

Руководство ESCRS по
профилактике
и лечению эндофтальмита
после операции по удалению
катаракты:

данные, дилеммы и выводы
2013 г.

Питер Барри (Peter Barry)

Луис Кордовес (Luis Cordovés)

Сюзанна Гарднер (Susanne Gardner)



Руководство ESCRS по профилактике и лечению эндофтальмита после операции по удалению катаракты: данные, дилеммы и выводы

Питер Барри (Peter Barry), член Королевского хирургического колледжа, член Королевского офтальмологического колледжа, член Королевского хирургического колледжа Ирландии, консультирующий хирург-офтальмолог, больница заболеваний глаза и уха им. Королевы Виктории и университетская больница им. Св. Винсента, Дублин, Ирландия

Луис Кордовес (Luis Cordovés), врач, отделение заболеваний сетчатки и стекловидного тела, офтальмологическая служба, Университетская клиника Канарских островов, Испания

Сюзанна Гарднер (Susanne Gardner), доктор фармакологии, специалист по офтальмологической фармакологии и фармакокинетике, Атланта, Джорджия, США

Этот перевод был отредактирован
Малюгин Б.Э.
доктор медицинских наук, профессор
Зам. генерального директора по научной работе
ФГБУ МНТК “Микрохирургия глаза” имени акад. С.Н. Фёдорова

Данное руководство посвящено Перу Монтану и коллегам, работающим в офтальмологической больнице Св. Эрика, Стокгольм, Швеция.

Эти люди являются невоспетыми героями внутрикамерной антибактериальной профилактики эндофтальмита после операции по удалению катаракты.

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ	1
2.	ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНДОФТАЛЬМИТА	1
3.	ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА	2
4.	МИКРОБНЫЙ СПЕКТР ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА	2
	Частые источники инфекции при послеоперационном эндофтальмите	2
	Виды микроорганизмов, часто выделяемые при послеоперационном эндофтальмите	3
	Микробный спектр эндофтальмита в рамках исследования ESCRS	3
	Микробный спектр эндофтальмита: последние сообщения	4
	Метициллин-резистентные <i>S. aureus</i> (MRSA) и <i>S. epidermidis</i> (MRSE)	4
	и растущая резистентность к часто применяемым антибиотикам для местного применения	5
5.	ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ЭНДОФТАЛЬМИТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО УДАЛЕНИЮ КАТАРАКТЫ	7
	Исторические данные о частоте развития эндофтальмита	8
	Уменьшение частоты развития эндофтальмита после начала применения внутрикамерной антибактериальной профилактики	8
6.	ИССЛЕДОВАНИЕ ВИТРЕКТОМИИ ПРИ ЭНДОФТАЛЬМИТЕ (ENDOPHTHALMITIS VITRECTOMY STUDY — EVS)	10
7.	ИССЛЕДОВАНИЕ ESCRS, ПОСВЯЩЕННОЕ ПРОФИЛАКТИКЕ ЭНДОФТАЛЬМИТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО УДАЛЕНИЮ КАТАРАКТЫ	10
8.	ВНУТРИКАМЕРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЦЕФУРОКСИМА В КАЧЕСТВЕ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА	13
9.	ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА, ВЫЯВЛЕННЫЕ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ ESCRS	15
10.	АНТИСЕПТИКА В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	16
11.	ОПЕРАЦИОННАЯ	17
12.	ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА	18
	Диагностика	18
	Бактериологическое исследование	19
	ПЦР	20
	TASS-синдром в сравнении с инфекционным эндофтальмитом	20
	Лечение острого послеоперационного эндофтальмита	21
	Хронический эндофтальмит	24
13.	ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫЕ АНТИБИОТИКИ	26
14.	ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ	27
15.	ДИЛЕММЫ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА	28
	Аллергия на цефуроксим	28
	Выбор послеоперационной схемы лечения каплями	29
	Выбор внутрикамерных инъекций, субконъюнктивальных инъекций или местных капель	30
	ПРИЛОЖЕНИЕ I ПРИГОТОВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ	31
	ПРИЛОЖЕНИЕ II ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА (ФК/ФД): базовая информация для понимания действия антибиотика в глазу	33
	ЛИТЕРАТУРА	39

1 ВВЕДЕНИЕ

Эндофтальмит представляет собой серьезное осложнение операции по удалению катаракты, которого стремятся избежать все хирурги-офтальмологи и пациенты. Снижение зрения и ущерб, возникающие в большей части случаев послеоперационного эндофтальмита, могут носить тяжелый и необратимый характер. Лица, более всего нуждающиеся в операции, в частности лица пожилого возраста, зачастую имеют наибольший риск. Сегодня практически каждый хирург придерживается стандартов лечения, включающих в себя соблюдение правил антисептики и применение антибиотиков, не имея точного представления о том, когда или зачем принимать эффективные профилактические меры.

Несмотря на то, что операция по удалению катаракты относится к наиболее часто выполняемым хирургическим процедурам по всему миру, было практически невозможно собрать данные для определения наиболее эффективных профилактических мер, учитывая большое количество пациентов, необходимое для проведения клинических исследований. Тем не менее, профилактика и лечение послеоперационного эндофтальмита представляет собой постоянную задачу, стоящую перед каждым хирургом-офтальмологом.

Применение непосредственной внутрикамерной инъекции цефуроксима по окончании операции по удалению катаракты с целью снижения частоты развития эндофтальмита впервые было внедрено в клиническую практику группой хирургов из Швеции, которым и посвящается данное руководство. Клиническая польза данного вмешательства кажется очевидной. Для научной проверки данной гипотезы Европейское общество катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS) провело крупное рандомизированное клиническое исследование с целью

оценить применение внутрикамерной инъекции проспективным, рандомизированным методом в 9 странах Европы. Его результаты, опубликованные в 2007 г., однозначно продемонстрировали клиническую пользу, которая выражалась в пятикратном снижении частоты послеоперационного эндофтальмита у пациентов, получивших внутрикамерную инъекцию 1 мг цефуроксима по окончании операции по удалению катаракты¹.

В свете данных результатов все большее количество больниц внедряет данный метод профилактики, при этом иногда сообщается о даже более поразительных эффектах, чем те, которые наблюдались в рамках самого исследования ESCRS. Одновременно с этим проводится изучение научных принципов, лежащих в основе удаления микроорганизмов из нетипичных отделов глаза. В данном издании руководства ESCRS по профилактике и лечению эндофтальмита после операции по удалению катаракты изложены эти результаты и соответствующие научные принципы, подкрепленные доказательной базой.

В Разделах 1—15 приводится обзор этиологии, микробиологии и недавних сообщений об исследованиях, а также представлены руководства по профилактике, диагностике и лечению послеоперационного эндофтальмита. В Приложении I приводятся инструкции по приготовлению препаратов для интравитреальных инъекций, а в Приложении II — обзор фармакокинетики/фармакодинамики и научных принципов, помогающих нам понять, каким образом можно добиться удаления бактерий из нетипичных отделов глаза. Данные фундаментальные принципы помогают обосновать применение внутрикамерных инъекций и проводить поиск литературы, посвященной данной важнейшей теме.

2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНДОФТАЛЬМИТА

Послеоперационный эндофтальмит представляет собой воспалительное заболевание глаза, предполагаемой причиной которого является инфекционный процесс, вызванный бактериями, грибами или, в редких случаях, паразитами, проникшими в глаз в периоперационном периоде. Другие формы эндофтальмита могут происходить из эндогенных источников, когда септицемия распространяется на внутренние отделы глаза, или быть следствием проникающего ранения глаза предметами или органическим материалом, однако данные состояния имеют клиническую картину и руководства по лечению, которые значительно отличаются от таковых при эндофтальмите после операции по удалению катаракты. Эндофтальмит после

фистулизирующих операций с целью лечения глаукомы также включает в себя целый спектр бактерий и руководств по лечению, которые отличаются от таковых при эндофтальмите после операции по удалению катаракты.

Экзогенный эндофтальмит может иметь острую, вирулентную форму, или протекать в виде хронического, позднего эндофтальмита. В данном руководстве мы фокусируемся на профилактике и лечении экзогенной формы эндофтальмита, который возникает после операции по удалению катаракты, когда источником бактериальной инфекции является контаминация раны и внутренних отделов глаза в периоперационном периоде.

3 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА

Степень тяжести и клиническое течение послеоперационного эндофтальмита зависят от вирулентности и культуры инфицирующих бактерий, а также от времени, требуемого для постановки диагноза, и иммунного статуса пациента.

Инфекционный процесс включает в себя начальную фазу инкубации, которая может не иметь клинических проявлений и длится не менее 16—18 часов; во время этой фазы наблюдается пролиферация бактерий до критического уровня и проникновение их через гематофтальмический барьер. После этого происходит экссудация фибрина и клеточная инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами. Длительность фазы инкубации зависит от времени генерации возбудителя инфекции (например, до 10 минут для *S. aureus* и *Ps. aeruginosa*; более 5 часов для видов *Propionibacterium*), а также от прочих факторов, таких как продуцирование бактериальных токсинов. Для часто встречающихся микроорганизмов, таких как *S. epidermidis* (КНС), до того момента,

когда инфильтрация достигнет своего пика, может пройти 3 суток. Далее процесс развития инфекции включает в себя фазу ускорения и, наконец, фазу деструкции.

Фаза ускорения сопровождается первичную инфекцию заднего сегмента и приводит к развитию воспаления передней камеры и иммунной реакции с участием макрофагов и лимфоцитов, инфильтрирующих стекловидную полость в сроки до 7 дней. Через 3 суток после развития внутриглазной инфекции можно выявить специфические антитела к возбудителю. Они помогают элиминировать микроорганизмы путем опсонизации и фагоцитоза в сроки до 10 дней. Следовательно, лабораторные анализы могут давать негативные результаты, в то время как в глазу имеется тяжелое воспаление. Медиаторы воспаления, особенно цитокины, еще более задействуют лейкоциты, что может добавлять к деструктивным эффектам развитие повреждения сетчатки и витреоретинальную пролиферацию.

4 МИКРОБНЫЙ СПЕКТР ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА

Источником инфицирующих микроорганизмов при послеоперационном эндофтальмите являются, среди прочих, факторы окружающей среды, климатические, хирургические факторы и факторы, связанные с пациентом. В данном руководстве мы фокусируемся на профилактике эндофтальмита после операции по удалению катаракты и микроорганизмах, наиболее часто вызывающих эти внутриглазные инфекции.

ЧАСТЫЕ ИСТОЧНИКИ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ЭНДОФТАЛЬМИТЕ

Причинами инфицирования микроорганизмами глаза во время операции по удалению катаракты, являются:

- Собственная микрофлора поверхности глаза пациента [Speaker 1991, Bannerman 1997]. Большую часть контаминаций во время и даже после операции можно связать с собственной флорой поверхности глаза пациента. Самостоятельное применение местных антибиотиков в каплях в раннем послеоперационном периоде и индивидуальные привычки пациента также играют роль во время данного критического периода заживления раны.
- Инфекция, источником которой является контаминированный хирургический инструментарий, системы для внутривенных инфузий или среда операционной, когда периодические кластеры инфекции могут рассматриваться как локальные эпидемии [Pathengay 2012]. В данном руководстве кратко описываются меры, необходимые для обеспечения стерильности хирургического костюма, потока воздуха и инструментария, но они слишком обширны для проведения их всестороннего обзора, и читателю следует обратиться к соответствующим руководствам и практическим стандартам.

- Хирургические осложнения. Хирургические осложнения представляют собой известный фактор риска развития эндофтальмита, при этом частота развития эндофтальмита выше при наличии таких осложнений. Несмотря на то, что внутренние отделы глаза в некоторой степени защищены гематофтальмическим барьером, дающим «иммунные привилегии», при его нарушении (например, внутриоперационным капсулярным дефектом с потерей стекловидного тела) риск развития эндофтальмита может повышаться в 10 и более раз.
- Плохое или замедленное заживление раны. Замедленное заживление раны повышает риск развития инфекции. В послеоперационном периоде может возникать затекание слезы с поверхности глаза, что обеспечивает доступ поверхностной флоры к внутренним отделам глаза.
- Пациенты, имеющие до операции блефарит и воспаление или инфекцию век. Стоит отметить, что у пациентов с атопией и розацеа имеется изменение бактериальной флоры конъюнктивы и век в сторону преобладания *Staphylococcus aureus*. У пациентов с розацеа также отмечается усиление системного клеточного иммунитета в отношении *S. aureus*, что может способствовать развитию наблюдаемого блефарита и кератита [Miño de Kaspar 2003, Seal 1995]. Такие пациенты должны проходить лечение блефарита до проведения операции по удалению катаракты с использованием соответствующей антибиотикотерапии.

ВИДЫ МИКРООРГАНИЗМОВ, ЧАСТО ВЫДЕЛЯЕМЫЕ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ЭНДОФТАЛЬМИТЕ

Большая часть бактерий, вызывающих эндофтальмит после операции по удалению катаракты в странах Запада, представляет собой грамположительные микроорганизмы, имеющие разную частоту при описываемых случаях. При инфекции, вызываемой вирулентными штаммами стрептококков, выделяющих экзотоксины, и грамотрицательными микроорганизмами, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, возможны особенно неблагоприятные исходы для зрения; при этом следует отметить, что последние возбудители встречаются в странах Запада реже.

Степень тяжести внутриглазной инфекции зависит от объема культуры и вирулентности бактерий, иммунных реакций организма-хозяина, мероприятий, проведенных в периоперационном периоде, и времени до клинического проявления инфекции. Поскольку ни один из этих факторов нельзя точно количественно измерить или идентифицировать до проведения операции по удалению катаракты,

профилактические меры должны основываться на данных, подкрепленных доказательной базой, чтобы обеспечить логические подходы к удалению бактерий и профилактике инфекции.

В Таблицах 1 и 2 представлены бактерии, наиболее часто идентифицируемые при эндофтальмите после операции по удалению катаракты во многих странах Запада. К ним могут относиться такие грамположительные микроорганизмы как КНС (*S. epidermidis*), *S. aureus* (MRSA метициллин резистентный золотистый стафилококк), β -гемолитические стрептококки, *E. faecalis*; среди грамотрицательных микроорганизмов могут встречаться такие грамотрицательные палочки, как *Haemophilus influenzae* и *Ps. aeruginosa*. В случаях хронического эндофтальмита микробный спектр отличается, при этом наиболее часто выделяют *P. acnes*, Diphtheroids, КНС (*S. epidermidis*) и грибы (Таблица 2). (Большинство грибковых экзогенных послеоперационных эндофтальмитов вызывается нитевидными грибами, в частности видами *Aspergillus*). Этиология послеоперационного эндофтальмита может отличаться в зависимости от части света, как указано в Таблице 6.

Таблица 1. Микроорганизмы, часто встречающиеся при послеоперационном эндофтальмите

Распространенность (%)*	Виды бактерий
33—77%	КНС (коагулазонегативные стафилококки)
10—21%	<i>Staphylococcus aureus</i>
9—19%	BHS (β -гемолитические стрептококки), <i>S. pneumoniae</i> , δ -гемолитические стрептококки, включая <i>S. mitis</i> и <i>S. salivarius</i>
6—22%	Грамотрицательные бактерии, включая <i>Ps. aeruginosa</i>
До 8%	Грибы (виды <i>Candida</i> , виды <i>Aspergillus</i> , виды <i>Fusarium</i>)

* Часто указываемая распространенность может отличаться в зависимости от географического региона

Таблица 2. Микроорганизмы, часто встречающиеся при хроническом или позднем (мешковидном) послеоперационном эндофтальмите

<i>Propionibacterium acnes</i>
Виды <i>Corynebacterium</i>
<i>S. epidermidis</i>
грибы

МИКРОБНЫЙ СПЕКТР ЭНДОФТАЛЬМИТА В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ ESCRS

В Таблице 3 представлены микроорганизмы, идентифицированные в четырех группах исследования ESCRS. Согласно большинству сообщений преобладали грамположительные микроорганизмы, в том числе виды коагулазонегативных стафилококков (КНС), стрептококки и также прочие стафилококки. В частности, в Группе А, в которой не применялась внутрикамерная инъекция цефуроксима (данная группа получала только стандартную предоперационную

обработку повидон-йодом и послеоперационное лечение левофлоксацином в каплях, начиная с первого дня после операции), наблюдалась относительно высокая частота встречаемости видов *Streptococcus*. Данные штаммы зачастую вирулентны, продуцируют экзотоксины и связаны с неблагоприятным исходом для зрения. Они представляют собой важную группу патогенов, которую следует учитывать при выборе схемы профилактического применения антибиотиков. (В случаях развития эндофтальмита в рамках исследования ESCRS грамотрицательных микроорганизмов идентифицировано не было).

Таблица 3. Бактериальные изоляты, выделенные в группах исследования ESCRS¹

<p>Группа А Плацебо в каплях х 5* Без внутрикамерной инъекции</p> <p>2 <i>Streptococcus pneumoniae</i> 1 <i>Streptococcus salivarius</i> 1 <i>Streptococcus suis</i> 1 <i>Streptococcus mitis</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1 <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Propionibacterium acnes</i> 3 <i>Staphylococcus epidermidis</i>[†] 1 <i>Propionibacterium acnes</i> [†]Один взят для ПФ анализа</p>	<p>Группа В Плацебо в каплях х 5* Внутрикамерная инъекция цефуроксима</p> <p>2 <i>Staphylococcus epidermidis</i></p>
<p>Группа С Левифлоксацин в каплях 0,5% х 5* Без внутрикамерной инъекции</p> <p>1 <i>Streptococcus salivarius</i> 1 <i>Streptococcus sanguinis</i> 1 <i>Streptococcus oralis</i> 1 <i>Staphylococcus aureus</i> 2 <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1 <i>Staphylococcus hominis/haemolyticus</i></p>	<p>Группа D Левифлоксацин в каплях 0,5% х 5* Внутрикамерная инъекция цефуроксима</p> <p>1 <i>Staphylococcus warneri</i></p>

* Одна капля за 1 час до операции, 1 капля за полчаса до операции, 1 капля сразу же после окончания операции, 1 капля через 5 минут и 1 капля еще через 5 минут. В всех группах проводилась обработка 5% повидон-йодом (бетадин) перед операцией и лечение глазными каплями левифлоксацин 0,5% с 1-го по 6-й день после операции, 4 раза в день.

МИКРОБНЫЙ СПЕКТР ЭНДОФТАЛЬМИТА: ПОСЛЕДНИЕ СООБЩЕНИЯ

Микроорганизмы, наиболее часто идентифицируемые при послеоперационном эндофтальмите, могут отличаться в зависимости от части света, как более подробно будет обсуждаться далее. Однако, в недавнем сообщении, поступившем из Северной Калифорнии², предлагается интересное сравнение с данными исследования ESCRS, проведенного в Европе, с точки зрения бактериальной этиологии и прочих результатов. Из Таблицы 4 видно, что в обоих исследованиях преобладали виды *Staphylococcus* и *Streptococcus*, имевшие сравнимую частоту.

В Швеции, где широко применяется внутрикамерная инъекция цефуроксима, Реестр случаев катаракты в Швеции (Swedish Cataract Register) в плановом порядке отслеживает спектр микроорганизмов, выделяемых в случаях послеоперационного эндофтальмита. В недавнем сообщении Friling с соавторами³ представлены результаты, полученные за 6 лет (Таблица 5).

Согласно данным результатам, плановое применение внутрикамерной инъекции цефуроксима может приводить к сдвигу в структуре преобладания видов, выделяемых в случаях развития эндофтальмита, что подтверждается большим количеством наблюдений, проведенных в Швеции. Сдвиг в структуре преобладания может изменять клиническую картину и требовать корректировки лечения. Тщательный анализ этих данных показывает, что абсолютная частота энтерококковых инфекций скорее всего не повышается с годами, а наблюдается только повышение пропорциональное относительно сниженной частоте инфекций, вызываемых КНС и прочими более распространенными микроорганизмами.

Таблица 4. Сравнение микроорганизмов, выделенных в рамках исследований ESCRS и Shorstein

	ESCRS ¹	SHORSTEIN et al. ²
Стафилококк		
С в/к введением антибиотика	3/8000	0/3653
Без в/к введения антибиотика	8/8000	5/3653
Стрептококк		
С в/к введением антибиотика	0/8000	0/3653
Без в/к введения антибиотика	8/8000	5/3653

Таблица 5. Микроорганизмы, идентифицированные с изолятах, полученных при эндофтальмите в рамках исследования Swedish National Study

Виды	(n)	(%)
Энтерококки	42	31%
КНС	35	26%
Прочие стрептококки	9	7%
Прочие грамположительные микроорганизмы	8	6%
Виды <i>Pseudomonas</i>	10	7%
Виды <i>Enterobacteria</i>	7	5%
Прочие грамотрицательные микроорганизмы	2	1%
Положительный результат бакпосева, вид не указан	2	1%
Отсутствие роста	17	13%
Бакпосев не проводился	3	2%
Всего	135	100%

Данные Friling et al. 2013 г.

МИКРОБНЫЙ СПЕКТР ЭНДОФТАЛЬМИТА В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ

Микробный спектр послеоперационного эндофтальмита характеризуется широкими географическими вариациями, как видно из Таблицы 6. В таких странах как Индия и Китай процент случаев, вызванных грамотрицательными микроорганизмами и грибами, может быть намного выше [Anand 2000] чем в Европе и

США, в то время как в Европе наблюдается более высокая частота стрептококковых инфекций по сравнению с США. (Причиной более низкой частоты стрептококковых инфекций, наблюдаемой в рамках исследования EVS, может быть тот факт, что множество наиболее тяжелых случаев были исключены; более подробное обсуждение приводится ниже).

Таблица 6. Этиология (%) послеоперационного эндофтальмита в различных регионах

МИКРООРГАНИЗМЫ	ИССЛЕДОВАНИЕ EVS ¹	ВЕЛИКОБРИТАНИЯ ²	НИДЕРЛАНДЫ ³	ИНДИЯ ⁴	ИНДИЯ ⁵	КИТАЙ ⁶
ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ		93,4			53,1	73,9
КНС	70	62,3	53,6	18,6	33,3	45,5
S. AUREUS	10	4,9	12	11,4		12,4
ВИДЫ STREPTOCOCCUS	9	19,6	19	2,9	10,3	6,2
ВИДЫ ENTEROCOCCUS	2	3,3	1,8	1,4		7,2
ПРОЧИЕ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ	3	3,3	5,2	10		2,6
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ	6	6,6	6	42	26,2	13,4
ГРИБКОВЫЕ	-	-	-	7,1	16,7	12,7

Следует отметить, что наблюдались полимикробные культуры, которые не идентифицировались по отдельности.

¹ Данные Han et al. 1996 г.
² Данные Mollan et al. 2007 г.
³ Данные Pijl et al. 2010 г.
⁴ Данные Jambulingam et al. 2010 г.
⁵ Данные Kunitomo et al. 1999 г. «грамположительные» микроорганизмы включают в себя 46,8% кокков и 6,3% палочек. КНС обозначается как *S. epidermidis*. На долю *Ps. aeruginosa* приходится 19,8% «грамотрицательных» микроорганизмов.
⁶ Данные Sheng et al. 2011 г.

МЕТИЦИЛЛИН-РЕЗИСТЕНТНЫЕ S. AUREUS (MRSA) И S. EPIDERMIDIS (MRSE) И РАСТУЩАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫМ МЕСТНЫМ АНТИБИОТИКАМ

Проблема потенциального инфицирования MRSA и MRSE привлекает все больше внимания по мере того, как в изолятах, взятых при эндофтальмите по всему миру, обнаруживается все большее количество этих резистентных штаммов. В 2010 г. Major с соавторами из Palmer Eye Institute, США сообщили, что MRSA был выявлен в 41% из 32 случаев эндофтальмита, вызванного *Staphylococcus aureus* (после различных офтальмологических операций), согласно ретроспективному анализу случаев за период с 1 января 1995 г. по 1 января 2008 г. Интересно, что изоляты MRSA в 62% характеризовались резистентностью к четвертому поколению фторхинолонов — моксифлоксацину и гатифлоксацину [Рисунок 1, Major et al, AJO 2010]. В данной выборке, как в рамках исследования Ocular TRUST, MRSA обладал высокой чувствительностью к триметоприму, но слабой чувствительностью к фторхинолонам и прочим лекарственным средствам. В исследовании Ocular TRUST только 15,2% изолятов MRSA обладали чувствительностью к фторхинолонам, которые использовались для данного анализа.

Сообщаемая частота MRSA/E при инфекциях глаза различается в зависимости от региона, и в ряде недавно полученных из Азии сообщений говорится об относительно высоком их содержании в конъюнктивальных пробах. Читателю рекомендуется следить за местными тенденциями чувствительности/резистентности бактерий. На карте ниже показан процент изолятов метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, выявленных в странах Европы, принимавших участие в исследовании. (Следует отметить, что указанная частота резистентности могла варьировать или быть выше во время периода исследования ESCRS, что связано с принятыми мерами инфекционного контроля).

Тем не менее, во время исследования ESCRS случаев эндофтальмита, вызванного MRSA, не отмечалось (пациенты, имеющие высокий риск, например, находящиеся в домах престарелых, были исключены из данного исследования)⁴. Следует отметить, что все изоляты стрептококков были резистентны к гентамицину, что согласуется с данными о слабой активности данного лекарственного препарата в отношении видов *Streptococcus*. В рамках исследования, проведенного Shorstein и коллегами², был выявлен только один случай MRSA, имевший место в 2008 г. у пациента, которому не вводился внутрикамерно антибиотик, но который в послеоперационном периоде получал лечение тобрамицином в каплях.

В рамках исследования ESCRS были выделены 3 штамма *S. epidermidis*, считавшиеся резистентными к оксациллину (резистентность определялась с использованием концентраций MIC в 0,75 и 1 мкг/мл). Двое из данных штаммов также были классифицированы как резистентные к цефуроксиму (с использованием концентраций MIC в 1,5 и 3 мкг/мл; однако, пограничные значения BSAC и DIN составляли ≤ 4 мкг/мл, а пограничное значение CLSI ≤ 8 мкг/мл).

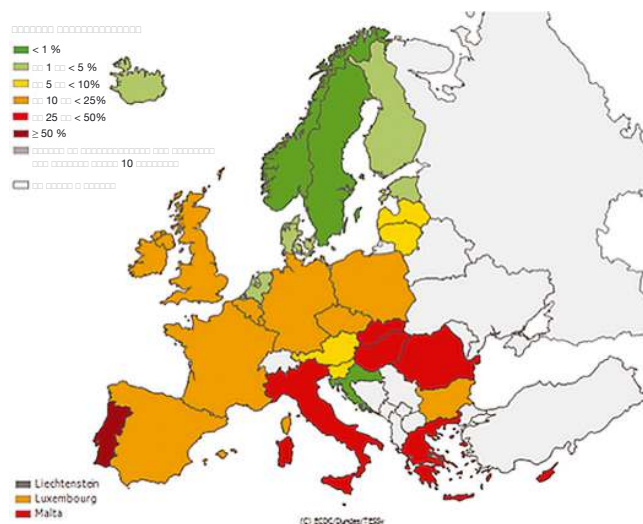
Данные сообщения подчеркивают необходимость проведения тестирования местной чувствительности и понимания фармакокинетических/фармакодинамических принципов, лежащих в основе устранения бактерий, которые описаны в Приложении II данного руководства. Меры по предотвращению распространения инфекции MRSA в Европе могут включать в себя проведение скрининга среди пациентов, имеющих риск, таких как пациенты, находящиеся на стационарном лечении, и пациенты, получающие длительное лечение, несмотря на то, что большинство амбулаторных пациентов не проходят плановый скрининг на MRSA.

Современным препаратом выбора для лечения инфекции MRSA/MRSE является ванкомицин, однако его профилактическое использование разочаровывает; ванкомицин следует оставлять для лечения. Когда известно, что пациент является носителем MRSA и нуждается в операции по удалению катаракты, в некоторых больницах используется внутрикамерное введение ванкомицина, которое считается обоснованным в данных обстоятельствах. В то время как ни цефуроксим, ни фторхинолоны не показаны для лечения MRSA/E, существует вероятность, что их применение в очень высоких концентрациях может давать эффект в отношении штаммов, которые не классифицируются как чувствительные согласно стандартным лабораторным определениям, хотя таких рекомендаций не существует. (См. Приложение II для получения

информации о профилях времени/устранения бактерий.)

