

К вопросу оптимального выбора нестероидных противовоспалительных средств в схеме ведения пациента с катарактой

Т.А. Морозова

Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Чебоксары, Россия

РЕЗЮМЕ

Целью данной статьи является анализ современных подходов к контролю неспецифического воспалительного процесса после факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярных линз. В работе рассмотрены основные цели нестероидной противовоспалительной терапии в хирургии катаракты в течение всего периоперационного периода, с акцентом на купирование воспалительной реакции, боли и снижение риска развития кистозного макулярного отека. В статье представлены обширные данные о результатах применения различных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в послеоперационном периоде. За последние годы пересмотрены классические подходы к выбору схемы ведения пациентов на основе данных большого количества мультицентровых исследований, построенных на принципах доказательной медицины. В работе обоснован выбор оптимального противовоспалительного препарата с учетом данных клинических исследований, показателей фармакодинамики и фармакокинетики НПВС нового поколения. Особое внимание уделено теме использования бромфенака у пациентов с катарактой. Дополнительно рассмотрены факторы риска и основные подходы к профилактике и лечению кистозного макулярного отека после хирургического вмешательства, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: хирургия катаракты, кистозный макулярный отек, НПВС, бромфенак, сахарный диабет, периоперационный период.
Для цитирования: Морозова Т.А. К вопросу оптимального выбора нестероидных противовоспалительных средств в схеме ведения пациента с катарактой. Клиническая офтальмология. 2023;23(1):54–59. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-54-59.

On the optimal selection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management scheme of cataract patients

T.A. Morozova

The Cheboksary Branch Of Svyatoslav Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Ministry Of Health Of The Russian Federation, Cheboksary, Russian Federation

ABSTRACT

This article aims to review the up-to-date approaches to the control of a non-specific inflammatory response following cataract phacoemulsification with intraocular lens implantation. The authors highlight the key objectives of using nonsteroidal anti-inflammatory agents after cataract surgery during the entire postoperative period, primarily to control inflammatory response and pain and to reduce the risk of cystoid macular edema. The article presents a wide range of data on the outcomes of using various nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in postoperative patients. Over the past years, classical approaches to the selection of patient management schemes have been revised taking into consideration findings of the numerous multicenter trials constructed on the principles of evidence-based medicine. The authors provide rationale for the selection of an optimal anti-inflammatory drug underpinned by the clinical trial results, pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of NSAIDs of a new generation. The emphasis is made on the use of bromfenac in patients with cataract. In addition, the risk factors and the major strategies of prevention and treatment of macular edema following surgical procedures are reviewed, including those in patients with diabetes mellitus.

Keywords: cataract surgery, cystoid macular edema, NSAID, bromfenac, diabetes mellitus, perioperative period.

For citation: Morozova T.A. On the optimal selection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management scheme of cataract patients. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2023;23(1):54–59 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-54-59.

ВВЕДЕНИЕ

Стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты являются основой контроля неспецифического воспалительного процесса в послеоперационном периоде.

В регуляции естественного течения воспалительной реакции участвуют молекулы различной биологической природы. Одну из центральных позиций здесь занимают метаболиты полиненасыщенных жирных кислот — эйкозаноиды. Наиболее известна классическая разновидность эйкозано-

идов, которые образуются благодаря активности ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2, липооксигеназы (ЛОГ) 5 и 15. К ним относятся семейства простаноидов (простагландины (ПГ), простациклин и тромбоксан), лейкотриенов и эоксинов [1–3].

Важнейшим этапом понимания механизма действия и истории нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) стало открытие изомеров ЦОГ. Исследования ряда научных групп, проводившиеся одновременно в конце

1980-х — начале 1990-х гг., позволили выявить биохимическое различие между «структурным» ферментом ЦОГ-1 и его индуцируемой формой — ЦОГ-2. Известно, что ЦОГ-1 постоянно функционирует в клетках многих тканей организма, обеспечивая необходимую концентрацию эйкозаноидов (включая простагландины, тромбоксаны, ПГ), выполняющих функцию поддержания гомеостаза, определяя, в частности, цитопротективные свойства желудочной слизи или тонус артериол. ЦОГ-2 синтезируется клетками воспалительного ответа в очагах тканевого повреждения, ее задача — синтез медиаторов воспаления и боли [4–6]. Таким образом, стал понятен основной механизм терапевтического действия НПВС — они блокируют ЦОГ-2, что обеспечивает анальгетический и противовоспалительный эффект. Ульцерогенность НПВС определяется блокированием фермента ЦОГ-1, который важен для поддержания защитного потенциала слизистой оболочки [7, 8]. Феномен различной ульцерогенности НПВС зависит от соотношения ЦОГ-1/ЦОГ-2-ингибирующей способности препаратов.

