

Бромфенак (Броксинак) — новое слово в нестероидной противовоспалительной терапии (обзор литературы)

Спиридонов Е. А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т. И. Ерошевского», ул. Ново-Садовая, 158, г. Самара, 443068, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2015; 12 (4): 18–26

Воспалительный процесс в глазу может быть спровоцирован различными факторами – аллергией, инфекцией, травмой (в том числе, и хирургическим вмешательством), иметь серьёзные последствия и продолжаться даже после устранения причины, давая в итоге ухудшение зрения. С целью профилактики и купирования воспалительного процесса применяют два больших класса противовоспалительных веществ – кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Наряду с тем, что кортикостероиды являются «золотым стандартом» лечения воспаления органа зрения, они обладают рядом серьёзных побочных эффектов, таких как повышение внутриглазного давления и риск развития глаукомы, катаракты, активация бактериальной, вирусной и герпесвирусной инфекции. Положительными эффектами НПВС при их применении по сравнению с кортикостероидами являются стабильность внутриглазного давления (ВГД), анальгезирующий эффект и снижение риска вторичной инфекции. В офтальмологии в настоящее время применяют производные 3-х классов: фенилуксусной кислоты – диклофенак, непафенак и бромфенак, индолуксусной кислоты – индометацин, гетероарилуксусной кислоты – кеторолак. Одними из последних синтезированных НПВС для офтальмологии являются амфенак и бромфенак. Бромфенак структурно идентичен амфенаку, но имеет атом брома в фенольном кольце, что придаёт чрезвычайно важные свойства молекуле бромфенака, отличая её от других НПВС. Во-первых, повышена липофильность молекулы и её пенетрационная способность относительно клеточных мембран различных тканей, включая ткани глаза, а во-вторых, повысилась анальгезирующая и противовоспалительная активность. При исследовании ингибирующего действия бромфенака на циклооксигеназу-2 в эксперименте *in vitro* было показано, что бромфенак сильнее диклофенака, амфенака и кеторолака. Бромфенак эффективен для купирования всех признаков воспаления и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к идеальному противовоспалительному препарату, а именно: хорошая пенетрационная способность, создание достаточной концентрации внутри глаза, активность в отношении циклооксигеназы, подавление развития макулярного отёка, хороший анальгезирующий эффект, минимальная токсичность, комфортность применения для пациентов. Бромфенак является единственным нестероидным противовоспалительным препаратом, который, обладая выраженным противовоспалительным действием, применяется один раз в день.

Ключевые слова: глаз, воспаление, кортикостероиды, негормональные противовоспалительные средства, бромфенак

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах
Конфликт интересов отсутствует

ENGLISH

Bromfenac (Broksinak) — a new word in the nonsteroidal anti-inflammatory drug (literature review)

Spiridonov E. A.

State Budget Organization of Healthcare «Samara Regional Clinical Ophthalmologic Hospital named T. I. Eroshevsky», 158, Novo-Sadovaya str., Samara, Russian Federation 443068

SUMMARY

Eye inflammation can be caused by different factors – allergies, infection, trauma (including surgery). It can have severe complications, last even after elimination the reason and cause the visual impairment as an outcome. Two main classes of anti-inflammatory agents (corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)) are used for the prevention and relief of the inflammatory process. Along with the fact that corticosteroids are the «gold standard» treatment of inflammation in ophthalmology, they have a number of serious side effects such as increasing of intraocular pressure and the risk of developing glaucoma, cataracts, activation of bacterial, viral infection and herpes. The positive effects of NSAIDs in comparison with corticosteroids are stable intraocular pressure (IOP), analgesic effect and reduce the risk of secondary infection. The three classes of NSADs are currently used in ophthalmology. They are phenylacetic

acid (diclofenac and bromfenac nepafenac), indole acetic acid (indomethacin) and heteroariluksunoy acid (ketorolac). The last synthesized NSAIDs for ophthalmology are amfenac and bromfenac. Bromfenac is effective for the relief of the inflammatory symptoms of and fully complies with the requirements for the ideal anti-inflammatory drugs such as good a penetration ability, creating a sufficient concentration inside the eye, the activity of cyclooxygenase, inhibiting the progress of macular edema, a good analgesic effect, minimal toxicity, comfort of use patients. Bromfenac is the only nonsteroidal antiinflammatory drugs, which is applied once a day and has a pronounced anti-inflammatory action.

Key words: eye inflammation, corticosteroids, non-hormonal anti-inflammatory agents, bromfenac.

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

There is no conflict of interests.

Ophthalmology in Russia. 2015; 12 (4): 18–26

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительный процесс в глазу может быть спровоцирован различными факторами — аллергией, инфекцией, травмой (в том числе, и ятрогенной травмой — хирургическим вмешательством), а также иметь серьёзные последствия и продолжаться даже после устранения причины, давая в итоге ухудшение зрения. Защита на местном уровне после попадания в ткани патогена (или воздействия физических и/или химических факторов) развивается путём формирования типичной воспалительной реакции, которая является нормальным физиологическим ответом на различные стимулы.

Воспаление — это сформировавшаяся в процессе эволюции сложная комплексная реакция живых тканей на повреждение, состоящая из поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови, соединительной ткани, направленная на устранение (изоляция) повреждающего агента и восстановление ткани (1).

Воспалительный процесс можно классифицировать следующим образом:

- по этиологическим факторам — физическим, химическим, биологическим (микроорганизмы, вирусы, грибки, паразиты), расстройствам кровообращения, опухолевым ростом и иммунными реакциями;
- по стадиям (в порядке их следования) — альтерация, экссудация, эмиграция (или миграция) и пролиферация;
- по течению — острое, подострое и хроническое;
- по характеру тканевой реакции — альтеративное, экссудативно-инфильтративное и пролиферативное (продуктивное).

