

## Новый нестероидный противовоспалительный препарат при лечении различной офтальмопатологии

А. Ю. Слонимский<sup>1</sup>Ю. Б. Слонимский<sup>2</sup>А. С. Обрубов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Филиал № 1 Офтальмологическая клиника ГБУЗ ГНБ им. С. П. Боткина, Мамоновский пер., 7, Москва, 123001, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская Медицинская Академия последипломного образования Минздрава Российской Федерации, кафедра офтальмологии, ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2016; 13 (1): 33–37

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности применения нового нестероидного противовоспалительного препарата (НПВС) Броксинак (бромфенак 0,09%) по данным литературы и собственному опыту. **Пациенты и методы.** В исследование включены 79 пациентов с различной, преимущественно воспалительной, патологией глаза. У всех использовали препарат Броксинак 1 раз в день. Продолжительность лечения составила от 1 до 4 недель. **Результаты.** Ни у одного пациента осложнений со стороны роговицы при лечении препаратом Броксинак не отмечено. Аллергических реакций также не было. Пациенты не отметили каких-либо значимых неприятных ощущений при закапывании препарата. Во всех случаях зафиксировано быстрое купирование боли. На фоне лечения имело место быстрое уменьшение экссудативной реакции, как в переднем отрезке глаза, так и уменьшение экссудативного выпота в стекловидном теле при увеитах. **Заключение.** Новый офтальмологический препарат Броксинак (бромфенак 0,09%) является эффективным и практически безопасным нестероидным противовоспалительным средством. Броксинак дает возможность улучшить функциональные результаты как при лечении больных с различной воспалительной патологией переднего и заднего отрезка глаза, так и при послеоперационной терапии. Однократное применение препарата Броксинак в течение суток удобно пациенту и значительно упрощает схему терапии.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, бромфенак, кистозный макулярный отек, воспаление.

**Формат цитирования:** А.Ю. Слонимский, Ю.Б. Слонимский, А.С. Обрубов. Новый нестероидный противовоспалительный препарат при лечении различной офтальмопатологии. Офтальмология. 2016;13 (1): 33-37 doi: 10.18008/1816-5095-2016-33-37

**Прозрачность финансовой деятельности:** Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

### ENGLISH

## New nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of different ocular pathology

A. J. Slonimskij<sup>1</sup>, J. B. Slonimskij<sup>2</sup>, A. S. Obrubov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinical hospital named after S. P. Botkin, Affiliate №1 Ophthalmological clinic, Mamonovsky Lane, 7, Moscow, 123001, Russian Federation; <sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, chair of ophthalmology, Barricadnaya street, 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

### SUMMARY

**Purpose.** Evaluation of efficacy and safety of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) Broxinac (bromfenac 0.09%). **Patients and methods.** The study included 79 patients with different mainly inflammatory eye pathology.

All of them have got the instillation of Broxinac 1 per day. The duration of treatment ranged from 1 to 4 weeks. **Results.** No corneal complications and allergic reactions during the treatment were observed. Patients did not note any significant discomfort during instillation of Broxinac eye drops. In all cases fast relief of pain was noted. We registered not only quick decrease of exudative reaction in the anterior chamber, but also decrease of inflammation in posterior segment of the eye (fibrinous reaction in vitreous by uveitis). **Conclusion.** Broxinac (bromfenac 0.09%) is new effective and safe ophthalmic NSAID. Broxinac is very convenient eye drops with instillation only once per day. It should be used widely by different inflammation of anterior and posterior segment of the eye and also in the postoperative management.

**Key words:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs, bromfenac, cystic macular edema, inflammation.

**For citation:** A.J. Slonimskij, J.B. Slonimskij, A.S. Obrubov. New nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of different ocular pathology. *Ophthalmology in Russia.* 2016;13 (1): 33-37 doi: 10.18008/1816-5095-2016-1-33-37

**Financial disclosure:** Authors have no financial or property interests related to this article.

**There is no conflict of interests**

**Ophthalmology in Russia. 2016; 13 (1): 33–37**

Местные нестероидные противовоспалительные препараты играют огромную роль в офтальмологии. Сложно представить современную офтальмофармакологию без этого класса препаратов. В лечении любого варианта глазного воспаления офтальмолог, кроме антибиотиков (и/или антисептиков), прежде всего, выбирает между двумя большими группами лекарственных средств (ЛС): глюкокортикоидными препаратами (ГКС) (т.е. стероидами) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС). Нередко необходимо их совместное применение, усиливающее эффективность терапии.