В рутинной практике катарактальной хирургии НПВС инстиллируются местно, крайне редко применяются системно и внутрикамерно (на российском рынке отсутствуют коммерчески доступные препараты для внутрикамерного введения). Все местные НПВС, используемые в офтальмологии, являются неселективными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что определяет возможность развития таких побочных эффектов со стороны роговицы, как эрозирование, изъязвление, поверхностный точечный кератит. При этом степень проникновения в передний и задний отрезки глаза у современных НПВС сопоставимы [9–12].

Следует отметить, что НПВС представляют крайне гетерогенную группу фармпрепаратов, которая состоит из 8 классов соединений: салицилаты (ацетилсалициловая кислота, дифлунизал, лизинмоноацетилсалицилат), пиразолидины (фенилбутазон, метамизол натрия), производные индолуксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак), производные фенилуксусной кислоты (диклофенак, ацеклофенак), оксикамы (пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, декскетопрофен, тиапрофеновая кислота), алканоны (набутметон) и производные сульфонида (нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб). Первые 6 классов относятся к кислотам, последние 2 — к неокислотным производным [10, 13].

Хотя принципиальный механизм действия всех НПВС одинаков, тем не менее особенности их структуры определяют серьезные различия в их взаимодействии с ЦОГ. Это касается не только селективности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но и стойкости и выраженности подавления ферментативной активности [3].

НПВС в хирургии катаракты

Первые публикации о применении НПВС в хирургии катаракты [14–16] свидетельствовали о возможности купирования кистозного макулярного отека (КМО) в послеоперационном периоде. Эффективное решение этой задачи определило прочные позиции препаратов данной группы в схемах ведения пациентов с катарактой. На сегодняшний день терапия с применением НПВС решает целый спектр вопросов, помимо профилактики и лечения КМО: контроль неспецифического воспалительного процесса и боли на протяжении всего периоперационного периода, предотвращение миоза в ходе

хирургического вмешательства, что особенно актуально у пациентов с синдромом атоничной радужки, псевдоэкзофтальмическим синдромом (ПЭС), на фоне фемтолазерного сопровожения хирургии катаракты [12]. Проведенные на сегодняшний день мультицентровые исследования выявили синергизм действия при одновременном использовании НПВС и глюкокортикостероидов (ГКС) в решении проблемы КМО. Кроме того, в некоторых публикациях отмечается возможность профилактики вторичной катаракты на фоне НВПС за счет предотвращения миграции и пролиферации эпителиальных клеток [12, 17].

Кистозный макулярный отек (синдром Ирвина — Гасса) был впервые описан S.R. Irvin в 1953 г. как осложнение после внутриглазных операций, в том числе после экстракции катаракты [18], и продемонстрирован при проведении ангиографических исследований J.D. Gass и E.W. Norton в 1966 г. [19, 20]. КМО — аномальное утолщение макулы, вызванное накоплением жидкости в межклеточном пространстве нейросенсорной сетчатки и отеком глиальных клеток на фоне нарушения гематоретинального барьера (просачивание через расширенные перифовеальные капилляры) [21, 22]. КМО является одной из самых распространенных проблем несложной хирургии катаракты, приводящей к непрогнозируемой потере зрения [23–25]. Осложнение проявляется в срок до 3 мес. послеоперационного периода. Пик развития КМО приходится на период от 4-й до 6-й недели после операции [25–27]. Частота выявления осложнения определяется целым рядом факторов. В первую очередь она зависит от дизайна исследования, выбранной методики исследования (биомикроскопия, оптическая когерентная томография (ОКТ), флуоресцентная ангиография сетчатки), сроков наблюдения после операции.

Клинически значимый КМО, приводящий к снижению остроты зрения, по данным литературы, возникает в диапазоне от 0 до 4% случаев [20, 28, 29]. Флуоресцентная ангиография и ОКТ могут быть использованы в диагностике не только клинически значимого, но и субклинического отека макулярной зоны, не приводящего к снижению зрительных функций. Частота КМО, выявленного методом флуоресцентной ангиографии, составляет от 9 до 30% после фактоэмульсификации катаракты [25, 26]. Усовершенствование методики ОКТ сделало возможным неинвазивное, бесконтактное исследование сетчатки, со значительно большей чувствительностью, отсутствием риска аллергических реакций и анафилактического шока на введение препаратов в отличие от флуоресцентной ангиографии. ОКТ позволяет объективизировать анализ, определяя толщину сетчатки в зоне отека, и стандартизировать исследование макулярного отека в динамике. Частота КМО после фактоэмульсификации катаракты по данным ОКТ в различных исследованиях составляет от 11 до 41% [20, 25, 26].