Патогенез воспалительного процесса

В упрощённом виде патогенез воспалительного процесса можно описать следующим образом. Повреждающий агент нарушает целостность клетки, происходит активация высвободившейся из лизосом фосфолипазы (одна из гидролаз), которая активирует каскад арахидоновой кислоты, арахидоновая кислота запускает цикл оксигеназ — циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1)

и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) с высвобождением простагландинов, простоциклинов и тромбоксанов и цикл липооксигеназы с высвобождением лейкотриенов.

Простагландины повышают чувствительность болевых рецепторов, проницаемость сосудов (вызывая экссудацию), а применительно к органу зрения, увеличивают концентрацию протеина в передней камере, повышают внутриглазное давление, нарушают гематофтальмический барьер, вызывают миоз и вазодилатацию, а после хирургии катаракты способствуют развитию кистозного макулярного отёка, являющегося основной причиной ухудшения зрительных функций в послеоперационном периоде. Зная патогенез воспаления, и влияя на каждую фазу воспалительного процесса, можно в той или иной степени влиять и на его выраженность и последствия.

Сравнительная характеристика противовоспалительных препаратов

На сегодняшний день существуют два больших класса противовоспалительных веществ — кортикостероиды (глюкокортикоиды) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Кортикостероид блокирует активацию фосфолипазы, предотвращая развитие всего воспалительного каскада. Наряду с тем, что кортикостероиды являются «золотым стандартом» лечения воспаления органа зрения, они обладают рядом серьёзных побочных эффектов. К ним относятся: повышение риска микробной, вирусной (в т. ч. герпетической), паразитарной и грибковой инфекции вследствие снижения местного иммунитета, замедление регенерации эпителия и стромы роговицы. Длительное применение может привести к повышению внутриглазного давления, развитию глаукомы и заднекапсулярной катаракты (2).

Сравнительные исследования эффективности НПВС и кортикостероидов демонстрируют отсутствие достоверной разницы в результатах при лечении стероидами и НПВС (3,4,5,6).

В то же время НПВС более эффективны, чем местные кортикостероиды, в отношении рестаблизации гематофтальмического барьера (5,7,8).

Asano et al показали, что НПВС (диклофенак) более эффективен, чем бетаметазон для предотвращения ангиографически выявляемого макулярного отека (9).

Wolf выявил, что при лечении только преднизолоном после неосложнённой хирургии катаракты макулярный отёк встречается чаще, чем при лечении НПВС (10).

Kessel L., Tendal B., Jorgensen K. J. et al, проведя системный обзор баз данных MedLine, CINAHL, Cochrane и EMBASE и проанализировав 15 рандомизированных исследований, начиная с 1996 г., выяснили, что при лечении стероидами частота макулярного отёка составляла 25,3%, в то время как при лечении НПВС — всего 3,8% (11).

Положительными эффектами НПВС при их применении по сравнению с кортикостероидами являются стабильность ВГД, анальгезирующий эффект и снижение риска вторичной инфекции.

Принципиальное отличие НПВС от стероидов в «точке приложения» эффекта. НПВС оказывают ингибирующее действие не на фосфолипазу, как глюкокортикоиды, а на циклооксигеназы и липооксигеназы (12).

Нестероидные противовоспалительные средства уменьшают проницаемость капилляров, ограничивают фазу экссудации, стабилизируют лизосомы, блокируя выход лизосомных гидролаз (вследствие этого отсутствует повреждение тканевых компонентов), тормозят выработку АТФ, которая обеспечивает «энергией» воспалительный процесс, ингибируют медиаторы воспалительного процесса — простагландины, оказывают цитостатическое действие, тормозят пролиферацию, уменьшают выраженность болевого синдрома (13).

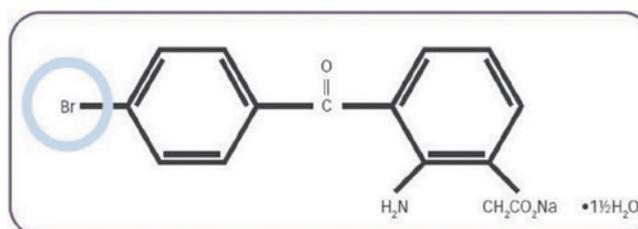
Необходимо отметить тот факт, что ЦОГ-1 является «конституциональной» и всегда присутствует в нормальных (неизменённых) биологических тканях, катализирует синтез простагландинов, поддерживающих гомеостаз, в то время как ЦОГ-2 ассоциирована с воспалительным процессом и обнаруживается в иммунных и воспалительных клетках, синтезируется в ответ на воспаление или канцерогенез. Соответственно, чем большее ингибирующее действие противовоспалительный препарат оказывает на ЦОГ-2, тем более будет выражено его противовоспалительное действие. Активность НПВС оценивается по коэффициенту IC50 (ингибирование 50% фермента), а «тропность» к ЦОГ-2 (т.е. выраженность подавления её активности) — по индексу IC50 (COX-2)/IC50 (COX-1). Чем ниже этот индекс, тем выше противовоспалительный эффект препарата (14,15).

Несмотря на значительное разнообразие видов НПВС в зависимости от химической формулы — индолы (индолуксусная кислота), фенилуксусная кислота, фенилалкановая кислота, салицилаты, фенаматы (антраниловая кислота) и пиразолонны — в офтальмологии в настоящее время применяют производные 3-х классов:



Рисунок 1. Схема воспалительного процесса и действие противовоспалительных препаратов.