Механизм действия ГКС реализуется путем ингибирования фермента фосфолипазы А<sub>2</sub>, что вызывает торможение метаболизма липидов и нарушение образования как простагландинов, так и лейкотриенов (важнейших медиаторов воспаления).

Надо отметить, что все НПВС по противовоспалительной активности уступают ГКС, однако ГКС ассоциируются с повышенным уровнем неблагоприятных побочных явлений [1]. НПВС — более безопасная альтернатива ГКС в лечении глазного воспаления. Сочетанное применение ГКС и НПВС обеспечивает синергическое взаимодействие [2, 3].

Механизм действия НПВС реализуется через ингибирование циклооксигеназ — ключевых ферментов, ответственных за производство простагландинов в метаболизме арахидоновой кислоты. Существуют основные 2 циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-3 не играет роли в воспалительном процессе.

ЦОГ-1 образуется, в частности, в желудочно-кишечном тракте тромбоцитами, эндотелиальными клетками, а также в почках и регулирует в организме образование простагландинов, обеспечивающих гастропротективное действие, тромбогенез и регулирование почечного кровотока. Поэтому неизбирательное подавление ЦОГ-1 приводит к токсическому действию в отношении желудочно-кишечного тракта, нарушению функции почек и агрегации тромбоцитов.

При местном (глазном) инстилляционном применении риск системных побочных действий на слизистую желудочно-кишечного тракта минимален [4].

ЦОГ-2 — главный фактор, индуцирующий процесс воспаления. Подавление ЦОГ-2 приводит к благоприятным противовоспалительным и анальгетическим эффектам.

Степень, с которой имеющиеся НПВС подавляют ЦОГ-1 или ЦОГ-2, различна. Относительная активность НПВС измеряется полумаксимальной эффективной концентрацией IC<sub>50</sub>, то есть концентрацией препарата, необходимой для подавления действия фермента на 50%. Чем ниже IC<sub>50</sub>, тем более активной является молекула НПВС против фермента [5-7].

Основные показания к применению НПВС в офтальмологии:

- эписклериты, склериты, иридоциклиты и увеиты;
- кератиты (по показаниям, осторожно!);
- сезонный аллергический конъюнктивит;
- купирование воспаления и боли после эксимерлазерной хирургии;
- профилактика миоза перед хирургией катаракты;
- профилактика и лечение воспаления после хирургии катаракты (и после других хирургических вмешательств);
- профилактика и лечение кистовидного макулярного отека (КМО).

В РФ известны следующие офтальмологические НПВС:

- Диклофенак, Вольтарен (Novartis), Дикло-Ф (Sentic) — Фенилуксусная кислота, раствор 0,1%.
- Кеторолак, Акьюлар (Allergan) — Фенилалкановая кислота, раствор 0,5%.
- Индометацин, Индоколлир (Bausch&Lomb/Valeant) — Индолуксусная кислота, раствор 0,1%.
- Непафенак, Неванак (Alcon) — Арилуксусная кислота, суспензия 0,1%.

- Бромфенак, Броксинак (Sentiss) — Фенилуксусная кислота, раствор 0,09%.

За рубежом существует достаточно много различных НПВС, например, широко известен препарат Бромфенак, Ксибром (Xibrom, Bausch&Lomb) — Фенилуксусная кислота раствор 0,09% (препарат в РФ не зарегистрирован), и Флурбипрофен — Пропионовая кислота (препарат в РФ не зарегистрирован).

Требования, предъявляемые к «идеальному» НПВС:

- высокая проникающая способность;
- создание достаточной концентрации внутри глаза;
- активность в отношении ЦОГ-2;
- подавление развития кистовидного макулярного отека (КМО);
- хороший анальгезирующий эффект;
- минимум побочных эффектов;
- комфортность применения (отсутствие жжения при применении);
- хорошая переносимость;
- минимальное количество инстилляций препарата.

На амбулаторном уровне и в аптечной сети пациентам часто проводят замену выписанного НПВС на какой-либо другой нестероидный препарат. Однако, учитывая, что не все НПВС одинаковы и взаимозаменяемы, данный подход нельзя считать корректным.