Частота проявления КМО также зависит от техники операции (интракапсулярная экстракция катаракты — до 60%, экстракапсулярная экстракция катаракты — до 10%, фактоэмульсификация катаракты — до 4%), операционных осложнений, включая разрыв задней капсулы хрусталика и выпадение стекловидного тела, манипуляции на радужке, нарушение диафрагмальной функции зрачка. Следует учитывать повреждающее действие света операционного микроскопа. Также риск возникновения осложнения увеличивается YAG-лазерная дисцизия задней капсулы хрусталика на фоне вторичной катаракты. Однозначно вероятность развития КМО увеличивается у пациентов группы риска. К ним

относят пациентов с катарактой на фоне сахарного диабета (СД) (даже без признаков диабетической ретинопатии (ДР)), увеита, синдрома атоничной радужки, псевдоэкзофтальмического синдрома, таких заболеваний сетчатки, как ДР, возрастная макулярная дегенерация, пигментный ретинит, тромбоз вен сетчатки, лучевой ретинит, эпиретинальные мембраны. Расовая принадлежность также влияет на риск возникновения КМО. По данным последних исследований, у афроамериканцев риск КМО выше [12, 20, 28, 30, 31].

Для клинической практики имеют значения макулярные отеки, приводящие к снижению остроты зрения в послеоперационном периоде. Обычно они хорошо поддаются медикаментозной терапии или спонтанно резорбируются, однако могут служить причиной стойкой потери центрального зрения или контрастной чувствительности. Клинически значимые КМО, персистирующие более 6 мес., рассматриваются как хронические и составляют от 9,4 до 12,8% от всех случаев КМО после хирургии катаракты [12, 27].

Патогенез КМО включает активацию каскада воспалительной реакции вследствие хирургической травмы — триггера процесса, вследствие чего вырабатываются медиаторы воспаления первично в переднем отрезке глазного яблока [10, 32]. Медиаторы воспаления повышают проницаемость гематофтальмического барьера и являющегося его составной частью гематоретинального барьера. В зависимости от степени травмы изменения могут происходить на уровне как иридоцилиарной, так и хориоретинальной гистогематических систем. Последняя включает пигментный эпителий сетчатки, мембрану Бруха, эндотелий артерий и капилляров сетчатки, базальную мембрану капилляров, перициты, глиальные элементы сетчатки. В результате происходит аккумуляция жидкости в межклеточном пространстве нейросенсорной сетчатки и отек глиальных клеток. ПГ способствуют вазодилатации и миграции лейкоцитов в очаг воспаления.

Инстилляцией НПВС ограничивают синтез ПГ, простагландинов и тромбоксанов, блокируя ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и прерывая каскад арахидоновой кислоты [9–12].

Длительное время существовало несколько подходов к контролю неспецифического воспалительного процесса в схемах ведения пациентов с катарактой: монотерапия НПВС (изолированное применение препаратов), монотерапия ГКС, комбинированная терапия НПВС и ГКС. Большинство метаанализов и обзоров по данной теме доказывали эффективность терапии НПВС в лечении КМО после хирургии катаракты [20, 24, 33, 34]. В метаанализе, проведенном в 1998 г. на основе 16 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включающих 2898 глаз, был сделан вывод о значительном снижении риска субклинического и клинически значимого отека макулярной зоны при местном применении НПВС и ГКС в монотерапии или в комбинации. Более того, по мнению исследователей, монотерапия НПВС или комбинация с ГКС были более эффективны, чем монотерапия ГКС. Также в исследованиях была доказана эффективность комбинированной терапии у больных СД [24, 33]. Позже в систематическом анализе 2015 г., посвященном эффективности НПВС в профилактике снижения зрения в течение 3 мес. после хирургии катаракты и проведенном на основании 12 РКИ, был сделан вывод об отсутствии исследований 1 уровня доказательности, поскольку в большинстве работ проводилась только ОКТ или флюоресцентная ангиография в сроки наблюдения менее 3 мес. [12, 20, 35]. Несмотря на то, что метаанализ 2012 г. РКИ эффективности различ-

ных НПВС (местные инстилляцией фенопрофена, кеторолака, диклофенака и прием внутрь индометацина) в лечении острого и хронического КМО выявил большую клиническую эффективность кеторолака в монотерапии или в комбинации с ГКС, он также констатировал, что в ряде работ данные были противоречивы [12, 36]. Однако в рекомендациях Американской академии офтальмологии с 2011 г. указывается на тот факт, что НПВС в монотерапии или в сочетании с ГКС предотвращают острый КМО [12, 28].

Длительное время не существовало утвержденного протокола ведения пациентов с катарактой и объективного доказательства необходимости комбинированной терапии в послеоперационном периоде. Тем более что различные препараты группы НПВС имеют различную фармакокинетику и фармакодинамику, влияющие на клинический результат.