Fig. 1. Driving inflammatory action and anti-inflammatory drugs



US Ophthalmic Review, 2012;5(1):37-9 DOI: <http://doi.org/10.117925USOR.2012.05.01.37>

Рисунок 2. Молекула бромфенака

Fig. 2. Structure of Bromfenac

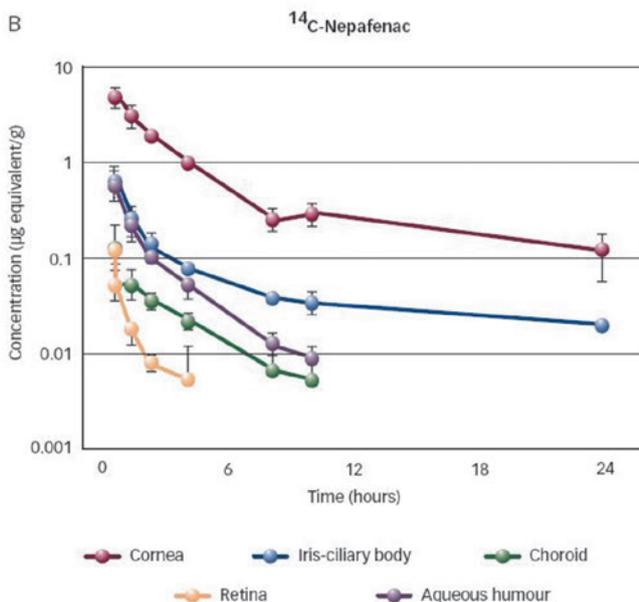
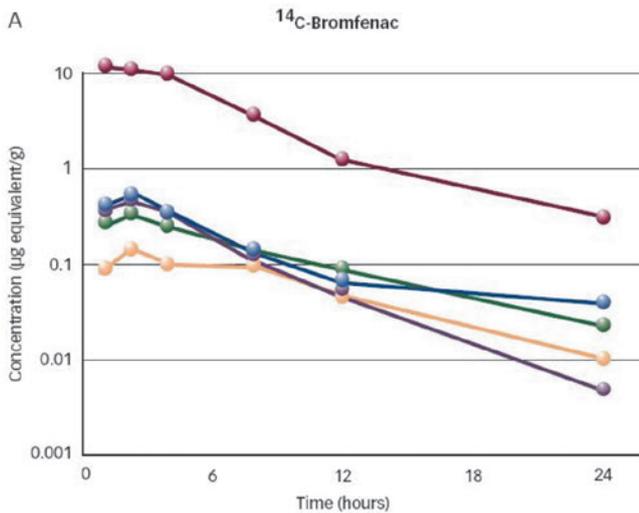
- фенилуксусной кислоты — диклофенак, непафенак и бромфенак;
- индолуксусной кислоты — индометацин;
- гетероарил-уксусной кислоты — кеторолак.

Салицилаты, фенаматы и пиразолонны не нашли широкого применения ввиду их токсичности для тканей глаза (16,17).

Глазные НПВС играют 4 принципиальные роли в офтальмологии, в основном, в офтальмохирургии:

- предотвращение интраоперационного миоза во время хирургии катаракты,
- управление послеоперационным воспалением,
- снижение боли и дискомфорта после катарактальной и рефракционной хирургии,
- предотвращение возникновения макулярного отека после хирургии катаракты (18,19).

Одним из последних синтезированных глазных НПВС является амфенак. Он обладает высокой ингибирующей активностью как в отношении ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, но не пенетрирует через роговичный эпителий. Непафенак, являясь неактивным прекурсором амфенака, может проникать через роговичный эпителий. Далее непафенак должен внутри глазного яблока конвертироваться в активный амфенак, чтобы обеспечить противовоспалительный эффект (20). Однако, очевидно, что внутри глаза часть неактивного вещества не переходит в активное, что снижает ингибирующее действие препарата на простагландины (21).



A: Detectable levels in all ocular tissues through the 24-hour time-point; B: Retina not detectable at six hours and aqueous humour and choroid not detectable at 12 hours. Reproduced from Baklayan et al., 2008.²⁴

Рисунок 3. Проникающая способность и концентрация бромфенака и непафенака в тканях глаза в эксперименте.

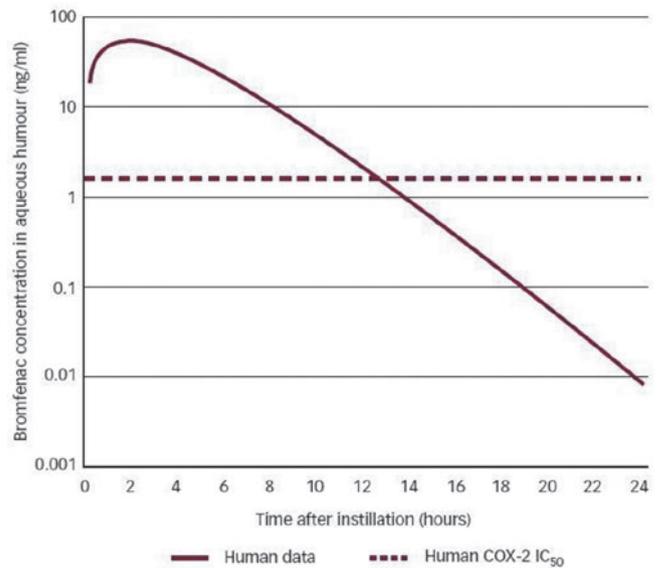
Fig. 3. Ocular-tissue Concentrations of bromfenac (A) or nepafenac (B).