Предоперационная антисептическая обработка поверхности глаза ПВИ (или хлоргексидином), как обсуждается ниже, представляет собой важнейший элемент профилактики. Повидон-йод не обладает активностью в отношении MRSA/E, однако наблюдаемые кривые время/концентрация/устранение варьируют.

Рисунок 1.



Процент изолятов метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA), выделенных в Европе в 2011 г. Воспроизведено из базы данных ECDC

5 ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ЭНДОФТАЛЬМИТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО УДАЛЕНИЮ КАТАРАКТЫ

В настоящее время частота развития эндофтальмита значительно снизилась в странах, в которых внутрикамерная инъекция стала применяться в качестве планового метода профилактики после операции по удалению катаракты. Большая часть больниц стала применять внутрикамерное введение цефуроксима после публикации результатов исследования ESCRS в 2007 г. и первых сообщений, полученных из Швеции.

В Таблице 7 показано наблюдаемое за последние годы значительное снижение частоты развития послеоперационного эндофтальмита от

приблизительно 0,3—1,2% до внедрения в практику применения внутрикамерного цефуроксима до всего 0,014—0,08% после внедрения в практику применения внутрикамерного введения цефуроксима по окончании операции — снижение общей частоты развития послеоперационного эндофтальмита приблизительно в 7—28 раз.

Результаты, полученные по трем выборкам, когда цефазолин вводился внутрикамерно по окончании операции по удалению катаракты, также представлены в Таблице 8.

Таблица 7. Сообщаемая частота (% , количество пациентов) развития послеоперационного эндофтальмита с внутрикамерным (в/к) введением цефуроксима или без него

С ПРИМЕНЕНИЕМ В/К ВВЕДЕНИЯ ЦЕФУРОКСИМ	БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ В/К ВВЕДЕНИЯ ЦЕФУРОКСИМ	СТРАНА	ССЫЛКА (количество пациентов)
0,048	0,35 ^а	Швеция	Lundstrom, ⁵ 2007 — (225 000)
0,05	0,35	9 стран ^б	Исследование ESCRS, ¹ 2007 — (16 000)
0,044 (2289) ^в	1,238 (2826) ^в	Франция	Barreau, ⁶ 2012 — (всего 5115) ^в
0,08 (3971) ^г	0,55 (4219) ^г	Южная Африка	Van der Merwe, ⁷ 2012 (всего 8190) ^г
0,014 ^д	0,31 ^е	США	Shorstein, ² 2013 (16 264) ^{д,е}
0,043 (7057) ^ж	0,59 (6595) ^ж	Испания	Garcia-Saenz, ⁸ 2010 — (всего 13 652) ^ж
0,039 (12 868) ^з	0,59 (6595) ^з	Испания	Rodríguez-Caravaca, ⁹ 2013 (19 463) ^з
0,027 (455 054) ^и	0,39 ^и	Швеция	Friling, ³ 2013 (464 996)

а. В подгруппе, состоящей из 11 000 пациентов без внутрикамерного введения цефуроксима.

б. Страны: Австрия, Бельгия, Германия, Италия, Польша, Португалия, Испания, Турция, Великобритания.

в. После применения в/к введения цефуроксима, 2006—2008 гг., у 2289 пациентов; до применения в/к введения цефуроксима, 2003—2006 гг., у 2826 пациентов.

г. После применения в/к введения цефуроксима, 2006—2009 гг., у 3971 пациентов; до применения в/к введения цефуроксима, 2003—2006 гг., у 4219 пациентов.

д. Частота для периода применения в/к введения цефуроксима у всех пациентов, на исключением случаев подозрения на аллергию, когда проводилась замена на в/к введение моксифлоксацина или в/к введение ванкомицина.

е. Частота до применения в/к введения цефуроксима.

ж. После применения в/к введения цефуроксима, 2005—2008 гг., у 7057 пациентов; до применения в/к введения цефуроксима, 1999—2005 гг., у 6595 пациентов.

з. Частота за период с 1999 г. по октябрь 2005 г., до применения в/к введения цефуроксима, и с октября 2005 г. по 2012 г., после начала применения в/к введения цефуроксима. Данная выборка расширяет базу пациентов Garcia Saenz 2010.

и. Цефуроксим в дозе 1 мг применялся в 455 054 случаях (0,026%); моксифлоксацин в дозе 0,2 мг применялся в 6897 случаях (0,029%); приблизительно в 4% случаев цефуроксим в дозе 1 мг применялся в комбинации с ампициллином в дозе 100 мкг.

Таблица 8. Сообщаемая частота (% , количество пациентов) развития послеоперационного эндофтальмита с применением/без применения внутрикамерного введения цефазолина

С ПРИМЕНЕНИЕМ В/К ВВЕДЕНИЯ ЦЕФАЗОЛИНА	БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ В/К ВВЕДЕНИЯ ЦЕФАЗОЛИНА	СТРАНА	ССЫЛКА (количество пациентов)
0,01 (20 638) ^а	0,064 (29 539) ^а	Сингапур	Tan, 2012 (50 177)
0,05 (13 305) ^б	0,63 (11 696) ^б	Spain	Romero-Aroca, 2012 (25 001)
0,047 (12 649) ^в	0,422 (5930) ^в	Испания	Garat 2009 (18 579)

а. С июля 1999 г. по июнь 2006 г., проводилось субконъюнктивальное введение цефазолина и прочих препаратов по окончании операции. С июля 2006 г. по 30 июня 2010 г., цефазолин был заменен на внутрикамерную инъекцию.

б. Января 1996 г. по декабрь 2002 г., внутрикамерное введение цефазолина не применялось. Января 2003 г. по декабрь 2009 г., пациентам проводилось внутрикамерное введение цефазолина в дозе 1 мг по окончании операции.

в. Января 2002 г. по декабрь 2003 г., внутрикамерное введение цефазолина не применялось. Января 2004 г. по декабрь 2007 г., пациенты получали внутрикамерные инъекции цефазолина в дозе 2,5 мг по окончании операции.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О ЧАСТОТЕ РАЗВИТИЯ ЭНДОФТАЛЬМИТА

Сообщаемая фоновая частота развития послеоперационного эндофтальмита за последние 50 лет колеблется, наряду с достижениями в области хирургических методик, таких как бесшовная интракапсулярная экстракция катаракты (ИКЭК), ИКЭК с наложением швов, экстракапсулярная экстракция катаракты (ЭКЭК) с использованием интраокулярной линзы и наложением швов, факоэмульсификация, вначале с увеличением разреза для имплантации жесткой ИОЛ, затем факоэмульсификация с небольшим разрезом для имплантации ИОЛ, и т. д. Использование и усовершенствование хирургических микроскопов также внесло значительный вклад в общее качество проводимых хирургических процедур.

Ранее, в XX столетии, частота развития эндофтальмита после операции по удалению катаракты была довольно высокой — около 10%. Внедрение в практику ЭКЭК (экстракапсулярной экстракции катаракты) с использованием склерального или лимбального разреза снизило данную частоту развития инфекции (в 1970—1990 гг.) до приблизительно 0,12% в Европе и 0,072% в США. За десятилетие, прошедшее с 1990 по 2000 гг., сообщаемая частота развития эндофтальмита значительно варьировала, фактически повысившись после внедрения в практику факоэмульсификации и роговичных туннельных разрезов (РТР), при этом в рамках некоторых ретроспективных исследований сообщаемая частота составляла 0,3—0,5%.

За последние несколько лет отмечалось некоторое разногласие в частоте развития эндофтальмита в хирургических центрах США, которые сообщали о такой же низкой частоте, что и в Европейских странах, которые применяют внутрикамерную инъекцию, по-видимому вследствие более агрессивного использования в периоперационном периоде антибиотиков в каплях вместо внутрикамерной инъекции.

УМЕНЬШЕНИЕ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОФТАЛЬМИТА ПОСЛЕ НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИКАМЕРНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

В настоящее время полученные по всему миру результаты показывают, что при внедрении в практику профилактики с использованием внутрикамерной инъекции 1 мг цефуроксима по окончании операции по удалению катаракты клиническая польза выражается в снижении частоты развития послеоперационного эндофтальмита в 7 раз. В Таблицах 7 и 8 показано значительное снижение частоты развития инфекции после внедрения в практику стандартного профилактического вмешательства с использованием внутрикамерного введения антибиотиков.

В недавнем сообщении Rodríguez-Caravaca и коллег⁹, полученного из Испании, которое дополняет данными за 2010 г. сообщение García-Saenz, указывается на снижение частоты эндофтальмита с 0,59% до 0,039% (5/12 868 случаев) после добавления внутрикамерного введения цефуроксима (Таблица 7). В 6595 случаях за период с 1999 г. по октябрь 2005 г. частота эндофтальмита составляла 0,59% (39/6595 случаев), когда схема профилактики включала в себя обработку ПВИ (или хлоргексидином), применение в послеоперационном периоде каплей 0,3% офлоксацина и 0,1% дексаметазона и 20 мг гентамицина субконъюнктивально в случаях ретробульбарной анестезии. В период с октября 2005 г. по декабрь 2012 г. к схеме был добавлен 1 мг цефуроксима внутрикамерно (или ванкомицина для пациентов с аллергией), что сопровождалось снижением частоты развития эндофтальмита приблизительно в 15 раз.

Однако эти сообщения, касающиеся отдельных выборок или больниц, являлись ретроспективными и не популяционными. Анализ данных по послеоперационному эндофтальмиту, взятых из базы данных Medicare (США) за 2003—2004 гг., показал, что частота развития эндофтальмита может значительно варьировать между отдельными штатами и в зависимости от количества операций на одного хирурга [Keay 2012].

В недавнем сообщении, полученном из США², сообщаемая «фоновая» частота в Северном Калифорнийском регионе до внедрения внутрикамерного введения антибиотиков была очень схожей с частотой, наблюдаемой в контрольной Группе А исследования ESCRS (около 0,35%), на основании чего можно предположить, что данное значение может быть приближено к истинной «фоновой» частоте. Данные этих двух исследований также согласуются с полученным из Швеции сообщением⁵, в котором указана очень схожая фоновая частота развития послеоперационного эндофтальмита (0,31%, Shorstein; 0,35%, Группа А исследования ESCRS; 0,35%, Lundstrom, подгруппа без применения в/к введения цефуроксима). В Таблицах 7 и 8 показана более высокая фоновая частота развития эндофтальмита, во всех случаях превышающая 0,3%, наблюдавшаяся до внедрения в практику внутрикамерной инъекции после операции по удалению катаракты.

В настоящее время результаты указывают на то, что частота развития эндофтальмита варьирует между частями света, хирургическими центрами и популяциями. Более того, каждый хирург сталкивается с возможностью влияния специфических факторов риска на любого пациента и повышения риска развития инфекции.

За пределами Европы и Северной Америки потребность в изучении проблемы послеоперационного эндофтальмита может быть еще более насущной, поскольку частота развития инфекций в развивающихся странах зачастую выше, а сами инфекции труднее поддаются лечению.

В обновленной версии Национального реестра случаев катаракты в Швеции (Swedish National Cataract Register) на 2013 г.³ указанная частота составляет 0,029% среди 464 996 операций по удалению катаракты за 6-летний период, а также показано, что добавление профилактики с использованием местных антибиотиков в каплях не дало четкого клинического преимущества перед внутрикамерным введением антибиотиков.

Сообщение Shorstein и коллег (США), 2013 г.

В недавнем интересном сообщении, поступившем из США², представлены данные, полученные в Северо-Калифорнийском центре, которые позволяют провести сравнение с результатами исследования ESCRS, проводившегося в Европе.

В рамках исследования, проводившегося в США, частота развития эндофтальмита оценивалась для трех периодов времени, что отражало постепенное повышение частоты применения в/к цефуроксима (Таблица 9): до сентября 2007 г., когда внутрикамерная инъекция не применялась; с сентября 2007 г. по декабрь 2009 г., когда применялся 1 мг цефуроксима, за исключением случаев разрыва задней капсулы или подозрения на наличие аллергии на пенициллин/цефалоспорины; с января 2010 г. по декабрь 2011 г., когда внутрикамерное введение антибиотиков применяли во всех случаях, включая случаи разрыва задней капсулы и подозрения на наличие аллергии на пенициллин/цефалоспорины (в случаях аллергии применяли моксифлоксацин или ванкомицин).

Таблица 9. Снижение частоты развития эндофтальмита с повышением частоты применения антибиотиков для внутрикамерного введения

Снижение частоты развития послеоперационного эндофтальмита после внедрения в практику внутрикамерного введения антибиотиков в Северо-Калифорнийском офтальмологическом отделении		
Частота эндофтальмита		
2007 г.	До применения в/к введения цефуроксима	0,31%
2007—2009 гг.	За исключением аллергии/ПЦР	0,143% 2,2х
2010—2011 гг.	Все пациенты	0,014% 10,2х

Данные литературы²

Общее снижение частоты развития эндофтальмита — с периода до начала применения в/к инъекции до того времени, когда все пациенты получали в/к инъекцию — составило от 0,31% до 0,014%, т. е. отмечалось общее 22-кратное снижение! (В данном сообщении также подчеркивается эффективность внутрикамерного введения цефуроксима в случаях разрыва задней капсулы.) Данные результаты в значительной мере поддерживают результаты исследования ESCRS, касающиеся применения внутрикамерной инъекции, в частности, поскольку применение местных антибиотиков в каплях в рамках данного исследования, проведенного в США, не запрещалось.

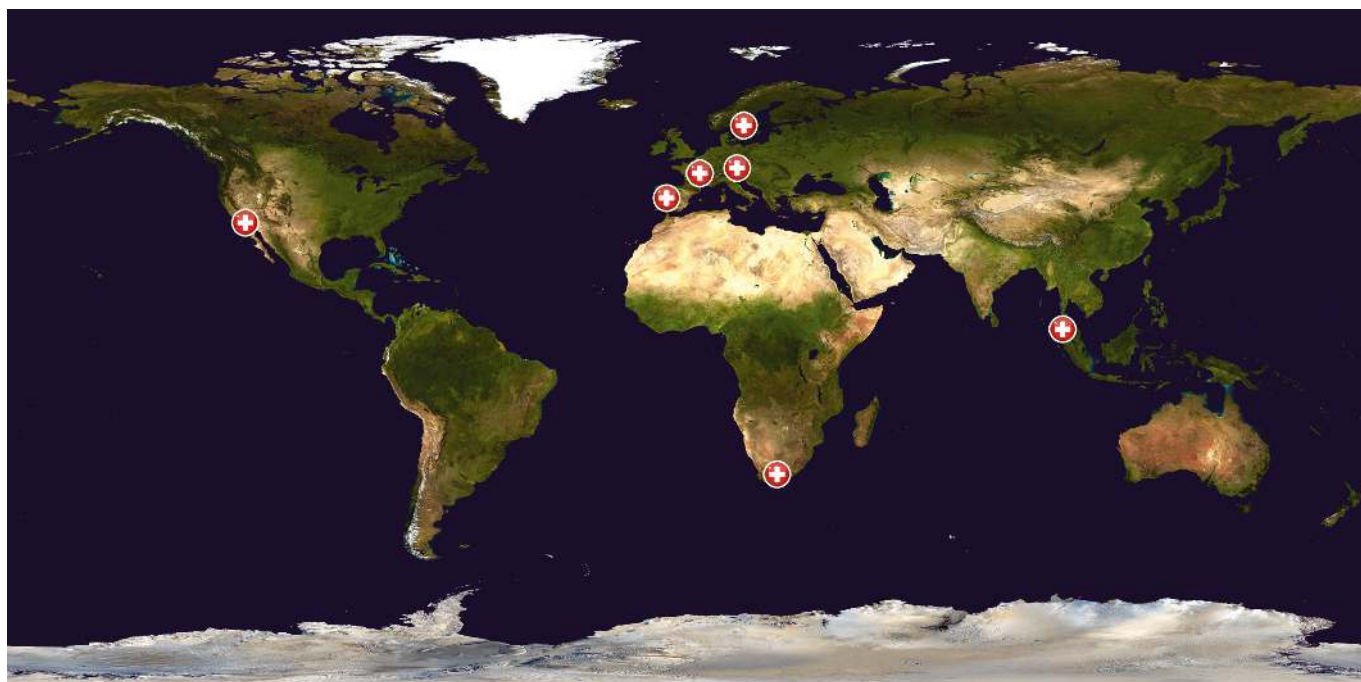
Результаты недавнего исследования, проведенного в Сингапуре, также свидетельствуют в пользу применения внутрикамерной

инъекции, с использованием цефазолина, а не цефуроксима. Тап и коллеги (2012) (Таблица 8) оценивали частоту развития послеоперационного эндофтальмита до и после внедрения в практику внутрикамерной инъекции цефазолина по окончании операции. Ранее проводившаяся профилактика включала в себя субконъюнктивальное применение цефазолина, гентамицина, дексаметазона; затем субконъюнктивальное применение цефазолина было заменено на внутрикамерную инъекцию цефазолина, при этом остальные вмешательства остались прежними. Частота развития эндофтальмита до внедрения в практику в/к введения цефазолина составляла 0,064% (29 539 пациентов), но снизилась до 0,01% (20 638 пациентов) после добавления к профилактическим схемам внутрикамерного введения цефазолина — т. е. наблюдалось приблизительно 6-кратное снижение частоты развития эндофтальмита.

Romero-Aroca⁹ также описывает результаты, полученные до и после начала планового применения внутрикамерного введения цефазолина по окончании операции. После начала применения внутрикамерной инъекции (что предшествовало исследованию ESCRS), наблюдалось приблизительно 12-кратное снижение частоты развития послеоперационного эндофтальмита (Таблица 8). Garat (2009) сообщает о почти 9-кратном снижении частоты развития послеоперационного эндофтальмита после внедрения в практику применения внутрикамерного введения цефазолина после проведения процедур факоэмульсификации.

Эти самые свежие дополнения литературных данных, полученные со всего мира (Рисунок 2), продолжают поддерживать фундаментальные результаты исследования ESCRS касательно профилактики эндофтальмита и клинической пользы применения внутрикамерной инъекции цефуроксима.

Рисунок 2. Сообщения о выборках пациентов, у которых применяется профилактика с использованием внутрикамерного введения антибиотиков



6 ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТРЕКТОМИИ ПРИ ЭНДОФТАЛЬМИТЕ (Endophthalmitis Vitrectomy Study — EVS)

Важным фоном исследования ESCRS явилось исследование Endophthalmitis Vitrectomy Study¹⁰ (EVS), проводимое в США в 1990—1995 гг. врачом Bernard Doft при поддержке Национального института глаза (National Eye Institute (NEI)). Его целью было изучить роль первичной витрэктомии pars plana в лечении послеоперационного бактериального эндофтальмита, определить роль внутривенного введения антибиотиков в его лечении и установить, какие факторы, помимо лечения, могут предсказывать исход послеоперационного бактериального эндофтальмита.

В рамках данного исследования пациенты, у которых развивался острый эндофтальмит после операции по удалению катаракты, случайным образом распределялись для получения интравитреальных антибиотиков в одну из 4 групп лечения, с использованием факториального дизайна 2 x 2, чтобы оценить роль витрэктомии и применения внутривенного введения антибиотиков, следующим образом:

- 1) Витрэктомия + внутривенное введение антибиотика
- 2) Витрэктомия, без применения внутривенного введения антибиотиков
- 3) Пункционная биопсия + внутривенное введение антибиотика
- 4) Пункционная биопсия, без применения внутривенного введения антибиотиков

Витрэктомия: результаты касательно остроты зрения и прозрачности сред через 9 месяцев после проведения витрэктомии были следующими:

- у пациентов с остротой зрения на уровне способности видеть движения рук или лучшей не наблюдалось пользы от проведения немедленной витрэктомии, однако
- у пациентов с остротой зрения на уровне способности видеть свет наблюдалась значительная польза от проведения немедленной витрэктомии, при этом отмечалось следующее:
 - увеличение частоты достижения уровня зрения 20/40 или более в 3 раза;

- увеличение частоты достижения уровня зрения 20/100 или более в 2 раза;
- снижение в половину частоты тяжелого ухудшения зрения до уровня < 5/200.

Применение внутривенного введения антибиотиков:

Статистической разницы в окончательной остроте зрения или прозрачности сред между пациентами, получавшими и не получавшими системные антибиотики, не отмечалось.

В ходе данного исследования был сделан вывод, что пациентов с остротой зрения на уровне способности видеть движения рук или лучшей можно лечить при с использованием пункции или биопсии; для пациентов с остротой зрения на уровне способности видеть свет следует рассмотреть возможность проведения немедленной PPV (витрэктомии pars plana); пользы применения внутривенных антибиотиков доказано не было. Результаты исследования EVS представлены здесь в качестве исторической справки (но могут не отображать современную клиническую практику).

Из исследования EVS исключались наиболее тяжелые случаи (пациенты с остротой зрения на уровне неспособности видеть свет или с прозрачностью сред, которая считалась недостаточной для безопасного проведения витрэктомии). За 6 недель из 855 пациентов с эндофтальмитом 510 удовлетворили критериям пригодности и в конечном счете 420 пациентов были включены в исследование. Это могло явиться причиной сдвига результатов в сторону более благоприятного исхода.

Поскольку данные результаты являются результатами исследования EVS, опубликованными в 1995 г., сделанные выводы не обязательно будут отображать данные современного руководства ESCRS. Более подробное обсуждение аспектов данного исследования и потенциальной роли системной антибиотикотерапии приводится ниже.

7 ИССЛЕДОВАНИЕ ESCRS, ПОСВЯЩЕННОЕ ПРОФИЛАКТИКЕ ЭНДОФТАЛЬМИТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО УДАЛЕНИЮ КАТАРАКТЫ

В литературе имеется ограниченное количество данных для клиницистов, которые позволили бы принимать обоснованные и информированные решения касательно выбора профилактических вмешательств при проведении операции по удалению катаракты. Поскольку для проведения проспективных рандомизированных клинических исследований необходимо огромное количество пациентов, скорее всего таких исследований будет проведено мало. Только одно исследование справилось с этой проблемой и предоставило статистически значимые результаты, четко определяющие важность дополнительного этапа вмешательства — внутрикамерной инъекции.

Результаты исследования ESCRS, касающиеся профилактики послеоперационного эндофтальмита после операции по удалению катаракты, представленные в 2007 г., описывали частоту развития эндофтальмита в 4 группах исследования, в которых проводилась оценка действия 4 схем послеоперационной профилактики¹. Дизайн данного исследования в первую очередь был рассчитан на то, чтобы дать ответ на фундаментальный вопрос — предотвращает ли применение антибиотиков в периоперационном периоде развитие эндофтальмита, и если предотвращает, то каким образом их следует применять (т. е. внутрикамерно или местно)? Данное

исследование также помогло установить фоновую частоту развития послеоперационного эндофтальмита в странах Европы, участвовавших в данном исследовании.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ESCRS

В рамках исследования ESCRS проводилась оценка эффектов внутрикамерной инъекции 1 мг цефуроксима, выполняемой по окончании операции, и сравнение частоты развития послеоперационного эндофтальмита с другими группами исследования, включавшими в себя группу применения антибиотиков в каплях в периоперационном периоде и контрольную группу. В Таблице 10 показаны группы исследования в сравнении. Проведенному с участием более 16 000 пациентов из 23 медицинских центров в 9 Европейских странах исследованию ESCRS удалось установить профилактическое действие 4 вмешательств проспективным, рандомизированным методом с использованием факториального дизайна 2 x 2. По этическим причинам внутрикамерная инъекция плацебо не применялась. Однако применение антибиотиков для местного применения в каплях (левофлоксацина) было маскированным.

Все 4 группы исследования получали стандартную предоперационную обработку ПВИ (повидон-йодом), а также местное лечение левофлоксацином в каплях 4 раза в день (4 р/д) на протяжении 6 дней послеоперационного периода. Группа, получавшая только данное базовое лечение (Группа А), считалась «контрольной» группой, поскольку этические принципы обязывают использовать группу «минимального лечения», а не абсолютного контроля. Переменные были следующие: 1) внутрикамерная инъекция 1 мг цефуроксима по окончании операции, и 2) применение интенсивной прерывистой схемы лечения 3 каплями левофлоксацина, каждая с интервалом в 5 минут, также по окончании операции, наряду с двумя каплями в предоперационном периоде с интервалом в 30 минут (за 30 и 60 минут до операции). Дизайн исследования позволял провести перекрестное сравнение 4 групп исследования.

Конечной точкой исследования являлся инфекционный эндофталмит, подтвержденный или предполагаемый. Для лабораторного анализа, а именно окрашивания по Граму, бакпосева и ПЦР (полимеразная цепная реакция), брались пробы из передней камеры и стекловидной полости. В случае положительного результата хотя бы одного из 3 лабораторных анализов считалось, что у пациента имеется подтвержденный инфекционный эндофталмит.

В рамках исследования ESCRS к традиционным лабораторным методам, таким как окрашивание по Граму и микробиологическое культивирование, была добавлена ПЦР, чтобы идентифицировать микроорганизмы, ставшие причиной развития послеоперационного эндофталмита. Пробы из 24 офтальмологических отделений отправлялись в 9 микробиологических лабораторий и 2 Европейские лаборатории молекулярной биологии (Регенсбург, Германия и Аликанте, Испания). Из 29 случаев предполагаемого эндофталмита среди 16 603 пациентов в 20 случаях инфекционный эндофталмит был подтвержден одним или более лабораторными методами. Среди них в 14/20 случаев был

Таблица 10. Факториальный дизайн 2 x 2 исследования ESCRS



получен положительный результат бакпосева, а в одном также был получен положительный результат ПЦР. В остальных 6/20 случаях был получен положительный результат ПЦР, но отрицательный результат окрашивания по Граму или бакпосева. У 9 из 29 пациентов результаты всех методов анализа были отрицательными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ESCRS

Исследование ESCRS установило, что риск развития послеоперационного эндофталмита значительно снижался, приблизительно в 5 раз, при применении внутрикамерной инъекции 1 мг цефуроксима по окончании операции ($p = 0,001$ для предполагаемого эндофталмита; $p = 0,005$ для подтвержденного эндофталмита). Среди 4 групп исследования ESCRS самая низкая частота наблюдалась в Группе D, в которой применялось и внутрикамерное введение цефуроксима, и местное применение левофлоксацина в периоперационном периоде. Данная частота составляла 0,049% для предполагаемого эндофталмита и 0,025% для подтвержденного эндофталмита. Частота развития эндофталмита в 4 группах исследования представлена в Таблице 11.

В рамках исследования ESCRS в группах, получавших лечение цефуроксимом, наблюдалось 5 случаев развития эндофталмита. Они в себя включали 3 изолята коагулазонегативных стафилококков (КНС), классифицированных как резистентные к цефуроксиму (см. Раздел «Микробиология» выше). Согласно результатам поданализа, польза цефуроксима в отношении штаммов стрептококков, вызывающих инфекцию, была большей, чем в отношении штаммов КНС, хотя при совместном применении цефуроксима и левофлоксацина для местного применения в каплях могли возникать некоторые аддитивные эффекты.

Несмотря на то, что исследование ESCRS проводилось в различных странах Европы, в его рамках не наблюдалось случаев эндофталмита, вызванного MRSA или грамотрицательными микроорганизмами, как и случаев эндофталмита, вызванного

штаммами стрептококков, в группах, получавших лечение цефуроксимом.

Важным наблюдением, сделанным на основании этих результатов, явился процент стрептококковых инфекций, при которых вирулентные штаммы этих микроорганизмов, выделяющих экзотоксины или токсические продукты обмена, являются особенно деструктивными по отношению к тканям глаза. Это видно из Таблицы 12, в которой проводится сравнение исходов в отношении зрения в случаях инфекции, вызванной стафилококками или стрептококками. Инфекции, вызываемые стрептококками, имеют более раннее начало и приводят к более тяжелым исходам для зрения¹¹.

Помимо важнейших результатов, касающихся значимости применения внутрикамерной инъекции, в рамках данного исследования также проводилась оценка некоторых факторов риска. Использование роговичных туннельных разрезов в сравнении с методикой склерального туннельного разреза сопровождалось 5,88-кратным повышением риска развития послеоперационного эндофталмита; использование силиконовой интраокулярной линзы (в сравнении с акриловой) — 3,13-кратным повышением; а хирургические осложнения сопровождалось 4,95-кратным увеличением данного риска. Большой опыт хирургов и мужской пол пациентов также были связаны с более высокой частотой развития эндофталмита.