Преимущества комбинированной терапии НПВС и ГКС очевидны. Кроме быстрого купирования боли и воспаления, появляется возможность контроля токсического синдрома переднего отрезка глаза. Основанный на принципах доказательной медицины анализ и лекарственные препараты нового поколения в современных исследованиях заставили пересмотреть классические подходы к решению проблемы КМО и послеоперационного воспаления. По данным мультицентрового исследования N.H. Shorstein et al. [30], опубликованного в 2015 г. (исследования проводились в период с 2007 по 2013 г.) и включающего более 16 000 клинических случаев, авторами был выявлен синергизм действия препаратов со снижением возможности развития КМО и падением остроты зрения до 0,5 и ниже на 55% в сравнении с монотерапией стероидными препаратами и НПВС. Эффективность инстилляций преднизолона и подконъюнктивальное введение триамцинолона (2 мг) оказались сопоставимы в исследовании. В 2018 г. Европейское общество катарактальных и рефракционных хирургов опубликовало результаты мультицентрового исследования профилактики макулярного отека после факоэмульсификации у пациентов с неосложненной катарактой высокого уровня доказательности (ESCRS PREMEDI Study Report 1) [37]. Был выполнен анализ результатов лечения 914 пациентов с неосложненной катарактой. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа с монотерапией бромфенаком в инстилляциях (2 р/сут в течение 2 нед.), 2-я группа с монотерапией дексаметазоном в инстилляциях (4 р/сут по убывающей схеме, с уменьшением кратности закапывания в последующую неделю), 3-я группа — с комбинированной терапией. Пациенты обследовались в сроки 6 и 12 нед. после ФЭ + ИОЛ (анализировалась толщина сетчатки и острота зрения). Через 6 нед. после операции средняя толщина сетчатки в группах существенно различалась и составила 288,3, 296,0 и 284,5 мкм соответственно. Процент клинически значимого КМО через 12 нед. после операции составил 3,6, 5,1 и 1,5% соответственно, что статистически значимо продемонстрировало преимущества комбинированной терапии [37].

Также в 2018 г. Европейское общество катарактальных и рефракционных хирургов опубликовало результаты следующего мультицентрового исследования профилактики макулярного отека после факоэмульсификации у пациентов с катарактой на фоне СД высокого уровня доказательности (ESCRS PREMEDI Study Report 2) [38]. В исследование включили 213 пациентов. Целью работы был анализ эффективности периоперационной стратегии комбинированной терапии в стандартной схеме ведения пациентов: бромфенак с дексаметазоном в инстилляциях с обяза-

тельным подконъюнктивальным введением 40 мг триамцинолона в сравнении с интравитреальным введением 1,25 мг бевацизумаба на завершающем этапе операции или комбинация этих инъекций. Исследователи анализировали толщину макулярной зоны, корригированную остроту зрения, частоту КМО и клинически значимого отека в сроки 6 и 12 нед. после операции. В 6 и 12 нед. толщина сетчатки в макулярной зоне была на 12,3 мкм меньше у пациентов, которым подконъюнктивально вводился триамцинолон, и на 9,7 мкм меньше у пациентов, которым препарат не вводился. Ни у одного пациента на фоне введения триамцинолона не был выявлен КМО. Интравитреальное введение бевацизумаба не влияло на толщину сетчатки, что также продемонстрировало преимущества комбинированной терапии [38].

Монотерапия НПВС в контроле неспецифического процесса в настоящее время является стратегией выбора в следующих клинических ситуациях: герпетическая инфекция в анамнезе с частыми рецидивами или в срок до 3 мес. до хирургического удаления катаракты, грибковая инфекция в анамнезе, субкомпенсированная глаукома, ПЭС с риском подъема ВГД [12].

Монотерапия стероидными противовоспалительными препаратами показана при таких видах патологии роговицы, как эрозия, денервация, нейротрофический кератит, ксероз роговицы. Монотерапия ГКС также является эффективной стратегией выбора при розацеа, осложненной точечным кератитом, периферическим язвенным кератитом, а также у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе [12].

В клинической практике активно используются такие НПВС, как бромфенак 0,09%, непафенак 0,1%, индометацин 0,1% и диклофенак 0,1% (в меньшей степени).

ФОКУС НА БРОМФЕНАК

Молекула бромфенака 0,09% (2-[2-амино-3-(4-бромобензоил)фенил]уксусная кислота) за счет введения в структуру атома брома была изменена в сторону увеличения липофильности — с целью усиления проницаемости и эффективности действия путем большего потенциального воздействия на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [20, 39]. После однократной инстилляцией бромфенака у кроликов лекарственное средство было обнаружено во всех тканях глаза, включая сетчатку и стекловидное тело, в течение 24 ч [40]. Формула бромфенака может быть преобразована в сторону уменьшения рН от 8,3 до 7,8, что дает возможность снизить рабочую концентрацию препарата с 0,09 до 0,07% без потери эффективности [41]. Значения величины концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для бромфенака составляют всего 0,0066–0,0075 мкмоль/л в сравнении с амфенаком (0,0204 мкмоль/л), кеторолаком (0,0279–0,12 мкмоль/л) и диклофенаком (0,0307 мкмоль/л) [42, 43]. Бромфенак в большей степени ингибирует ЦОГ-2 в сравнении с другими НПВС (в 3,7 раза в сравнении с диклофенаком, в 6,5 раза в сравнении с амфенаком, в 18 раз в сравнении с кеторолаком) [12, 43, 44]. Это не только определяет высокую эффективность купирования болевого синдрома и воспаления в периоперационном периоде, поддержания мидриаза (за счет блокирования ПГЕ₂) в ходе операции, но и снижает риск побочных эффектов при местном применении лекарственного средства. Препарат инстиллируется всего 2 р/сут (что повышает уровень комплаентности у пациентов), сохраняя при этом необходимый уровень ингибирующей концентрации.

