Возможности применения бромфенака в офтальмологической практике

М.Л. Максимов^{1,2,3}, А.А. Звегинцева^{1,4}, И.Д. Каннер⁵, Н.М. Лапкин⁶

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁴ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань, Россия

⁵МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁶ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России, Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко применяются в лечении заболеваний глаз. Несмотря на то, что «золотым стандартом» лечения воспалительных заболеваний глаз являются глюкокортикостероиды (ГКС), проведенные сравнительные исследования эффективности лечения НПВС и ГКС не показали достоверной разницы между результатами. Если рассматривать химическую структуру НПВС, то важно помнить, что салицилаты, фенаматы и производные пиразолона либо слишком токсичны, либо слишком нестабильны. Токсичность также зависит от солюбилизаторов и/или консервантов. Препараты на основе бромфенака отличаются высокой степенью безопасности.

В обзорной статье представлено преимущество современного НПВС для местного применения в офтальмологии — бромфенака. Он оказался эффективнее в 3,7 раза диклофенака, в 6,5 раза — амфенака и в 18 раз — кеторолака в отношении ингибирования фермента ЦОГ-2. Двукратное применение бромфенака в течение суток, отсутствие дискомфорта и безопасный профиль с минимальным проявлением побочных эффектов способствуют приверженности пациентов терапии. Использование местного противовоспалительного препарата бромфенака повышает удовлетворенность пациентов результатом офтальмологической операции: они достигают максимально возможной остроты зрения в кратчайшие сроки.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, НПВС, бромфенак, арахидоновая кислота, воспаление, глюкокортикостероиды, офтальмологические операции, катаракта, кистозный макулярный отек.

Для цитирования: Максимов М.Л., Звегинцева А.А., Каннер И.Д., Лапкин Н.М. Возможности применения бромфенака в офтальмологической практике. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):241–248. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-241-248.

Bromfenac in ophthalmic practice

M.L. Maksimov^{1,2,3}, A.A. Zvegintseva^{1,4}, I.D. Kanner⁵, N.M. Lapkin⁶

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

⁵Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁶Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are essential for the treatment of ocular disorders. While corticosteroids are the gold standard for inflammatory ocular diseases, comparative studies on the efficacy of NSAIDs and corticosteroids have demonstrated no significant differences in outcomes. Given the chemical structure of NSAIDs, it should be noted that salicylates, phenamates, and pyrazoline derivatives are either toxic or unstable. Solubilizers and preservatives also account for toxicity. Bromfenac-based medications are characterized by high safety and contain minimum benzalkonium chloride.

This paper reviews advantages of a modern topical NSAID, bromfenac, for ocular use. This medication is more effective than diclofenac (by 3.7 times), amfenac (by 6.5 times), and ketorolac (by 18 times) in terms of inhibiting COG-2. Furthermore, the regimen of use (twice daily), no discomfort, and excellent safety profile with minimal adverse effects improve treatment adherence. In addition, Bromfenac, a topical anti-inflammatory agent, improves patients' satisfaction with surgical outcomes since patients achieve maximum possible visual acuity as early as possible.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, bromfenac, arachidonic acid, inflammation, corticosteroids, eye surgery, cataract, cystoid macular edema.

For citation: Maksimov M.L., Zvegintseva A.A., Kanner I.D., Lapkin N.M. Bromfenac in ophthalmic practice. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):241–248 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-241-248.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) активно используются в клинической практике офтальмолога для лечения боли и воспаления, связанного с офтальмологическими операциями, для предотвращения и лечения кистозного макулярного отека (МО), связанного с хирургией катаракты, и для усиления мидриаза во время операции; при аллергическом конъюнктивите, вирусном конъюнктивите, увеитах, эписклерите и склерите, а также при заболеваниях сетчатки и хориоидеи.

При поражении сосудистой оболочки и конъюнктивы особо выражена экссудация, при поражении роговицы и стекловидного тела — альтерация, с последующим врастанием новообразованных сосудов, которые принимают участие в воспалительном процессе [1]. Локальный воспалительный процесс сопровождается снижением зрительных функций за счет формирования помутнений (роговица, хрусталик), шварт в стекловидном теле, эпипи и субретинальной рубцовой ткани и т. д. Чрезмерное подавление воспаления ведет к утрате его защитной функции и неполноценной репарации, а недостаточное — к чрезмерному повреждению тканей воспалительными агентами с формированием в дальнейшем «грубых» рубцов. В связи с этим важно подобрать фармакотерапию грамотно. Ведущую роль в лечении воспалительных заболеваний глаз играют НПВС и глюкокортикостероиды (ГКС), которые можно использовать как в монотерапии, так и в комбинации. ГКС оказывают мощное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие и являются «золотым стандартом» лечения воспалительных заболеваний глаз. Но из-за серьезных побочных эффектов, таких как повышение внутриглазного давления (ВГД), снижение местного иммунитета и репаративных процессов, повышение риска возникновения инфекции и офтальмотонуса, катарактогенного и улцерогенного действия, образования заднекапсулярной катаракты их применение требует особой осторожности [2]. Кроме того, сравнительные исследования эффективности лечения НПВС и ГКС не показали достоверной разницы между результатами [3].