Характеристики случаев эндофталмита были описаны в последующей публикации¹¹. В Таблице 13 показано время до появления признаков и симптомов в 29 случаях эндофталмита,

возникших во всех 4 группах исследования. В группах исследования ESCRS, получавших внутрикамерное введение цефуроксима, случаев раннего развития (1—3 дня) эндофтальмита не наблюдалось. Среди 7 случаев, развившихся между 4 и 7 днем, 5/7 случаев наблюдалось в группах исследования, не получавших внутрикамерное введение цефуроксима. Случаи эндофтальмита, развившегося на 8—14-й день, включали в себя один случай подтвержденного эндофтальмита в Группе В (*S. epidermidis*, связанный с плохим заживлением раны);

один случай неподтвержденного эндофтальмита при лечении цефуроксимом был связан с хирургическим осложнением. В контрольной Группе А, в которой не выполнялось внутрикамерное введение цефуроксима, наблюдалось 2 подтвержденных и 2 неподтвержденных случая эндофтальмита, характеризовавшегося поздним развитием (> 14 дней). Сравнение результатов исследований ESCRS и EVS в этом отношении обсуждается далее, в разделе, посвященном диагностике острого эндофтальмита.

Таблица 11. Частота развития эндофтальмита в группах исследования ESCRS¹

<p>Группа А</p> <p>Популяция с назначенным лечением Количество пациентов 4054</p> <p>Частота (%) Всего: 0,345 (95% ДИ, 0,119—0,579) Доказанный: 0,247 (95% ДИ, 0,118—0,453)</p> <p>Популяция по протоколу Количество пациентов 3990</p> <p>Частота (%) Всего: 0,326 (95% ДИ, 0,174—0,557) Доказанный: 0,226 (95% ДИ, 0,103—0,428)</p>	<p>Группа В</p> <p>Популяция с назначенным лечением Количество пациентов 4056</p> <p>Частота (%) Всего: 0,074 (95% ДИ, 0,015—0,216) Доказанный: 0,049 (95% ДИ, 0,006—0,178)</p> <p>Популяция по протоколу Количество пациентов 3997</p> <p>Частота (%) Всего: 0,075 (95% ДИ, 0,016—0,219) Доказанный: 0,050 (95% ДИ, 0,006—0,181)</p>
<p>Группа С</p> <p>Популяция с назначенным лечением Количество пациентов 4049</p> <p>Частота (%) Всего: 0,247 (95% ДИ, 0,119—0,454) Доказанный: 0,173 (95% ДИ, 0,070—0,356)</p> <p>Популяция по протоколу Количество пациентов 3984</p> <p>Частота (%) Всего: 0,251 (95% ДИ, 0,120—0,461) Доказанный: 0,176 (95% ДИ, 0,071—0,362)</p>	<p>Группа D</p> <p>Популяция с назначенным лечением Количество пациентов 4052</p> <p>Частота (%) Всего: 0,049 (95% ДИ, 0,006—0,178) Доказанный: 0,025 (95% ДИ, 0,001—0,137)</p> <p>Популяция по протоколу Количество пациентов 4000</p> <p>Частота (%) Всего: 0,050 (95% ДИ, 0,006—0,181) Доказанный: 0,025 (95% ДИ, 0,001—0,139)</p>

Лечение, проводимое в группах исследования, описано в Таблице 3

Таблица 12. Исходы в отношении зрения в зависимости от бактериальных штаммов в рамках исследования ESCRS

<p>СТАФИЛОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ</p> <p>Диапазон окончательной остроты зрения в 11 случаях: 6/6—6/24 (20/20—20/80) Ни одного случая официальной слепоты, т. е.: 6/60 (20/200) или менее</p>
<p>СТРЕПТОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ</p> <p>Диапазон окончательной остроты зрения в 8 случаях: диапазон от 6/6 до неспособности видеть свет (нвс) 5 случаев официальной слепоты Все 5 случаев вызваны стрептококками Ни в одном из этих 5 случаев цефуроксим не применялся</p>

Таблица 13. Время до появления признаков и симптомов в 29 случаях эндофтальмита (исследование ESCRS)

ДНИ ДО ПОЯВЛЕНИЯ	СЛУЧАИ		
	Всего	Подтвержденные	Неподтвержденные
1—3	9	8	1
4—7	9	7	2
8—14	7	3	4
> 14	4	2	2

Данные литературы 11

8 ВНУТРИКАМЕРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЦЕФУРОКСИМА В КАЧЕСТВЕ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА

На рис. 2 на стр. 9 показано количество исследовательских центров и стран, которые сообщали о пользе применения внутрикамерного введения цефуроксима в качестве плановой профилактики по время операции по удалению катаракты. Кроме того, в данных сообщениях отмечалось значительное снижение частоты развития эндофтальмита после внедрения такой практики. Помимо исследовательских центров в 9 странах, включенных в исследование ESCRS, Швеция, Франция, ЮАР, Сингапур и США сообщают о плановом применении внутрикамерного введения цефуроксима или другого антибиотика в конце операции по удалению катаракты.

Вследствие результатов, полученных в Швеции в настоящее время Шведские хирурги в плановом порядке применяют внутрикамерную инъекцию 1 мг цефуроксима в 0,1 мл физиологического раствора в конце операции факоэмульсификации. По данной методике, разработанной в Швеции^{12,13}, в настоящее время собраны данные по более чем 1 миллиону пациентов^{3,5}, при этом результаты и ретроспективных, и проспективных исследований свидетельствуют в пользу эффективности внутрикамерной инъекции цефуроксима.

В недавнем сообщении¹⁴ исследуется частота применения внутрикамерной инъекции цефуроксима в конце операции по удалению катаракты в странах Европы. В данном исследовании принимало участие всего 193 хирурга-офтальмолога. Из них 74%

утверждали, что они всегда, или обычно, применяют антибиотики для внутрикамерного введения при проведении операции по удалению катаракты. Это отображает значительное повышение частоты применения цефуроксима от 60%, указанных в рамках исследования, проведенного среди членов ESCRS в 2010 г. [Leaming 2011] и от 55%, указанных хирургами-офтальмологами в Великобритании в 2009 г. [Gore 2009]. Частота применения антибиотиков для внутрикамерного введения в США членами Американского общества катарактальных и рефракционных хирургов (ASCRS), указанная в том же исследовании, проведенном Leaming в 2010 г., отставала, составляя около 23%, и не повысилась значительно с 2007 г. [Chang 2007]. Тем не менее, около 82% опрошенных членов ASCRS сообщили, что они бы хотели применять антибиотики для внутрикамерного введения при их наличии в продаже. Наиболее часто указываемой причиной неиспользования являлось просто отсутствие в продаже подходящего лекарственного препарата.

В руководстве по предпочтительной практике, выпущенном Американской офтальмологической академией в 2011 г., говорится, что «только применение антибиотиков для внутрикамерного введения в конце операции обеспечивает надпороговые уровни антибиотика на протяжении длительного периода времени». (ААО)

ЦЕФУРОКСИМ

Цефуроксим принадлежит к классу бета-лактамовых антибиотиков, обладающих сильной активностью в отношении грамположительных бактерий, часто вызывающих развитие послеоперационного эндофтальмита, таких как виды *Streptococcus* и *Staphylococcus* (за исключением MRSA, MRSE и *Enterococcus faecalis*). Он действует путем ингибирования синтеза в стенке бактериальной клетки вследствие связывания с участками пенициллинсвязывающего белка (ПСБ), что приводит к лизису бактериальной клетки. К нему чувствительны многие грамотрицательные бактерии (за исключением *Pseudomonas aeruginosa*).

Лекарственный препарат Апрокам® был недавно одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), представляющим собой аналог Управления США по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA), и имеется в продаже в виде лекарственного препарата, содержащего 50 мг цефуроксима в виде порошка для приготовления раствора для внутрикамерных инъекций в конце операции по удалению катаракты. Данный лекарственный препарат поступил в продажу в 2012 г. с показанием к применению в качестве антибактериальной профилактики послеоперационного эндофтальмита после операции по удалению катаракты, и на момент написания данного руководства присутствует на рынке 16 Европейских стран с перспективой поступления в продажу в 5 дополнительных странах к 2014 г. Флакон предназначен для одноразового использования инъекционной дозы в 1 мг цефуроксима в 0,1 мл объема.

В инструкции по применению данного препарата в качестве эпидемиологических пороговых величин (ЕСОФФ) для цефуроксима указаны следующие значения:

- *Staphylococcus aureus*, ≤ 4 мкг/мл
- *Streptococcus pneumoniae*, ≤ 0,125 мкг/мл

- *Escherichia coli*, ≤ 8 мкг/мл
- *Proteus mirabilis*, ≤ 4 мкг/мл
- *Haemophilus influenzae*, ≤ 2 мкг/мл

Применение альтернативного лекарственного препарата рекомендовано пациентам, имеющим риск развития инфекции, вызываемой резистентными штаммами, такими как MRSA. В инструкции на лекарственный препарат Апрокам® (www.medicines.co.uk) также указаны средние внутрикамерные уровни цефуроксима, составляющие 2614 +/- 209 мг/л (10 пациентов) через 30 секунд и 1027 +/- 43 мг/л (9 пациентов) через 60 минут после введения препарата¹² (отметьте, что мг/л эквивалентен мкг/мл).

Несколько лет назад, когда цефуроксим был впервые выбран в качестве средства для внутрикамерной профилактики, он имел ряд характеристик, отличавших его от цефалоспоринов «первого поколения», таких как цефазолин. Являясь цефалоспорином «второго поколения», он имел спектр антибактериальной активности, расширенный до ряда грамотрицательных микроорганизмов, и его активность превосходила активность цефалоспоринов первого поколения.

Цефуроксим оказывает бактерицидное действие, и его эффекты в отношении устранения бактерий зависят от времени, в течение которого уровни цефуроксима превосходят концентрации MIC. Максимальные эффекты цефалоспоринов в отношении устранения бактерий наблюдаются при превышении концентрации MIC в 4—5 раз, таким образом цефалоспорины также могут считаться антибиотиками, «зависящими от концентрации», как и «зависящими от времени». Ни цефуроксим, ни цефазолин не показаны при инфекциях, вызываемых MRSA/E или *Enterococcus faecalis*. Применение пациентами, имеющими аллергию на пенициллины,

обсуждается в Разделе 15 данного руководства. Цефуроксим, не имеющий схожих боковых цепей с пенициллином, безопаснее применять пациентам с аллергией на пенициллины, чем прочие цефалоспорины, такие как цефазолин (более подробно обсуждается в Разделе 15 данного руководства).

На случай отсутствия в продаже цефуроксима и необходимости его экстенпорального приготовления ниже и в Приложении I имеются инструкции по приготовлению. Для экстенпорального приготовления следует использовать цефуроксим, входящий в состав зарегистрированных препаратов для парентерального применения, разведенный до концентрации 10 мг/мл стерильным 0,9% физиологическим раствором (для обеспечения дозы в 1 мг/0,1 мл для внутрикамерной инъекции).

Цефуроксим вводят по окончании операции после проверки герметичности разреза.

Примечание. Внутрикамерное применение антибиотиков, в том числе цефуроксима, ванкомицина, аминогликозидов и прочих, может быть не разрешено регуляторными органами, и поэтому может проводиться по усмотрению хирурга. Врачи должны знать возможные последствия, специфичные для конкретной страны, касающиеся ответственности, медицинской страховки и компенсации.

Прочие антибиотики, применяемые внутрикамерно

В литературе также описано внутрикамерное применение прочих антибиотиков, но некоторых из них имеют определенные недостатки. Ванкомицин обладает высокой эффективностью в отношении грамположительных микроорганизмов, но совершенно неэффективен в отношении грамотрицательных бактерий. Этот важный антибиотик следует оставить для случаев резистентных грамположительных штаммов, таких как MRSA, и не применять повседневно или широко в целях профилактики, хотя его внутрикамерное применение обосновано у носителей MRSA, нуждающихся в операции по удалению катаракты. Гентамицин обладает активностью в отношении многих грамотрицательных штаммов, особенно *Ps. aeruginosa*, а также в отношении некоторых стафилококков, но имеет слабую активность в отношении *P. аспес* и стрептококков (последние представляли собой важные, вирулентные и продуцирующие токсины штаммы среди изолятов, выделенных при эндофтальмите). В некоторых особых случаях используется комбинированная терапия, и инструкции по приготовлению для многих лекарственных препаратов включены в Приложение I.

Результаты исследования ESCRS, опубликованные в 2011 г. [Leaming], показали, что 66,3% опрошенных использовали внутрикамерное введение антибиотиков. Из них 80,3% использовали цефуроксим, 12,9% — ванкомицин и 6,8% — моксифлоксацин.

9 ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА, ВЫЯВЛЕННЫЕ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ ESCRS

Некоторые факторы риска повышают частоту развития послеоперационного эндофтальмита после операции по удалению катаракты, однако они трудно поддаются количественному анализу и варьируют между выборками. Факторы риска, выявленные в рамках исследования ESCRS, и соответствующие отношения шансов представлены в Таблице 14.

А) ТУННЕЛЬНЫЙ РОГОВИЧНЫЙ РАЗРЕЗ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ЭНДОФТАЛЬМИТ

Исторически считается, что применение методики роговичного туннельного разреза (РТР) способствовало повышению частоты развития эндофтальмита после операции факоэмульсификации вследствие послеоперационных изменений, которые могут вызывать всасывание и последующее вхождение внеглазной жидкости и частиц в переднюю камеру глаза. В результате крупного мета-анализа, проведенного Табан и коллегами [Taban 2005], применение методики РТР при факоэмульсификации было выявлено в качестве фактора риска за период с 1992 по 2003 гг., когда наблюдалось повышение частоты развития эндофтальмита до 0,189% в сравнении с 0,074%, наблюдавшихся после склеральных туннельных разрезов.

В рамках исследования ESCRS была проведена проспективная оценка данного фактора риска (РТР), давшая сходные результаты. Было выявлено, что пациенты, которым проводилась процедура РТР, имели в 5,88 раз большую вероятность развития эндофтальмита в сравнении с пациентами, у которых использовалась методика склерального туннельного разреза. Тем не менее, данные результаты следует рассматривать с осторожностью, поскольку только 2 из 24 исследовательских центров, участвовавших в исследовании, используют метод склерального туннельного разреза в плановом порядке, а остальные — от случая к случаю.

По всей видимости, одним из важных факторов является устройство туннеля. При КСР (корнео-склеральном разрезе) туннель имеет более квадратную форму, в то время как при РТР его ширина зачастую вдвое превышает радиус, и, следовательно, он более склонен к зиянию. Поэтому повышенный риск, связанный с РТР, можно снизить путем наложения швов на разрез роговицы [Masket 2005]. Однако, в рамках недавно проведенной экспериментальной работы была проведена проверка данной гипотезы и показано, что хорошо сконструированный незашитый ступенчатый разрез характеризуется меньшим притоком, чем зашитый [May 2013], но опять-таки, качество наложения швов также может вызывать сомнения.

В расширенном обзоре, проведенном Lündstrom в 2006 г., заявлялось, что неопровержимых доказательств наличия связи между разрезом прозрачной роговицы и развитием эндофтальмита не имеется [Lündstrom 2006]. Данные Национального реестра случаев катаракты в Швеции (Swedish National Cataract Register), которые включают в себя 225 471 экстракций катаракты, произведенных за период с января 2002 г. по декабрь 2004 г., продемонстрировали лишь тенденцию в сторону повышения

Таблица 14. Факторы риска, выявленные в рамках исследования ESCRS

Фактор риска	Отношение шансов
Внутрикамерная инъекция цефуроксима — выполненная или не выполненная	4,92
Туннельный разрез роговицы (и положение) в сравнении со склеральным туннельным разрезом	5,88
Вид закрытия раны — шов или бесшовное закрытие	Доказательств не обнаружено
Введение инжектора внутриглазной линзы или пинцета	Не является фактором риска
Тип материала интраокулярной линзы	3,13
Наличие или отсутствие сахарного диабета	Доказательств не обнаружено
Наличие или отсутствие иммуносупрессии	Доказательств не обнаружено
Стерилизация оборудования — одноразовое в сравнении с многоразовым	Доказательств не обнаружено
Осложнения операции	4,95

риска развития эндофтальмита при РТР⁵. В более поздней публикации Национального реестра случаев катаракты в Швеции³ РТР не был указан как фактор риска развития эндофтальмита. Усовершенствование методики разреза и применение в профилактических целях внутрикамерного цефуроксима может способствовать снижению данного риска.

Б) ВЫБОР ЛИНЗЫ

В выборке случаев, имевших место в Швеции за период с 1994 по 2000 гг., Wejde и коллеги наблюдали, что использование силиконовых интраокулярных линз (ИОЛ) было связано с более высокой частотой развития послеоперационного эндофтальмита в сравнении с ИОЛ из ПММА с поверхностью, модифицированной гепарином [Wejde 2005]. В рамках исследования ESCRS наблюдались сходные результаты. Пациенты, которым устанавливались силиконовые ИОЛ, имели в 3,13 раза большую вероятность развития послеоперационного эндофтальмита в сравнении с пациентами с ИОЛ из акрила (или другого материала). Данное наблюдение может быть связано как с гидрофобной природой силикона, так и с образованием поверхностных биопленок на ИОЛ, при этом образование биопленок и микробная персистенция в настоящее время являются актуальными вопросами. В противоположность этому имеются исследования, которые не продемонстрировали повышение частоты развития эндофтальмита при сравнении акриловых и силиконовых ИОЛ [Nagaki 2003].

В) ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Как и в рамках прочих исследований, в исследовании ESCRS хирургические осложнения сопровождалось более высокой частотой развития послеоперационного эндофтальмита, при этом в случае возникновения хирургических осложнений наблюдалось 4,95-кратное повышение риска. В недавнем сообщении, полученном из Швеции³, говорится о том, что сообщение со стекловидным телом являлось фактором риска, связанным с 3,65-кратным повышением частоты развития послеоперационного эндофтальмита.

В более ранних сообщениях говорилось, что наличие внутриоперационного разрыва задней капсулы с потерей стекловидного тела было связано с повышением риска развития эндофтальмита в 14—17 раз [Menikoff 1991, Wallin 2005].

10 АНТИСЕПТИКА В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А) ПОВИДОН-ЙОД (ПВИ)

Литературные данные свидетельствуют в пользу важнейшей роли ПВИ для подготовки поверхности глаза перед операцией по удалению катаракты более, чем в пользу любой другой формы антисептики в предоперационном периоде. Местное применение ПВИ в качестве формы профилактики при проведении операции по удалению катаракты стало стандартом лечения (Таблица 15).

Обязательный этап, целью которого является уменьшение количества бактерий в области раны, заключается в нанесении 5—10% повидон-йода на роговицу, конъюнктивальный мешок и кожу вокруг глаза как минимум за 3 минуты до начала операции. В тех случаях, когда применение повидон-йода противопоказано (истинная аллергия встречается редко, а гипертиреоз является лишь относительным противопоказанием к данному виду однократного применения), можно использовать 0,05% водный раствор хлоргексидина.

Ранние данные демонстрировали, что около 90% флоры поверхности глаза устранялось применением ПВИ [Art 1984], и литературные данные по-прежнему свидетельствуют в пользу применения ПВИ в качестве основного доказанного предоперационного вмешательства с целью снижения частоты развития послеоперационного эндофтальмита [Speaker 1991, Cuilla 2002, Wu 2006, Carrim 2009, Quiroga 2010, Ferguson 2013].

Исследователи изучали применение различных концентраций ПВИ, при этом были получены различные результаты. Повышенный интерес может вызывать профиль времени/удаления при использовании ПВИ в отношении микробных штаммов, в настоящее время выделяемых в случаях развития эндофтальмита, однако таких данных по-прежнему мало [Hosseini 2012]. В связи с текущим интересом к различиям в применении ПВИ, список литературы данного руководства включает в себя ряд источников, посвященных данному вопросу.

Тем не менее, не следует ожидать достижения полной стерильности поверхности глаза при использовании одного лишь ПВИ или при добавлении к нему местных антибиотиков в каплях (что обсуждается далее), и в литературе имеются сообщения о бактериальной контаминации водянистой влаги в диапазоне от 2 до > 40%, наблюдавшейся в крупных выборках пациентов, несмотря на принятые в предоперационном периоде меры.

Важно отметить, что ПВИ не следует применять внутри глаза или вводить внутрь глаза из-за его токсичности в отношении эндотелиальных клеток роговицы.

Б) ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНЫХ АНТИБИОТИКОВ В КАПЛЯХ В ДОПОЛНЕНИЕ К ПВИ ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ

Несмотря на широкое применение местных антибиотиков в каплях перед проведением операции, некоторые врачи предпочитают совсем их не использовать, в то время как другие убеждены в их эффективности.

В недавнем сообщении, полученном из Швеции, Friling и коллеги³ изучили значимость добавления местных антибиотиков в подгруппе пациентов и пришли к выводу, что применение местных капель в пред- и/или послеоперационном периоде не имеет доказанного преимущества перед применением 0,05% хлоргексидина (ПВИ только в одном центре) в предоперационном периоде с внутрикамерным введением цефуроксима/антибиотика по окончании операции.

Таблица 15. Резюме ключевых этапов антисептики в предоперационном периоде



У 85% пациентов, получивших только цефуроксим (без добавления антибиотиков), частота развития послеоперационного эндофтальмита составила 0,025%. Дополнительные антибиотики применялись непосредственно (в пределах 1 часа) перед или после операции в виде однократного или повторных инстилляций. В 10% этих случаев, когда антибиотики добавлялись только в предоперационном периоде, частота развития эндофтальмита составляла 0,017%. В группе, в которой антибиотики добавлялись в послеоперационном периоде, данная частота составляла 0,019%. В группе, в которой антибиотики добавлялись как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде, данная частота была выше и составляла 0,041% (и выше чем в группе, получавшей внутрикамерное введение антибиотика без добавления местных капель). Ни одно из данных значений частоты не имело статистически значимого отличия от частоты в группе внутрикамерной инъекции (без применения антибиотиков в каплях).

Повышение периодичности или длительности применения антибиотиков в каплях в предоперационном периоде изучалось Не и коллегами (2009), которые не обнаружили значительного уменьшения количества конъюнктивальной флоры при применении фторхинолона четвертого поколения в каплях 4 раза в день на протяжении 3 дней в сравнении с 1 днем применения. Moss и коллеги (2009) также не обнаружили различий в уменьшении количества конъюнктивальной флоры после применения ПВИ при добавлении фторхинолона четвертого поколения, применявшегося 4 раза в день на протяжении 3 дней; 4% (ПВИ на глаза) и 8% (гatifлоксацин + ПВИ на глаза) бакпосевов из конъюнктивы по-прежнему оставались положительными. Данные сообщения подчеркивают, что дооперационное применение антибиотиков в каплях не только не имеет четко установленной пользы, но и может индуцировать развитие бактериальной резистентности, и что полное удаление бактерий с поверхности глаза не достигается.

Тем не менее, антисептика с использованием ПВИ или хлоргексидина является обязательным этапом, проводимым с целью насколько возможно уменьшить количество колоний на поверхности глаза перед проведением операции по удалению катаракты.

11 ОПЕРАЦИОННАЯ

Операционная должна быть оборудована стандартизированными системами контроля качества, с отдельными чистым и грязным зонами для всего персонала и оборудования или материалов. Периодически следует проводить процедуры по обеспечению качества воздуха и чистоты поверхностей.

ДИЗАЙН СИСТЕМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПОТОКА ВОЗДУХА

Системы обеспечения потока воздуха должны быть оборудованы надлежащими фильтрами (HEPA) и проходить регулярное техническое обслуживание. Операционная должна находиться под положительным давлением, при этом двери должны оставаться закрытыми, за исключением моментов перехода из помещения в помещение. Современных руководств или данных, описывающих системы обеспечения потока воздуха, которые бы наилучшим образом предотвращали развитие послеоперационного эндофтальмита после факоэмульсификации, не имеется. Однако история показывает, путем сравнения профилей ДНК бактерий из изолятов, взятых из стекловидного тела, с бактериями, собранными с век и кожи пациента, что в случае проведения процедур ЭКЭК в 85% случаев развития эндофтальмита прослеживается связь с флорой самого пациента [Speaker 1991].

Также имеется дополнительный риск инфицирования глаза бактериальной флорой хирургической бригады, переносимой воздушным путем. Полученные аэриобиологические данные предполагают, что в операционной больницы должно проводиться как минимум 20 смен воздуха за час, чтобы снизить количество бактерий, передающихся воздушным путем. Однако данная величина является в некоторой степени произвольной, поскольку все бактерии, передающиеся воздушным путем, прикрепленные к чешуйкам кожи, в условиях неподвижного воздуха через 30 минут оседают на пол. Результаты исследования использования сверхчистого воздуха при проведении операции на бедре показывают, что быстрый ламинарный поток воздуха в операционной может удалять бактерии, передающиеся воздушным путем, за секунды, а не за минуты, требуемые при применении традиционных систем обеспечения потока воздуха, которые меняют воздух с частотой 20 замен в час. Тем не менее, неясно, будет ли иметься необходимость в такой степени чистоты воздуха при проведении факоэмульсификации через очень небольшой разрез.

Данный вопрос рассматривался в рамках многоцентрового исследования ESCRS, посвященного эндофтальмиту после факоэмульсификации, поскольку некоторые врачи проводят операции при минимальном потоке воздуха, другие — в условиях 20 замен воздуха в час, а кто-то — с использованием систем сверхчистого воздуха с горизонтальным или вертикальным ламинарным потоком. Тем не менее, полученные результаты были неубедительными, и связь между числом замен воздуха в час и частотой развития послеоперационного эндофтальмита до сих пор не установлена.

ОБОРУДОВАНИЕ — СТЕРИЛИЗАЦИЯ И ОДНОРАЗОВОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Весь хирургический инструментарий должен быть стерильным. Ограничение до одноразового использования имеет еще более важное значение, поскольку отмечались случаи, когда инструментарий не был надлежащим образом вымыт перед стерилизацией, что само по себе может являться нарушением. При мытье и автоклавировании инструментария следует соблюдать большую осторожность, поскольку последний процесс не является ни абсолютной, ни точной наукой! Обе процедуры должны тщательно проверяться в случаях любой продолжающейся «эпидемии» послеоперационного эндофтальмита, при которой в хирургическом отделении выявляются штаммы бактерий, обитающих на коже, а именно коагулазонегативные стафилококки, без видимой на то причины. Следует установить и тщательно соблюдать протокол очистки и стерилизации, схожий с протоколом, предложенным ASCRS [Hellinger 2007].

Всегда предпочтительнее использовать одноразовые системы для инфузий и прочее оборудование, намокающее во время операции, если это финансово выполнимо. Системы для инфузий нелегко эффективно простерилизовать, за исключением случаев наличия газового стерилизатора с этиленоксидом. Флаконы с раствором, таким как ССР (сбалансированный солевой раствор), никогда нельзя хранить или использовать для более чем одной операции. Любые отверстия для воздуха, создаваемые в этих флаконах, должны быть защищены бактериальными фильтрами. Помните, что влажные области легко контаминируются *Pseudomonas aeruginosa*, микроорганизмом, который может вызывать очень тяжелый эндофтальмит.

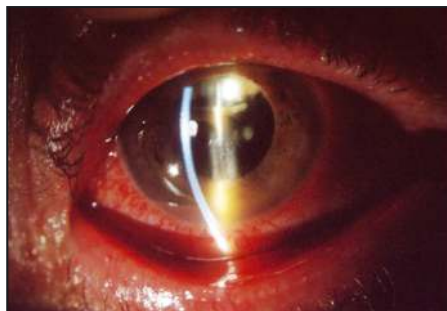
Вспышки эндофтальмита: в своей обзорной статье Pathengay и коллеги (2012) сообщают, что наиболее частыми причинами вспышек эндофтальмита являлись контаминированные растворы (37%) и контаминированные аппараты для факоэмульсификации (22,2%); другими причинами были вентиляционные системы (11,1%), дефекты стерилизации (11,1%) и прочее. В этих случаях внешних источников контаминации в роли патогенов чаще выступали грамотрицательные, а не грамположительные бактерии, при этом на долю *Ps. aeruginosa* приходилось 51,8% грамотрицательных изолятов. В данном обзоре наиболее частым источником вспышек являлись промывочные растворы, используемые в периоперационном периоде.