Оригинальная формула бромфенака в офтальмологической концентрации 0,1% (Bronuck®; Senju Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan) была впервые одобрена к применению в клинической практике в 2000 г. Действующая формула препарата с концентрацией 0,09% (Xibrom®; ISTA Pharmaceuticals Inc., Irvine, CA, USA) с двукратным применением в течение дня была одобрена в США в 2005 г. для лечения послеоперационного воспаления после хирургии катаракты [20]. В последующем расширились показания к применению НПВС, изменялась действующая концентрация, кратность и длительность его использования, коммерческие названия.

В РФ бромфенак в оригинальной формуле представлен препаратом Накван® (Senju Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Japan) и разрешен для лечения неинфекционных воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза и послеоперационного воспаления.

В целом ряде исследований проводился анализ эффективности бромфенака в сравнении с кортикостероидами у пациентов после хирургического лечения неосложненной и осложненной катаракты [45–51].

М. Nishino et al. [49] проанализировали применение монотерапии бромфенаком в сравнении с комбинированной схемой (бромфенак 0,09% + фторметолон 0,1%) у пациентов с неосложненной катарактой в послеоперационном периоде. Не было выявлено случаев КМО ни в одной из групп через 1 мес. после операции. Корригированная острота зрения в течение этого срока улучшилась у 75% пациентов 1-й группы и у 76% пациентов 2-й группы. N. Li et al. [50] в ретроспективном исследовании сравнили 2 группы пациентов с комбинированной терапией бромфенаком и дексаметазоном с монотерапией дексаметазоном в инстилляциях. Случаи КМО в 1-й группе отсутствовали, в то время как во 2-й группе их доля составила 3,9% ($p > 0,05$). Толщина сетчатки у пациентов, пролеченных только стероидным препаратом, была существенно выше ($249,538 \pm 63,153$ в сравнении с $222,769 \pm 21,562$ мкм в группе с комбинированной схемой, $p < 0,05$). M. Miyayama et al. [51] было проведено сравнение 2 групп пациентов, у которых применялась монотерапия НПВС (бромфенак 0,1%) и ГКС (бетаметазон 0,1% с последующим применением фторметолона 0,1%), с группой, в которой применялся комбинированный подход (сочетание 2 режимов). Только 1 случай КМО в группе кортикостероидной терапии был выявлен в срок 1 мес. после операции. Во всех группах острота зрения быстро увеличивалась в течение 1-й недели после операции, затем оставалась стабильной 2 мес. наблюдения, что ярко демонстрирует необходимость и преимущества включения НПВС в протокол ведения пациентов с катарактой.

В ряде исследований проводился анализ эффективности бромфенака в сравнении с другими НПВС. В работе С. Palacio et al. [52] были проанализированы и сопоставлены результаты применения бромфенака 0,09% и непафенака 0,1% у пациентов после факоэмульсификации. Ни в одной группе не был выявлен КМО в срок до 60 дней после хирургического вмешательства, толщина сетчатки в центральной зоне в обеих группах не превышала 275 мкм, однако толщина сетчатки была существенно ниже в группе пациентов, получавших монотерапию бромфенаком ($p = 0,022$).

Целый ряд исследований доказывает эффективность препарата у пациентов с катарактой на фоне СД [47, 48, 53]. N. Endo et al. 2010 г. [53] сравнили применение офтальмологического раствора бромфенака в течение 6 нед. со стероид-

ной терапией бетаметазоном в течение 1 нед. с последующим назначением фторметолона в течение 5 нед. послеоперационного периода у пациентов с катарактой на фоне непролиферативной ДР. В ходе работы анализировалась толщина сетчатки в центральной зоне по данным ОКТ, степень воспалительной реакции переднего отрезка глаза по данным лазерной фотометрии, уровень ВГД и показатели остроты зрения. В результате исследования данные фотометрии были статистически значимо ниже в группе монотерапии бромфенаком в срок 2 нед. после операции ($p=0,007$), 4 нед. после операции ($p=0,0009$) и 6 нед. после операции ($p=0,005$). Толщина сетчатки в центральной зоне также была меньше у пациентов после применения НПВС в сравнении с группой пациентов, пролеченных стероидными противовоспалительными препаратами: $194,4\pm 24,1$ мкм на 1-й день, $207,2\pm 20,2$ мкм через 1 нед., $219,0\pm 39,0$ мкм через 2 нед., $218,3\pm 29,2$ мкм через 4 нед. и $216,9\pm 19,8$ мкм через 6 нед. после операции (в группе стероидной терапии в те же сроки показатели равнялись $199,0\pm 24,6$, $209,8\pm 31,6$, $226,2\pm 58,6$, $246,6\pm 77,5$ и $236,1\pm 63,6$ мкм соответственно). Следует обратить внимание на целесообразность более длительного применения препаратов у пациентов данной группы. Так, в работе Y. Terada et al. [48] терапия НПВС продолжалась в течение 8 нед. после операции.