S. Asano et al. [4] сравнивали эффективность диклофенака и бетаметазона в отношении МО. В ходе исследования было показано, что на фоне применения диклофенака МО выявлялся реже, чем при применении бетаметазона. E.J. Wolf et al. [5] показали, что у пациентов после неосложненной хирургии катаракты, которым в послеоперационном периоде назначали только преднизолон, МО встречался чаще, чем у пациентов, применявших НПВС.

В ретроспективном исследовании L. Kessel et al. [6] показали, что частота МО у пациентов, применявших ГКС, составила 25,3%, тогда как при лечении НПВС — 3,8%.

Кроме того, при применении НПВС в сравнении с ГКС отмечается стабильность ВГД, снижение риска вторичной инфекции, также НПВС обладают анальгезирующим эффектом [7, 8].

Механизм действия НПВС

Механизм действия НПВС достаточно хорошо изучен. Ключевым звеном противовоспалительного эффекта НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты (АК) [9, 10]. НПВС проявляют свои противовоспалительные и обезболивающие свой-

ства за счет ингибирования ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) и синтеза провоспалительных ПГ, которые являются конечными продуктами метаболизма жирных кислот и действуют как каталитические медиаторы множества физиологических или патологических процессов, таких как воспаление, боль, гипертермия, рак, кровоток, тромбоз, функционирование желудочно-кишечного тракта, почек и репродуктивной системы, ревматологические и неврологические заболевания [11].

Арахидоновая кислота является полиненасыщенной жирной кислотой, которая присутствует в фосфолипидах клеточных мембран, представляет собой основу широкого спектра биологически активных эйкозаноидов и их метаболитов, сигнальных молекул, подсемейством которых являются ПГ. Под действием различных стимулов свободная АК высвобождается и впоследствии превращается через путь ЦОГ и ферментный катализ липоксигеназой в эйкозаноиды. В пути ЦОГ ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 метаболизируют АК до PGG_2 и PGH_2 , которые затем превращаются различными клеточно-специфическими изомеразой и синтазами в ПГ, простаглицлин и тромбоксаны (TxA_2) [12, 13] (рис. 1).

Изоформы ЦОГ представляют собой гемсодержащие ферменты, которые проявляют различные профили экспрессии и играют роль в нескольких физиологических процессах.

За счет снижения синтеза ПГ, НПВС проявляют свое терапевтическое действие. В частности, противовоспалительное действие НПВС обусловлено уменьшением продукции вазодилатирующих ПГ, что приводит к уменьшению отека. Ингибирование PGE_2 и PGI_2 действует на центральные и периферические ноцицептивные рецепторы, что позволяет объяснить обезболивающий и жаропонижающий эффекты НПВС [14].

Простагландины PGD_2 , PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, которые были обнаружены в ткани глаза, играют решающую физиологическую роль, являясь мощными терапевтическими мишенями. Рецепторы ПГ и связанные с ними мРНК были локализованы в трабекулярной сети, цилиарной мышце и склере [15]. Наличие рецепторов ПГ в этих тканях является доказательством того, что эндогенные ПГ играют функциональную роль в контроле оттока водянистой влаги из глаза и поддержании ВГД. Кроме того, ПГ могут вызывать расширение сосудов, нарушение гематоофтальмического барьера и миграцию лейкоцитов, одновременно они могут быть вовлечены в ряд патологических состояний, таких как глазное воспаление [16].

Классификация НПВС

Классификация НПВС основана на их химических и фармакологических свойствах, а также избирательности действия по отношению к ЦОГ (табл. 1).

Салицилаты, фенаматы и производные пиразолона в растворе в виде глазных капель либо слишком токсичны, либо слишком нестабильны. Токсичность, отмеченная при использовании местных офтальмологических НПВС, связана с носителем, солюбилизатором и/или консервантом в растворе, а не с активным агентом.