Исходы эндофтальмита, вызванного *Ps. aeruginosa*, являются особенно неблагоприятными. Данный микроорганизм был идентифицирован при вспышке в Индии и обнаружился во внутренних трубках факоэмульсификатора, в растворе ПВИ и в вентиляционной системе операционной. Выделенные штаммы характеризовались мультирезистентностью к цефазолину, хлорамфениколу, тетрациклину, аминогликозидам и фторхинолонам (но большинство было чувствительно к полимиксину В). С помощью ПЦР идентифицировался один кластер с 94% сходства, а остальные изоляты имели 88% сходства с изолятом вентиляционной системы. У 10 из 20 рассматриваемых пациентов проводилась энуклеация или отмечался фтизис инфицированного глаза [Pinna 2009].

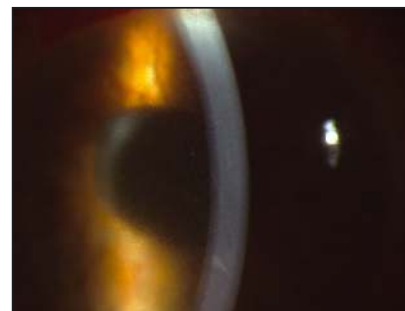
12 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА



Острый эндофталъмит с гипопионом



Хронический эндофталъмит (обратите внимание на белесую бляшку)
Предоставлено доктором Августо Абре



TASS-синдром

А) ДИАГНОСТИКА

Послеоперационный эндофталъмит обычно протекает либо остро, развиваясь в пределах 6 недель после операции по удалению катаракты, либо хронически, развиваясь спустя некоторый период времени.

У большинства пациентов с острым послеоперационным эндофталъмитом клиническая картина развивается в пределах 1—2 недель после операции и характеризуется признаками и симптомами быстро прогрессирующего внутриглазного воспаления. Время до клинической манифестации и клинические характеристики, в соответствии с данными исследований EVS[®] и ESCRS¹, описаны в Таблицах 16 и 17, соответственно.

Для 2 недавних крупных выборок случаев острого эндофталъмита после операции по удалению катаракты указываются в значительной степени отличающиеся значения среднего времени до клинической манифестации — 5 дней [Pijl 2010] в сравнении с 13 днями [Lalwani 2008] — при этом последнее возможно отображает измененный механизм начала заболевания, связанный с проведением разреза на прозрачной роговице.

В рамках исследования ESCRS, посвященного эндофталъмиту, в случаях подтвержденного эндофталъмита клиническая манифестация наступала в пределах более короткого промежутка времени, и большая часть случаев наблюдалась в группах исследования, не получавших цефуроксим. В рамках исследования EVS в 50% случаев, вызванных другими (помимо КНС) грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, клиническая манифестация наступала в пределах первых 2 дней послеоперационного периода.

В рамках исследования ESCRS подтвержденные случаи сопровождалась болью, отеком век и помутнением сред. В рамках исследования EVS, когда при клинической манифестации можно было увидеть сосуды сетчатки, в двух третях случаев наблюдался сомнительный рост или отсутствие роста, и в культуре не обнаруживалось грамотрицательных микроорганизмов. При исследовании EVS в глазах с остротой зрения на уровне способности лишь видеть, патологические изменения раны роговицы и снижение красного рефлекса с большей вероятностью являлись следствием наличия грамотрицательных или прочих грамположительных микроорганизмов [Wisniewski 2000].

Острый инфекционный послеоперационный эндофталъмит вначале представляет собой клинический диагноз, считающийся предполагаемым до его подтверждения положительным результатом окрашивания по Граму, бакпосева или ПЦР. Если у пациента отмечается внезапное снижение остроты зрения вскоре

Таблица 16. Время до клинической манифестации послеоперационного эндофталъмита

ДНИ ДО ПОЯВЛЕНИЯ ESCRS	Исследование EVS	Исследование ESCRS
1—3	24%	31%
4—7	37%	31%
8—14	17%	24%
> 14	22%	14%

Данные литературного источника 11 и Wisniewski 2000.

Таблица 17. Клинические характеристики послеоперационного эндофталъмита

	Исследование EVS	Исследование ESCRS
НЕЧЕТКОСТЬ ЗРЕНИЯ	94 %	92,9%
БОЛЬ	74 %	79%
ОТЕК ВЕК	34 %	46,25%
ГИПОПИОН	75—85 %*	72%
ПОКРАСНЕНИЕ ГЛАЗА	82%	**
ПОМУТНЕНИЕ СРЕД	79%	63%

*75% из 854 пациентов с клиническим диагнозом эндофталъмит, прошедших скрининг; 85% из пациентов, соответствующих критериям участия в исследовании. Прочие характеристики оставались сходными для обеих категорий пациентов. ** Не оценивалось как покраснение глаза.
Данные литературного источника 11 и Wisniewski 2000.

после операции по удалению катаракты, часто сопровождающееся болью и признаками диффузного внутриглазного воспаления (инфильтрация стекловидного тела, гипопион, покраснения глаза), следует заподозрить инфекционный эндофталъмит (см. раздел D «TASS-синдром в сравнении с инфекционным эндофталъмитом»). Ультразвуковое исследование в В-режиме может помочь подтвердить вовлеченность стекловидного тела и исключить осложнения, такие как отслоение сетчатки, особенно для глаз с непрозрачными средами.

И хотя эндофтальмит следует подтверждать результатами лабораторного микробиологического анализа, как только установлен клинический диагноз эндофтальмита, времени терять нельзя. Врач должен немедленно взять внутриглазную пробу и начать эмпирическое лечение антибиотиками путем внутриглазных инъекций. Предполагаемый эндофтальмит должен рассматриваться как неотложное состояние, поскольку воспроизведение бактерий носит экспоненциальный характер, а их токсичные продукты обмена, вместе с сопутствующим воспалением, разрушают зрительный потенциал. Следует опасаться отсрочки в постановке диагноза при применении кортикостероидов в каплях, за исключением случаев наличия серьезного подозрения на стерильное происхождение (TASS-синдром).

Следует выполнить пункцию передней камеры, чтобы взять пробу водянистой влаги, а также игловую пункцию, биопсию стекловидного тела или витрэктомия pars plana, чтобы взять пробу стекловидного тела. Согласно рекомендациям EVS витрэктомия pars plana следует проводить в случаях с остротой зрения на уровне способности видеть лишь свет, но мы также рекомендуем данную методику для острых случаев с лучшей остротой зрения, поскольку она позволяет получать более объемные пробы, удаляя большую часть бактериальной нагрузки из стекловидного тела (главный источник остро воспалительного эффекта) и снижая потребность в проведении повторной операции. (В 65% случаев пункции/биопсии глаза в рамках исследования EVS пробы были получены с помощью витрэктора, а не иглы; после введения зонда внутрь глаза выполняют центральную витрэктомия).

В тяжелых случаях данную процедуру следует производить в пределах одного часа; однако, в этот срок может не иметься доступа в операционную. В поликлиниках мы рекомендуем иметь в наличии режущее устройство для проведения биопсии стекловидного тела, поскольку игловая пункция слишком часто является «сухой», и попадание материала, отсасываемого из стекловидной полости, в глаз с выраженным воспалением может приводить к развитию осложнений. (В рамках исследования EVS в группе пункционной биопсии не наблюдалось повышения частоты отслоения сетчатки; однако, как говорилось ранее, большая часть проб была получена с помощью витрэктора.)

Б) МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Пробы водянистой влаги и стекловидного тела передаются заблаговременно предупрежденному микробиологу для окрашивания по Граму, культивирования и микробиологического анализа на чувствительность флоры, при этом микробиолога следует проинструктировать о необходимости глубокой заморозки пробы для отправки на анализ с помощью ПЦР (полимеразной цепной реакции), если на месте она не проводится. Пробы можно отправлять в оригинальном шприце или в стерильных пробирках Eppendorf. Если результаты окрашивания по Граму и бакпосева отрицательны через 24—48 часов, пробы, оставленные для анализа с помощью ПЦР, можно отправлять в соответствующую лабораторию.

Окрашивание по Граму

Окрашивание по Граму для бактерий и другие виды окрашивания, например, окрашивание калькофлуором, когда имеется подозрение на наличие грибов или прочих патогенов, могут оказаться полезными, поскольку могут дать немедленное подтверждение инфекционной природы данного послеоперационного воспаления. В рамках исследования EVS положительные результаты окрашивания по Граму были получены для 43% проб стекловидного тела и 19% проб водянистой влаги; в рамках исследования ESCRS окрашивание по Граму выявило 5 из 8 стрептококковых инфекций.

Микробиологическое исследование, выращивание культуры

В идеале пробы следует наносить непосредственно на питательную среду, но если это невозможно, полезной альтернативой могут являться флаконы для бакпосева крови (в частности используемые в педиатрии) [Joondeph 1989, Kratz 2006]. В рамках исследования EVS использовались 2 твердых среды (шоколадный агар и декстрозный агар Сабуро) и бульон (обогащенный тиогликолятом). Строгие критерии определяли «подтвержденную положительную культуру» (ППК) и «лабораторно подтвержденную инфекцию» (ЛПИ), что дало общую частоту положительных результатов в 69%, при этом наилучшим источником проб являлось неразведенное стекловидное тело (Таблицы 18 и 19). Схожие питательные среды использовались и в рамках исследования ESCRS, при этом частота положительных результатов составила 48%, с повышением до 69% при учете результатов ПЦР. Следует отметить, что культивирование следует продолжать на протяжении как минимум 15 дней, чтобы выявить все медленно растущие микроорганизмы. Анализ на чувствительность к антибиотикам (требующий 24—48 часов) можно проводить с использованием изолятов первичных культур или непосредственно с использованием метода RAST [Miño de Kaspar 2002] (требующего 6—10 часов).

Таблица 18. Положительные результаты бакпосева в рамках исследования EVS¹⁰ (Barza 1997)

Исследование EVS	
ЛАБОРАТОРНО ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ РОСТ	69%
СОМНИТЕЛЬНЫЙ РОСТ	13%
ОТСУТСТВИЕ РОСТА	18%

Таблица 19. Частота положительных результатов бакпосева проб в рамках исследования EVS¹⁰ (Barza 1997)

Исследование EVS	Подтвержденная положительная культура (ППК)	Лабораторно подтвержденная инфекция (ЛПИ)	ТОЛЬКО ИСТОЧНИК
ВОДЯНИСТАЯ ВЛАГА	22,5%	26,9%	4,2%
НЕРАЗВЕДЕННАЯ ЖИДКАЯ ЧАСТЬ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА	54,9%	58,9%	21%
ВИТРЕКТОМИЧЕСКАЯ ЖИДКОСТЬ			8,9%

В) ПЦР

ПЦР с использованием праймеров широкого диапазона, нацеленных на высококонсервативные регионы зубактериальной 16S рДНК (18S рДНК для грибов), может выявлять и амплифицировать минимальные количества бактериальной ДНК, с их последующим секвенированием и идентификацией. Она обеспечивает намного лучшее выявление патогенов, особенно в случаях хронического эндофтальмита с малым количеством патогенов [Nykin 1994, Lohmann 1998]. В рамках исследования ESCRS анализы ПЦР проводились централизованно и независимо дублировались в двух центрах, выявив 6 дополнительных положительных случаев, которые давали отрицательный результат при окрашивании по Граму или бакпосеве.

Однако, высокий риск контаминации вследствие высокой чувствительности данного метода, наряду с отсутствием анализа на чувствительность к антибиотикам и частичную нехватку стандартов контроля качества в обычных диагностических лабораториях на сегодняшний день ограничивает его повсеместное применение.

Некоторые центры имеют непосредственный доступ к ПЦР; в качестве альтернативы пробы можно подвергнуть глубокой заморозке для того, чтобы провести идентификацию микроорганизмов позднее (т. е., если результат бакпосева отрицательный, но имеется подозрение на инфекционное

Г) TASS-СИНДРОМ В СРАВНЕНИИ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОФТАЛЬМИТОМ

Синдром токсического повреждения переднего сегмента глаза (TASS-синдром)

Синдром токсического повреждения переднего сегмента глаза (TASS-синдром) представляет собой стерильную послеоперационную воспалительную реакцию, вызываемую веществом неинфекционного происхождения, попавшим в передний сегмент глаза, что приводит к токсическому повреждению внутриглазных тканей [Mamalis 2006].

TASS-синдром развивается после неосложненной операции на переднем сегменте глаза, как в качестве отдельных случаев, так и в виде группы случаев. Его часто путают с эндофтальмитом из-за сходной клинической картины (снижение зрения, гипопион, отложение фибрина). Однако некоторые отличительные характеристики помогают провести дифференциальную диагностику между инфекционным происхождением и токсическим происхождением и позволяют выбрать соответствующее лечение: кортикостероиды при TASS-синдроме или антибиотики при эндофтальмите. К отличительным признакам TASS-синдрома относятся:

- Раннее начало (уже через 12—24 часа после операции)
- Отек роговицы от лимба до лимба, вторичный по отношению к распространенному повреждению слоя эндотелиальных клеток
- Повреждение радужной оболочки (фиксированный, расширенный или неправильной формы зрачок, дефекты просвечивания радужной оболочки)
- Высокое ВГД (внутриглазное давление) вследствие повреждения трабекулярной сети
- Отсутствие витрита (наиболее важная характеристика TASS-синдрома, поскольку он характеризуется главным образом воспалением переднего сегмента глаза, в то время как при эндофтальмите вовлекается задний сегмент)
- Улучшение обычно наступает при лечении кортикостероидами

Три основных причины развития TASS-синдрома можно классифицировать следующим образом:

происхождение). В этом случае пробы можно отправить на анализ с помощью ПЦР позднее. Одну каплю водянистой влаги и одну каплю жидкой части стекловидного тела следует поместить в отдельные стерильные пластиковые пробирки Eppendorf и хранить при температуре +4 °C до 24 часов, или заморозить при температуре -20 °C на более продолжительное время, а затем отправить с курьером службы экспресс-доставки в лабораторию. Экспертный анализ ПЦР на бактерии и грибы проводится доктором Удо Райшл (Udo Reischl), Институт медицинской микробиологии и гигиены, Университетская больница, 93053 Регенсбург, Германия (udo.reischl@klinik.uni-regensburg.de; тел.: +49-941-944-6450).

Недавно при послеоперационном эндофтальмите был использован метод количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (кПЦР), при котором амплификация ДНК и детекция целевой последовательности сопровождаются снижением количества манипуляций с продуктами ПЦР и риска контаминации [Goldschmidt 2009, Bispo 2011]. Он проводится с использованием флуоресцентных зондов, при этом уровень флуоресценции пропорционален степени накопления двухцепочечных продуктов ПЦР, а результаты количественного измерения микробной нагрузки доступны через 90 минут. Его клиническое применение в настоящий момент ограничено, но в будущем может стать еще одним вариантом диагностики с внедрением коммерческих наборов для быстрого подтверждения инфекционной или стерильной природы послеоперационного воспаления.

- Вещества извне, которые случайно проникают в переднюю камеру глаза во время или после операции (например, повидон-йод для местного применения).
- Продукты, вводимые в переднюю камеру глаза как часть хирургической процедуры, такие как сбалансированный солевой раствор (ССР) из партии, произведенной с ошибочным рН или осмолярностью (или с лекарственными препаратами, добавленными в операционной) или анестетики (безопасным является только не содержащий консервантов 1% лидокаин). Любой лекарственный препарат, вводимый в глаз, не должен содержать консервантов и должен использоваться в надлежащей концентрации, чтобы избежать развития токсических реакций.
- Раздражающие вещества на инструментарии, скопившиеся вследствие его неправильной очистки и/или стерилизации (например, денатурированные офтальмологические вискоэластики, оставшиеся на многообразном инструментарии, стабильные к воздействию тепла эндотоксины, сульфатные примеси после автоклавирования паром). Нарушения процессов очистки инструментария, особенно недостаточная промывка офтальмологического инструментария и манипуляторов, ферментативные моющие средства и ультразвуковые ванны остаются наиболее частыми факторами, связанными с развитием TASS-синдрома [Bodnar 2012].

Лечение TASS-синдрома включает в себя интенсивное применение местных кортикостероидов (и иногда пероральных). Следует следить за ВГД и количеством эндотелиальных клеток. Следует провести гониоскопию. Незамедлительное промывание передней камеры является спорным вопросом и обычно не проводится.

TASS-синдром характеризуется 3 угрожающими для зрения осложнениями:

- Стойкая декомпенсация роговицы
- Неустраимая глаукома
- Кистозный макулярный отек

Вспышка TASS-синдрома представляет собой проблему, связанную с контролем окружающей среды и токсичности, которая требует полного анализа всех лекарственных препаратов и

жидкостей, используемых во время операции, а также полной проверки операционной и протоколов стерилизации. Первая зафиксированная вспышка TASS-синдрома возникла в Массачусетсе в 2005 г. Расследование показало, что пациенты получали ССР, контаминированный высокими уровнями стерильного эндотоксина. В результате данной вспышки была сформирована рабочая группа ASCRS по изучению TASS-синдрома, которая выпустила опросник для отчетности по случаям TASS-синдрома, чтобы фиксировать детали хирургических процедур, что поможет проследить причины случаев или вспышек TASS-синдрома. Данный опросник можно получить по ссылке <http://tassregistry.org/tass-combined-survey.cfm>

Как уже отмечалось, выявление причины TASS-синдрома требует пристального изучения всего процесса операции. Могут понадобиться следующие этапы:

Д) ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА

Послеоперационный эндофтальмит считается неотложным состоянием, требующим обследования и лечения в пределах одного часа после клинической манифестации, особенно в тяжелых случаях.

Как обсуждалось в разделе, посвященном диагностике, дискуссия по поводу того, следует ли проводить пункцию стекловидного тела (с помощью витректора или иглы) или витрэктомии, продолжается. Как говорилось ранее, мы рекомендуем проведение диагностической и терапевтической витрэктомии (наш «золотой стандарт») в большинстве случаев.

EVS рекомендовало проводить витрэктомию только в случаях с остротой зрения на уровне способности видеть лишь свет. Однако, учитывая технические достижения в области проведения витрэктомии, анализ более поздних ретроспективных выборок показал улучшение исходов для зрения при более широком использовании полной витрэктомии в случаях послеоперационного эндофтальмита, включая пациентов с лучшей, чем способность видеть лишь свет, остротой зрения (более поздний результат, 91% с окончательной остротой зрения $\geq 20/40$ в сравнении с 53% в рамках исследования EVS) [Kuhn 2005, 2006].

Некоторые врачи предпочитают проводить только пункцию стекловидного тела, что позволяет избежать потребности в операционной и более совершенном оборудовании, с целью проведения быстрой интравитреальной инъекции антибиотика. Однако, сообщаемые при этом респективные исходы для зрения сравнимы с исходами, наблюдавшимися в рамках исследования EVS (51,6% с окончательной остротой зрения $\geq 20/40$) [Pijl 2010]. Следует отметить, что непосредственное сравнение таких исследований провести невозможно вследствие наличия различий в дизайне исследований, критериях включения/исключения и сообщаемых спектрах микроорганизмов.

В идеале витреоретинальный хирург и оснащенная операционная должны постоянно иметься в наличии, хотя такое встречается редко. Поэтому реальная ситуация представляет собой соотношение между временем и полнотой мероприятий.

В случае наличия витреоретинального хирурга и оснащенной операционной проводится стандартная трех-портовая центральная или полная витрэктомия по принципу «Ubi pus ibi evacuatur» («Где гной, там очищай»). При центральной витрэктомии остается часть основы стекловидного тела, в то время как более полная

- Внесение многочисленных изменений в хирургические процедуры или необходимость в прекращении операций.
- Увеличение утилизации многоцветного инструментария.
- Внедрение надлежащих протоколов очистки и стерилизации (например, важный этап включает в себя промывку всех многоцветных канюль сразу же после проведения операции). Важно следовать рекомендациям, таким как рекомендации рабочей группы ASCRS по изучению TASS-синдрома [Hellinger 2007].

Для защиты от TASS-синдрома необходим постоянный надзор за всеми хирургическими процедурами, наряду с быстрым реагированием в случае возникновения данной проблемы.

Витрэктомия сопровождается риском ятрогенного отслоения сетчатки, что является потенциальной катастрофой. Данный выбор остается за витреоретинальным хирургом. В конце операции медленно интравитреально вводятся антибиотики и кортикостероиды.

Наилучшей методикой получения пробы стекловидного тела достаточного объема после пункции и возможной очистки передней камеры глаза, является следующая:

- 1) Инфузионный порт размещается в плоской части цилиарного тела в 3—3,5 мм от лимба (псевдофакичный глаз), но не включается.
- 2) Витреотом вводится через отдельный разрез склеры длиной 3—3,5 мм и непосредственно визуализируется через зрачок.
- 3) Ручной шприц подсоединяется к аспирационной линии, и ассистент хирурга медленно проводит аспирацию, в то время как хирург активирует витреотом до получения пробы достаточного объема (как минимум 0,5 мл) (глазное яблоко при этом теряет тонус, и витреотом исчезает из поля зрения).
- 4) После проверки надлежащего размещения инфузионной канюли внутри полости стекловидного тела включается инфузия, чтобы вернуть главному яблоку форму и тонус, витреотом извлекается.
- 5) Теперь шприц, содержащий 0,5—2 мл инфицированной, но неразведенной жидкой части стекловидного тела, быстро отправляется в лабораторию.

Продолжение с выполнением центральной или полной витрэктомии:

- 6) Теперь витреотом подсоединяется к устройству для контроля аспирации, и через плоскую часть цилиарного тела вводится световод. При выполнении данного этапа необходимо лишь небольшое количество дополнительного времени, чтобы завершить стандартную трех-портовую витрэктомию в пределах видимости, не заходя далее, чтобы избежать риска разрыва отечной сетчатки. (Некоторые авторы советуют проводить тотальную витрэктомию с индукцией заднего отслоения стекловидного тела (ОСТ), если его еще не произошло. Однако, мы убеждены, что в случаях острого эндофтальмита данное вмешательство следует оставить для опытных витреоретинальных хирургов).
- 7) Важно выполнить заднюю капсулотомия при помощи витреотома, чтобы улучшить визуализацию и обеспечить ток жидкости через весь глаз, что способствует выздоровлению.

После того, как витрэктомия выполнена, насколько это возможно, через один из разрезов склеры с использованием иглы диаметром 25-30G интравитреально вводятся антибиотики. В случае выполнения полной витрэктомии дозу следует уменьшить на 50%. Данную инъекцию следует проводить медленно, в течение 1—2 минут, в середину стекловидного тела, направляя конец иглы вверх, подальше от макулы. Отдельные шприцы и отдельные иглы, для меньшей вероятности контаминации, вводятся через уже имеющееся отверстие. Затем интравитреально вводится дексаметазон (не содержащий консервантов).

В операционной и кабинетах неотложной помощи, используемых для этой цели, обязательно должны иметься лекарственные препараты и инструкции по их разведению (см. инструкции по приготовлению).

Предупреждение микробиолога о планируемом поступлении пробы и фармацевта о необходимости приготовления лекарственного препарата в соответствующем разведении, предназначенном для интравитреальной инъекции, будет полезным в обычные рабочие часы, но редко выполнимо во внеурочное время.

Данная процедура обычно проводится под перibuльбарной, ретробульбарной или общей анестезией, но не местной, поскольку пациент будет испытывать чрезмерную боль или не будет выполнять указаний.

Когда операцию «золотого стандарта» невозможно выполнить вследствие отсутствия витреоретинального хирурга и витреоретинальной операционной, для того, чтобы избежать задержки, приемлемым вариантом является проведение биопсии стекловидного тела с интравитреальным введением антибиотиков без последующей терапевтической витрэктомии (наш «серебряный стандарт»). Поскольку простая аспирация с помощью иглы зачастую безуспешна, ее можно провести с помощью портативного витректора (например, витректора Intrector производства компании Insight Instruments, Inc., Stuart, FL). (На сегодняшний день существует несколько полнофункциональных витректоров, достаточно маленьких для их легкой транспортировки и установки, которые можно использовать в любой хирургической зоне). После взятия пробы вводятся антибиотики и кортикостероиды через разрез склеры, как описано выше. При использовании современных трансконъюнктивных зондов небольшого калибра разрез часто не требует наложения швов. Каждый катарактальный хирург и дежурный врач должны иметь навыки проведения биопсии и интравитреальных инъекций.

Также важно после операции постоянно следить за тем, не готовы ли в лаборатории результаты бакпосева и анализа на чувствительность, а не ждать, пока их предоставят в плановом порядке.

После проведения в кабинете неотложной помощи пункции/ введения антибиотиков пациенту следует осмотреть через 6 часов. Часто пациентам становится хуже перед тем, как наступает улучшение, но всегда становится хуже перед тем, как наступает ухудшение! После проведения центральной или полной витрэктомии пациента следует осмотреть через 12 часов.

После операции начинают лечение местными антибиотиками (усиленными), кортикостероидами и мидриатиками (атропин). В конце операции очень важно расширить зрачок, чтобы избежать образования перманентных спаек. Атропин следует применять, так как использование одного только циклопентонала является недостаточным (самую большую тревогу вызывает перманентно фиксированный зрачок по время первой послеоперационной перевязки).

После применения интравитреального введения антибиотиков роль местных антибиотиков вызывает сомнения, но они могут оказаться особенно полезны в случаях наличия поверхностных проблем.

Субконъюнктивальное введение антибиотиков скорее всего не обеспечивают какой-либо дополнительной пользы, и во многих случаях от них отказываются.

Инструкции по приготовлению

Комбинация антибиотиков вводится отдельно интравитреально и при необходимости повторно, в зависимости от клинического ответа, с интервалами в 48—72 часа, в зависимости от степени удержания лекарственных препаратов после инъекции. В большинстве случаев для контроля инфекции интравитреальные антибиотики необходимо вводить только один раз (7% пациентов исследования EVS получали повторную интравитреальную инъекцию антибиотиков в сроки от 36 до 60 часов). Сообщалось, что повторные инъекции увеличивают ретинальную токсичность интравитреальных антибиотиков [Oum 1992].

Дозы интравитреальных антибиотиков следует выбирать особо тщательно, потому что зазор для ошибки между терапевтической дозой и токсичностью является узким, особенно для аминогликозидов (гентамицин в дозе 200 мкг является эффективным, но в дозе 400 мкг может быть токсичным, вызывая макулярный инфаркт). Поскольку первичная терапия должна охватывать и грамположительные, и грамотрицательные микроорганизмы, наиболее часто используются следующие комбинации антибиотиков:

Первый выбор: ванкомицин (1 мг) в комбинации с цефтазидимом (2 мг)

Второй выбор: ванкомицин (1 мг) в комбинации с амикацином (0,4 мг), особенно у пациентов с чувствительностью к β-лактамам (см. обсуждение проблемы аллергии в разделе, посвященном профилактике, и в Разделе 15 данного руководства). Несмотря на синергизм между ванкомицином и амикацином в отношении грамположительных микроорганизмов, многие хирурги избегают применения аминогликозидов для эрадикации грамотрицательных бактерий из-за риска ретинальной токсичности.

В Таблице 20 представлены антибиотики, относительно безопасно применяемые для интравитреальных инъекций. В данной таблице указаны нетоксичные дозы антибиотиков. Однако, при проведении полной витрэктомии следует рассмотреть возможность снижения дозы (некоторые предлагают снижение на 50%), поскольку стекловидное тело могло бы предотвратить быструю диффузию антибиотиков в направлении сетчатки. Кроме того, для глаз, наполненных силиконовым маслом или газом, необходимо значительное снижение дозы (предлагается использовать 1/4—1/10 стандартной дозы), учитывая уменьшенный объем распределения жидкости, оставшийся в глазу [Negazy 1999].

Антибиотики для интравитреальных инъекций должны поставяться в свежеразведенном виде больничной аптекой. Однако, для неотложных случаев, в Приложении 1 приведен метод разведения лекарственных препаратов в операционной.

В связи с возможными проблемами, связанными с физической или химической несовместимостью антибиотиков, важно использовать отдельные шприцы и иглы для каждого вводимого лекарственного препарата (антибиотиков и кортикостероидов) и не смешивать лекарственные препараты друг с другом в одном шприце. Большинство случаев несовместимости имеет физическую природу — в таком случае они образуют осадок (в отличие от невидимой химической инактивации или дегградации) — и чем более концентрированными являются растворы, тем больше вероятность образования осадка при их смешивании.

До 0,1 мл раствора для инъекций может оставаться в поршне шприца и игле при разведении или приготовлении препарата для введения в глаз.

Всегда следует набирать объем лекарственного препарата, достаточный для заполнения шприца объемом 1 мл приблизительно наполовину (например, 0,4—0,5 мл). После этого наденьте иглу, которую вы будете использовать для введения в стекловидное тело (калибром 30G), на шприц. Убедитесь, что в шприце и в игле не

осталось воздуха, и выпустите излишек лекарственного препарата таким образом, чтобы для инъекции остался только 0,1 мл.