Новый НПВС Броксинак (Бромфенак 0,09%) обладает мощным противовоспалительным эффектом. Как уже указывалось, активность НПВС измеряется как концентрация препарата, необходимая для ингибирования активности ЦОГ фермента на 50% (IC50). Активность Бромфенака в 3,7 раза выше, чем у Диклофенака и в 6,5 раза выше, чем у Амфенака [8]. Уникальный механизм бромирования амфенака позволил увеличить липофильность молекулы, что привело к усилению проникающих способностей бромфенака в роговицу и дальше в ткани глаза, включая задний отрезок. Однократная инстиляция препарата Бромфенак создает во всех тканях глаза достаточные концентрации, начиная с первых двух часов после закапывания, и сохраняется более 24 часов во всех тканях. При сравнении с однократным закапыванием Непафенака показано, что его терапевтические концентрации сохраняются 24 часа только в роговице и радужке, в то время как в сетчатке — 6 часов, а в водянистой влаге и сосудистой оболочке — около 12 часов [8, 9].

#### Лечение кистозного макулярного отека

КМО является самой частой причиной ухудшения зрения после неосложненных операций по удалению катаракты и обычно развивается через 4-6 недель после операции.

КМО после факоэмульсификации возникает в среднем в 4-20% случаев, из них клинически значимый — до 5,8%.

При факоэмульсификации неосложненных катаракт частота КМО, подтвержденная флюоресцентной ангиографией (ФАГ), составляет от 0 до 4%.

Частота КМО значительно возрастает при хирургии осложненных катаракт. В подобных случаях КМО возникает в сроки от 1 до 3 месяцев после операции и проявляется снижением остроты зрения на фоне интратетинальной серозной экссудации, что подтверждается ФАГ и оптической когерентной томографией (ОКТ). Профилактикой и лечением КМО является местное применение НПВС (4х-кратно за 1 час до операции и четыре раза в день в течение 1,5 месяца после нее) [10-12].

Применение ГКС для лечения КМО показало их невысокую эффективность. Частота КМО при профилактическом лечении ГКС составляет 25,3%, тогда как при лечении НПВС — 3,8% [13].

Факторы риска возникновения КМО:

- предшествующее воспаление глаза;
- проблемы с эпиретинальной или витреоретинальной мембраной;
- диабетическая ретинопатия;
- сосудистые болезни глаз или сердечно-сосудистые заболевания;
- наличие в анамнезе пигментного ретинита.

У пациентов, подверженных повышенному риску возникновения КМО, профилактическое лечение необходимо начинать раньше и продолжать на протяжении более длительного периода времени.

При диабете после факоэмульсификации отмечено возникновение КМО в 15% случаев и более, из них клинически значимый КМО развивается в 33% случаев и более. КМО встречается даже при неосложненной хирургии и при высокой остроте зрения, без жалоб. По данным ФАГ через 1 неделю после хирургии у 100% имеется просачивание флюоресцеина, ОКТ через 6 недель демонстрирует в 41% утолщение макулы. ОКТ способна измерить даже незначительное утолщение сетчатки после хирургического вмешательства [6, 12, 14-16].

#### Исследование

На XXXI конгрессе Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS) в 2013 году Keith Walter доложил результаты 5380 факоэмульсификаций, выполненных в 2007-2012 годах в его клинике [17]. Опыт хирургов составил более 12 лет. Все пять хирургов использовали один и тот же факоэмульсификатор и имплантировали одинаковые ИОЛ, но применяли различные схемы послеоперационной терапии.

Три схемы лечения включали: послеоперационное применение преднизолона ацетата 1% в течение 5 недель по убывающей схеме в сочетании с НПВС (бромфенак 0,09% — 2 раза в день, кеторолак трометамин 0,5% — или кеторолак трометамин 0,4% — 4 раза в день) в течение месяца после операции только у па-

циентов с КМО в анамнезе или у пациентов, отнесенных к группе высокого риска по другим критериям.

4-я группа пациентов получала лечение препаратом Бромфенак 0,09% 4 раза в день за 2 дня до операции, затем 2 раза в день в течение 1 месяца после операции.

С целью выявления и подсчета случаев развития в течение первого месяца после операции КМО, подтвержденного данными ОКТ сетчатки, был проведен анализ медицинских карт пациентов с жалобами на снижение максимальной корригированной остроты зрения.

КМО был диагностирован в 0,09% случаев из 1090 глаз, получавших лечение только препаратом Бромфенак.

КМО развился в 0,44% случаев из 1128 глаз в группе пациентов, получавших препараты Пред Форте и Бромфенак, в 0,9% случаев из 2437 глаз из группы пациентов, получавших Пред Форте и Акьюлар. При сравнении групп, получавших Бромфенак с группой, получавшей Пред Форте и Акьюлар, выявлено статистически значимое снижение частоты развития кистовидного макулярного отека только в группе пациентов, получавших Бромфенак.