Особенности бромфенака

Бромфенак структурно идентичен амфенаку, но имеет атом брома в фенольном кольце (рис. 2).

Добавление атома брома придало чрезвычайно важные свойства молекуле бромфенака, отличая её от других НПВС (22). Во-первых, повысилась липофильность молекулы и её пенетрационная способность относительно клеточных мембран различных тканей, включая ткани глаза, а во-вторых, за счёт повышения афинности (прочности связывания) к ЦОГ-2 повысилась анальгезирующая и противовоспалительная активность (23,24).

При исследовании ингибирующего действия бромфенака на ЦОГ-2 в эксперименте *in vitro* было показа-



Bromfenac sodium hydrate ophthalmic solution 0.1% is equivalent to bromfenac ophthalmic 1mg/ml eye drop solution. Reproduced from Donnerfeld et al., 2006.²⁵ COX = cyclo-oxygenase.

Рисунок 4. Концентрация бромфенака во внутриглазной жидкости. **Fig. 4.** Concentration of Bromfenac Sodium Hydrate Ophthalmic Solution 0,1% in Aqueous Humour.

но, что бромфенак в 3,7 раза сильнее диклофенака (25), в 6,5 раз — амфенака (26) и в 18 раз — кеторолака (27).

Baklayan et al. представили результаты двух отдельных, но схожих исследований, в которых в эксперименте на животных оценивали проникающую способность и концентрацию бромфенака и непафенака в тканях глаза — роговице, радужке и цилиарном теле, сосудистой оболочке, сетчатке и внутриглазной жидкости после трёхкратного закапывания (рис. 3). Бромфенак достигал измеримой концентрации во всех тканях и определялся в них в течение 24 часов, в то время как не было достоверной концентрации непафенака/амфенака во внутриглазной жидкости и сосудистой оболочке спустя 12 часов, а в сетчатке — спустя 6 часов после закапывания. Пик концентрации бромфенака держался до 2 часов, определяемый уровень концентрации сохранялся более 24 часов во всех тканях глаза (28).

У человека абсорбция бромфенака длится в пределах 15 минут, пик концентрации во внутриглазной жидкости наблюдается на 150-180 минуте, но ингибирующая способность 50% ЦОГ-2 (IC₅₀) сохраняется более чем 12 часов, что позволяет бромфенаку проявлять противовоспалительную активность при двукратном закапывании (28,29) (рис. 4).

Проявление воспалительного процесса в органе зрения

Наибольшую клиническую значимость из всех признаков воспаления в глазу имеет макулярный отёк (МО), т.к. именно вследствие его развития возникает нарушение самой главной функции — функции зре-

ния. Самой частой причиной его развития является хирургия катаракты. В результате хирургической травмы инициируется каскад арахидоновой кислоты с последующим выбросом простагландинов, которые и обуславливают гиперемию, миоз, ухудшение зрения, боль и развитие макулярного отёка (23). Макулярный отёк также встречается и как следствие других заболеваний — диабета, ВМД, хориоретинита и прочих. Но, учитывая значительное ежегодное увеличение во всём мире количества вмешательств по поводу катаракты, проблема профилактики и лечения МО является более чем актуальной.

Макулярный отёк впервые описан в 1974 году и характеризуется изменениями в центральной части сетчатки или макуле. Распознаётся в большинстве случаев в результате снижения зрения даже после не осложнённой хирургии катаракты. Анатомически проявляется накоплением интратетинальной жидкости в виде полостей в наружном плексиформном слое и внутреннем ядерном слое сетчатки вследствие повреждения гемато-ретинального барьера (30,31,32).

Макулярный отёк выявляется офтальмоскопически, ангиографически и при ОКТ сетчатки. Сопровождается в выраженных случаях снижением зрения до 0,5 и ниже, ощущением «пятна» в центральной части поля зрения, утолщением сетчатки в центральной части, в более лёгких случаях — временным незначительным снижением зрения и в редких случаях — стойким длительным или постоянным снижением зрения и контрастной чувствительности. МО может быть серьёзным последствием различных офтальмологических операций и состояний, включая хирургию катаракты, воспалительные заболевания глаза, заболевания сосудистого тракта, сетчатки и тракционные состояния. Кистозный макулярный отёк не является болезнью как таковой, это следствие разных процессов, ведущих к накоплению жидкости в центральной части сетчатки (33,34,35).

Макулярный отёк часто протекает бессимптомно и определяется только при проведении оптической когерентной томографии или флюоресцентной ангиографии (36).

Частота клинически выявленного макулярного отёка составляет 1-2%, в то время как МО при ангиографии выявляется в 9-19% случаев, а по данным ОКТ — в 4-10,9%, а по некоторым данным — до 41% случаев (37,38,39,40,41).

По данным Conceicao L. Lobo, 2004, макулярный отёк после хирургии катаракты встречается в 4-20% случаев, из них клинически значимый — до 5,8%, при наличии у пациента диабета — до 15% и более, из них клинически значимый — до 33% и более. Кроме того, даже при не осложнённой хирургии катаракты, высокой полученной после операции остроте зрения и отсутствии жалоб — через неделю после опера-

ции у 100% пациентов (по данным флюоресцентной ангиографии) наблюдается ликедж флюоресцеина, а через 6 недель (по данным ОКТ) у 41% пациентов имеется утолщение макулы (42).