Таким образом хирург введет только содержимое шприца, и ему не нужно будет постоянно следить за шкалой градуировки, чтобы обеспечить введение только необходимых 0,1 мл.

Дексаметазон (не содержащий консервантов) часто вводится путем интравитреальной инъекции (доза = 400 мкг в 0,1 мл объема, с использованием коммерческого препарата, содержащего 4 мг/мл), но его не следует смешивать с антибиотиками в одном шприце. Он вызывает, наряду с противомикробной терапией, более быстрое купирование внутриглазного воспаления. Однако, имеются противоречивые данные о его эффекте в отношении исхода для зрения, так как результаты нескольких исследований лежат в диапазоне от отрицательного эффекта [Shah 2000] и до отсутствия эффекта [Das 1999] и благоприятного эффекта [Gan 2005, Albrecht 2011].

Применение интравитреального дексаметазона может уменьшать потребность в применении системных (пероральных) кортикостероидов у пациентов пожилого возраста и, таким образом, предотвращать развитие побочных реакций этих препаратов системного действия. Лечение с помощью интравитреального введения дексаметазона дополняется применением местных и часто вводимых периокулярно кортикостероидов.

Вспомогательная системная антибиотикотерапия

Интравитреальная инъекция антибиотика обеспечивает максимальную концентрацию лекарственного препарата в «целевой зоне», но на таком уровне она остается только в течение ограниченного периода времени. По этой причине мы убеждены,

что тяжелый острый гнойный эндофтальмит следует лечить с использованием дополнительной системной антибиотикотерапии теми же лекарственными препаратами, которые используются для интравитреальной терапии. Такая вспомогательная схема лечения поможет поддерживать значимые интравитреальные концентрации лекарственного препарата на протяжении более длительного времени путем уравнивания диффузии введенного препарата из глаза. Также будет отмечаться усиление проникновения препарата в глаз из системного кровотока, чему способствует воспаление оболочек глаза. Высокие системные дозы являются оптимальными, но существует необходимость соблюдения осторожности в отношении риска развития системной токсичности. При внутривенном применении ванкомицина следует проводить мониторинг его концентраций.

Антибиотикотерапию можно модифицировать через 24—48 часов в зависимости от клинического ответа и профиля чувствительности выделенного микроорганизма. Однако, воспаление глаза обычно усиливается перед наступлением улучшения, даже при применении правильной схемы антибиотикотерапии. В случае плохого ответа на лечение после проведения частичной/мини-центральной/ витрэктомии «серебряного стандарта» следует рассмотреть возможность направления пациента к витреоретинальному хирургу для принятия решения о проведении полной витрэктомии; после этого интравитреальную инъекцию антибиотиков следует повторить. При применении системной антибиотикотерапии возможно, что дополнительные интравитреальные инъекции антибиотиков не понадобятся, таким образом удастся избежать потенциальной токсичности повторных интравитреальных инъекций.

В Таблице 21 приведено резюме вышеописанных этапов клинической диагностики и лечения в периоперационном и послеоперационном периоде острого эндофтальмита после операции по удалению катаракты.

Таблица 20. Часто используемые дозы антибиотиков для интравитреальных инъекций

Антибиотик	Доза для интравитреального введения* (мкг)	Длительность (ч)**	Период полувыведения из стекловидного тела (ч)
Амикацин	400	24—48	24
Ампициллин	2000 (2 мг)	24	6
Амфотерицин	5 или 10	24—48	6,9—15,1
Цефазолин	2000 (2 мг)	16	7
Цефтазидим	2000 (2 мг)	16—24	16
Цефуроксим	2000 (2 мг)	16—24	
Клиндамицин	1000 (1 мг)	16—24	
Эритромицин	500	24	
Гентамицин	200	48	12—35
Метициллин	2000 (2 мг)	16—24	3—5
Миконазол	5 или 10	24—48	2
Моксифлоксацин	50—160		1,72
Оксациллин	500	24	
Ванкомицин	1000 (1 мг)	48—72	30
Вориконазол	100		2,5

Данные выборочных литературных источников, в том числе Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina 2009; 29: 875-912. **

Длительность поддержания значимых концентраций, согласно данным литературы.

Таблица 21. Лечение послеоперационного острого эндофтальмита



Е) ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОФТАЛЬМИТ

Данная хроническая или поздняя форма послеоперационного эндофтальмита может развиваться через недели, месяцы или даже годы после операции, что затрудняет постановку диагноза. Клинически он манифестирует в виде хронического, постепенно развивающегося и рецидивирующего иридоциклита, который вначале реагирует на лечение местными кортикостероидами, но рецидивирует при постепенном снижении их доз. К некоторым клиническим признакам относятся:

- Крупные кератиновые преципитаты
- Небольшой гипопион
- Легкий передний витрит (характерно для *S. epidermidis*)
- Белесая бляшка (остаточный материал хрусталика и бактериальные колонии) в пределах капсулярного мешка (характерно для *P. acnes*). Хронический поздний эндофтальмит часто называют хроническим мешковым эндофтальмитом, поскольку микроорганизм находится внутри капсулярного мешка.

Инфекционная природа данного позднего послеоперационного воспаления впервые была описана Meisler с соавт. (1986), которые предоставили подробное описание данной формы эндофтальмита.

В случае выявления постепенно развивающегося послеоперационного воспаления важно провести дифференциальную диагностику между инфекционными и стерильными случаями, такими как индуцированный хрусталиком увеит или связанное с ВГЛ воспаление, чтобы назначить подходящую терапию [Ozdal 2003, LeBoyer 2005].

Хронический эндофтальмит обычно вызывается слабовирулентными микроорганизмами нормальной собственной сапрофитной флоры пациента. Около двух третей случаев вызывается *Propionibacterium acnes*, но также причиной могут являться, среди прочего, *Staphylococcus epidermidis* (CNS), виды *Corynebacterium* и грибы. За культурами следует следить не менее

15 дней, поскольку данные микроорганизмы имеют сложные питательные потребности для своего роста.

Вследствие локализованного характера данной инфекции, находящейся в капсулярном мешке, со слишком малым количеством свободных бактерий, которые можно беспрепятственно выявить путем культивирования, в данных случаях ПЦР становится очень полезным анализом, поскольку позволяет выявлять мизерные количества бактериальной ДНК. В рамках исследования, проведенного Lohmann с соавт. (2000), возбудитель в случаях клинически диагностированного хронического эндофтальмита был выявлен в водянистой влаге 84% глаз методом ПЦР в сравнении с 0% методом культивирования. В пробах стекловидного тела возбудитель был выявлен в 92% глаз методом ПЦР в сравнении с 24% методом культивирования.

Если таких пациентов решают оперировать, фрагменты капсулы следует собрать для гистологического анализа и электронной микроскопии, которые могут выявить наличие внутриклеточных грамположительных бактерий в макрофагах, выстилающих капсулу. Данный факт, уже описанный в первой работе Meisler с соавт. (1986), привел к предложению новых терапевтических альтернатив (которые обсуждаются ниже). В отличие от острого послеоперационного эндофтальмита, представляющего собой неотложное состояние, в случае возможного хронического послеоперационного эндофтальмита имеется больше времени для правильной постановки диагноза и выбора вида лечения. При этом следует учитывать несколько факторов:

При хроническом эндофтальмите микроорганизмы изолированы в капсулярном мешке и защищены биопленкой; также они могут иметь внутриклеточную локализацию внутри макрофагов, где их не достигают антибиотики, часто используемые для лечения острого эндофтальмита. Однако, некоторые антибиотики, такие как кларитромицин, хорошо абсорбируются при приеме внутрь, хорошо проникают в глаз, обладают анти-биопленочными свойствами и концентрируются внутри полиморфноядерных нейтрофилов и макрофагов, где они в лучшей степени способны уничтожать

внутриклеточные грамположительные бактерии. Некоторые исследования [Warheker 1998, Karia 2001] нашли применение кларитромицина эффективным и рекомендовали использовать дозу в 500 мг 2 раза в день на протяжении 2-4 недель. Добавление промывания ванкомицином капсулярного мешка повышало частоту ответа на лечение в случаях инфекции, вызванной видами *Propionibacterium* [Pellegriano 2005].

Для лечения хронического эндофтальмита, в случаях необходимости применения более инвазивного курса, существует несколько вариантов хирургических вмешательств:

- Промывание антибиотиком капсулярного мешка при первичной пункции передней камеры или при последующем вмешательстве в случаях положительного результата бакпосева
- Интравитреальная инъекция антибиотиков (ИИАБ)
- Витректомиа pars plana (ВПП) с ИИАБ
- ВПП с частичной капсулэктомией (ЧК) и ИИАБ
- ВПП с тотальной капсулэктомией (ТК), ИИАБ, извлечением или заменой ИОЛ (зИОЛ)

В Таблице 22 показана частота рецидивирования хронического эндофтальмита после каждого вида лечения (Deramo 2001, Aldave 1999, Clark 1999). Как видно из таблицы, чем более агрессивным является лечение, тем ниже частота рецидивирования. Однако, отсрочка применения более агрессивного лечения, по всей видимости, не оказывает негативного влияния на окончательный результат лечения, таким образом вначале можно попытаться применить более консервативное лечение.

Таблица 22. Рецидивирование хронического эндофтальмита после лечения

Лечение	Исследование Clark (n=36)	Исследование Aldave (n=25)	Всего (n=61)
ИИАБ	12/12	1/2	13/14 93%
ВПП	5/10	5/10	10/20 50%
ВПП + ЧК	2/14	4/9	6/23 26%
ВПП + ПК + зИОЛ	0/12	0/13	0/25 0%

Данные Deramo et al. 2001.

На основании данных фактов мы предлагаем следующие подходы к лечению:

- Определить микробный источник, проведя пункцию передней камеры и взяв 0,1 мл для бакпосева и ПЦР. Рассмотреть возможность проведения промывания капсулярного мешка ванкомицином (30 мкг/мл), пытаясь достигнуть области капсулярной бляшки в случае ее наличия. Вначале пункция стекловидного тела обычно не проводится (в поликлинике может быть проведена пункция передней камеры), однако, при необходимости, но она может выполняться позднее хирургическим путем.

- Начать лечение с применения перорального кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза в день на протяжении 2-4 недель. Рассмотреть возможность добавления перорального моксифлоксацина (400 мг в сутки на протяжении недели), поскольку он также характеризуется хорошим внутриглазным проникновением и широким спектром противомикробной активности.
- После получения результатов бакпосева и ПЦР (от 2 дней до нескольких недель, в зависимости от наличия лаборатории) могут развиваться различные сценарии:
 - Результат ПЦР — негативный, результат бакпосева — негативный: вероятно неинфекционное позднее послеоперационное воспаление; следует провести повторную оценку случая для выявления возможной причины (индуцированное ИОЛ или хрусталиком воспаление).
 - Результат ПЦР — негативный, результат бакпосева — позитивный: вероятно контаминация, поскольку ложно-негативные результаты ПЦР встречаются нечасто; однако, следует соблюдать осторожность. Если начальная терапия является безрезультатной, лечить в соответствии с результатами бакпосева-антибиотикограммы.
 - Результат ПЦР и бакпосева — положительный: предполагается, что результаты обоих анализов согласуются, микроорганизм и его чувствительность к антибиотикам идентифицированы. Если начальное лечение кларитромицином (и возможное промывание ванкомицином) не приносит результата, можно применить дополнительную антибиотикотерапию (внутриглазную и системную), в соответствии с антибиотикограммой. Если разрешения воспаления не наступает, следует рассмотреть возможность хирургического лечения.
 - Результат ПЦР положительный, бакпосева — негативный: в данном случае был идентифицирован микроорганизм, а также имеется некоторое представление о характере его чувствительности, даже без наличия специфической для данного штамма антибиотикограммы. Можно продолжать действовать по схожей схеме, что и в случае положительных результатов ПЦР и бакпосева.

При необходимости проведения хирургического лечения, его можно начинать с ВПП с частичной капсулэктомией, пытаясь, насколько это возможно, максимально удалить белесую бляшку, не нарушая стабильности ИОЛ. Попытаться получить пробы фрагментов капсулы для гистологического исследования, электронной микроскопии и микробиологического анализа. На протяжении дополнительной недели следует применять дополнительные интравитреальные введения антибиотиков (ванкомицина, цефуросима, цефазолина — в зависимости от антибиотикограммы) и системную терапию (кларитромицин, моксифлоксацин). Отдельное применение интравитреальных инъекций антибиотиков или витректомии pars plana не рекомендуется вследствие высокой частоты рецидивирования.

Если такое начальное хирургическое лечение является безрезультатным, необходимо будет извлечь ИОЛ, взять пробы фрагментов капсулы и провести полную тройную витректомию pars plana. (Данная ситуация представляет собой не острый эндофтальмит, сопровождающийся хрупкостью и отеком сетчатки, а хронический). Можно рассмотреть возможность вторичной фиксации ИОЛ к радужной оболочке или в цилиарной борозде. Применяются дополнительные антибиотики.

13 ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ

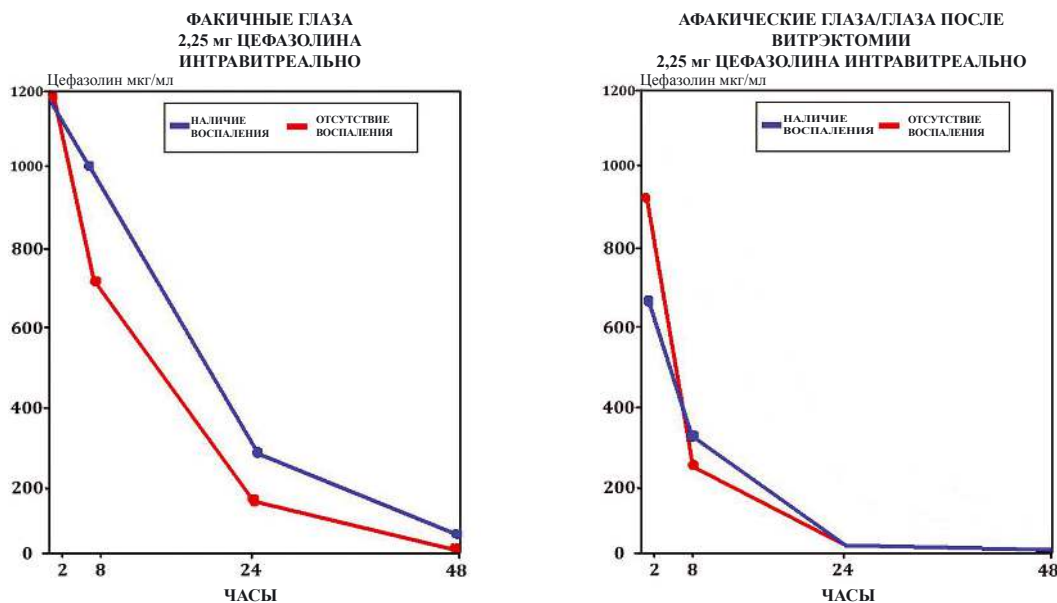
Интравитреальная инъекция считается стандартом лечения послеоперационного эндофтальмита. Это единственный способ обеспечить высокие концентрации антибиотика в полости стекловидного тела. В связи с тем, что предпочтительным является однократное интравитреальное вмешательство, выбирают дозы, настолько высокие, насколько это позволяет их безопасность, таким образом, чтобы концентрации антибиотика оставались на уровне, превышающем бактериальные концентрации МИС (минимальная ингибирующая концентрация), в течение насколько можно большего времени. Также важно начинать лечение как можно раньше, поскольку, с течением времени, бактерии реплицируются, могут выделять токсины, и в бессосудистой среде стекловидного

тела происходят изменения, такие как изменение pH, что может оказывать влияние на эффективность антибиотика.

Интравитреальная инъекция обеспечивает максимальное безопасное болюсное введение, но затем, с течением времени, концентрации антибиотика в стекловидной полости постепенно снижаются. Данная скорость выведения зависит от хирургического статуса глаза, степени воспаления и конкретного используемого антибиотика.

На Рисунке 3 показано, что скорость выведения антибиотика из стекловидного тела в модели на животных была выше в глазах, на которых была проведена витрэктомия, и которые являлись афакичными.

Рисунок 3. Скорость выведения лекарственного вещества из стекловидного тела



Данные Ficker et al. 1990.

МЕТОД ПРИГОТОВЛЕНИЯ АНТИБИОТИКА ДЛЯ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИИ

Инструкции по правильному разведению антибиотика во флаконах, имеющих в продаже, для получения правильной дозы для интравитреального введения представлены в Приложении I данного руководства. Для каждого имеющегося в продаже лекарственного препарата существует инструкция по его разведению, и с ней надо ознакомиться до того, как переходить к инструкциям Приложения I. Стоит отметить, что в инструкции производителя часто говорится о том, что начальное разведение во флаконе следует выполнять с использованием стерильной воды (а не физиологического раствора). Начальное разведение водой подходит для полученной во флаконе после восстановления более высокой концентрации, поскольку данные лекарственные препараты предназначены для парентерального применения, и растворенное вещество само по себе способствует обеспечению тоничности восстановленного раствора.

В данном руководстве для всех процедур разведения указано разведение физиологическим раствором (а не стерильной водой). Целью данной рекомендации является упростить процедуру использования стерильной воды в сравнении с физиологическим раствором и избежать путаницы с двумя разными разбавителями. Следует отметить, что после многократного разбавления имеющегося в продаже лекарственного препарата физиологическим раствором до намного более низкой концентрации, чем концентрация, предназначенная для системного введения, различия в тоничности перестают существовать. Однако, врач должен знать о причинах указания в инструкции начального разведения водой или физиологическим раствором, и соответствующим образом проверять лекарственные препараты, которые планируется применять. В случае сомнений следует проконсультироваться с фармацевтом больницы, знакомым с такими процедурами. (Разведение с использованием ССР не рекомендуется, поскольку добавленные растворенные вещества уже присутствуют в данном лекарственном препарате).

Выбор антибактериальных препаратов

В некоторых имеющихся в продаже антибактериальных препаратах содержатся консерванты, такие как бензиловый спирт, наличие которых нежелательно при проведении интравитреальных инъекций, и использования таких лекарственных препаратов для экстенпорального приготовления интравитреальных инъекций следует избегать. Имеющиеся в продаже препараты, предназначенные для внутримышечных инъекций, обычно не содержат вредных консервантов. По возможности им следует отдавать предпочтение при проведении интравитреальных инъекций — но уделять особое внимание различиям в концентрации между лекарственными препаратами, предназначенными для парентерального и внутримышечного введения.

Некоторые предупреждения

Способов сократить процедуру правильного разведения, выбора и разделения антибиотиков для интравитреальной инъекции не существует. В литературе описаны попытки использования шприца объемом 1 куб. см для забора небольших количеств нескольких лекарственных препаратов для интравитреальной инъекции, всех в один шприц. Такая практика является неприемлемой, поскольку используемые имеющиеся в продаже лекарственные препараты остаются неразведенными, наряду с консервантами и прочими компонентами. Помимо потенциальных проблем с несовместимостью лекарственных препаратов непосредственный контакт этих концентрированных растворов с внутренними частями глаза с большей вероятностью приведет к токсическим эффектам.

Внутри глаза следует применять только те дозы и лекарственные препараты, безопасность которых для глаза является доказанной

(установленной в моделях на животных) и подтвержденной клиническим применением. В данной сфере нет места для «экспериментов» какого-либо рода или для переноса доз, считающихся правильными на основании того, что в такой дозе применяются «схожие» лекарственные препараты.

Поскольку все лекарственные препараты, приготовляемые экстенпорально для инъекции в глаз, должны соответствовать стандартам для «инъекционных» препаратов, врачам рекомендуется иметь доступ к специалистам, знакомыми с процедурами обращения с данными лекарственными препаратами и их приготовления. В некоторых центрах, например в больничных аптеках, имеются руководства, содержащие обширные данные по совместимости и безопасности препаратов, предназначенных для парентерального введения, и они являются начальной точкой на пути изучения, каким образом данные препараты можно адаптировать для применения в глазу. В этих центрах вы можете получить профессиональную консультацию, и они представляют собой начальное место для изучения безопасности любого предлагаемого инъекционного препарата, который не был подробно описан в офтальмологической литературе.

В больничных аптеках имеются справочники, в которых детально описана совместимость или несовместимость смесей инъекционных препаратов в различных концентрациях. Например, известно, что смесь цефтазидима 1 мг/мл и ванкомицина 20 мг/мл является совместимой (при использовании известных разбавителей), но если концентрацию цефтазидима повысить до 10, 50 или 200 мг/мл, может возникнуть физическая несовместимость, приводящая к выпадению осадка. Понимание этих принципов и ограничений помогает хирургу выполнять этапы, необходимые для приготовления инъекционных препаратов для введения внутрь глаза.

14 ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СИСТЕМНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

В основе терапии послеоперационного эндофтальмита лежит инъекционное введение антибиотиков непосредственно в стекловидное тело (интравитреальные инъекции). После того как данная методика была признана в качестве стандарта лечения эндофтальмита, роль дополнительной терапии системными антибиотиками была поставлена под сомнение, поскольку в опытах на животных проникновение антибиотиков из системного кровотока в стекловидное тело было крайне низким либо отсутствовало.

Зачастую в таких опытах не воспроизводились условия, которые возникают в глазном яблоке после хирургического лечения катаракты, такие как воспаление, афакция и витрэктомия. Как правило, в опытах на животных концентрация антибиотика в стекловидном теле измерялась только после однократного внутривенного введения; измерения концентрации после внутривенного введения нескольких доз препарата или на протяжении нескольких дней отсутствовали.

Тем не менее, в тех случаях, когда в опытах на животных удавалось воспроизвести клинические условия, полученные результаты демонстрировали, что в условиях афакции и витрэктомии многократное системное введение антибиотиков сопровождалось значительным увеличением их концентрации в стекловидном теле. Как показано на рис. 4А и Б, концентрация антибиотика в стекловидном теле может возрастать в течение одного или двух дней и достигать клинически значимого уровня примерно через 24–

48 ч, тогда как концентрация антибиотика после интравитреальной инъекции через этот промежуток времени начинает снижаться.

В большинстве случаев непосредственное введение антибиотика в стекловидное тело путем интравитреальной инъекции оказывается достаточным для лечения инфекции при эндофтальмите. Однако в случаях тяжелой инфекции хирург может выбрать дополнительное назначение системных антибиотиков, начиная с препаратов широкого спектра и выбирая дальнейшую тактику в зависимости от результатов определения бактериальной чувствительности, а также показателей безопасности пациента. Дополнительное использование системных антибиотиков обсуждалось в разделе 12 выше, в котором при тяжелом течении острого гнойного эндофтальмита рекомендовалась терапия теми же системными антибиотиками, которые вводятся пациенту интравитреально (см. раздел 12 «Антибактериальная терапия»).

Согласно результатам рандомизированного многоцентрового исследования эндофтальмита после витрэктомии (Endophthalmitis Vitrectomy Study, EVS)¹⁰, терапия системными антибиотиками не оказывала заметного влияния на течение и исходы эндофтальмита после операций по поводу катаракты. Однако, согласно дизайну данного исследования, вводимые системно антибиотики (амикацин и цефтазидим) отличались от тех, которые вводились интравитреально (ванкомицин и цефтазидим), что не обеспечивало сохранения эффективной концентрации антибиотиков в глазном яблоке. В 38% случаев эндофтальмита было продемонстрировано

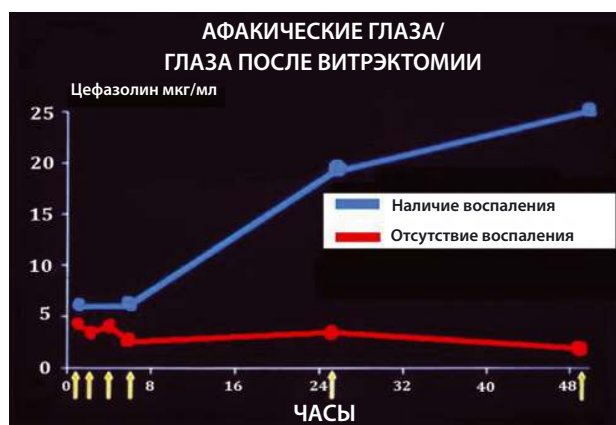
наличие грамположительных кокков, в отношении которых цефтазидим обладает лишь ограниченной активностью, тогда как ванкомицин мог бы оказаться более эффективным. Таким образом, в лечении острого и тяжело протекающего бактериального эндофтальмита рекомендуется использовать дополнительную системную терапию теми же антибиотиками, которые вводятся интравитреально.

При грибковых инфекциях интравитреальное введение амфотерицина (5—10 мкг) или вориконазола (100 мкг) сочетается, как правило, с системным введением этого же препарата. Грибковый эндофтальмит с особым трудом поддается лечению, во многих случаях требуя витрэктомии с удалением ИОЛ и капсулы хрусталика в сочетании с комбинированной медикаментозной терапией и использованием альтернативных противогрибковых препаратов.

Сравнение внутримышечного и внутривенного введения антибиотиков

Внутривенное введение антибиотика приводит к немедленному достижению гораздо более высокой концентрации в крови по сравнению с внутримышечным введением. Более высокий градиент концентраций способствует перемещению антибиотика в ткани и структуры, такие как стекловидное тело. Таким образом, в тех случаях, когда может быть выполнено периодическое внутривенное введение, внутримышечные инъекции не рекомендуются.

Рисунок 4А, 4Б



На рис. А показано, что в отсутствие воспаления препарат слабо проникает в стекловидное тело глаза; при наличии воспаления концентрация препарата постепенно увеличивается. Такое увеличение проницаемости еще больше выражено в условиях афакии и витрэктомии (рис. Б).
Адаптировано из Martin et al. 1990.

15 ДИЛЕММЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА

А) АЛЛЕРГИЯ НА ЦЕФУРОКСИМ

Существуют разные оценки распространенности аллергии на пенициллины, однако во многих случаях они включают сообщения пациентов, которые могут преувеличивать как характер, так и частоту истинных аллергических реакций. Частота истинной аллергии на пенициллины, которая была определена методом кожной пробы у пациентов, описывающих данный тип аллергии, составляет всего лишь 10—20% [Salkind 2001]. В некоторых случаях аллергические проявления могут быть незначительными, тогда как истинная аллергическая реакция на пенициллины носит тяжелый характер и включает иммунологические реакции, опосредованные IgE, которые могут приводить к развитию анафилаксии. По оценкам, частота вызванной пенициллинами анафилаксии составляет 0,015—0,004% [Idsoe 1968].

С другой стороны, высокое значение имеет проблема перекрестной гиперчувствительности к пенициллинам и цефалоспорином, особенно риск развития перекрестных аллергических реакций на цефуроксим. Истинные перекрестные аллергические реакции между пенициллинами и цефалоспорином возникают реже, чем описывалось в ранних исследованиях; частота таких реакций ниже при использовании цефалоспоринов 2—4-го поколений по сравнению с цефалоспорином первого поколения. В настоящее время считается, что истинная перекрестная реактивность между пенициллинами

и цефалоспорином обусловлена молекулярной структурой этих соединений. Если молекулы цефалоспоринов и пенициллина обладают различиями в боковой цепи R1, риск перекрестной реактивности между этими препаратами является крайне низким.

Многие цефалоспорины, особенно первого поколения, могут обладать перекрестной реактивностью с пенициллином из-за сходного строения боковых цепей. К ним относятся, помимо прочих, хорошо известные препараты, такие как цефалотин, **цефазолин**, цефаклор, цефалексин и цефалоридин. Использование таких препаратов повышает риск аллергических реакций у пациентов с наличием истинной аллергии на пенициллин.

Однако такое повышение риска аллергических реакций либо перекрестной алергизации отсутствует у группы цефалоспоринов, которые по структуре боковой цепи отличаются от пенициллина. К этой группе относятся цефпрозил, **цефуроксим**, **цефтазидим** и цефтриаксон, а также другие препараты [Camragna 2012, Pichichero 2005, 2007].

В Швеции каждому пациенту после хирургического лечения катаракты выполняется внутрикамерное введение цефуроксима, за исключением пациентов с установленным наличием аллергии на цефалоспорины; таким образом, основное внимание уделяется аллергии на цефалоспорины, а не на пенициллин.