Отдельно рассматривается вопрос лечения хронического КМО в послеоперационном периоде. В работе K.A. Warren et al. [54] пациенты наблюдались в течение 16 нед. В схемы лечения входили различные НПВС (бромфенак 0,09%, диклофенак 0,1%, кеторолак 0,4%, непафенак 0,1%). Всем пациентам дополнительно интравитреально вводился триамцинолон 4 мг. В сроки 12 и 16 нед. после операции толщина сетчатки значительно различалась в группах, демонстрируя преимущественные значения на фоне бромфенака (снижение толщины сетчатки на 36%, $p=0,0113$ в сравнении с группой плацебо) и непафенака (снижение толщины сетчатки на 49%, $p=0,0048$ в сравнении с группой плацебо). Такие же показатели наблюдались и в срок 16 нед. послеоперационного периода.

На сегодняшний день по результатам клинических исследований бромфенак признан препаратом первой линии при назначении терапии у пациентов после хирургии осложненной и неосложненной катаракты с целью купирования воспаления, боли, острого и хронического КМО в послеоперационном периоде [20]. В инструкции к препарату указано лечение неинфекционных воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза, в том числе воспаления после офтальмологических операций. Бромфенак рекомендуется применять по 1–2 капли 0,09% раствора в конъюнктивальный мешок 2 р/сут. Курс лечения определяет лечащий доктор в зависимости от тяжести заболевания. Концентрация консерванта бензалкония хлорида в бромфенаке минимальна в сравнении с другими НПВС — 0,01 мг/мл (0,1 мг/мл у диклофенака и 0,05 мг/мл у непафенака), что дополнительно снижает риск таких побочных эффектов, как раздражение глаз, точечная кератопатия и/или токсическая язвенная кератопатия. Постмаркетинговый анализ применения лекарственного средства длительностью более 28 дней у 3425 пациентов при различных состояниях, включая блефариты, конъюнктивиты, склериты, эписклериты, воспаление после офтальмохирургии, определил низкую частоту развития побочных эффектов [55]. Она составила всего 1,64% (56 случаев из 3425). Все реакции были местными. Наиболее часто наблюдалась

эрозия роговицы (0,41%), реже точечный кератит (0,15%), локальная боль (0,15%), зуд при закапывании (0,15%) [55].

Большое количество исследований и накопленный собственный опыт заставляют нас пересматривать устоявшиеся стратегии ведения наших пациентов. На сегодняшний день оптимальная длительность применения НПВС при неосложненном послеоперационном периоде составляет 4 нед., в случае риска КМО — 6 нед., у пациентов с ДР возможно назначение препаратов до 8 нед. (под контролем состояния роговицы). На этом фоне наблюдается тенденция к снижению длительности использования стероидных противовоспалительных средств при неосложненном течении периоперационного периода до 10 дней без постепенного снижения кратности инстилляций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НПВС нового поколения демонстрируют свою эффективность в решении целого ряда проблем: поддержание мидриаза в ходе операции, контроль неспецифического воспалительного процесса, купирование боли, профилактика и лечение острого и хронического КМО в послеоперационном периоде. Препараты характеризуются значительной ингибирующей активностью, высоким уровнем концентрации в сосудистой оболочке уже при однократном использовании. У применяющих их пациентов отмечается высокий уровень комплаентности, чему способствует снижение кратности инстилляций до 3 р/сут в случае непафенака, до 2 р/сут в случае бромфенака.

На сегодняшний день НПВС обладают минимальной токсичностью, сниженным риском развития повреждений роговицы, однако требуется их обоснованное назначение и обязательный контроль состояния роговицы при длительных сроках лечения. Важным моментом в истории применения НПВС стало исследование Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов высокого уровня доказательности (1b по Оксфордской шкале), подтвердившее необходимость комбинированной терапии стероидными и нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов после хирургии катаракты. Особой темой в дискуссиях и исследованиях наших коллег является профилактика и лечение КМО у пациентов с СД и хроническим КМО. Современные НПВС показывают свою эффективность и в решении данных проблем.

Литература / References

- Dennis E.A., Norris P.C. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(8):511–523. DOI: 10.1038/nri3859.
- Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol.* 2014;61(4):639–649. PMID: 25343148.
- Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление. *Современная ревматология.* 2016;10(4):73–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86. [Karateev A.E., Aleinikova T.L. Eicosanoids and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2016;10(4):73–86 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2016-4-73-86.
- Xie W., Chipman J., Robertson D. et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(7):2692–2696. DOI: 10.1073/pnas.88.7.2692.
- Sirois J., Richards J. Purification and characterization of a novel, distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat preovulatory follicles. *J Biol Chem.* 1992;267(9):6382–6388. PMID: 1556140.
- Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВП. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(3):101–116. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-718. [Karateev A.E., Uspensky Yu.P., Pakhomova I.G., Nasonov E.L. A concise course of the history of NSAIDs. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):101–116 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2012-718.
- Vane J., Botting R. New insights into the mode of action of antiinflammatory drugs. *Inflamm Res.* 1995;44(1):1–10. DOI: 10.1007/BF01630479.
- Rainsford K. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med.* 1999;107(6A):27S–35S; discussion 35S–36S. DOI: 10.1016/S0002-9343(99)00365-4.