Одним из первых офтальмологических препаратов, появившихся на рынке, был флурбипрофен натрия 0,03% (в 1987 г.). Он давно одобрен FDA для подавления интраоперационного миоза. Диклофенак натрия 0,1%, доступный

Рис. 1. Метаболиты АК и их основные эффекты [9, 10]**Fig. 1.** Metabolites of arachidonic acid and their major effects [9, 10]

с 1991 г., используется для лечения послеоперационного воспаления у пациентов после удаления катаракты, а также для временного облегчения боли и светобоязни у пациентов, перенесших операцию по рефракции роговицы. Кеторолак, представленный впервые в 1992 г., в настоящее время является одним из наиболее широко используемых офтальмологических НПВС, одобренных FDA для лечения сезонного аллергического конъюнктивита и воспаления после операции по удалению катаракты и после рефракционной хирургии, является представителем подкласса фенилалкановых кислот. Недавно разработанное НПВС — непафенак используется для лечения послеоперационного воспаления и уменьшения боли в глазах у пациентов, перенесших операцию по удалению катаракты [18].

Одним из наиболее эффективных и современных НПВС для местного применения является производное фенилуксусной кислоты — бромфенак, который в своей формуле имеет атом брома, что повышает его липофильность, проникающую способность в ткани глаза, а также анальгезирующую и противовоспалительную активность. Раствор бромфенака 0,1% для применения в офтальмологии был разработан японской компанией Senju Pharmaceutical Co., Ltd. и одобрен в Японии в 2000 г. Это было первое офтальмологическое НПВС с кратностью применения 2 р/сут. В 2005 г. препарат был впервые одобрен FDA

в США, после чего он получил распространение и в других странах мира, включая Россию. Бромфенак эффективен для купирования боли и всех признаков воспаления, вызванных заболеванием или хирургическим вмешательством, подавления развития МО различной этиологии, обладает антимиотическим эффектом. Также может быть использован после рефракционной хирургии для уменьшения боли и фотофобии, облегчения зуда при аллергическом конъюнктивите.

Препарат индометацина 1%, единственного принадлежащего к подклассу индолов, в основном используется после хирургии катаракты (табл. 2).

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА НПВС

Все НПВС различаются по их потенциальной способности ингибировать активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Хотя точную концентрацию бромфенака в плазме крови после местного применения установить невозможно, его относительную активность можно оценить путем определения концентрации, необходимой для ингибирования активности фермента ЦОГ на 50% (ингибирующая концентрация 50% — IC₅₀). Чем меньше значение IC₅₀, тем большее ингибирование фермента происходит [19, 20]. Так, например, IC₅₀ бромфе-

Таблица 1. Классификация НПВС по химической структуре [9, 10, 17]**Table 1.** Classification of NSAIDs based on chemical structure [9, 10, 17]

Класс НПВС NSAID class	Препараты Medications
Производные салициловой кислоты / Salicylic acid derivatives	Ацетилсалициловая кислота (аспирин), сульфасалазин Acetylsalicylic acid (aspirin), sulfasalazine
Производные парааминофенола / Para-aminophenol derivatives	Парацетамол (ацетаминофен) / Paracetamol (acetaminophen)
Производные индолуксусной кислоты* / Indoleacetic acid derivatives*	Индометацин, этодолак, сулиндак / Indomethacin, etodolac, sulindac
Производное индазола / Indazole derivatives	Бензидамин / Benzylamine
Производные гетероарилуксусной кислоты* / Arylacetic acid derivatives*	Кеторолак / Ketorolac
Производные фенилуксусной кислоты* / Phenylacetic acid derivatives*	Диклофенак, непафенак (амфенак), бромфенак, ацеклофенак Diclofenac, nepafenac (amfenac), bromfenac, aceclofenac
Пропионаты (производные фенилпропионовой и нафтилпропионовой кислот) Propionates (phenyl-propionic and naphthyl-propionic acid derivatives)	Ибупрофен, кетопрофен, декскетопрофен, напроксен Ibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, naproxen
Производные антралиновой кислоты (фенаматы) Anthranilic acid derivatives (phenamates)	Мефенамовая кислота, микофеноловая кислота Mefenamic acid, mycophenolic acid
Производные эноловой кислоты (оксиамы) / Enolic acid derivatives (oxicams)	Пироксикам, теноксиам, мелоксикам / Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Алканоны / Alcanones	Набуметон / Nabumetone
Пиразолидиндионы / Pyrazolidindiones	Фенилбутазон, оксифенилбутазон, метамизол натрия Phenylbutazone, oxyphenbutazone, sodium metamizole
Диарилгетероциклы (коксыбы) / Diaryl heterocycles (coxibs)	Целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб / Celecoxib, rofecoxib, etoricoxib
Сульфонанилиды / Sulphonanilides	Нимесулид / Nimesulide

Примечание. * группы НПВС, применяемые в офтальмологии.

Note. *, NSAIDs used in ophthalmology.