В 1977 г. впервые было показано, что местное применение индометацина предотвращает развитие макулярного отёка после хирургии катаракты, другие исследования показали эффективность НПВС для предотвращения и лечения макулярного отёка. Использование НПВС перед операцией снижает риск КМО, а длительное использование НПВС (до 4-6 недель) после операции также снижает риск развития КМО (42,43).

В исследованиях McColgin AZ, Raizman MB показано, что в 12% случаев обычной не осложнённой хирургии катаракты при ОКТ имело место утолщение макулы и макулярный отёк, а применение НПВС до и после операции позволило избежать этого осложнения (44).

Применение бромфенака в клинической практике

Бромфенак (торговое наименование Bronuck) был впервые одобрен в Японии для двукратного применения при лечении послеоперационного воспаления, конъюнктивитов, блефаритов и склеритов в 2000 году. Впоследствии FDA одобрила применение бромфенака для лечения послеоперационного воспаления и боли после хирургии катаракты в 2005 году, в Европе применение бромфенака началось в 2009 году. Это был первый нестероидный противовоспалительный препарат с частотой применения 2 раза в день, обладающий высокой противовоспалительной активностью (8).

Согласно исследованиям FitzGerald et al, Gamache et al бромфенак показал значительную тропность к ЦОГ-2 (а, следовательно, и эффективность) по сравнению с диклофенаком и амфенаком. Максимальная эффективность имела место при режиме дозирования всего 2 раза в день (45,46).

Впоследствии компания-производитель (Ista pharma Ista Pharmaceuticals) после клинических испытаний в 2010 году получила одобрение FDA на применение бромфенака 1 раз в день. Наряду с такой же эффективностью, как и двукратное применение, однократное применение (1 раз в день) снижает выраженность и частоту побочных явлений, свойственных всем НПВС (покраснение и жжение после закапывания препарата), а также повышает комплаентность пациентов. Konstas A.G. et al, проведя анкетирование пациентов, страдающих глаукомой и вынужденных постоянно применять гипотензивные препараты, выяснили, что чем реже пациент в течение дня должен применять препарат, тем тщательнее он это будет делать (47).

При двойных слепых, плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях, при которых оценивался суммарный офтальмологический воспалительный индекс (Summed Ocular Inflammation Index

Score, SOIS) при осмотре на 3, 8 и 15 день после хирургии катаракты при применении в течение 2-х дней плацебо и бромфенака, статистически достоверно была доказана эффективность бромфенака по сравнению с плацебо. К 3 дню после операции в группе с бромфенаком SOIS был равен 0, в группе плацебо — около 3. На 15 день или раньше 81% пациентов имели значительное снижение выраженности воспалительного процесса по сравнению с группой плацебо, где этот показатель составил 52% (48).

Болевой синдром после хирургии катаракты по данным исследований составляет около 20%. Группа бромфенака статистически достоверно отражает отсутствие болевого синдрома ко 2 дню после операции по сравнению с плацебо на 5 день. 87,6% пациентов не жаловались на боль при лечении бромфенаком в течение 3 дней по 2 раза в день (4 или 6 капель). К 8 дню этот показатель составлял 93,3% против 63,7% при применении плацебо (49).

В 3 фазе клинических исследований 0,009% бромфенака (применялся на 1-й день после операции) было показано, что всего 4 капли препарата (2-х дневный курс) статистически достоверно подавляют воспалительную реакцию, оцененную по содержанию воспалительных клеток в передней камере. Схожие исследования с кеторолаком показали, что статистически достоверный эффект достигается при 14-ти дневном его применении (56 капель) (50).

В 3 фазе клинических исследований непафенака, в котором пациенты получали препарат за день до операции 3 раза в день, статистически достоверное снижение воспалительных клеток во влаге передней камеры было достигнуто на 16 день после операции (48 капель) (51).

Кроме подавления воспалительной реакции при клинических исследованиях бромфенака оценивали и подавление боли. После применения бромфенака и плацебо (4 капли) к 3 дню после операции отсутствие боли имело место у 87,6% пациентов, к 8 дню (16 капель) этот показатель составил 93,3%. При исследовании кеторолака аналогичный эффект достигался к 6 дню (24 капли) и к 14 дню (42 капли) при применении непафенака, хотя пациенты получали непафенак за сутки до операции и сразу после неё.

В 3 фазе клинических исследований бромфенака, кеторолака и непафенака в группе бромфенака только 3,1% пациентов были «утрачены» из анализа результатов, в то время как в группе кеторолака и непафенака этот показатель составил 28% и 10%, соответственно (52,53).

Barry A. Schechter применяет бромфенак при лечении нехирургического ирита, периферического кератита, эрозии роговицы, ожогах роговицы и конъюнктивы и при нитчатом кератите (54).

При лечении сухого глаза бромфенаком при оценке эффекта на 14, 42 и 52 день лечения был достигнут достоверный клинический эффект как по объек-

тивным данным (состояние роговицы и конъюнктивы), так и по субъективным показателям (жалобы) (55). При применении с циклоспорином пациенты предпочитают бромфенак кеторолаку вследствие меньшей выраженности ощущения жжения (56). Кроме того, бромфенак даёт хороший клинический эффект у пациентов, перенесших рефракционную хирургию, такую как ЛАСИК, поверхностную абляцию или лимбальные надрезы. Кроме того, препарат показан при хирургии птеригиума с конъюнктивальным лоскутом. Пациенты не отмечают болевого синдрома после операции и замедления заживления — бромфенак используется всего 1 раз в день, в связи с этим отсутствует токсический эффект а отношении эпителия со стороны консерванта.