9. Ahuja M., Dhake A.S., Sharma S.K., Majumdar D.K. Topical ocular delivery of NSAIDs. *AAPS J.* 2008;10(2):229–241. DOI: 10.1208/s12248-008-9024-9.
10. Flach A.J. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42(1):1–11. DOI: 10.1097/00004397-200201000-00003.
11. Schalmus R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. *Ophthalmologica.* 2003;217(2):89–98. DOI: 10.1159/000068563.
12. Hoffman R.S., Braga-Mele R., Donaldson K. et al. Cataract surgery and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42(9):1368–1379. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.06.006.
13. Colin J. The role of NSAIDs in the management of postoperative ophthalmic inflammation. *Drugs.* 2007;67(9):1291–1308. DOI: 10.2165/00003495-200767090-00004.
14. Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin (I). A preliminary report. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1977;203(2):81–88. DOI: 10.1007/BF00413399.
15. Yannuzzi L.A., Landau A.N., Turtz A.I. Incidence of aphakic cystoid macular edema with the use of the topical indomethacin. *Ophthalmology.* 1981;88(9):947–954. DOI: 10.1016/s0161-6420(81)80010-3.
16. Srinivasan B.D., Kulkarni P.S. Inhibitors of the arachidonic acid cascade in the management of ocular inflammation. *Prog Clin Biol Res.* 1989;312:229–249. PMID: 2508126.
17. Nishi K., Nishi O. [Tissue culture of human lens epithelial cells. Part II: Suppressive effect of diclofenac sodium on their proliferation and metaplasia]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1991;95(6):581–590 (in Japanese).
18. Irvine S.R. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 1953;36(5):599–619. PMID: 13040458.
19. Gass J.D., Norton E.W. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol.* 1966;76(5):646–661. DOI: 10.1001/archophth.1966.0385010648005.
20. Sheppard J.D. Topical bromfenac for prevention and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery: a review. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:2099–2111. DOI: 10.2147/OPTH.S86971.
21. Flach A.J. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:557–634. PMID: 10360304.
22. Rotsos T.G., Moschos M.M. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2008;2(4):919–930. DOI: 10.2147/opth.s4033.
23. Zaidi F.H., Corbett M.C., Burton B.J., Bloom P.A. Raising the benchmark for the 21st century — the 1000 cataract operations audit and survey: outcomes, consultant-supervised training and sourcing NHS choice. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(6):731–736. DOI: 10.1136/bjo.2006.104216.
24. Wielders L.H.P., Lambermont V.A., Schouten J.S. et al. Prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetic and diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(5):968–981. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.07.032.
25. Yonekawa Y., Kim I.K. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(1):26–32. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834cd5f8.
26. Kim S.J., Bressler N.M. Optical coherence tomography and cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20(1):46–51. DOI: 10.1097/icu.0b013e3283199162.
27. Daien V., Papinaud L., Domerg C. et al. Incidence and characteristics of cystoid macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology.* 2016;123(3):663–664. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.009.
28. Miller K.M., Oetting T.A., Tweeten J.P. et al. Cataract in the Adult Eye Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology.* 2022;129(1):P1–P126. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.10.006.
29. Packer M., Lowe J., Fine H. Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(12):2108–2111. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.07.029.
30. Shorstein N.H., Liu L., Waxman M.D., Herrington L.J. Comparative effectiveness of three prophylactic strategies to prevent clinical macular edema after phacoemulsification surgery. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2450–2456. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.024.
31. Chu C.J., Johnston R.L., Buscombe C. et al. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology.* 2016;123(2):316–323. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.001.
32. Miyake K., Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(suppl 1):S203–S218. DOI: 10.1016/s0039-6257(02)00294-1.
33. Rossetti L., Chaudhuri J., Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology.* 1998;105(3):397–405. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)93018-4.
34. Kessel L., Tendal B., Jorgensen K.J. et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal antiinflammatory eye drops. A systematic review. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1915–1924. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.035.
35. Kim S.J., Schoenberger S.D., Thorne J.E. et al. Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cataract Surgery: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2015;122(11):2159–2168. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.05.014.
36. Sivaprasad S., Bunce C., Crosby-Nwaobi R. Non-steroidal antiinflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD004239. DOI: 10.1002/14651858.CD004239.pub3.