Таблица 2. Местные НПВС, применяемые в офтальмологии [3, 9, 10, 18]**Table 2.** Topical NSAIDs used in ophthalmology [3, 9, 10, 18]

Препарат Medication	Дозирование Dose regimen	Показания к применению Indications
Флурбипрофен* Flurbiprofen*	За 2 ч до операции по 1 капле каждые полчаса, всего 4 капли 1 drop every 30 min for 2 hours before surgery (4 drops in total)	Профилактика хирургического миоза Prevention of surgical myosis
Диклофенак Diclofenac	До 4 р/сут Up to 4 times a day	Воспаление после операции по удалению катаракты; боль и светобоязнь после рефракционной хирургии / Inflammation after cataract surgery; pain and photophobia after refractive surgery
Кеторолак* Ketorolac*	4 р/сут 4 times a day	Профилактика хирургического миоза; уменьшение послеоперационной боли, раздражения и воспаления после удаления катаракты; дискомфорт из-за сезонной аллергии, конъюнктивита; дискомфорт после рефракционной хирургии Prevention of surgical myosis; relief of pain, irritation, and inflammation after cataract surgery; discomfort (seasonal allergy, conjunctivitis); discomfort after refractive surgery
Непафенак Nepafenac	3 р/сут 3 times a day	Уменьшение послеоперационной боли, раздражения и воспаления после удаления катаракты Relief of pain, irritation, and inflammation after cataract surgery
Бромфенак Bromfenac	2 р/сут 2 times a day	Лечение неинфекционных воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза и послеопера- ционного воспаления / Treatment of non-infectious inflammatory diseases of the anterior segment of the eye and postoperative inflammation
Индометацин** Indomethacine**	4 р/сут 4 times a day	Уменьшение послеоперационной боли, раздражения и воспаления после удаления катаракты Relief of pain, irritation, and inflammation after cataract surgery

Примечание. *препарат в форме глазных капель не зарегистрирован в РФ; **в международной офтальмологической практике принимается ограниченно (не разрешен FDA для купирования воспалительной реакции после катарактальной хирургии).

Note. *, not approved for use in Russian Federation as eye drops; **, limited use in international ophthalmic practice (not approved by FDA for reducing inflammation after cataract surgery).

нака составляет 23, тогда как диклофенака и амфенака — 85 и 150 соответственно [21, 22].

Также была изучена IC_{50} бромфенака и кеторолака в отношении ЦОГ-2 *in vitro* (альвеолярные макрофаги кролика) и выявлено, что ингибирующая способность бромфенака в 18 раз превышает таковую кеторолака: 6,6 и 120 соответственно [23]. В исследованиях каскада АК при каррагениновом конъюнктивальном отеке у кроликов установлена значительно более высокая активность бромфенака как ингибитора продукции ПГ по сравнению с таковой других НПВС — индометацина и пранопрофена [24].

В исследованиях фармакокинетики на животных была оценена проникающая способность и концентрация бромфенака в тканях глаза после трехкратного закапывания (рис. 2). Время достижения пиковых концентраций радиомеченного 0,09% бромфенака варьировало в разных тканях, причем пиковые уровни достигались через 1 ч в склере и сетчатке и через 2 ч во влаге передней камеры, радужке / цилиарном теле, хрусталике и сосудистой оболочке [24].

Применение офтальмологического раствора бромфенака способствует быстрому накоплению препарата в необходимых концентрациях во всех тканях глаза. В ходе доклинических исследований было показано, что длительность абсорбции бромфенака в тканях глаза человека составляет около 15 мин и достигает пика концентрации во внутриглазной жидкости к 150–180-й минуте, IC_{50} сохраняется более 12 ч (рис. 3). Благодаря этим характеристикам бромфенак проявляет свою противовоспалительную активность при двукратном закапывании [19, 25]. Другие местные НПВС следует применять чаще, поскольку IC_{50} достигается быстрее. Следовательно, существует доказательная база, что бромфенак имеет существенное преимущество относительно кратности закапывания, так как остальные НПВС для достижения терапевтического эффекта необходимо применять чаще, что не всегда удобно для пациента [26, 27].

Для пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу катаракты, двукратный прием препарата достаточно удобен, что способствует приверженности терапии. Многочисленные клинические исследования подтверждают, что комплаентность пациентов, особенно пожилого возраста, улучшается с уменьшением кратности приема препарата [28].

При попадании НПВС местно в глаз снижение уровня ПГ приводит к снижению проницаемости гематоофтальмического барьера, миграции лейкоцитов, изменению ВГД и ограничению гиперемии конъюнктивы, что показывает возможности применения НПВС при различных офтальмологических состояниях [29]. Что касается селективности ЦОГ, то кеторолак считается наиболее сильным ингибитором ЦОГ-1, в то время как бромфенак — наиболее сильным ингибитором ЦОГ-2 [22, 23].