Таблица 23. Частота эндофтальмита при дополнительном использовании глазных капель с антибиотиком либо без них

Послеоперационный эндофтальмит	Только внутрикамерное введение антибиотика	+ Местные антибиотики перед операцией*	+ Местные антибиотики после операции†	+ Местные антибиотики до и после операции‡
Кол-во случаев/всего пациентов Процент	98/396 894 0,025%	8/47 574 0,017% [§]	2/10 382 0,019% [¶]	3/7307 0,041%

* Включая один из следующих препаратов: левофлоксацин, гентамицин, хлорамфеникол, фузидовая кислота
† Включая один из следующих препаратов: левофлоксацин, фузидовая кислота, хлорамфеникол
‡ Включая хлорамфеникол до и после операции либо хлорамфеникол до операции и фузидовую кислоту после нее
[§] P = 0,29 по сравнению с группой внутрикамерного введения
[¶] P = 0,73 по сравнению с группой внутрикамерного введения
^{||} P = 0,38 по сравнению с группой внутрикамерного введения
Адаптировано из Friling et al. 2013, ссылка 3.

В условиях хирургического лечения катаракты выполнение кожных проб нецелесообразно. При подозрении или наличии аллергии на пенициллины допускается внутрикамерное введение цефуроксима. При подозрении или наличии аллергии на цефалоспорины цефуроксим не должен использоваться; допустимой альтернативой является внутрикамерное введение моксифлоксацина или ванкомицина.

Описано два случая анафилаксии после внутрикамерного введения цефуроксима. У одного пациента с наличием в анамнезе аллергии на амоксициллин возникло снижение артериального давления и усиленное потоотделение; лечение анафилаксии привело к устранению этих симптомов (Villada 2005). Второму пациенту, который сообщил о наличии аллергии на пенициллин, была выполнена факоземулификация с введением 1 мг цефуроксима. В послеоперационной палате у пациента возникли жалобы на кожный зуд и покраснение в области рук. Затем наблюдалось прогрессирование симптомов с развитием одышки и снижением артериального давления; назначенное лечение привело к устранению симптомов [Moisseiev 2013].

Б) ВЫБОР РЕЖИМА ИНСТИЛЛЯЦИИ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Имеется недостаточное количество данных, чтобы определить наилучший режим инстилляции глазных капель с антибиотиками в послеоперационном периоде, хотя этот вопрос является достаточно важным. В частности, использование препаратов антибиотиков для местного применения в раннем послеоперационном периоде может быть показано при развитии хирургических осложнений, при плохом заживлении послеоперационной раны или в тех случаях, когда у пациента имеется риск развития нозокомиальной инфекции.

Современные данные позволяют предположить, что послеоперационное использование глазных капель с антибиотиками не обеспечивает каких-либо преимуществ в отношении снижения частоты послеоперационного эндофтальмита по сравнению с внутрикамерным введением цефуроксима (таблица 23). В отчете 2013 г., основанном на данных Шведского реестра пациентов с катарактой,³ было показано отсутствие статистически значимых преимуществ при дополнительном назначении антибиотиков для местного применения как до операции, так и в послеоперационном периоде, если наряду с этим использовалось внутрикамерное введение антибиотиков.

В других работах также демонстрировалось, что исключение глазных капель в послеоперационном периоде не приводило к увеличению частоты эндофтальмита [Raen 2013]. В исследовании ESCRS прерывистый режим инстилляции глазных капель с антибиотиком по окончании вмешательства (группа С) не обладал статистически значимыми преимуществами по сравнению с контрольной группой (группа А),

а также не вызывал значимых дополнительных эффектов в группе пациентов, получавших внутрикамерные инъекции (группа D), хотя отмечалась слабая тенденция к улучшению результатов. В более позднем исследовании [Sundelin 2009], в котором воспроизводился прерывистый режим инстилляции глазных капель из исследования ESCRS, был достигнут уровень препарата во внутриглазной жидкости 4,4 мкг/мл, что является максимальным опубликованным значением на сегодняшний день (сравнение концентрации препаратов во внутриглазной жидкости после инстилляции глазных капель либо внутрикамерной инъекции представлено в приложении II настоящего руководства).

Если антибиотик в форме капель назначается сразу же после операции, многие врачи предпочитают интенсивный режим введения препарата на протяжении определенного периода времени, чтобы избежать снижения дозы антибиотика, которое может привести к развитию устойчивости. Некоторые хирурги назначают частую инстилляцию антибиотиков в послеоперационном периоде в тех случаях, когда возникают осложнения либо существует риск нарушенного заживления послеоперационной раны. Следует отметить, что местное использование повидон-йода после операции и до заживления послеоперационной раны противопоказано, поскольку при попадании через рану внутрь глазного яблока данный препарат может оказывать токсическое действие.

На данный момент выбор антисептика в послеоперационном периоде зависит от решения хирурга, который может наиболее точно оценить состояние послеоперационной области, возможность развития осложнений и другие факторы риска, связанные с пациентом либо выполняемым вмешательством. В настоящее время в отдельных регионах препаратами выбора являются глазные капли с фторхинолонами, что объясняется относительно широким спектром действия, способностью в определенной степени проникать через эпителий роговицы и коммерческой доступностью. С другой стороны, постоянный рост устойчивости к этой группе препаратов и зависимость бактерицидного действия от времени, описанная в приложении II настоящего руководства, позволяют предположить, что инстилляцией глазных капель с фторхинолонами сама по себе является неэффективной и может не приводить к устранению бактерий, особенно из передней камеры глаза.

Сравнение моксифлоксацина с цефуроксимом

Выбор антибиотика для внутрикамерного введения: цефуроксим или фторхинолон?

В литературе (Espiritu 2007, Arbisser 2008, Lane 2008) описано внутрикамерное введение фторхинолонов (ФХ), в частности моксифлоксацина, вместо цефуроксима, что объясняется более широким спектром активности, особенно в отношении грамотрицательных бактерий, и риском аллергии на цефалоспорины. Проблема аллергии на цефалоспорины была рассмотрена выше, где указывалось, что цефуроксим не обладает

способностью к перекрестной аллергизации с пенициллинами. Были также описаны случаи анафилактической реакции на моксифлоксацин, хотя и не после внутрикамерного введения (в настоящее время частота внутрикамерного введения ФХ остается низкой по сравнению с цефуроксимом).

При оценке спектра активности указанных препаратов следует рассмотреть зависимость бактерицидного действия от времени для доз препаратов, которые могут безопасно вводиться путем внутрикамерной инъекции. Как обсуждалось выше, дополнительной проблемой является растущая частота устойчивости к фторхинолонам.

При выборе моксифлоксацина (или любого другого антибиотика) вместо цефуроксима для профилактической внутрикамерной инъекции по окончании хирургического лечения катаракты следует рассмотреть ряд аспектов, перечисленных ниже.

Доказательства эффективности в рандомизированных проспективных клинических исследованиях

В настоящее время только для цефуроксима было продемонстрировано статистически значимое снижение частоты послеоперационного эндофтальмита.¹ В литературе описана эффективность моксифлоксацина в отдельных сериях наблюдений, однако опубликованные сравнения с цефуроксимом либо рандомизированные клинические исследования внутрикамерного введения моксифлоксацина отсутствуют. Наряду с этим, увеличивается количество литературных публикаций, описывающих эффективное снижение частоты послеоперационного эндофтальмита в результате внутрикамерного введения цефуроксима, что было рассмотрено выше в настоящем руководстве.

Спектр активности

Существуют критические мнения о том, что некоторые препараты, такие как моксифлоксацин, обладают более широким спектром активности по сравнению с цефуроксимом, особенно в отношении грамотрицательных бактерий. Кроме того, приводятся данные о распространенности метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), а также *E. faecalis* в бактериальных изолятах, выделенных при эндофтальмите.

Решение этого вопроса следует начать с оценки микроорганизмов, не входящих в спектр действия цефуроксима, таких как грамотрицательные бактерии, особенно *Ps. aeruginosa*, метициллин-резистентные штаммы и *E. faecalis* (который описан в последнее время): возможно ли удаление этих возбудителей перед операцией с помощью повидон-йода, могут ли они попасть в рану во время операции либо в послеоперационном периоде. Спектр возбудителей послеоперационного эндофтальмита в разных регионах мира может отличаться, поэтому хирургам рекомендуется учитывать местные тенденции.

Для внутрикамерного введения могут использоваться только препараты, не содержащие бензалкония хлорид (БХ), поскольку данное соединение оказывает токсическое воздействие на эндотелий роговицы. В связи с этим в настоящей работе обсуждается потенциальная эффективность только моксифлоксацина, поскольку было описано внутрикамерное введение глазных капель моксифлоксацина, не содержащих консервантов. В Приложении II описывается время, необходимое для развития бактерицидного действия фторхинолонов, содержащих (или нет) БХ. Показано, что при использовании моксифлоксацина без БХ может потребоваться продолжительное время экспозиции, чтобы вызвать гибель микроорганизмов, обычно служащих возбудителями эндофтальмита. Даже при концентрации 5000 мкг/мл (т. е. 5 мг/мл) эрадикация некоторых

возбудителей, включая метициллин-устойчивые штаммы, требует длительного воздействия препарата. В настоящее время отсутствуют доказательства того, что внутрикамерное введение моксифлоксацина в дозах 100—500 мкг обеспечивает более эффективную эрадикацию бактерий, которые часто определяются при послеоперационном эндофтальмите, по сравнению с цефуроксимом. Также отсутствуют данные об эффективности однократной внутрикамерной инъекции 100—500 мкг моксифлоксацина в отношении других микроорганизмов, способных вызывать данное осложнение.

В настоящее время описанные дозы моксифлоксацина для внутрикамерного введения составляют от 100 до 500 мкг, тогда как для цефуроксима продемонстрирована эффективность и безопасность внутрикамерного введения в дозе 1 мг, что как минимум в два раза превышает дозу моксифлоксацина.

Как для моксифлоксацина, так и для цефуроксима отсутствуют сведения о зависимости бактерицидного действия от времени для доз препаратов и интервалов времени, используемых при внутрикамерных инъекциях; тем не менее, результаты исследования ESCRS подтверждают клиническую эффективность внутрикамерного введения цефуроксима в отношении бактериальных штаммов, которые чаще всего обнаруживаются при послеоперационном эндофтальмите.

Коммерческая доступность и контроль качества препаратов

В странах Европы с недавнего времени доступен препарат цефуроксима для внутрикамерного введения Апрокам (Аргокам[®]), показанный для профилактики эндофтальмита после хирургического лечения катаракты. Использование этого препарата для внутрикамерных инъекций одобрено Европейским агентством лекарственных средств (EMA). В противоположность этому, одобренные препараты моксифлоксацина для внутрикамерного введения отсутствуют. В тех случаях, когда моксифлоксацин вводился внутрикамерно, врачи использовали коммерческий препарат глазных капель моксифлоксацина (в концентрации 0,5%), набирая небольшое количество препарата для инъекции в глазное яблоко из флакона с глазными каплями. Хотя такие препараты глазных капель остаются стерильными вплоть до вскрытия, к ним не применимы другие спецификации инъекционных лекарственных форм. Таким образом, в настоящее время цефуроксим для внутрикамерного введения является единственным одобренным препаратом, который производится специально для внутрикамерных инъекций. Этот фактор может служить возможным источником медико-юридических вопросов.

ВЫБОР ВНУТРИКАМЕРНОЙ ИНЪЕКЦИИ, СУБКОНЪЮНКТИВАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИИ ИЛИ КАПЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В Приложении II представлено сравнение уровней антибиотиков в слезной и внутриглазной жидкости нормального глаза после инстилляций глазных капель, выполнения внутрикамерной либо субконъюнктивальной инъекции. Эти данные демонстрируют, что внутрикамерная инъекция, которая позволяет ввести антибиотик непосредственно во внутриглазную жидкость, обеспечивает гораздо более высокую концентрацию по сравнению с инстилляцией глазных капель либо субконъюнктивальной инъекцией. Хирург может принять решение о дополнительном использовании глазных капель либо субконъюнктивальной инъекции, однако при принятии такого решения следует учитывать сравнительные данные в отношении фармакокинетики и достигаемых концентраций препаратов.

ПРИЛОЖЕНИЕ I ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Все растворы антибиотиков должны изготавливаться аптекой клиники с соблюдением протоколов для лекарственных препаратов, применяемых в офтальмологических отделениях и операционных, в которых выполняются офтальмологические вмешательства. Убедитесь в том, что необходимые лекарственные препараты доступны в вашей стране, поскольку наличие коммерческих препаратов для парентерального введения в разных странах может отличаться.

Данный раздел включает также указания по разведению антибиотиков в условиях операционной, что может потребоваться в неотложных ситуациях.

Все процедуры должны выполняться в асептических условиях с использованием стерильного оборудования. Для смешивания лекарственного препарата флакон следует перевернуть или взболтать 25 раз, не допуская образования пены.

Предупреждения и меры предосторожности:

- Ни в коем случае не возвращайте разбавленный раствор в исходный или такой же флакон для дальнейшего разбавления.
- Ни в коем случае не разбавляйте препарат в соотношении больше 1 к 10.
- Для разведения используйте физиологический раствор без консервантов.
- Не используйте шприцы больше одного раза.
- Не используйте флаконы повторно.
- По возможности избегайте использования препаратов, содержащих консерванты.
- Запрещается менять иглу, после того как из шприца будет удалено избыточное количество раствора и останется только 0,1 мл для инъекции. Помните о том, что в разьеме иглы может остаться небольшое количество воздуха (так называемый «мертвый объем», который может изменяться в зависимости от модели шприца). Во всех случаях следует набрать как минимум 0,5 мл раствора в шприц объемом 1,0 мл, после чего присоединить иглу для введения препарата и выдавить из шприца избыточный объем, оставив только 0,1 мл раствора с дозой препарата, необходимой для инъекции в глазное яблоко.
- Не направляйте иглу в сторону сетчатки; вместо этого направьте ее вперед и очень медленно введите раствор препарата в середину стекловидного тела.
- Инъекцию препарата следует выполнять медленно в течение 1—2 минут.

Перед приготовлением раствора обязательно следует проверить количество антибиотика во флаконе, поскольку в каждой стране ЕС могут продаваться препараты, содержащие разные дозы одного и того же антибиотика.

ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ ПО ПРОЦЕДУРЕ РАЗВЕДЕНИЯ Таблица, представленная на обороте листа, описывает процедуры разведения и полученные концентрации препаратов, а также итоговые дозы, вводимые интравитреально. Во избежание повторов описание используемых шприцев, флаконов и оборудование проведено на примере инструкций по разведению ванкомицина:

Ванкомицин: доза для интравитреального введения = 1000 мкг.

Растворите 250 мг ванкомицина в стерильном флаконе с крышкой путем добавления стерильного физиологического раствора для инъекций (раствор натрия хлорида 0,9%) до общего объема 10 мл. Хорошо перемешайте. Осторожно наберите из флакона 2 мл и добавьте к 3 мл стерильного физиологического раствора в

стерильном флаконе с крышкой. Хорошо перемешайте (концентрация полученного раствора 10 мг/мл). Используйте 0,1 мл этого раствора (1000 мкг препарата) для интравитреального введения.

Амфотерицин В: разводится в стерильной воде для инъекций. Необходимо выполнить три серии разведений:

- 1) Возьмите флакон с дозировкой препарата 50 мг/мл. Растворите препарат в 10 мл стерильной воды для инъекций (концентрация полученного раствора 5 мг/мл).
- 2) Наберите 1 мл полученного раствора и добавьте его к 9 мл стерильной воды для инъекций (концентрация полученного раствора 500 мкг/мл).
- 3) Наберите 1 мл второго полученного раствора и добавьте его к 9 мл 5% раствора глюкозы в воде (концентрация полученного раствора 50 мкг/мл).

В 0,1 мл раствора, полученного при последнем разведении, содержится 5 мкг препарата. Обратите внимание, что некоторые врачи используют дозу 10 мкг.

При наличии флаконов с физиологическим раствором объемом 50 мл может использоваться следующий метод [Cordoves 2001]:

Ванкомицин: наберите из флакона, содержащего 50 мл физиологического раствора, 5 мл и добавьте во флакон, содержащий 500 мг препарата, хорошо взболтайте, затем перелейте раствор обратно во флакон объемом 50 мл. Полученный раствор содержит 10 мг/мл препарата (1 мг в 0,1 мл).

Цефтазидим: наберите из флакона, содержащего 50 мл физиологического раствора, 5 мл и добавьте во флакон, содержащий 1 г (1000 мг) препарата, хорошо взболтайте, затем перелейте раствор обратно во флакон объемом 50 мл. Полученный раствор содержит 20 мг/мл препарата (2 мг в 0,1 мл).

Амикацин: флаконы, содержащие 500 мг в 2 мл. Наберите 0,8 мл (= 200 мг) и введите во флакон, содержащий 50 мл физиологического раствора (из которого предварительно следует удалить 0,8 мл физиологического раствора для получения точной концентрации), хорошо взболтайте. Полученный раствор содержит 4 мг/мл препарата (400 мкг в 0,1 мл).

Дополнительные примечания по интравитреальному введению препаратов

Амфотерицин В (5—7,5 мкг): противогрибковый антибиотик, доступный для интравитреального введения; раньше считался противогрибковым препаратом выбора в лечении грибкового эндофтальмита, однако его спектр действия охватывает не все виды грибов. Вориконазол, представитель семейства триазолов, обладает более широким спектром противогрибковой активности и хорошей биодоступностью при пероральном приеме, способен проникать в ткани глазного яблока; описана его безопасность при интравитреальном введении (100 мкг). В настоящее время этот препарат используется в качестве стандартной первой линии противогрибковой терапии. Имеются растущие опасения, связанные с устойчивостью к противогрибковым препаратам.

В лечении грибкового эндофтальмита часто используется несколько противогрибковых препаратов, в том числе в комбинации друг с другом. Как правило, требуются повторные интравитреальные инъекции. Поскольку стандартные рекомендации по количеству и частоте таких инъекций отсутствуют, следует ориентироваться на клинический эффект лечения. Кроме того, необходима системная противогрибковая терапия, рекомендуемая продолжительность которой составляет, как правило, от 6 до 12 недель. Следует определить источник инфекции и предпринять необходимые меры.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ ИНТРАВИТЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Антибиотик	Объем флакона	Исходный объем разбавителя (целевой или добавляемый)	Исходная концентрация	Аликвота	Добавить к объему физ. раствора	Итоговая концентрация	Вводимая доза
АМИКАЦИН	500 мг	до 10 мл (физ. р-р)	50 мг/мл	0,8 мл	9,2 мл	4 мг/мл	400 мкг АМИКАЦИНА
МЕТОД 2	500 мг	Использование флакона 50 мл (см. выше)					
АМФОТЕРИЦИНА	См. специальный метод, описанный на предыдущей странице						
ЦЕФТАЗИДИМ	500 мг	до 10 мл (физ. р-р)	50 мг/мл	2 мл	3 мл	20 мг/мл	2000 мкг ЦЕФТАЗИДИМА
МЕТОД 2	1 г (= 1000 мг)	5 мл (физ. р-р) из флакона 50 мл (см. предыдущую стр.)					
КЛИНДАМИЦИН	300 мг/2 мл	+ 1 мл физ. р-ра до объема 3 мл	100 мг/мл	1 мл	9 мл	10 мг/мл	1000 мкг КЛИНДАМИЦИНА
ГЕНТАМИЦИН							
МЕТОД 1	3000 мкг/мл мин., использовать 2 мл	+ 1 мл физ. р-ра до объема 3 мл	2000 мкг/мл	0,1 мл	-----	[2000 мкг/мл]	200 мкг ГЕНТАМИЦИНА
МЕТОД 2	40 мг/мл (без консервантов)	-----	-----	0,5 мл	9,5 мл	2 мг/мл	200 мкг ГЕНТАМИЦИНА
МИКОНАЗОЛ	10 мг/мл ампула 1 мл	+ 9 мл (физ. р-р)	1 мг/мл	1 мл	9 мл	100 мкг/мл	10 мкг МИКОНАЗОЛА
ВАНКОМИЦИН	250 мг	10 мл (физ. р-р)	25 мг/мл	2 мл	3 мл	10 мг/мл	1000 мкг
МЕТОД 2	500 мг	5 мл (физ. р-р)/флакон 50 мл (см. предыдущую стр.)					

Примечание: при наличии препаратов для ИНТРАТЕКАЛЬНЫХ инъекций, которые, как правило, не содержат консервантов, следует отдавать им предпочтение вместо препаратов, содержащих консерванты. Необходимо учитывать, что концентрация таких препаратов может отличаться от препаратов для парентерального введения.

ПРИЛОЖЕНИЕ II ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА (ФК/ФД): основные положения, применимые к действию антибиотиков в глазном яблоке

ПРЕДИСЛОВИЕ

Фармакокинетика и фармакодинамика в качестве раздела науки по-прежнему остаются плохо понятным и редко применяемым инструментом, который может оказаться полезным в разработке эффективных режимов введения антибиотиков как для лечения, так и для профилактики глазных инфекций.

Как было показано в предыдущих разделах настоящего руководства, полученные данные демонстрируют высокую эффективность внутрикамерных инъекций; существует растущее количество доказательств того, что использование внутрикамерных инъекций как исходно, так и в дополнение к другим режимам приводит к резкому снижению частоты послеоперационного эндофтальмита.

Поскольку для одобрения клинических методик регулирующими структурами здравоохранения требуются результаты крупных клинических исследований, зачастую приходится опережать события. В таких случаях необходимо использовать фундаментальные научные и логические принципы, чтобы прогнозировать взаимодействие лекарственных препаратов с органами-мишенями, такими

как структуры глаза. Изучение этих фундаментальных принципов позволяет значительно сэкономить как время, так и затраченные средства, а также создает условия для новых открытий в данной области, обеспечивая их научное обоснование.

Сегодня офтальмология является областью медицины, широко открытой для исследований подобного типа. В наше время во всем мире продолжает увеличиваться количество людей, требующих хирургического лечения катаракты; возникающие при этом проблемы могут отличаться в разных регионах. Чтобы сохранить лидерство в такой постоянно меняющейся ситуации, наше мышление должно основываться на результатах фундаментальных исследований.

В этом приложении представлено несколько простых концепций ФК/ФД, которые, как мы надеемся, будут стимулировать интерес к данной научной области, а также дадут уверенность в способности систематизировать научные достижения и адаптировать их к нашим потребностям, таким как создание улучшенных режимов профилактики послеоперационного эндофтальмита.

Данный раздел, посвященный аспектам ФК/ФД при антибиотикопрофилактике глазных инфекций, включен в настоящее руководство в связи с тем, что эти вопросы остаются слабо изученными и недостаточно доступными для понимания. В основе разработки любого режима профилактики при хирургическом лечении катаракты лежат фундаментальные научные принципы, описывающие проникновение антибиотика в ткани глазного яблока, а также влияние концентрации антибиотика на показатели эрадикации микроорганизмов.

Следует признать, что практически отсутствуют исследования, которые бы воспроизводили в лабораторных условиях картину бактериальной контаминации глаза, наблюдаемую на практике при хирургическом лечении катаракты, а также посвященные оценке того, какое количество антибиотиков должно быть доставлено в этих условиях. Говоря другими словами, вопросы ФК/ФД режимов антибиотикопрофилактики остаются неизученными. Наличие множества переменных факторов и недостаток научных данных приводят к тому, что глазные хирурги вынуждены эмпирическим путем подбирать режимы введения антибиотиков и строить предположения об их эффективности. В настоящем приложении рассматриваются основы этой важной темы и предлагаются базовые инструменты, которые могут использоваться для интерпретации литературных данных, а также в научных исследованиях.

Нашей принципиальной ошибкой в последние годы было представление о том, что для удаления бактерий достаточно всего лишь обеспечить достижение минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата, например во внутриглазной жидкости. Эта теория была положена в основу множества исследований, в которых измерялись пиковые концентрации антибиотиков после самых разнообразных режимов инстилляций глазных капель в предоперационном периоде. В таких исследованиях были сделаны первые шаги к пониманию принципиальных ограничений, связанных с различными формами доставки антибиотиков внутрь глазного яблока. К счастью, в последние годы появились исследования, позволившие глубже изучить зависимость бактерицидного действия от времени и понять, что для подавления бактерий в глазном яблоке *время* во многих случаях является таким же важным фактором, как и концентрация антибиотика.

Фармакокинетика (ФК) — это область науки, математически описывающая распределение лекарственных препаратов в организме человека с использованием таких показателей, как скорость всасывания, распределение в тканях, пиковая концентрация и скорость выведения. Фармакодинамика (ФД) описывает фармакологические эффекты, которые оказываются достигаемые концентрации лекарственных препаратов в целевых органах. В вопросе профилактики глазных инфекций ФК/ФД описываются достигаемые концентрации лекарственных препаратов, а также ожидаемые эффекты этих концентраций препаратов в отношении бактерий или других микроорганизмов. Ограниченное количество данных в этой области обусловлено, помимо прочего, невозможностью многократного отбора проб из глазного яблока, а также сложностью создания точных экспериментальных моделей на животных.

Вследствие этого многие литературные публикации, посвященные фармакокинетике антибиотиков в глазном яблоке, ограничиваются описанием пиковых концентраций антибиотиков, измеренных в допустимые на практике моменты времени. Полученные результаты анализируются, исходя из общепринятого понимания стандартных лабораторных характеристик микробной чувствительности или устойчивости, хотя эти лабораторные стандарты не были адаптированы к условиям, характерным для глазного яблока. Таким образом, представления о процессах, происходящих в результате введения антибиотиков в глазное яблоко традиционными способами, несут преимущественно гипотетический характер.

В настоящем руководстве обсуждаются базовые концепции ФК/ФД применительно к уничтожению микроорганизмов, которые попадают в глазное яблоко во время хирургического лечения катаракты. Углубленное понимание этих базовых принципов, а также использование информации о механизмах действия антибиотиков в других органах и тканях дают возможность логично обоснованных подходов и предположений в области профилактики послеоперационного эндофтальмита. Представленный материал позволяет объяснить, почему в настоящее время предпочтительным путем введения являются, по всей вероятности, внутрикамерные инъекции антибиотиков, и почему выраженное снижение частоты случаев послеоперационного эндофтальмита, описанное в настоящем руководстве, достигнуто в основном благодаря принципам фармакокинетики и фармакодинамики.

ПОДАВЛЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНТИБИОТИКОВ В ВИДЕ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ: СРАВНЕНИЕ ВНУТРИКАМЕРНЫХ ИНЪЕКЦИЙ С ИНСТИЛЛЯЦИЕЙ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ, АСПЕКТЫ ФК/ФД

Поскольку многократный отбор проб из глазного яблока человека неосуществим на практике, а экспериментальные модели не отвечают всем необходимым требованиям, рассмотрим доступные результаты немногочисленных исследований, а также отдельные наблюдения, описанные в литературе. На сегодняшний день исследование профилактики эндофтальмита ESCRS остается единственным клиническим исследованием, в котором изучалась роль внутрикамерных инъекций в профилактике эндофтальмита после хирургического лечения катаракты. Это исследование включало группы пациентов, получавших как внутрикамерные инъекции, так и инстилляцию глазных капель в прерывистом режиме до и после операции.

Результаты исследования ESCRS позволяют сравнить эффективность внутрикамерных инъекций и глазных капель для местного применения; в более позднем исследовании Sundelin и соавт. (2009), в котором был воспроизведен прерывистый режим введения глазных капель с антибиотиком из исследования ESCRS (группа С), получены важные сведения о том, какая концентрация препарата может быть достигнута во внутриглазной жидкости. Результаты в группе С исследования ESCRS были хуже по сравнению с группой, получавшей внутрикамерные инъекции; в исследовании Sundelin также было показано, что, хотя инстилляцией глазных капель левофлоксацина обеспечена достижение наивысшей описанной на сегодняшний день концентрации данного препарата во внутриглазной жидкости, данный метод оказался гораздо менее эффективным по сравнению с внутрикамерными инъекциями. Ниже представлено обсуждение принципов, позволяющих объяснить результаты этих двух исследований.

Антибактериальное действие антибиотика внутри глаза зависит как от концентрации, достигаемой в целевой области, так и от продолжительности сохранения эффективной концентрации. Определенную роль играют также другие факторы, такие как количество внесенных микроорганизмов и их вирулентность, иммунный ответ организма и процесс заживления раны, однако в настоящей работе мы более подробно рассмотрим вопросы доставки антибиотиков и ожидаемые эффекты их применения с целью профилактики инфекций после операций по поводу катаракты.

