. 1857-1859.

27. Storey P., Dollin M., Pitcher J. et al. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection // Ophthalmol. – 2014. – Vol. 121, № 1. – P. 283-289.

28. Tseng J., Vance S.K., Della Torre K.E. et al. Sustained increased intraocular pressure after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration // J. Glaucoma. – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 241-247.

Поступила 29.06.2017