ПРИМЕНЕНИЕ БРОМФЕНАКА В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Одним из серьезных послеоперационных осложнений удаления катаракты является отек макулярной области сетчатки, который приводит к необратимому снижению зрительных функций [30]. Вследствие хирургической травмы происходит инициация каскада АК, приводя к выбросу ПГ, которые, в свою очередь, обуславливают развитие гиперемии, боли, миоза, ухудшения зрения и развития МО [31].

Рис. 2. Проникающая способность и концентрация бромфенака в тканях глаза в эксперименте [22]

Fig. 2. Penetration and concentration of bromfenac in ocular tissues (experimental data) [22]

Анатомически МО проявляется накоплением интраретинальной жидкости в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях сетчатки, что является следствием повреждения гематоретинального барьера [32].

По данным разных авторов, частота развития МО варьирует от 1% до 11%, причем при экстракапсулярной экстракции катаракты данное осложнение развивается в 2–6,7% случаев, при факоэмульсификации — в 0,5% случаев [33]. Однако при наличии у пациента сахарного диабета (СД) риск развития МО увеличивается до 15% и более, из них клинически значимый МО наблюдается в 33% и более случаев. Хронизация процесса происходит у 9,4–12,8% пациентов после экстракции катаракты [34].

Применение НПВС достаточно эффективно в профилактике и лечении МО после удаления катаракты у пациентов как с СД, так и без СД [35–40]. E.D. Donnenfeld et al. [40] показали, что частота развития МО в группе пациентов, применявших бромфенак, была в 4 раза ниже, чем при использовании плацебо. Исследование J. Gross [36] показало, что эффективность бромфенака в снижении риска развития МО была на 70% выше эффективности непафенака. Сравнительный анализ кратности применения НПВС при лечении МО (бромфенак — 2 р/сут, кеторолак — 4 р/сут, диклофенак — 4 р/сут), проведенный D.S. Rho et al. [39], показал, что для достижения противовоспалительного эффекта достаточно двукратного применения бромфенака. Оценка воспалительной реакции к 15-му дню после хирургии катаракты показала ее отсутствие у 46,1% пациентов, применявших бромфенак, и у 26,2% — в группе плацебо. Отмечено и более эффективное купирование болевого синдрома (95% против 70,5%), что согласуется с данными других авторов [38]. В то же время к 6-й неделе лечения достоверной разницы в остроте зрения, объеме макулы и толщине сетчатки после применения бромфенака 1 р/сут и непафенака 3 р/сут не наблюдалось. При этом у пациентов, применявших бромфенак, отмечалось достоверное улучшение зрения по сравнению с исходными данными к 6-й неделе лечения [39].

Изучено влияние бромфенака на скорость эпителизации роговичных разрезов у пациентов после факоэмульсификации катаракты. У пациентов, получавших в послеоперационном периоде в качестве местной противовоспалительной терапии бромфенак 0,09%, по сравнению

Рис. 3. Моделируемая концентрация лекарственных препаратов в водянистой влаге и сетчатке/хориоиде и IC_{50} ЦОГ-2 [25]
Fig. 3. The simulated drug concentrations in aqueous humor and retina/choroid with the IC_{50} for COX-2 [25]

с пациентами, получавшими инстилляции дексаметазона 0,1% и диклофенака 0,1%, отмечали достоверное уменьшение протяженности эпителиальных дефектов в ранние сроки [41]. K. Ohara et al. [42] показали, что бромфенак и диклофенак могут применяться при удалении катаракты для ингибирования интраоперационного миоза.

Исследовано применение бромфенака при лечении периферического кератита, эрозии роговицы, ожогах роговицы и конъюнктивы, при нитчатом кератите, ирите, переднем увеите [43, 44]. Бромфенак способствовал более быстрому исчезновению симптомов заболевания с минимальными побочными эффектами, даже при его длительном применении (до 12 нед.). Пострегистрационное исследование, проведенное в Японии, продемонстрировало частоту нежелательных явлений 1,64% и средний уровень эффективности 89,1% на большой группе пациентов (более 3000), которая включала также детей от 1 мес. и пациентов старше 65 лет без ограничений по длительности применения (более 4 нед.). В ходе исследования не было отмечено ни одного случая МО [44]. Таким образом, бромфенак является потенциально безопасной альтернативой офтальмологическим стероидным препаратам для долгосрочного лечения.

Достоверный клинический эффект бромфенака был достигнут у пациентов с синдромом «сухого глаза» (ССГ) как по объективным данным (состояние роговицы и конъюнктивы), так и по субъективным ощущениям пациентов [45]. В связи с меньшей выраженностью ощущений жжения пациенты предпочли применение циклоsporина в комбинации с бромфенаком, а не с кеторолаком [46].