При нерандомизированных исследованиях Gross et al показали, что непафенак и бромфенак обладают активностью в отношении предупреждения КМО (57). Бромфенак в исследовании с плацебо показал эффективность в снижении риска КМО на 70% (частота КМО в группе бромфенака составляла 1,4% против 4,7% в группе плацебо) (58).

При использовании в течение 4-6 недель бромфенака в сравнении со стероидом после хирургии катаракты у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией было выявлено снижение толщины сетчатки при применении бромфенака (59).

Rho сравнил бромфенак (2 раза в день), кеторолак (4 раза в день) и диклофенак (4 раза в день) в течение 3-х месяцев при лечении острого КМО в искусственных глазах. Оценивали улучшение зрения по шкале ETDRS (Early treatment diabetic retinopathy study) Letters Scores. Хотя разница между группами по результатам была недостоверна, более значительное улучшение зрения было достигнуто в группе бромфенака. Был сделан вывод, что всего двукратное применение этого НПВС настолько же эффективно, как и 4-х кратное применение других нестероидных противовоспалительных препаратов (60).

В работе Melissa Morrison Cable при сравнении применения бромфенака (Bromday) один раз в день и плацебо было показано, что в группе бромфенака статистически достоверное отсутствие воспалительной реакции (SOIS, Summed ocular inflammation score) к 15 дню после операции наблюдалось у 46,1% пациентов, в то время как в группе плацебо — у 26,2%. Кроме того, бромфенак достоверно эффективнее купирует болевой синдром — 95% против 70,5% в группе плацебо. При сравнении остроты зрения, объёма макулы и толщины сетчатки после хирургии катаракты при применении бромфенака один раз в день и непафенака 3 раза в день статистически достоверной разницы к 6 неделе лечения между группами выявлено не было, хотя группа бромфенака показала достоверное улучшение зрения по шкале ETDRS к 6 неделе лечения по сравнению с начальной (61). Значения среднего объёма маку-

лы и средней толщины сетчатки были хуже в группе непафенака со статистически достоверным повышением объёма макулы к 6 неделе после операции по сравнению с исходной (рис. 5).

В одном случае в группе непафенака исследование было прекращено на 3-й неделе в связи с недостаточной эффективностью препарата (62).

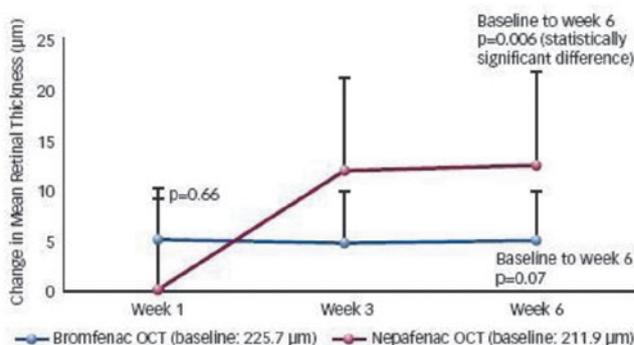
Keith Walter проанализировал результат 5380 фактоэмulsionификаций, выполненных за период 2007-2012, опыт хирургов был более 12 лет. В группе пациентов, получавших только Бромфенак (Bromday), макулярный отёк наблюдался в 0,09% случаев, а в группе пациентов, получавших кеторолак + стероид, макулярный отёк отмечен в 0,9%–2,21% случаев. (63).

При лечении аллергического сезонного конъюнктивита бромфенак обладает такой же эффективностью, как и 0,02% суспензия флюометолон (64).

При оценке лечения экссудативной ВМД ранибизумабом (группа 1-4 инъекции и далее по необходимости) и комбинации ранибизумаб + бромфенак 1 раз в день в течение 12 месяцев (группа 2) было показано уменьшение толщины сетчатки в группе 2 на 81,56 мкм в сравнении с 42,5 мкм в 1 группе. Причём количество пациентов с уменьшением толщины сетчатки на 50 мкм и более во 2 группе было достоверно больше (65).

Схожие данные были получены при применении Бромфенака в течение 6 мес. и более. Такой режим лечения позволяет уменьшить число инъекций Ранибизумаба при влажной форме ВМД (66).

Наряду с высоким противовоспалительным эффектом, бромфенак характеризуется высокой безопасностью и очень хорошей переносимостью. При применении большинства НПВС возможны такие побочные явления как замедление заживления, дискомфорт в глазу, чувство инородного тела и жжения, боль в глазу. Частота этих явлений достигает, по разным данным, для различных видов НПВС 20-40%. При применении бромфенака один раз в день этот показатель составляет 2-7% (67), а по другим данным, частота побочных явлений при применении бромфенака даже ниже, чем в группе плацебо (68).



Error bars are the lowest value of standard error for all time-points; OCT = optical coherence tomography.

Рисунок 5. Изменения средней толщины сетчатки после хирургии катаракты при применении бромфенака и непафенака.

Fig. 5. Change in Mean Retinal Thickness after Cataract Surgery. Melissa Morisson Cable Clinical outcomes of BROMDAY Versus Nevanac на Annual Meeting of American Society of retinal Specialists, Boston, October, 2011

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бромфенак полностью соответствует требованиям, предъявляемым к идеальному противовоспалительному препарату, а именно:

- хорошая пенетрационная способность
- создание достаточной концентрации внутри глаза
- активность в отношении ЦОГ
- подавление развития МО
- хороший анальгезирующий эффект
- минимальная токсичность
- комфортность применения для пациентов.