Таким образом, рекомендуемая схема лечения с использованием НПВС после хирургии катаракты является следующей:

Группа риска:

- до операции: 1 неделя,
- после операции: от 4-х недель до нескольких месяцев.

Риски отсутствуют:

- до операции: 1-2 дня,
- после операции: 4 недели.

Имеют место следующие побочные эффекты со стороны роговицы, обычно возникающие в результате применения НПВС (чаще препараты на основе диклофенака): жжение и раздражение, точечный поверхностный кератит, медленное заживление ран. Кроме того, имеются данные о тяжелых побочных явлениях, связанных с роговицей, вследствие применения НПВС в виде истончения и перфорации роговицы из-за ее расплавления [18-21].

Преимущества нового нестероидного противовоспалительного препарата Броксинак (Бромфенак 0,09%).

Бромфенак принадлежит к химическому классу фенилуксусной кислоты и представляет собой натриевую соль (сесквигидрат) 2-амино-3-(4-бромбензоил) фенилацетата. В виде прозрачного раствора зеленовато-желтого цвета.

Как уже отмечалось выше, добавление атома брома в 4 положении бензольного кольца усиливает проникновение в роговицу и повышает потенциал связывания ЦОГ-2. Добавление атома брома усиливает липофильность, пролонгирует противовоспалительный и обезболивающий эффекты, чем, соответственно, достигается и быстрое купирование боли [8, 9].

Удобный режим дозирования — 1 раз в сутки — приводит к лучшему соблюдению режима пациентами и снижению воздействия консервантов на роговицу.

По степени подавления синтеза медиаторов воспаления бромфенак мощнее, чем непафенак.

Показана безопасность применения бромфенака 0,09% при язвах роговицы для купирования болевого синдрома [22].

### Собственный опыт

Под нашим наблюдением в стационаре Филиала №1 ГКБ им. С.П. Боткина в 2015 году состояли 79 пациентов, которым при различной, преимущественно острой воспалительной патологии глаз, использовали препарат Броксинак.

По нозологии пациенты были представлены следующим образом:

- склериты и эписклериты — 6 пациентов;
- фибринозно-пластические иридоциклиты — 21 пациент;
- увеиты — 19 пациентов;
- послеоперационный иридоциклит (экссудативная реакция) после факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ осложненной катаракты (оперированная глаукома, узкий запаянный зрачок, увеиты в анамнезе и т.п.) — 10 пациентов;
- дополнительная терапия при остром кератоконусе — 5 пациентов;
- после повторных антиглаукомных операций — 11 пациентов;
- после операций по удалению птеригиума — 7 пациентов.

Всем пациентам проводили лечение препаратом Броксинак 1 раз в день. Продолжительность лечения составила от 1 до 4 недель.

Для оценки результатов лечения всем пациентам выполняли стандартное офтальмологическое и специальное обследование до операции и в течение всего периода наблюдения: офтальмометрию, рефрактометрию, пневмотонометрию и биомикроскопию с использованием пневмотонометра и щелевой лампы, соответственно (Торсон, Япония).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни у одного пациента осложнений со стороны роговицы при лечении препаратом Броксинак не отмечено. Аллергических реакций также не наблюдалось. Пациенты не отметили каких-либо значимых неприятных ощущений при закапывании препарата.

Во всех случаях отмечено быстрое купирование боли уже в первые сутки после начала лечения. На фоне лечения отмечено быстрое уменьшение экссудативной реакции, как в переднем отрезке глаза, так и уменьшение экссудативного выпота в стекловидном теле при увеитах.



Все наблюдаемые нами пациенты субъективно оценили достигнутый после лечения результат как хороший, отметили значительное повышение зрительного комфорта и качества жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Местные НПВС играют все большую роль в клинической практике офтальмолога.

Появление нового эффективного местного НПВС Броксинак для применения 1 раз в сутки повышает безопасность препарата и дает возможность улучшить функциональные результаты в послеоперационном ведении больных. Кроме того, однократное применение препарата Броксинак удобно пациенту

и значительно упрощает схему послеоперационного ведения.

Броксинак является удобным и эффективным нестероидным противовоспалительным средством при самой широкой патологии переднего и заднего сегмента глаза.

Наряду с положительными аспектами, безусловно, существуют вопросы, требующие дальнейшего исследования для оценки эффективности, безопасности (особенно при патологии роговицы) и выбора оптимального режима использования нестероидных противовоспалительных препаратов.

*Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции*

Поступила 27.01.16 / received 27.01.16

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McGhee C., Dean S., Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf.* 2002;25:33-55.
- Heier J.S., Topping T.M., Baumann W., Dirks M.S., Chern S. Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 2000;107 (11):2034-2038.
- Wittmann J.R., Silverstein S., Heier J., Kenyon K.R., Hunkeler J.D., Earl M. Acular LS for Cystoid Macular Edema (ACME) Study Group. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am. J. Ophthalmol.* 2008;146 (4):554-560.
- Stewart R.H., Grillone L.R., Shiffman M.L., Donnenfeld E.D., Gow J.A.; Bromfenac Ophthalmic Solution 0.09% Study Group. The systemic safety of bromfenac ophthalmic solution 0.09%. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2007;23 (6):601-612.
- Radi Z.A., Render J.A. The pathophysiologic role of cyclo-oxygenases in the eye. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2008;24 (2):141-151.
- Kim S.J., Flach A.J., Jampol L.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.* 2010;55 (2):108-133.
- Flach A.J. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. // *Int. Ophthalmol. Clin.* 2002;42 (1):1-11.
- Baklayan G.A., Patterson H.M., Song C.K., Gow J.A., McNamara T. R. 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.
- Cho H., Wolf K.J., Wolf E.J. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. *Clin. Ophthalmol.* 2009;3:199-210.
- Ray S., D'Amico D.J. Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin. Ophthalmol.* 2002;17:167-180.
- Mentes J., Erakgun T., Afrashi F., Kerici G., Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica.* 2003;217:408-412.
- Ursell P.G., Spalton D.J., Whitcup S.M., Nussenblatt R.B., Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J. Cataract Refract. Surg.* 1999;25:1492-1497.
- Kessel L., Tendal B., Jorgensen K.J. et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and NSAID: a systematic review. *Ophthalmology.* 2014, Oct; 121 (10):1915-1924.
- Kim S.J., Bressler N.M. Optical coherence tomography and cataract surgery. // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2009;20:46-51.
- Lobo C.L., Faria P.M., Soares M.A., Bernardes R.C., Cunha-Vaz J.G. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J. Cataract Refract Surg.* 2004;30 (4):752-760.
- Perente I., Utine C.A., Ozturker C., Cakir M., Kaya V., Eren H., Kapran Z., Yilmaz O.F. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr. Eye Res.* 2007;32 (3):241-247.
- Walter K. Five surgeons, 5 year retrospective analysis of post-op CME rates using various topical regimens. // XXXI Congress of the ESCRS – Amsterdam, 2013. – Session Title: Cystoid Macular Oedema and Infection. 06/10/2013. Free Paper Presentation.
- Mian S.I., Gupta A., Pineda R. Corneal ulceration and perforation with ketorolac tromethamine (Acular) use after PRK. *Cornea.* 2006;25 (2):232-234.
- Lee W.B., Himmel K. Corneal ulceration and perforation with ketorolac tromethamine. *Cornea.* 2006;25 (10):1268.
- Asai T., Nakagami T., Mochizuki M., Hata N., Tsuchiya T., Hotta Y. Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea.* 2006;25 (2):224-227.
- Di Pasquale M.A., Whitson J.T., Mootha V.V. Corneal melting after use of nepafenac in a patient with chronic cystoid macular edema after cataract surgery. *Eye Contact Lens.* 2008;34 (2):129-130.
- Schechter B.A., Trattler W. Efficacy and safety of bromfenac for the treatment of corneal ulcer pain. *Adv. Ther.* 2010;27 (10):756-761.

## Сведения об авторах

**Слонимский Алексей Юрьевич (Slonimskij Aleksej Jur'evich)** – заведующий отделением Филиала №1 Офтальмологическая клиника ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор, doctor007@list.ru

**Слонимский Юрий Борисович (Slonimskij Jurij Borisovich)** – профессор кафедры офтальмологии Российской медицинской академии постдипломного образования, д.м.н., профессор

**Обрубов Анатолий Сергеевич (Obrubov Anatolij Sergeevich)** – врач-офтальмолог Филиала №1 Офтальмологическая клиника ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, к.м.н., obrubovs@yandex.ru

## Affiliation

**A.J. Slonimskij** – prof., MD, Clinical hospital named after S.P. Botkin, Affiliate №1 Ophthalmological clinic, Mamonovsky Lane, 7, Moscow, 123001, Russian Federation

**J.B. Slonimskij** – prof. MD, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, chair of ophthalmology, Barricadnaya street, 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation,

**A.S. Obrubov** – doctor, Clinical hospital named after S.P. Botkin, Affiliate №1 Ophthalmological clinic, Mamonovsky Lane, 7, Moscow, 123001, Russian Federation