Выявлена эффективность НПВС в лечении сезонного аллергического конъюнктивита [47, 48]. Исследования показали снижение субъективных ощущений (зуд, слезотечение, ощущение инородного тела, выделения из глаз) при закапывании бромфенака всего 2 р/сут, однако объективная оценка статистических различий эффективности препаратов не была проведена.

Некоторыми авторами оценивалась эффективность применения бромфенака вместе с анти-VGF препаратами при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации. С.А. Grant [49] показал, что частота инъекций ранибизумаба в сочетании с местным применением бромфенака была существенно ниже ($1,6 \pm 0,69$), чем в группе пациентов, получавших только ранибизумаб ($4,5 \pm 0,41$). Эти данные находят подтверждение и у других исследователей. В исследованиях F. Gomi et al. [50] среднее количе-

ство эндовитреальных инъекций ранибизумаба при сочетании с местным применением бромфенака составило 2,2 (против 3,2 только при инъекциях анти-VGF препарата). Применение бромфенака позволило проводить дорогие инъекции реже. Как уже упоминалось, бромфенак обладает обезболивающим эффектом, что является плюсом при проведении болезненной интравитреальной инъекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для лечения боли и воспаления, связанного с офтальмологическими операциями, для предотвращения и лечения кистозного МО, связанного с хирургией катаракты, и для усиления мидриаза во время операции; при аллергическом и вирусном конъюнктивите, увеитах, эписклерите и склерите, а также при заболеваниях сетчатки и хориоидеи в офтальмологии активно используются НПВС.

В исследованиях доказаны преимущества применения и эффективность 0,09% офтальмологического раствора бромфенака, обладающего высокой проникающей способностью и отличающегося более длительным сроком действия по сравнению с другими офтальмологическими НПВС. Бромфенак практически не вызывает ССГ, более того, не повреждает роговицу, как, например, диклофенак или индометацин, поэтому его можно применять длительно. Бромфенак эффективен для купирования боли и всех признаков воспаления, вызванных заболеванием или хирургическим вмешательством, подавляет развитие МО различной этиологии, также он успешно применяется для интраоперационного ингибирования миоза. Двукратное применение данного препарата в течение суток, отсутствие ощущений дискомфорта и минимальное проявление побочных эффектов способствуют повышению комплаентности пациента. Сравнительно высокий профиль безопасности бромфенака, низкий уровень нежелательных реакций, в том числе аллергических, обуславливают его широкое применение.