Бромфенак эффективен для купирования всех признаков воспаления, вызванных как хирургической травмой, так и заболеванием, позволяет подавлять развитие макулярного отёка различной этиологии. За счёт применения 1 раз в день максимально препарат безопасен и удобен для пациентов в применении, обладает минимально выраженными побочными эффектами, характерными для всех НПВС, поэтому повышается комплаентность при его назначении.

Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции

REFERENCES

1. SN Serebrennikov, I. Zh. Seminsky [Pathophysiology of inflammation]. Irkutsk State Medical University, 2014.
2. McGhee CN, Dean S, Danesh-Meyer H, Locally administered ocular corticosteroids: benefits and risks, *Drug Saf*, 2002;25:33-55.
3. Flach AJ, Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology, *Int Ophthalmol Clin*, 2002;42:1-11.
4. El-Harazi SM, Ruiz RS, Feldman RM, et al., A randomized double-masked trial comparing ketorolac tromethamine 0,5%, diclofenac sodium 0,1% and prednisolone acetate 1% in reducing post-phacoemulsification flare and cells, *Ophthalmic Surg Lasers*, 1998;29:539-44.
5. Roberts CW, Brennan KM, A comparison of topical diclofenac with prednisolone for postcataract inflammation, *Arch Ophthalmol*, 1995;113:725-7.
6. Ocular Surgery News: Cataract patients may not need steroids after surgery, June 6, 2012
7. Flach A, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Tasman W (ed.), *Duane's Foundation of Clinical Ophthalmology*, Philadelphia: Lippincott, 1994;539-44
8. Hyung Cho, Arash Mozayan, New Look at Ocular Inflammation Control – Powerful and Fast-acting Twice-daily Bromfenac for Novel Standard in the Treatment of Inflammation, *European Ophthalmic Review*, 2011;5 (1):20-6
9. Asano S, Miyake K, Otal, 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.
10. Wolf EJ, Braunstein A, Shih C, et al., Incidence of visually significant pseudophakic macular edema after uneventful phacoemulsification in patients treated with

БРОКСИНАК®

**ОСТАНОВИТ ГЛАЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
В ОДНО КАСАНИЕ**

Применение 1 раз в день



- **Мощный противовоспалительный эффект¹**
- **Быстрое купирование боли²**
- **Удобный режим дозирования 1 раз в сутки³**

Источники:

1. Backlyan G.A. et al. J.Ocul Pharmacol Ther 2008; 24(4):392-8

2. Silverstein S.M. et al. Review of Bromfenac ophthalmic solution 0,09% once-daily 2011;5

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Броксинак®

ООО «Сентисс Рус»

111033, Москва, ул. Золоторожский Вал, д. 11, стр. 21,
тел.: 495 229-76-63, факс: 495 229-76-64