Глазные капли для местного применения

Профилактическая инстилляционная капля с антибиотиком в конъюнктивальную полость перед операцией преследует две основные цели: уменьшить количество микроорганизмов в прекорнеальной слезной пленке перед началом операции и обеспечить диффузию антибиотика из места нанесения в переднюю камеру глаза для уничтожения бактерий, которые могут попасть в эту область.

Антибиотикопрофилактику при хирургическом лечении катаракты можно разделить на три этапа: (1) предоперационный период, в котором глазные капли для местного применения используются для уменьшения количества или элиминации бактерий на поверхности глаза; (2) интраоперационный период, в котором возможна контаминация непосредственно в процессе хирургического вмешательства; (3) ранний послеоперационный период, в котором развитие инфекции может быть обусловлено процессом заживления раны, недостаточно эффективной антисептикой поверхности и факторами окружающей среды.

а) Предоперационный период

Глазные капли для местного применения содержат антибиотики в гораздо более высоких концентрациях, чем используемые в стандартных лабораторных процедурах определения чувствительности или устойчивости микроорганизмов. Однако после инстилляции в глаз высокая концентрация антибиотика сразу же снижается в результате разбавления жидкостью слезной пленки и быстрого удаления через носослезный канал.

Поскольку глазные капли содержат очень высокие концентрации антибиотиков по сравнению с МПК для распространенных видов бактерий, предполагалось, что инстилляционная капля в виде глазных капель для местного применения приводит к гибели бактерий на поверхности глаза. Однако в этом предположении не учитывался важный фактор времени, поскольку бактерицидное действие, как правило, развивается не мгновенно, а требует определенной продолжительности контакта антибиотика с бактерией.

В исследованиях было продемонстрировано, что для гибели штаммов бактерий, часто обнаруживаемых при послеоперационном эндофтальмите, может потребоваться неожиданно высокая продолжительность такого контакта.

На рис. 1А и 1Б показано, что при экспозиции антибиотиков *in vitro* даже в концентрации, аналогичной коммерческим глазным каплям, для гибели бактерий требовалась продолжительность воздействия 1 ч и более [Callegan 2009, Hyon 2009]. Препарат, содержащий 0,005% бензалкония хлорида (БХ), обеспечивал более быструю гибель бактерий по сравнению с препаратом, не содержащим БХ (обратите внимание, что изучаемые концентрации были выше по сравнению с теми, которые достигаются в слезной жидкости на практике из-за немедленного разведения препарата после инстилляции).

В этих исследованиях были получены несколько неожиданные на тот момент результаты, согласно которым время является важным фактором гибели бактерий даже при высоких концентрациях тех антибиотиков, активность которых считалась зависящей в основном от концентрации. Эти результаты показали, что гибель бактерий на поверхности глаза не является бесспорным фактом даже при использовании глазных капель, содержащих новые антибиотики

группы фторхинолонов. Даже с учетом гораздо более высокой концентрации антибиотиков в глазных каплях (0,3% = 3000 мкг/мл; 0,5% = 5000 мкг/мл) по сравнению с МПК распространенных штаммов бактерий (как правило, около 1–2 мкг/мл), способность таких препаратов обеспечивать стерильность поверхности глаза в настоящее время считается сомнительной, а возможность подавления бактерий внутри глаза (где концентрация антибиотика гораздо ниже, чем в слезной жидкости) — еще менее вероятной.

На практике в ряде исследований было показано, что даже интенсивные режимы инстилляции глазных капель с антибиотиками не обеспечивают полного подавления микроорганизмов. Повидон-йод, как обсуждалось выше, остается наиболее надежным и проверенным препаратом для предоперационной дезинфекции поверхности глаза (однако этот препарат не должен попадать внутрь глаза в связи с токсичностью).

Рисунок 1А

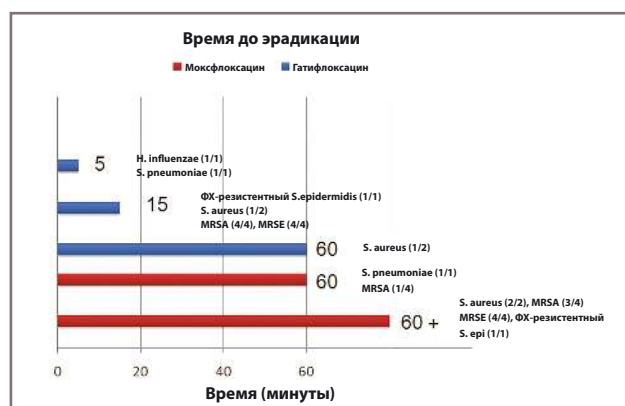


Рисунок 1Б



Рис. 1А: адаптировано из Callegan et al. *Adv Ther* 2009;26:447. Выполнялась экспозиция бактерий *in vitro* с коммерческими препаратами глазных капель, содержащими гатифлоксацин 0,3% или моксифлоксацин 0,5%.

Рис. 1Б: адаптировано из Hyon et al. *J Cat Refract Surg* 2009;35:1609.

Таблица 1. Вариабельность между пациентами после инстилляций глазных капель

Значительная вариабельность между пациентами после инстилляций глазных капель: пиковая концентрация \pm СО или диапазон (мкг/мл, геометрическое среднее)			
СЛЕЗНАЯ ЖИДКОСТЬ			
Raizman et al, 2002	левофлоксацин	221,06	\pm 256,68
Akkan et al. 1997	ципрофлоксацин	11,28	\pm 6,98
	ноर्फлоксацин	13,28	\pm 8,78
Granvil et al. 2008	безифлоксацин	610	\pm 540
ВНУТРИГЛАЗНАЯ ЖИДКОСТЬ			
Sundelin et al, 2009	левофлоксацин	4,4	2,56–7,46
Koch et al. 2006	левофлоксацин	1,14	\pm 0,72
	гатифлоксацин	0,94	\pm 0,72
McCulley et al. 2006	моксифлоксацин	1,86	\pm 1,06
	моксифлоксацин	1,58	\pm 0,75
Lai et al. 2007	моксифлоксацин	1,58	\pm 0,75
<i>Концентрации измерены в различные моменты времени</i>			

Концентрация антибиотиков в слезной жидкости после местного применения в форме глазных капель

Несмотря на очень высокую концентрацию антибиотиков в глазных каплях, ряд факторов препятствует достижению эффективных концентраций внутри глаза после их инстилляций.

Вариабельность между пациентами. Первым из таких факторов является высокая степень вариабельности между пациентами в отношении процента от объема глазной капли, который задерживается в своде конъюнктивы. После инстилляций жидкости в своде конъюнктивы может сохраняться лишь очень малый ее объем. Поскольку объем капель в коммерческих препаратах значительно превышает указанный объем, основная часть введенной капли вытекает из свода конъюнктивы и утрачивается. Кроме того, техника самостоятельного нанесения капель пациентами также может отличаться, что делает глазные капли для местного применения в целом малоэффективной и ненадежной системой доставки лекарственных препаратов. В таблице 1 представлены результаты измерения концентрации антибиотиков после их инстилляций в форме глазных капель; как можно видеть, вариабельность между отдельными пациентами (СО, диапазон) достигает 100% от измеренной концентрации в слезной жидкости. Следовательно, врач не может быть уверен в том, что инстиляция глазных капель обеспечит введение необходимой дозы антибиотика.

Быстрое выведение. Вторым фактором, снижающим концентрацию антибиотика в слезной жидкости после инстилляций глазных капель, является быстрое удаление препарата из слезной жидкости в результате короткой продолжительности ее обмена, что сопровождается быстрым снижением концентрации антибиотика в слезной жидкости. Freidlander и соавт. (2006) измерили снижение концентрации БХ в слезной жидкости после инстилляций капель с антибиотиком, содержащих 0,005% БХ (эквивалентно 50 мкг/мл БХ). Хотя исходная концентрация в каплях составляла 50 мкг/мл, спустя 30 секунд концентрация БХ в слезной жидкости составляла лишь 6,4 мкг/мл, а спустя одну минуту концентрация снижалась до 3,2 мкг/мл. Таким образом, в результате обмена слезной жидкости из вводимой концентрации 50 мкг/мл спустя одну минуту оставалось лишь примерно 6%. Хотя степень снижения концентрации в слезной жидкости для других препаратов может отличаться от БХ (некоторые препараты могут задерживаться в окружающих тканях), это исследование иллюстрирует потерю значительного количества любых лекарственных препаратов после их инстилляций в форме глазных капель.

Б) Интраоперационный период

Концентрация антибиотиков во внутриглазной жидкости (ВЖ) после инстилляций глазных капель

Считается, что после инстилляций антибиотик проникает в переднюю камеру глаза из прекорнеальной слезной пленки путем простой диффузии через слои роговицы. Была определена концентрация антибиотиков во внутриглазной жидкости после множества различных режимов инстилляций; образцы ВЖ отбирались после соблюдения предоперационного режима инстилляций глазных капель, непосредственно перед разрезом в ходе операции по поводу катаракты. Таким образом, была изучена роль усиления или изменения предоперационных режимов инстилляций глазных капель с целью достижения максимально возможной концентрации антибиотика во внутриглазной жидкости.

В тех случаях, когда концентрация антибиотика в ВЖ превышала МПК для распространенных штаммов бактерий, делался вывод об эффективности препарата в отношении данного штамма. Однако такое предположение может быть несколько преждевременным по следующим причинам:

- Описанные концентрации антибиотиков в ВЖ чаще всего не превышали 1–4 мкг/мл, несмотря на интенсивность предоперационного режима дозирования (таблица 2) [Holland 2008, Ong-tone 2007, Katz 2005, Price 2005, McCulley 2006, Solomon 2005, Kim 2005, Hariprasad 2005, Sundelin 2009 и др.]. Эти низкие концентрации еще больше снижаются в результате обмена ВЖ (приблизительно в течение 2 ч), что ограничивает как концентрацию, так и длительность контакта антибиотика с бактериями, снижая вероятность достижения бактерицидного эффекта.
- Устойчиво низкие показатели концентрации антибиотиков в ВЖ после инстилляций глазных капель также демонстрируют высокую вариабельность между отдельными пациентами, что является логичным следствием вариабельности концентрации антибиотиков в слезной жидкости. Процесс диффузии препарата в ВЖ в некоторой степени снижает эту вариабельность, однако она по-прежнему составляет примерно 50% для пиковых значений концентрации антибиотиков в ВЖ, что показано в таблице 1. Опять-таки, врач не может быть уверен в том, что инстиляция глазных капель обеспечит достижение требуемой концентрации антибиотика в ВЖ.
- Последний, но не менее важный аспект: независимо от концентрации антибиотика в ВЖ, достигнутой в результате предоперационной инстилляций глазных капель, эта ВЖ дренируется в момент хирургического разреза, поэтому концентрация в ВЖ, достигнутая при помощи данного метода перед операцией, во время операции снижается практически до нуля (накопление антибиотиков в тканях глаза выражено в минимальной степени и не позволяет поддерживать устойчивую концентрацию во внутриглазной жидкости).

Таким образом, описанные в литературе концентрации антибиотиков в ВЖ после режимов инстилляций глазных капель являются крайне низкими по сравнению с их концентрацией в слезной жидкости; наблюдается высокая вариабельность данного показателя между отдельными пациентами; кроме того, антибактериальное действие прекращается в момент хирургического разреза в результате дренирования ВЖ.

Таблица 2. Средняя концентрация фторхинолонов в ВЖ (мкг/мл) после инстилляций глазных капель

Моксифлоксацин 0,5%	Гатифлоксацин 0,3%	Левифлоксацин		
		0,5%	1,5%	
		4,430		Sundelin 2009
		1,619		Bucci 2004
	0,0523		0,976	Holland 2007
1,31	0,63			Solomon 2005
1,18	0,48			Kim 2005
1,74				Katz 2005
	1,26			Price 2005
2,28				Hariprasad 2005
1,86				McCulley 2006
2,16	0,82			Ong-Tone 2007
0,9	0,3			Holland 2008

В) Ранний послеоперационный период

Существуют лишь ограниченные данные, относящиеся непосредственно к этому периоду времени либо к выбору наиболее эффективных профилактических мероприятий в этом периоде. Некоторые врачи выполняют интенсивную инстилляцию глазных капель с антибиотиком сразу же после операции, тогда как другие не используют данную тактику. Клинические результаты, связанные с периоперационным использованием глазных капель с антибиотиками и частотой послеоперационного эндофтальмита, представлены в предыдущих разделах настоящего руководства.

После внутрикамерной инъекции концентрация антибиотика во внутриглазной жидкости сохраняется в течение определенного периода времени. В исследовании Sundelin и соавт. (2009) был воспроизведен интенсивный прерывистый режим инстилляций глазных капель с антибиотиком из группы С исследования ESCRS, который включал, наряду с двумя инстилляциями перед операцией, три последовательных инстилляций глазных капель с фторхинолоном через каждые 5 минут в конце операции. Данный режим обеспечивал наивысшую концентрацию фторхинолона в ВЖ, описанную до настоящего времени; тем не менее, частота послеоперационного эндофтальмита в группе, получившей идентичный режим лечения в исследовании ESCRS (группа С), была выше по сравнению с группой, получившей внутрикамерные инъекции цефуроксима (группа В). Между группой пациентов, получавших только глазные капли для местного применения (группа С), и контрольной группой (группа А) какие-либо статистические различия отсутствовали, хотя отмечался небольшой дополнительный эффект в группе D (в которой пациенты получали как внутрикамерные инъекции, так и инстилляций глазных капель). В недавно опубликованном отчете из Швеции³ периоперационное использование глазных капель дополнительно к внутрикамерному введению цефуроксима не приводило к дальнейшему повышению эффективности. Эта публикация подробно рассмотрена в предыдущих разделах настоящего руководства (таблица 23).

Тем не менее, риски, связанные с хирургическим лечением катаракты, указывают на то, что поверхность глаза сама по себе может рассматриваться в качестве целевой области в раннем послеоперационном периоде. Как обсуждалось выше, решение о необходимости каких-либо терапевтических вмешательств на поверхности глаза должно приниматься врачами.

Анализ результатов определения концентрации антибиотиков в ВЖ после инстилляций глазных капель с позиций ФК/ФД

Поскольку лабораторные стандарты не позволяют воспроизвести условия, характерные для инстилляций капель с антибиотиком на поверхность глаза, эффективность данного метода введения с трудом поддается оценке. Чтобы логически прогнозировать эффекты антибиотиков в глазном яблоке, необходимо собрать воедино все доступные нам научные представления, полученные из различных источников. Такие источники включают:

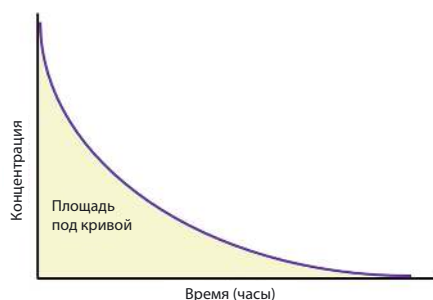
- Стандартные лабораторные показатели чувствительности или устойчивости бактерий, которые доступны в большинстве регионов мира. Они отражают не только текущий уровень чувствительности бактерий в данном регионе, но и тенденции к изменению этиологии глазных инфекций.
- Результаты мониторинговых исследований, таких как Ocular TRUST (Текущий контроль устойчивости в США), Дают информацию о чувствительности *in vitro* (МПК) бактериальных изолятов, выделенных из глазного яблока, а также о тенденциях изменения бактериальной устойчивости к антибиотикам. Врачам рекомендуется своевременно изучать подобные отчеты для своего региона. В Европе основана сеть EARS-Net (Европейская сеть мониторинга устойчивости к антимикробным препаратам), деятельность которой поддерживается Европейским центром по профилактике и контролю заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control). Эта сеть содержит базу данных, отражающих основные региональные тенденции в отношении бактериальной устойчивости.

Тем не менее, в подобных отчетах для определения бактериальной чувствительности или устойчивости используются, как правило, стандартные лабораторные методы; следует учитывать, что в лабораторных условиях длительность контакта между бактериями и антибиотиком больше по сравнению с периодами времени, характерными для клинических условий в офтальмологии.

- Показатели ФК, представленные в литературе и описывающие зависимость бактерицидного действия от времени:
- AUC.** В литературе характер взаимосвязи между бактерицидным действием и продолжительностью экспозиции антибиотика описывается при помощи фармакокинетических параметров, таких как AUC (площадь под кривой «концентрация–время»). AUC определяет изменение концентрации антибиотика со временем (аналогично «человеко–часам» работы) (рис. 2), что отражает возможность эрадикации бактерий или клиническую эффективность в других областях медицины, кроме офтальмологии. Хотя опубликованные данные получены преимущественно в результате системного введения антибиотиков, они также представляют ценность и для офтальмологов.

Если проанализировать эффекты современных антибиотиков, таких как фторхинолоны (широко используемые в лечении респираторных инфекций), исходя из показателей AUC и эрадикации бактерий, становится очевидным, что отношение AUC/МПК (отношение AUC к МПК определенного вида бактерий) служит важным прогностическим фактором благоприятного исхода [Wispelway 2005], [Zelenitsky 2003]. В ряде исследований было подтверждено, что для эрадикации бактерий отношение AUC/МПК должно быть выше 30 для большинства грамположительных штаммов и выше 100 — для грамотрицательных, и что дальнейшее увеличение отношения AUC/МПК также сопровождается улучшением результатов.

Рисунок 2. Графическое представление области под кривой «концентрация-время»



(единицы измерения: мг·ч/л = мкг·ч/мл)

- **Cmax/МПК.** Этот параметр характеризует антибактериальную активность в виде отношения максимальной достигаемой (пиковой) концентрации антибиотика (Cmax) к МПК (Cmax/МПК) и особенно важен для антибиотиков, действие которых считается зависящим преимущественно от концентрации (например, фторхинолоны и аминогликозиды).

Некоторые авторы [Odenholt, Cars] считают, что для фторхинолоновых антибиотиков желательным является отношение $C_{max}/MПК \geq 10$, которое приводит к улучшению результатов бактериальной эрадикации. Однако данный показатель не должен рассматриваться независимо от показателя AUC/МПК, для которого была продемонстрирована тесная связь с эффективностью фторхинолоновых антибиотиков в отношении бактериальной эрадикации.

- **T > МПК:** Этот параметр ФК отражает период времени (между введениями препарата), на протяжении которого концентрация антибиотика превышает МПК бактерий; он имеет большое значение для антибиотиков, действие которых считается зависящим преимущественно от времени (например, цефалоспорины и макролиды). В исследованиях было показано, что для таких антибиотиков оптимальный эффект достигается в том случае, если концентрация антибиотика превышает МПК бактерий в течение примерно 50% интервала между введениями.

Углубленное обсуждение этих параметров выходит за рамки настоящего руководства, поскольку эффективность антибактериального действия зависит также от ряда дополнительных факторов, таких как иммунный ответ организма, количество поступивших бактерий, штамм бактерий, связывание препарата с белками и т. д. (не говоря уже о сравнении эффектов однократного и многократного введения антибиотиков). Необходимо иметь в виду, что влияние перечисленных параметров ФК на эффективность профилактики (или лечения) глазных инфекций не было установлено, что связано с трудностью создания экспериментальных моделей. Несмотря на это, знание базовых принципов ФК/ФД должно помочь врачам при сравнении внутрикамерных инъекций, местного применения глазных капель и других путей введения, используемых в повседневной клинической деятельности.

Поскольку выполнение многочисленных инъекций антибиотиков в глазное яблоко невозможно, а обмен слезной и внутриглазной жидкости приводит к удалению введенного препарата, наилучшим методом эрадикации бактерий в передней камере глаза является введение максимально возможной дозы антибиотика.

- г) Обзор существующих сведений о ФК/ФД антибактериальных препаратов в офтальмологии

AUC и концентрация антибиотиков в ВЖ. В таблице 3 представлено несколько работ, в которых измерялась AUC часто используемых фторхинолонов в ВЖ после предоперационной инстилляцией глазных капель. Хотя AUC измерялась только в первые несколько часов после введения, очевидно, что инстилляцией глазных капель не позволяет достичь в ВЖ высоких целевых значений AUC/МПК (как минимум 50—100), которые, по данным литературы, приводили к благоприятным клиническим исходам после системного введения антибиотика.

На рис. 3 представлено сравнение AUC в ВЖ после инстилляцией глазных капель и внутрикамерной инъекции; второй метод обеспечивает AUC примерно в 1000 раз выше по сравнению с первым.

В таблице 4 обобщены результаты сравнения различных параметров ФК во внутриглазной жидкости после инстилляцией глазных капель и внутрикамерной инъекции.

Таблица 3. Опубликованные значения AUC в ВЖ после инстилляцией глазных капель

AUC (мкг/мл) в ВЖ после инстилляцией глазных капель с фторхинолонами		
Левифлоксацин 0–90 мин	4,05	Sundelin et al. Acta Ophthalmologica 2009
Моксифлоксацин 0–3 ч	4,41	Katz et al. Cornea 2005
Моксифлоксацин 0–2 ч	1,2	Holland et al. Cornea 2008
Гатифлоксацин 0–2 ч	0,4	

Рисунок 3. Сравнение AUC после внутрикамерной инъекции и инстилляцией глазных капель



Таблица 4. Обобщенные результаты сравнения параметров ФК во внутриглазной жидкости после инстилляций глазных капель и внутрикамерной инъекции

Сравнительные уровни в ВВ		
	Капли (левофлоксацин)	Внутрикамерно (цефуроским)
Пиковая концентрация в ВВ (C _{max})	4,4 мкг/мл Рекомендации ESCRS ^a	4000 мкг/мл Исследование ESCRS ^б
Соотношение C _{max} /MIC	35,2—0,73 (Диапазон MIC 0,125—6 мкг/мл) ^в	125 000—1333 (Диапазон MIC 0,032—3 мкг/мл) ^в
AUC	4 мг·ч/л ^г (t _{0—1,5 ч})	4125 мг·ч/л (расчетное t _{0—1,5 ч}) ^г
Соотношение AUC/MIC	32—0,6 ^г	688—33 000 (расчетное t _{0—1,5 ч}) ^г

а. Данные Sundelin et al. 2009, Acta Ophthalmologica 87:160, дублирующее применение в Группе С исследования ESCRS.
 б. Экстраполированные данные исследования ESCRS 2007 г., J Cat Refract Surg 33:978, применение 1 мг цефуроскима и объема ВВ 0,25 мл.
 в. Значения MIC получены из данных исследования ESCRS и Seal D, et al. J Cat Refract Surg 2008; 34:1439-50.
 г. Использование вычисленного расчетного значения AUC, 0—1,5 ч, полученного на основании имеющихся данных.

Результаты исследования ESCRS продемонстрировали, что частота послеоперационного эндофтальмита в группе, получавшей внутрикамерные инъекции (группа В), была ниже по сравнению с группой, получавшей инстилляцию глазных капель с антибиотиком (группа С). Значимость этих результатов становится еще выше, если учесть, что в группе С исследования ESCRS глазные капли с фторхинолоном вводились в прерывистом режиме по окончании операции (в отличие от режима инстилляций глазных капель только перед операцией), что обеспечивает более достоверное сравнение инстилляций глазных капель и внутрикамерной инъекции.

Сравнение внутрикамерной и субконъюнктивальной инъекции

Можно ожидать, что после субконъюнктивальной инъекции концентрация антибиотика в передней камере глаза будет ниже, чем после внутрикамерной инъекции, поскольку после субконъюнктивальной инъекции требуется диффузия лекарственного препарата в переднюю камеру. Jenkins и соавт. (1996) измеряли концентрацию цефуроскима после субконъюнктивальной инъекции 125 мг данного препарата; пиковая концентрация в ВЖ спустя 12–24 минуты после введения составляла в среднем 20–33 мкг/мл. В сравнении с этим, после внутрикамерной инъекции 1 мг цефуроскима расчетная концентрация в передней камере глаза составляет приблизительно 3300 мкг/мл цефуроскима (учитывая объем передней камеры приблизительно 0,3 мл), что как минимум в 100 раз выше.

В одном центре было описано трехкратное снижение частоты послеоперационного эндофтальмита после замены стандартного субконъюнктивального введения 50 мг цефуроскима на внутрикамерную инъекцию 1 мг цефуроскима в конце операции по поводу катаракты [Yu-Wai-Man 2008]. Еще одним недостатком субконъюнктивальных инъекций является дискомфорт, испытываемый пациентом.

Тем не менее, субконъюнктивальные инъекции используются во многих клиниках, поскольку этот метод может обеспечить более высокую концентрацию антибиотика в ВЖ по сравнению с глазными

каплями. По сообщению Jenkins и соавт., после инстилляций глазных капель цефуроскима 50 мг/мл достигалась концентрация в ВЖ 0,18—2,16 мкг/мл; в отличие от этого, после субконъюнктивальной инъекции 25 мг цефуроскима его пиковая концентрация в ВЖ составляла 2,31—5,65 мкг/мл.

Растворы для ирригации

Растворы для ирригации обеспечивают непрерывный ток жидкости с постоянной концентрацией антибиотика. Однако такие растворы содержат значительно более низкую концентрацию антибиотиков по сравнению с внутрикамерной инъекцией; кроме того, отсутствует возможность количественного определения общей экспозиции антибиотика после ирригации. Дополнительным фактором, снижающим эффективность использования ирригационных растворов, является длительность экспозиции антибиотика. В опытах *in vitro* антибактериальная активность ванкомицина наблюдалась примерно через 3—4 ч экспозиции, достижение максимальной активности происходило спустя 24 ч [Kowalski 1998, Caillon 1989, Gritz 1996, Keverline 2002].

В одном исследовании частота контаминации ВЖ у пациентов, у которых использовался ирригационный раствор с ванкомицином и гентамицином, составила 5% по сравнению с частотой 12% в группе плацебо [Ferro 1997]; таким образом, контаминация ВЖ может происходить, несмотря на использование ирригационных растворов. В некоторых отчетах описывалось снижение частоты контаминации после использования ирригационных растворов [Mendivil 2001, Beigi 1998], однако имеется также работа, в которой не удалось обнаружить различия частоты контаминации после использования ирригационного раствора с ванкомицином [Feus 1997]. Согласно результатам ретроспективного исследования большой серии случаев, 90% (9/10) грамположительных изолятов, выделенных у пациентов с эндофтальмитом, были чувствительны к цефуроскиму, тогда как все из них (10/10) демонстрировали устойчивость к гентамицину и 50% (4/8) — устойчивость к изучаемым фторхинолонам. Все (3/3) грамотрицательные изоляты сохраняли чувствительность к цефуроскиму, гентамицину и фторхинолонам [Ness 2011]. На протяжении исследования использовалась ирригация раствором гентамицина, без внутрикамерного введения антибиотиков.

При анализе этого метода по-прежнему действуют следующие фундаментальные принципы: а) концентрация антибиотиков в ирригационных растворах гораздо ниже по сравнению с растворами для внутрикамерной инъекции; б) при использовании ирригационных растворов практически отсутствует непрерывный контакт антибиотика с бактериями, за исключением низкой концентрации антибиотика в ирригационном растворе, который задерживается в своде конъюнктивы.

Кроме того, не следует забывать о потенциальной токсичности для сетчатки при обильной ирригации растворами определенных антибиотиков (особенно аминогликозидов), а также о риске развития бактериальной устойчивости в результате открытого контакта антибиотика с операционным полем. По-видимому, использование ирригационных растворов не обладает какими-либо преимуществами по сравнению с методом внутрикамерных инъекций.

Более того, использование антибиотиков в ирригационных растворах не рекомендуется некоторыми организациями, такими как Центр по контролю заболеваний США (1995) и Американская академия офтальмологии (AAO-CDC 1999), а также практическими врачами (May 2000). Исходя из перечисленных причин, а также с учетом того, что доказательства эффективности использования антибиотиков в ирригационных растворах отсутствуют, в настоящем руководстве данный метод профилактики не рекомендуется.