Литература/References

- Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. М.: Медицина; 1995. [Strukov A.I., Serov V.V. Patologicheskaja anatomija. M.: Medicina, 1995 (in Russ.).]
- McGhee C.N., Dean S., Danesh-Meyer H. Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks. *Drug Saf.* 2002;25:33–55. DOI: 10.2165/00002018-200225010-00004.
- Flach A.J. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:1–11. DOI: 10.1097/00004397-200201000-00003.
- Asano S., Miyake K., Ota I. et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:57–63. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.08.030.
- Wolf E.J., Braunstein A., Shih C. et al. Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with nepafenac. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1546–1549. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.05.018.
- 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;121(10):1915–1924. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.035.
- Modjtahedi B.S., Paschal J.F., Batech M. et al. Perioperative topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for macular edema prophylaxis following cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2017;176:174–182. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.01.006.
- 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.
- Кукес В.Г. и др. Клиническая фармакология: учебник. 6-е изд., испр. и доп. М.: GEOTAR-Media; 2018.
- Kukes V.G. et al. Clinical pharmacology: textbook. 6th ed. amended and supplemental. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).]
- Максимов М.Л., Бонцевич Р.А., Бурашникова И.С. и др. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей. Казань: ИД «МедДок»; 2021.
- Maksimov M.L., Boncevic R.A., Burashnikova I.S. et al. Clinical pharmacology and rational pharmacotherapy for medical practitioner: textbook. Kazan: "MEDDOk" Publishing House; 2021 (in Russ.).]
- Bacchi S., Palumbo P., Sponta A. et al. Clinical pharmacology of non-steroidal antiinflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2012;11(1):52–64. DOI: 10.2174/187152312803476255.
- Hanna V.S., Hafez E.A.A. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *J Adv Res.* 2018;11:23–32. DOI: 10.1016/j.jare.2018.03.005.
- Poorani R., Bhatt A.N., Dwarakanath B.S. et al. COX-2, aspirin and metabolism of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and their physiological and clinical significance. *Eur J Pharmacol.* 2016;785:116–132. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.08.049.
- Simmons D.L., Botting R.M., Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004;56(3):387–437. DOI: 10.1124/pr.56.3.3.
- Doucette L.P., Walter M.A. Prostaglandins in the eye: Function, expression, and roles in glaucoma. *Ophthalmic Genet.* 2017;38(2):108–116. DOI: 10.3109/13816810.2016.1164193.
- Bhattacharjee P. Prostaglandins and inflammatory reactions in the eye. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1980;2(1):17–31.
- Kandarakis S.A., Petrou P., Papakonstantinou E. et al. Ocular nonsteroidal inflammatory drugs: where do we stand today? *Cutan Ocul Toxicol.* 2020;39(3):200–212. DOI: 10.1080/15569527.2020.1760876.
- Flach A.J. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42(1):1–11. DOI: 10.1097/00004397-200201000-00003.
- Wilson D.J., Schutte S.M., Abel S.R. Comparing the Efficacy of Ophthalmic NSAIDs in Common Indications: A Literature Review to Support Cost-effective Prescribing. *Ann Pharmacother.* 2015;49(6):727–734. DOI: 10.1177/1060028015574593.
- Donnenfeld E.D., Donnenfeld A. Global experience with Xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09%: the first twice-daily ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2006;46(4):21–40. DOI: 10.1097/01.iio.0000212134.83513.11.
- Yanni J.M., Graff G., Hellberg M.R. Topically administrable compositions containing 3-benzoylphenylacetic acid derivatives for treatment of ophthalmic inflammatory disorders. Alcon Laboratories, Inc., assignee. US Patent 5,475,034. December 12, 1995.
- Walters T., Raizman M., Ernest P. et al. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(9):1539–1545. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.05.015.
- Ahuja M., Dhake A.S., Sharma S.K. et al. Topical ocular delivery of NSAIDs. *AAPS J.* 2008;10(2):229–241. DOI: 10.1208/s12248-008-9024-9.
- Ogawa T., Miyake K., McNamara T.R. et al. Pharmacokinetic profile of topically applied bromfenac sodium ophthalmic solution 0.1% in subjects undergoing cataract surgery. *Proceedings of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Ft. Lauderdale, FL, April 30–May 4, 2006.* A687.
- Baklayan G.A., Muñoz M. The ocular distribution of 14C-labeled bromfenac ophthalmic solution 0.07% in a rabbit model. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1717–1724. DOI: 10.2147/OPTH.S66638.
- Kida T., Kozai S., Takahashi H. et al. Pharmacokinetics and Efficacy of Topically Applied Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Retinochoroidal Tissues in Rabbits. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e96481. DOI: 10.1371/journal.pone.0096481.
- 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;24:392–398. DOI: 10.1089/jop.2007.0082.
- Naoko K., Hidemi S., Masahiko F. Post-Marketing Surveillance of Bromfenac Sodium (BRONUCK) Ophthalmic Solution-Use-Results Surveillance. *Atarashii Ganka.* 2005;22:1299–1308.
- Томилова Е.В., Немсциверидзе М.Н., Панова И.Е. Влияние медикаментозной терапии на эпителизацию роговичного разреза после факэмульсификации. *Вестник офтальмологии.* 2017;3:6–11.
- [Tomilova E.V., Nemsitveridze M.N., Panova I.E. Effect of medicinal treatment on epithelial wound healing after phacoemulsification. *Vestnikoftalmologii.* 2017;3:6–11 (in Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma20171333.
- Гобеджишвили М.В., Астахов С.Ю., Куглеев А.А. Макулярный отек при псевдофакии. *Офтальмологические ведомости.* 2011;4(4):57–59.
- [Gobedzhishvili M.V., Astakhov S.Yu., Kugleev A.A. Macular edema in pseudophakia. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2011;4(4):57–59 (in Russ.).]
- Behndig A., Lundberg B.J. Transient corneal edema after phacoemulsification: comparison of 3 viscoelastic regimens. *J. Cataract Refract. Surg.* 2002;28(9):1551–1556. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01219-6.
- Behndig A., Lundberg B.J. Mydriatic response to different concentrations of intracameral phenylephrine in humans. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010;36(10):1682–1686. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.04.036.
- Lebraud P., Adenis J.P., Franco J.L. et al. Cystoid macular edema of pseudophakic patients (retrospective study with 300 pseudophakic patients). *Bull. Soc. Ophthalmol. Fr.* 1987;87(12):1437–1439.
- Mentes J., Erakgun T., Afrashi F., Kerci G. Incidence of cystoids macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica.* 2003;217(6):408–412. DOI: 10.1159/000073070.
- Henderson B.A., Pineda R. Essentials of cataract surgery. Slack. Inc. 2007:187–200.
- Gross J. Xibrom (bromfenac) reduces macular edema associated with vien occlusion, macular epiretinal membrane, diabetic retinopathy and age related macular degeneration. Poster F-3, 40th Meeting of the Retina Society, Boston; 2007.
- Silverstein S.M., Jackson M.A., Goldberg D.F., Muñoz M. The efficacy of bromfenac ophthalmic solution 0.07% dosed once daily in achieving zero-to-trace anterior chamber cell severity following cataract surgery. *Clin. Ophthalmol.* 2014;8:965–972. DOI: 10.2147/OPTH.S60292.