37. Wielders L.H.P., Schouten J.S.A.G., Winkens B. et al. European multicenter trial of the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetics: ESCRS PREMED study report 1. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44(4):429–439. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.01.029.
38. Wielders L.H.P., Schouten J.S.A.G., Winkens B. et al. Randomized controlled European multicenter trial on the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in diabetics: ESCRS PREMED Study Report 2. *J Cataract Refract Surg.* 2018;44(7):836–847. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.05.015.
39. Walsh D.A., Moran H.W., Shamblee D.A. et al. Antiinflammatory agents. 3. Synthesis and pharmacological evaluation of 2-amino-3-benzoylphenylacetic acid and analogues. *J Med Chem.* 1984;27(11):1379–1388. DOI: 10.1021/jm00377a001.
40. Baklayan G.A., Patterson H.M., Song C.K. et al. 24-hour evaluation of the ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac following topical instillation into the eyes of New Zealand white rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24(4):392–398. DOI: 10.1089/jop.2007.0082.
41. Baklayan G.A., Muñoz M. The ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac ophthalmic solution 0.07% in a rabbit model. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1717–1724. DOI: 10.2147/OPTH.S66638.
42. Kida T., Kozai S., Takahashi H. et al. Pharmacokinetics and efficacy of topically applied nonsteroidal antiinflammatory drugs in retinohoroidal tissues in rabbits. *PLoS One.* 2014;9(5):e96481. DOI: 10.1371/journal.pone.0096481.
43. Waterbury L.D., Silliman D., Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1133–1140. DOI: 10.1185/030079906X112471.
44. Stewart R.H., Grillone L.R., Shiffman M.L. et al. The systemic safety of bromfenac ophthalmic solution 0.09%. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23(6):601–612. DOI: 10.1089/jop.2007.0040.
45. Henderson B.A., Gayton J.L., Chandler S.P. et al. Safety and efficacy of bromfenac ophthalmic solution (Bromday) dosed once daily for postoperative ocular inflammation and pain. *Ophthalmology.* 2011;118(11):2120–2127. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.04.035.
46. Walters T.R., Goldberg D.F., Peace J.H. et al. Bromfenac ophthalmic solution 0.07% dosed once daily for cataract surgery: results of 2 randomized controlled trials. *Ophthalmology.* 2014;121(1):25–33. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.006.
47. Endo N., Kato S., Haruyama K. et al. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(8):896–900. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01582.x.
48. Terada Y., Masuda A., Nejima R. et al. [The anti-inflammatory effect of 0.1% bromfenac and 0.1% betamethasone combination in post-cataract surgery patients with diabetes mellitus]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2014;118(8):645–651 (in Japanese).
49. Nishino M., Eguchi H., Iwata A. et al. Are topical steroids essential after an uneventful cataract surgery? *J Med Invest.* 2009;56(1-2):11–15. DOI: 10.2152/jmi.56.11.
50. Li N., Wang G.Q., Peng X.J. et al. Effects of bromfenac sodium eyedrops used in perioperative period on macular fovea thickness after cataract surgery: a primary study. *Int Eye Sci.* 2015;15(10):1802–1804.
51. Miyanaga M., Miyai T., Nejima R. et al. Effect of bromfenac ophthalmic solution on ocular inflammation following cataract surgery. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(3):300–305. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01433.x.
52. Palacio C., Fernández De Ortega L., Bustos F.R. et al. Bromfenac 0.09% bioavailability in aqueous humor, prophylactic effect on cystoid macular edema, and clinical signs of ocular inflammation after phacoemulsification in a Mexican population. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:233–237. DOI: 10.2147/OPTH.S93530.
53. Endo N., Kato S., Haruyama K. et al. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(8):896–900. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01582.x.
54. Warren K.A., Bahrani H., Fox J.E. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2010;30(2):260–266. DOI: 10.1097/iae.0b013e3181b8628e.
55. Naoko K., Hidemi S., Masahiko F. Post-Marketing Surveillance of Bromfenac Sodium (BRONUCK) Ophthalmic Solution-Use-Results Surveillance. *Journal of the Eye.* 2005;22(9):1299–1308.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Морозова Татьяна Анатольевна — к.м.н., офтальмохирург, научный сотрудник Чебоксарского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; 428028, Россия, г. Чебоксары, пр-т Тракторостроителей, д. 10; ORCID iD 0000-0002-3320-5366.

Контактная информация: Морозова Татьяна Анатольевна, e-mail: TatianaMorozovaMD@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.12.2022.

Поступила после рецензирования 20.01.2023.

Принята в печать 31.01.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Tatiana A. Morozova — C. Sc. (Med.), ophthalmic surgeon, researcher of The Cheboksary Branch Of Svyatoslav Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Ministry Of Health Of The Russian Federation, Cheboksary, Russian Federation; 10, Traktorostroiteley av., Cheboksary, 428028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3320-5366.

Contact information: Tatyana A. Morozova, e-mail: TatianaMorozovaMD@gmail.com.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 26.12.2022.

Revised 20.01.2023.

Accepted 31.01.2023.