SENTISS

- nepafenac, *J Cataract Refract Surg*, 2007;33:1546-9)
11. 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):1915-24).
 12. Polansky JR, Weinreb RN, Steroids as anti-inflammatory agents. In: Sears ML (ed), *Pharmacology of the Eye*, New York: Springer-Verlag, 1984;460-538).
 13. *Ocular Surgery News*. The science of NSAIDs, September 1, 2006.
 14. *Ocular surgery News/Potency and pharmacokinetics of NSAIDs*. February 15, 2006. The science of NSAIDs. September 1, 2006).
 15. Donnenfeld ED, Donnenfeld A, Global experience with Xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0,09%: the first twice-daily ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug, *Int Ophthalmol Clin*, 2006;46:21-40).
 16. Flach AJ, Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology, *Int Ophthalmol Clin*, 2002;42:1-11).
 17. Samiy N, Foster CS, The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ocular inflammation, *Int Ophthalmol Clin*, 1996;36:195-206.
 18. Heier JS, Topping TM, Baumann W, et al., Ketorolac versus prednisolone versus combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema, *Ophthalmology*, 2005;107:2034-8, discussion 9.
 19. O'Brien TP, Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimize cataract surgery patient care, *Curr Med Res Opin*, 2005;21:1131-7).
 20. Ahuja M, Dhake AS, Sharma SK et al., Topical ocular delivery of NSAIDs, *AAPS J*, 2008;10:229-41.
 21. Bucci FA, Jr. Waterbury LD, Amico LM, Prostaglandin E2 inhibition and aqueous concentration of ketorolac 0,4% (Acular LS) and nepafenac 0,1% (nevanac) in patients undergoing phacoemulsification, *Am J Ophthalmol*, 2007;144:146-7.
 22. Walsh DA, Moran HW, Shamblee DA, et al., Antiinflammatory agents. 3. Synthesis and pharmacological Basis of 2-amino-3-benzoylphenylacetate and analogues, *J Med Chem*, 1984;27:1379-88.
 23. Cho H, Wolf KJ, Wolf EJ, Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution, *Clin Ophthalmol*, 2009;3:199-210.
 24. Sancilio LF, Nolan JC, Wagner LE, et al., The analgesic and antiinflammatory activity and pharmacologic properties of bromfenac, *Arzneimittelforschung* 1987;37:513-519.
 25. Data of file. Ista Pharmaceutical Inc).
 26. Yanni JM GG, Hellberg MR, Topically administrable composition containing 3-benzoylphenylacetic acid derivative for treatment of ophthalmic inflammatory disorders, Alcon Laboratories, Inc., assignee. US Patent 5,475,034, 1995.
 27. Waterbury LD, Silliman D, Jolas T, Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects tromethamine and bromfenac sodium, *Curr Med Res Opin*, 2006;22:1133-40).
 28. Baklayan GA, Patterson HM, Song CK, 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;24:392-8).
 29. Donnenfeld ED, Donnenfeld A, Global experience with Xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0,09%: the first twice-daily ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug, *Int Ophthalmol Clin*, 2006;46:21-40).
 30. Flach AJ, Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology, *Surv Ophthalmol*, 1992;36:259-84.
 31. Flach AJ The incidence, pathogenesis and treatment cystoid macular edema following cataract surgery, *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1998;96:557-634).
 32. Quinn CJ, Cystoid macular edema, *Optom Clin*, 1996;5:111-30).
 33. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Strangos NT, et al., Macular edema, *Surv Ophthalmol*, 2004;49:470-90.
 34. Colin J, The role of NSAIDs in the management of post-operative ophthalmic inflammation, *Drugs*, 2007;67:1291-308).
 35. Sheefe TA HJ, Pseudophakic cystoid macular edema, *Cataract Refract Surg Today*, 2005;54-7.
 36. Roberts CW, Pretreatment with topical diclofenac sodium to decrease post-operative inflammation, *Ophthalmology*, 1996;103:636-9).
 37. Ray S, D'Amico DJ, Pseudophakic cystoid macular edema, *Semin Ophthalmol*, 2002;17:167-80).
 38. Menten J, Erakgun T, Afrashi F et al, incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification, *Ophthalmologica*, 2003;217:408-12.
 39. Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, et al., Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-ocular barrier damage and visual acuity, *J Cataract Refract Surg*, 1999;25:1492-7.
 40. Kim SJ, Bressler NM, Optical coherence tomography and cataract surgery, *Curr Opin Ophthalmol*, 2009;20:46-51).
 41. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology, *Surv Ophthalmol*, 2010;55:108-33.
 42. Lobo CL, Faria PM, Soares MA, et al. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30 (4):752-760.
 43. Miyake K, Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indometacin (I). A preliminary report, *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 1977;203:81-8.
 44. McColgin AZ, Raizman MB Efficacy of topical Voltaren in reducing the incidence of postoperative cystoid macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40: S289.
 45. FitzGerald GA, Patron C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001;345:433-442.
 46. Gamache DA, Graff G, Brady MT, et al. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflammation*. 2000;24:357-370.
 47. Konstas AG, Maskaleris G, Gratsionidis, Sardelli C. Compliance and viewpoint of glaucoma patients in Greece. *Eye*, 2000; 5:752-756.
 48. Donnenfeld ED, Holland EJ, Stewart R, Grillon LR. For the Bromfenac study group. Topical Xibrom 0,1% an investigational NSAIDs for post-cataract surgery inflammation. Markedly decreases inflammation. Paper presented at: The annual ASCRS. April 15, 2005. Washington, DC).
 49. Donnenfeld ED, Holland EJ, 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.
 50. Heier J, Cheetham JK, Degryse R. et al. Ketorolac tromethamine 0,5% ophthalmic solution in the treatment of moderate to severe ocular inflammation after cataract surgery: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:253-259.
 51. Data on file at Alcon Laboratories, Inc)
 52. Acular LS [Package insert]. Irvine, CA: Allergan, Inc.
 53. Personal communication with P. Cockrum, September 24, 2005.
 54. Ocular NSAIDs: a new option. Insert to *Cataract & Refractive Surgery Today*, March, 2006, p.8.
 55. *Ocular Surgery News*: Ista announces positive results from phase 2 trial of low-dose bromfenac in dry eye disease, June 9, 2009.
 56. Schechter BA. The evaluation of ketorolac (Acular LS) to improve patient comfort during the induction phase of cyclosporine A (Restasis ophthalmic emulsion) therapy. *J Ocular Pharmacol Ther*. In press.
 57. Gross J, Xibrom (bromfenac) reduces macular edema associated with vitreous occlusion, macular epiretinal membrane, diabetic retinopathy and age related macular degeneration. Poster F-3, 40th Meeting of the Retina Society, Boston, 2007.
 58. Donnenfeld ED, Holland EJ, Stewart RH et al, Bromfenac ophthalmic solution 0,09% (Xibrom) for post-operative ocular pain and inflammation, *Ophthalmology*, 2007;114:1653-62.
 59. Endo N, Kato S, Haruyama K et al, Efficacy of bromfenac sodium in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patient with diabetes, *Acta Ophthalmol*, 2010;88:896-900.
 60. Rho DS, Soll SM, Markovitz BJ, 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.
 61. Cable M, Clinical outcomes of BROMDAY Versus Nepafenac, Presented at: Annual Meeting of American Society of Retinal Specialists, Boston, October 2011.
 62. Cable M, Review of Bromfenac Ophthalmic Solution 0,09% Once-daily (US Ophthalmic Review, 2012;5 (1):37-9.
 63. Keith Walter MD, Chris Komansky MSE, MSIV, Report on XXXI congress ESCRS, 2013.
 64. Fujishima H, Fukagawa K. 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 Jun;25 (3):265-70.
 65. *Ocular Surgery News: Retina*, September 15, 2011.
 66. *Ocular Surgery News: Retina*, November, 2012.
 67. Silverstein SM, Cable MG, Sadri E et al., Bromfenac Ophthalmic Solution Once Daily (Bromday) Study Group, Once daily dosing of bromfenac ophthalmic solution 0,09% for postoperative ocular inflammation and pain, *Curr Med Res Opin*, 2011;27 (9):1693-703.
 68. Lower-concentration NSAID reduces pain, inflammation after cataract surgery. *Ophthalmology* 2014;121 (1):25-33, January 30, 2014.