38. Song S.H. Effect of 0.1% Bromfenac for Preventing Macular Edema after Cataract Surgery in Patients with Diabetes. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2020;34(1):46–55. DOI: 10.3341/kjo.2019.0044.
39. Rho D.S., Soll S.M., Markovitz B.J. Bromfenac 0.09% versus diclofenac sodium 0.1% versus ketorolac tromethamine 0.5% in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47.
40. Donnenfeld E.D., Holland E.J., Stewart R. et al. Topical Xibrom 0.1% an investigational NSAID, significantly and rapidly decreased post-cataract surgery inflammation and reduced ocular pain. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005;46(E-abstract 791).
41. Cable M. Clinical outcomes of BROMDAY Versus Nepafenac, Presented at: Annual Meeting of American Society of Retinal Specialists, Boston, 2011.
42. Ohara K., Ohkubo A., Miyamoto T. Prevention of miosis during cataract surgery by topical bromfenac sodium. *Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol)*. 2004;58:1325–1328.
43. Ocular NSAIDs: a new option. Insert. to *Cataract & Refractive Surgery Today*. 2006;8.
44. Usui M., Masuda K. Effect of bromfenac sodium (AHR-10282B) eye drops on anterior uveitis. *Ganka Rinsho Iho (J Rev Clin Ophthalmol)*. 1997;91:39–44.
45. Ocular Surgery News: Ista announces positive results from phase 2 trial of low-dose bromfenac in dry eye disease. 2009.
46. Schechter B.A. Ketorolac during the induction phase of cyclosporin-A therapy. *J. Ocular Pharmacol. Ther.* 2006;22(2):150–154. DOI: 10.1089/jop.2006.22.150.
47. Miyake-Kashima M., Takano Y., Tanaka M. et al. Comparison of 0.1% bromfenac sodium and 0.1% pemirolast potassium for the treatment of allergic conjunctivitis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2004;48:587–590. DOI: 10.1007/s10384-004-0127-2.
48. Fujishima H., Fukagawa K., Takano Y. et al. Comparison of efficacy of bromfenac sodium 0.1% ophthalmic solution and fluorometholone 0.02% ophthalmic suspension for the treatment of allergic conjunctivitis. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009;25(3):265–270. DOI: 10.1089/jop.2008.0121.
49. Grant C.A. Combination therapy: lucentis (ranibizumab injection) and xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09% in the treatment of choroidal neovascular membrane secondary to age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(E-Abstract 563).
50. Gomi F., Sawa M., Tsujikawa M., Nishida K. Topical bromfenac as an adjunctive treatment with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2012;32(9):1804–1810. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31825be87f.

Сведения об авторах:

- ^{1,2,3}Максимов Максим Леонидович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии; декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения; профессор кафедры фармакологии; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.
- ^{1,4}Звегинцева Альбина Айратовна — научный сотрудник; аспирант кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии; ORCID iD 0000-0002-9327-9324.
- ⁵Каннер Илья Дмитриевич — студент факультета фундаментальной медицины; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.
- ⁶Лапкин Никита Михайлович — студент лечебного факультета; ORCID iD 0000-0001-6078-9240.
- ¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11.
- ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
- ³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

⁴ГАОУ «РКБ МЗ РТ». 420064, Россия, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138.

⁵МГУ имени М.В. Ломоносова. 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, МГУ, корп. А.

⁶ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России. 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

Контактная информация: Максимов Максим Леонидович, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 19.08.2021.

About the authors:

^{1,2,3}Maksim L. Maksimov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy; Dean of the Faculty of Preventive Medicine and Public Health Organization; professor of the Department of Pharmacology; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

^{1,4}Albina A. Zvegintseva — researcher, postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy; ORCID iD 0000-0002-9327-9324.

⁵Il'ya D. Kanner — student of the Faculty of Fundamental Medicine; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

⁶Nikita M. Lapkin — student of the Medical Faculty; ORCID iD 0000-0001-6078-9240.

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation.

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

³Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

⁴Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138, Orenburgskiy tract, Kazan, 420064, Russian Federation.

⁵Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation.

⁶Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation.

Contact information: Maksim L. Maksimov, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 19.08.2021.