КЛЮЧЕВЫЕ ССЫЛКИ

1. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 978-88
2. Shorstein NH, Winthrop KL, Herrinton LJ. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:8-14
3. Friling E, Lundström M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 15-21
4. Seal D, Reischl U, Behr A et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Laboratory diagnosis of endophthalmitis: comparison of microbiology and molecular methods in the European Society of Cataract & Refractive Surgeons multicenter study and susceptibility testing. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1439-1450
5. Lundström M, Wejde G, Stenevi U, et al. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007;114:866-70
6. Barreau G, Mounier M, Marin B, Adenis JP, Robert PY. Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1370-5
7. Van der Merwe J, Mustak H, Cook C. Endophthalmitis prophylaxis with intracameral cefuroxime in South Africa. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 2054
8. García-Saenz MC, Arias-Puente A, Rodríguez-Caravaca G, et al. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery: Ten year comparative study. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:203-207
9. Rodríguez-Caravaca G, García-Sáenz MC, Villar-del-Campo MA, et al. Incidence of endophthalmitis and impact of prophylaxis with cefuroxime on cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1399 - 1403
10. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1479-1496
11. Barry P, Gardner S, Seal D et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Clinical observations associated with proven and unproven cases in the ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1523-31
12. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime: Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28: 977-981
13. Montan PG, Wejde G, Setterquist H, et al. Prophylactic intracameral cefuroxime; evaluation of safety and kinetics in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:982-987
14. Barry P. Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, in press.

ЛИТЕРАТУРА

- AAO-CDC Task Force: The prophylactic use of vancomycin for intraocular surgery. Quality of Care Publications, Number 515, American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA, October 1999
- Aguilar HE, Meredith TA, Drews C, Grossniklaus H, Sawant AD, Gardner S. Comparative treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:310-7
- Albrecht E, Richards JC, Pollock T et al. Adjunctive use of intravitreal dexamethasone in presumed bacterial endophthalmitis: a randomised trial. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1385-8
- Alcon Laboratories. Product Information 5.1 Warnings and Precautions. Available at: http://ecatalog.alcon.com/PI/Vigamox_us_en.pdf. Accessed August 12, 2013
- Aldave AJ, Stein JD, Deramo VA et al. Treatment strategies for postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 2395-401
- Alemán AM, Quirce S, Cuesta J, Novalbos A, Sastre J. Anaphylactoid reaction caused by moxifloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:67-8
- American Academy of Ophthalmology. Cataract in the Adult Eye; Preferred Practice Patterns. San Francisco, CA, American Academy of Ophthalmology, 2011. Available at: http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content. Accessed August 12, 2013
- Anand AR, Therese KL, Madhavan HN. Spectrum of aetiological agents of postoperative endophthalmitis and antibiotic susceptibility of bacterial isolates. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 123-8.
- Anderson RL, Vess RW, Carr JH, et al. Investigations of intrinsic *Pseudomonas cepacia* contamination in commercially manufactured povidone-iodine. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991 May;12(5):297-302
- www.medicines.org.uk/emc/printfriendlydocument.
- 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;102:728-729
- Arbisser LB. Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jul;34(7):1114-20.
- Baillif S, Roue-Sobas C, Le-Duff F, Kodjikian L. Aqueous humor contamination during phacoemulsification in a university teaching hospital. *J Fr Ophtalmol*. 2012 Mar;35(3):153-6.
- Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, et al. 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
- Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D, 2007 2nd Edition ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis. www.es CRS.org
- Barry, P., Seal, D. V., Gettinby, G., Lees, F., Peterson, M., Revie, C. W.: ESCRS study of prophylaxis of post-operative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg*. 32, 2006, 407 – 410
- Barza M, Pavan PR, Doft BH et al. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1142-1150
- Behndig A, Cochener B, Güell JL, et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: Overview of current practice patterns in 9 European countries. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Sep;39(9):1421-1431.
- Behndig A, Montan P, Stenevi U et al. One million cataract surgeries: Swedish Cataract Registry 1992-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1539-45.

- Beigi, B., Westlake, W., Chang, B., Marsh, C., Jacob, J., Riordan, T.: The effect of intracameral, per-operative antibiotics on microbial contamination of anterior chamber aspirates during phacoemulsification. *Eye* 12, 1998, 390 - 394
- Behrens-Baumann, W.: Mycosis of the Eye and its Adnexa. In: *Developments in Ophthalmology* 32, S. Karger AG, Basel 1999 (with a contribution by R. Rüchel)
- Bispo PJ, de Melo GB, Hofling-Lima AL, Pignatari AC. Detection and gram discrimination of bacterial pathogens from aqueous and vitreous humor using real-time PCR assays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 873– 881
- Bodnar Z, Clouser S, Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: Update on the most common causes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1902-10
- Bucci FA Jr, Amico LM, Evans RE. Antimicrobial efficacy of prophylactic gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% in patients undergoing phacoemulsification surgery. *Eye Contact Lens* 2008;34:39-42
- Caillon, J., Juvin, M. E., Pirault, J. L., Drugeon, H. B.: Activité bactéricide de la Daptomycine (LY 146032) comparée à celle de la Vancomycine et de la Teicoplanine sur les bactéries à gram positif. *Path Biol* 37, 1989, 540 - 548
- Cakir M, Imamoglu S, Cekic O, et al. An outbreak of early-onset endophthalmitis caused by *Fusarium* species following cataract surgery. *Curr Eye Res* 2009;34:988-95
- Callegan MC, Novosad BD, Ramadan RT, et al. Rate of bacterial eradication by ophthalmic solutions of fourth-generation fluoroquinolones. *Adv Ther* 2009;26:447-454.
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, et al. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;45: 612-620
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. 2012 May;42(5):612-20
- Carrim ZI, Mackie G, Gallacher G, Wykes WN. The efficacy of 5% povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug;19(4):560-4.
- Centers for Disease Control. Persons with Meningitis Linked to Epidural Steroid Injections by State. Available at: <http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis-map.html>. Accessed August 12, 2013
- Center for Disease Control: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Morb Mort Wkly Rep* 44 (RR-12), 1995, 1 - 13
- Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery; results of the 2007 ASCRS member survey; the ASCRS Cataract Clinical Committee. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33:1801–1805
- Chang B, Knowles SR, Weber E. Immediate hypersensitivity to moxifloxacin with tolerance to ciprofloxacin: report of three cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 2010;44:740-5
- Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology* 109, 2002, 13 - 24
- Clark WL, Kaiser PK, Flynn HW Jr et al. Treatment strategies and visual acuity outcomes in chronic postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 1665-70.
- Cordoves, L., Abreu, A., Seal, D., Barry, P.: Intravitreal antibiotics: The emergency kit. *J Cataract Refract Surg* 27, 2001, 971 - 972
- Das T, Jalali S, Gothwal VK, Sharma S, Naduvilath TJ. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1050–1055
- Deramo VA, Lai JC, Fastenberg DM, Udell JJ. Acute endophthalmitis in eyes treated prophylactically with gatifloxacin and moxifloxacin. *Am J Ophthalmol* 2006;142: 721-5.
- Deramo VA, Ting TD. Treatment of *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Cur Opin Ophthalmol* 2001;12: 225-9
- Derek Y. Kunimoto, DY, Das T, Sharma S, et al. Microbiologic Spectrum and Susceptibility of Isolates: Part I. Postoperative Endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2
- Dubey R, Brettell DJ, Montfort J, et al. Obviating endophthalmitis after cataract surgery: excellent wound closure is the key. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1504-5
- Doft BM, Kelsey SF, Wisniewski SR. Retinal detachment in the endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:1661-1665
- Duerden B. MRSA: why have we got it and can we do anything about it? *Eye* 2012;26; 218-221
- Espiritu CR, Caparas VL, Bolinao JG. Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution in cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Jan;33(1):63-8.
- Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol*. 2003 Feb;87(2):163-7
- Ferro JF, de-Pablos M, Logrono MJ et al. Postoperative contamination after using vancomycin and gentamicin during phacoemulsification. *Arch Ophthalmol* 1997;155:165-70
- Feys, J., Salvanet-Bouccara, A., Emond, J. Ph., Dublanquet, A.: Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 23, 1997, 894 - 897
- Ficker LA, Meredith TA, Gardner SK, Wilson LA. Cefazolin levels after intravitreal injection: Effects of inflammation and surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:502-505
- Freidlander MH, Breshears D, Amoozgar B et al. The dilution of benzalkonium chloride (BAK) in the tear film. *Advances in Therapy* 2006;23:835-841
- Gan IM, Ugahay LC, van Dissel JT, et al. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1200–1205
- Garat M, Moser CL, Martín-Baranera M, Alonso-Tarrés C, Alvarez-Rubio L. Prophylactic intracameral cefazolin after cataract surgery: endophthalmitis risk reduction and safety results in a 6-year study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 637-42.
- Garat M, Moser CL, Alonso-Tarrés C, Martín-Baranera M, Alberdi A. Intracameral cefazolin to prevent endophthalmitis in cataract surgery: 3-year retrospective study. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2230-4.
- Gardner SK. Ocular Drug Penetration and Pharmacokinetic Principles. In: Lamberts DW, Potter DE, eds. *Clinical Ophthalmic Pharmacology*. Boston: Little Brown & Co; 51987:1-52.
- Glasser DB, Gardner SK, Ellis JG, Pettit TH. Loading doses and extended dosing intervals in topical gentamicin therapy. *Am J Ophthalmol*. 1985;99:329-332
- Goel S, Kollu LR, Desai SP, et al. Povidone iodine causes opacification of silicone intraocular lens implants. *Acta Ophthalmol*. 2008 Nov;86:773-7
- Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, et al. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. 2012 153(2):204-208
- Goldschmidt P, Degorge S, Benallaoua D et al. New test for the diagnosis of bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1089-1095
- Gore DM, Angunawada RE, Little BC, United Kingdom survey of antibiotic prophylaxis practice after publication of the ESCRS Endophthalmitis Study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:770-773
- Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, et al. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 15;7
- Gritz, D. C., Cevallos, A. V., Smolin, G., Whitcher, J. P. Jr.: Antibiotic supplementation of intraocular irrigating solutions. *Ophthalmology* 103, 1996, 1204 - 1209
- Gualino V, San S, Guillot E, et al. Intracameral cefuroxime injections in prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: implementation and results. *J Fr Ophtalmol* 2010;33;551-5
- Halachmi-Eyal O, Lang Y, Keness Y, Miron D. Preoperative topical moxifloxacin 0.5% and povidone-iodine 5.0% versus povidone-iodine 5.0% alone to reduce bacterial colonization in the conjunctival sac. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Dec;35(12):2109-14

- Hall EF, Scott GR, Musch DC, Zacks DN. Adjunctive intravitreal dexamethasone in the treatment of acute endophthalmitis following cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2: 139-45
- Han DP, Wisniewski SR, Kelsey SF et al. Microbiologic yields and complication rates of vitreous needle aspiration versus mechanized vitreous biopsy in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Retina* 1999; 19:98-102
- Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 1-17
- He L, Ta CN, Hu N, et al. Prospective randomized comparison of 1-day and 3-day application of topical 0.5% moxifloxacin in eliminating preoperative conjunctival bacteria. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:373-8
- Healy, D. P., Holland, E. J., Nordlund, M. L., Dunn, S., Chow, C., Lindstrom, R. L., Hardten, D., Davis, E.: Concentrations of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. *Cornea* 23, 2004, 255 – 263
- Hegazy HM, Kivilcim M, Peyman GA et al. Evaluation of toxicity of intravitreal ceftazidime, vancomycin, and ganciclovir in a silicone oil-filled eye. *Retina*. 1999; 19: 553-7.
- Hellinger WC, Bacalis LP, Edelhauser HF et al; ASCRS Ad Hoc Task Force on Cleaning and Sterilization of Intraocular Instruments. Recommended practices for cleaning and sterilizing intraocular surgical instruments. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33: 1095-100
- Hosseini H, Ashraf MJ, Saleh M, et al. Effect of povidone-iodine concentration and exposure time on bacteria isolated from endophthalmitis cases. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:92-6
- Hsiao CH, Chuang CC, Tan HY, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ocular infection: a 10-year hospital-based study. *Ophthalmology*. 2012;119:522-7
- Hsu HY, Lind JT, Tseng L, Miller D. Ocular flora and their antibiotic resistance patterns in the midwest: a prospective study of patients undergoing cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:36-44
- Hykin PG, Tobal K, McIntyre G, Matheson MM, Towler HM, Lightman SL. The diagnosis of delayed post-operative endophthalmitis by polymerase chain reaction of bacterial DNA in vitreous samples. *J Med Microbiol* 1994;40(6):408-415
- Hyon JU, Eser I, O'Brien TP. Kill rates of preserved and preservative-free topical 8-methoxy fluoroquinolones against various strains of *Staphylococcus*. *J Cat Refract Surg* 2009;35:1609-1613
- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, deWeck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968;38:159-88
- Jambulingam M, Parameswaran SK, Lysa S, et al. A study on the incidence, microbiological analysis and investigations on the source of infection of postoperative infectious endophthalmitis in a tertiary care ophthalmic hospital: an 8-year study. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 297-302
- Jenkins CDG, Tuft SJ, Sheridah G, et al. Comparative intraocular penetration of topical and injected cefuroxime. *Br J Ophthalmol* 1996;80:685-688
- Jensen, MK, Fiscella, RG, Crandall, AS, et al. A retrospective study of endophthalmitis rates comparing quinolone antibiotics. *Am J Ophthalmol* 139, 2005, 141 – 148
- Johnson MW, Doft BH, Kelsey SF. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. *Ophthalmology* 1997; 104: 261-272
- Joondeph BC, Flynn HW Jr, Miller D, Joondeph HC. A new culture method for infectious endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1334-7
- Karaconji T, Dubey R, Yassine Z, et al. Bacterial-sized particle ingress promoted by suturing: is this true in the real world? *J Cataract Refract Surg* 2011 Dec;37:2235-6; author reply 2236-2237
- Karia N, Aylward GW. Postoperative propionibacterium acnes endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001;108:634-5
- Kaynak S, Oner FH, Koçak N, Cingil G. Surgical management of postoperative endophthalmitis: comparison of 2 techniques. *J Cataract Refract Surg* 2003;29: 966-9
- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9
- Keveline, M. R., Kowalski, R. P., Dhaliwal, D. K.: in vitro comparison of ciprofloxacin, ofloxacin, and povidone-iodine for surgical prophylaxis. *J Cataract Refract Surg* 28, 2002, 915 - 916
- Kowalski, R. P., Karenchak, L. M., Warren, B. B., Eller, A. W.: Time-kill profiles of *Enterococcus* to antibiotics used for intravitreal therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 29, 1998, 295 - 299
- Kratz A, Levy J, Belfair N et al. Broth Culture Yield vs Traditional Approach in the Work-up of Endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1022-1026
- Kuhn F, Gini G. Vitrectomy for endophthalmitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 714
- Kuhn F, Gini G. Ten years after... are findings of the Endophthalmitis Vitrectomy Study still relevant today? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1197-9
- Kunimoto DY, Das T, Sharma S et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Postoperative endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2.
- Lalwani GA, Flynn HW Jr, Scott IU et al. Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996-2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes. *Ophthalmology* 2008; 115: 473-476
- Lane SS, Osher RH, Masket S, Belani S. Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Sep;34(9):1451-9.
- LeBoyer RM, Werner L, Snyder ME, Mamalis N, Riemann CD, Augsberger JJ. Acute haptic-induced ciliary sulcus irritation associated with single-piece AcrySof intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31: 1421-7
- Leaming D, Comparisons of 2010 ESCRS and ASCRS practice style survey of members. Presented at XXIX Congress of ESCRS. www.es CRS.org
- Li B, Nentwich MM, Hoffmann LE, Haritoglou C, et al. Comparison of the efficacy of povidone-iodine 1.0%, 5.0%, and 10.0% irrigation combined with topical levofloxacin 0.3% as preoperative prophylaxis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:994-1001
- Lobera T, Audicán MT, Alarcón E, et al. Allergy to quinolones: Low cross-reactivity to levofloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:607-611
- Lohmann CP, Heeb M, Linde HJ, Gabel VP, Reischl U. Diagnosis of infectious endophthalmitis after cataract surgery by polymerase chain reaction. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 821– 826
- Lohmann CP, Linde HJ, Reischl U. Improved detection of microorganisms by polymerase chain reaction in delayed endophthalmitis after cataract surgery. *Ophthalmology*. 2000; 107: 1047-51
- Lundström M. Endophthalmitis and incision construction. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 68-71
- Major JC, Engelbert M, Flynn HW Jr, et al. *Staphylococcus aureus* endophthalmitis: antibiotic susceptibilities, methicillin resistance, and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2010;149:278-283
- Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG et al. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 324-33
- Martin DF, Ficker LA, Aguilar HA, Gardner SK, et al. Vitreous cefazolin levels after intravenous injection: Effects of inflammation, repeated antibiotic doses, and surgery. *Arch Ophthalmol* 1990;108:411-414
- Masket, S.: Is there a relationship between clear corneal cataract incisions and endophthalmitis? *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 643 – 645
- May WN, Castro-Combs J, Kashiwabuchi RT et al. Sutured clear corneal incision: wound apposition and permeability to bacterial-sized particles. *Cornea*. 2013; 32: 319-25
- May, L., Navarro, V. B., Gottsch, J. D.: First do no harm: Routine use of aminoglycosides in the operating room. *Insight* 25, 2000, 77 - 80
- Meisler DM, Palestine AG, Vastine DW et al. Chronic *Propionibacterium* endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*. 1986; 102: 733-9

- Mendivil Soto, A., Mendivil, M. P.: The effect of topical povidone-iodine, intraocular vancomycin, or both on aqueous humor cultures at the time of cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 131, 2001, 293 - 300
- Menikoff, J A, Speaker M G, Marmor M, Raskin E M: A case-control study of risk factors for post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 98; 1991: 1761 - 1768
- Miller D, Flynn PM, Scott IU, et al. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:479-483
- Mino de Kaspar H, Chang RT, Singh K, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 2005;123:161-5
- Miño de Kaspar H, Chang RT, Singh, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 123, 2005, 161 - 165
- Miño de Kaspar H, Shriver EM, Nguyen EV et al. Risk factors for antibiotic-resistant conjunctival bacterial flora in patients undergoing intraocular surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 730-3
- Miño de Kaspar H, Neubauer AS, Molnar A et al. Rapid direct antibiotic susceptibility testing in endophthalmitis. *Ophthalmology* 2002; 109: 687 - 693
- Moisseiev E, Levinger E. Anaphylactic reaction following intracameral cefuroxime injection during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39:1432-1434
- Mollan SP, Gao A, Lockwood A, Durrani OM, Butler L. Postcataract endophthalmitis: incidence and microbial isolates in a United Kingdom region from 1996 through 2004. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 265-8.
- Montan, P. G., Setterquist, H., Marcusson, E., et al.: Pre-operative gentamicin eye drops and chlorhexidine solution in cataract surgery. Experimental and clinical results. *Eur J Ophthalmol* 10, 2000, 286 - 292
- Morrissey I, Burnett R, Viljoen L, et al. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other antimicrobials in Europe during 2001/2002. *J Infect* 2004;49: 109-14
- Moss JM, Sanislo SR, Ta CN. A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* 2009; 116: 1498-501
- Nagaki Y, Hayasaka S, Kodoi C, et al. Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery: effect of incision placement and intraocular lens type. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:20-26
- Nentwich MM, Rajab M, Ta CN, et al. Application of 10% povidone iodine reduces conjunctival bacterial contamination rate in patients undergoing cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2012 Jul-Aug;22(4):541-6.
- Ness T, Kern WV, Frank U, Reinhard T. Postoperative nosocomial endophthalmitis: is perioperative antibiotic prophylaxis advisable? A single centre's experience. *J Hosp Infect* 2011;78:138-142
- Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31:438-43.
- Novosad BD, Callegan MC. Severe bacterial endophthalmitis: towards improving clinical outcomes. *Expert Rev Ophthalmol* 2010;5: 689-698
- O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS. Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Oct;33(10):1790-800.
- Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 960-5
- Ogawa M, Sugita S, Shimizu N et al. Broad-range real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples from infectious endophthalmitis. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56: 529-35
- Olavi P. Ocular toxicity in cataract surgery because of inaccurate preparation and erroneous use of 50 mg/mL intramural cefuroxime. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(2):e153-154
- Oum BS, D'Amico DJ, Kwak HW et al. Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside: examination of the retinal toxicity of repetitive injections after vitreous and lens surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992; 230: 56-61
- Ozdam PC, Mansour M, Deschênes J. Ultrasound biomicroscopy of pseudophakic eyes with chronic postoperative inflammation. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29: 1185-91
- Park I, Lee SJ. Factors affecting precipitation of vancomycin and ceftazidime on intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 23-6.
- Pathengay A, Flynn HW Jr, Isom RF et al. Endophthalmitis outbreaks following cataract surgery: causative organisms, etiologies, and visual acuity outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1278-82.
- Pellegrino FA, Wainberg P, Schlaen A et al. Oral clarithromycin as a treatment option in chronic post-operative endophthalmitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 339-44.
- Perraut, L. E. Jr., Perraut, L. E., Bleiman, B. et al.: Successful treatment of *Candida albicans* endophthalmitis with intravitreal amphotericin B. *Arch Ophthalmol* 99, 1981, 1565 - 1567
- Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29: 875-912.
- Peyman, G., Lee, P., Seal, D.V. Endophthalmitis – diagnosis and management. Taylor & Francis, London: 2004, pp 1 - 270
- Peyman GA, Sathar ML, May DR. Intraocular gentamicin as intraoperative prophylaxis in South India eye camps. *Br J Ophthalmol.* 1977; 61: 260-2.
- Pflugfelder, St. C., Flynn, H. W. Jr., Zwickey, T. A., Forster, R. K., Tsiligianni, A., Culbertson, W. W., Mandelbaum, S.: Exogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 95, 1988, 19 - 30
- Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Mar;57(3 Suppl):135-185. Review.
- Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Mar;136(3):340-7
- Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048
- Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Pract* 2006; 55: 106-12.
- Pijl BJ, Theelen T, Tilanus MA et al. Acute endophthalmitis after cataract surgery: 250 consecutive cases treated at a tertiary referral center in the Netherlands. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 482-487
- Pinna A, Usal D, Sechi LA, et al. An outbreak of post-cataract surgery endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Ophthalmology* 2009;116:2321-6
- Quiroga LP, Lansingh V, Laspina F, et al. A prospective study demonstrating the effect of 5% povidone-iodine application for anterior segment intraocular surgery in Paraguay. *Arq Bras Oftalmol.* 2010 Mar-Apr;73(2):125-8.
- Råen M, Sandvik GF, Drolsum L. Endophthalmitis following cataract surgery: the role of prophylactic postoperative chloramphenicol eye drops. *Acta Ophthalmol* 2013; 91:118-22
- Rathod D, Lugmani N, Webber SK, et al. Survey of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* policies in UK eye departments. *J Hosp Infect* 2009; 72:314-8
- Romero-Aroca P, Méndez-Marin I, Salvat-Serra M, et al. Results at seven years after the use of intracameral cefazolin as an endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery. *BMC Ophthalmology* 2012;12:2.
- Romero P, Méndez I, Salvat M, et al. Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 438-41.

Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001;285: 2498-505

Seal, D. V., Barry, P., Gettinby, G. et al.: ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg.* 32, 2006, 396 – 406

Seal, D., Wright, P., Ficker, L., et al.: Placebo-controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 42 - 45

Shah GK, Stein JD, Sharma S, et al. Visual outcomes following the use of intravitreal steroids in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000;107: 486 – 489.

Sheng Y, Sun W, Gu Y, Lou J, Liu W. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1715-22.

Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology.* 1991; 98: 1769-75.

Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98: 639 – 649.

Smiddy WE, Smiddy RJ, Ba'Arath B et al. Subconjunctival antibiotics in the treatment of endophthalmitis managed without vitrectomy. *Retina* 2005; 25: 751-8.

Ta CN, Lin RC, Singh G, et al. Prospective study demonstrating the efficacy of combined preoperative three-day application of antibiotics and povidone-iodine irrigation. *Ann Ophthalmol* 2007;39:313-7

Ta CN, Singh K, Egbert PR, de Kaspar HM. Prospective comparative evaluation of povidone-iodine (10% for 5 minutes versus 5% for 1 minute) as prophylaxis for ophthalmic surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan;34(1):171-2

Taban M, Behrens A, Newcomb RL et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 613-20.

Tan CS, Wong HK, Yang FP. Epidemiology of postoperative endophthalmitis in an Asian population: 11-year incidence and effect of intracameral antibiotic agents. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38: 425-30.

Villada JR, Vicente U, Javaloy J, et al. Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 620-1.

Wallin T, Parker J, Jin Y, et al. Cohort study of 27 cases of endophthalmitis at a single institution. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:735-41.

Warheker PT, Gupta SR, Mansfield DC, et al. Successful treatment of saccular endophthalmitis with clarithromycin. *Eye*1998; 12: 1017-9.

Wejde G, Kugelberg M, Zetterström C. Posterior capsule opacification: comparison of 3 intraocular lenses of different materials and design. *J Cataract Refract Surg.* 2003 Aug;29(8):1556-9.

Wejde, G., Samolov, B., Seregard, S., et al.: Risk factors for endophthalmitis following cataract surgery: a retrospective case-control study. *J Hosp Infect* 61, 2005, 251 - 256.

Wisniewski SR, Capone A, Kelsey SF et al. Characteristics after cataract extraction or secondary lens implantation among patients screened for the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1274-1282.

Wispelway B. Clinical implications of pharmacokinetic and pharmacodynamic of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; Suppl 2: S127-35

Wu PC, Li M, Chang SJ, et al. Risk of endophthalmitis after cataract surgery using different protocols for povidone- iodine preoperative disinfection. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Feb;22(1):54-61

Wykoff CC, Parrott MB, Flynn HW Jr et al. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis at a university teaching hospital (2002-2009). *Am J Ophthalmol.* 2010; 150: 392-398.

Yu CQ, Ta CN. Prevention of postcataract endophthalmitis: evidence-based medicine. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012 Jan;23(1):19-25

Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, et al. Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:447-451

Zelenitsky SA, Ariano RE, Iacovides H, et al. AUC 0-t/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:905-911

Дополнительна литература по ФК/ФД

Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Comparative tear concentrations of topically applied ciprofloxacin, ofloxacin, and norfloxacin in human eyes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997 May;35(5):214-7.

Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humor of the uninfamed human eye. *J Chemother.* 1997 Aug;9(4):257-62.

Arnold DR, Granvil CP, Ward KW, Proksch JW. Quantitative determination of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent, in human tears by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008 May 1;867(1):105-10.

Asbell PA, Colby KA, Deng S, et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:951-958.

Bucci FA. An in vivo study comparing the ocular absorption of levofloxacin and ciprofloxacin prior to phacoemulsification. *Am J Ophthalmol.* 2004 Feb;137(2):308-12.

Granvil CP, Siou-Mermet R, Comstock T, et al. Ocular pharmacokinetics of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use, in healthy volunteers. Poster presentation, ARVO 2008.

Hariprasad SM, Blinder KJ, Shah GK et al. Penetration pharmacokinetics of topically administered 0.5% moxifloxacin ophthalmic solution in human aqueous and vitreous. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jan;123(1):39-44.

Holland EJ, McCarthy M, Holland S. The ocular penetration of levofloxacin 1.5% and gatifloxacin 0.3% ophthalmic solutions in subjects undergoing corneal transplant surgery. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec; 23(12):2955-60.

Holland EJ, Lane SS, Kim T, et al. Ocular penetration and pharmacokinetics of topical gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% ophthalmic solutions after keratoplasty. *Cornea.* 2008 Apr;27(3):314-9.

Katz HR, Masket S, Lane SS, et al. Absorption of topical moxifloxacin ophthalmic solution into human aqueous humor. *Cornea* 2005; 24:955-958

Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP, et al. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology.* 2005 Nov; 112(11):1992-6.

Koch HR, Kulus SC, Roessler M, Ropo A, Geldsetzer K (2005): Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humour concentrations after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. *J Cataract Refract Surg.* 31:1377-85.

Lai WW, Chu KO, Chan KP, et al. Differential aqueous and vitreous concentrations of moxifloxacin and ofloxacin after topical administration one hour before vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:315-8.

McCulley JP, Caudle D, Aronowicz JD, et al. Fourth generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology.* 2006 Jun;113(6):955-9.

Ong-Tone L. Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given by different methods before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jan; 33(1):59-62.

Price MO, Quillin C, Price FW Jr. Effect of gatifloxacin ophthalmic solution 0.3% on human corneal endothelial cell density and aqueous humor gatifloxacin concentration. *Curr Eye Res.* 2005 Jul; 30(7):563-7.

Raizman MB, Rubin JM, Graves Al, et al. Tear concentrations of levofloxacin following topical administration of a single dose of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2002 Sep;24(9):1439- 50.

Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, et al. Penetration of topically applied gatifloxacin 0.3%, moxifloxacin 0.5%, and ciprofloxacin 0.3% into the aqueous humor. *Ophthalmology.* 2005 Mar;112(3):466-9.

