

Особенности применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в профилактике отека сетчатки макулярной области после факоэмульсификации возрастной катаракты

И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, А.А. Оздербаева

ФГБУ «Клиническая больница», Москва

Наиболее актуальным осложнением отдаленного периода наблюдения после хирургии возрастной катаракты с неблагоприятным прогнозом для зрительных функций остается отек сетчатки макулярной области. Многочисленные клинические исследования указывают на то, что местные формы различных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) эффективны для профилактики макулярного отека (МО) после факоэмульсификации. Авторы на большом клиническом материале (140 больных) показывают, что применение различных НПВС (индометацин, непафенак, кеторолак и бромфенак) после неосложненной факоэмульсификации возрастной катаракты в отсутствие исходных факторов риска способствует эффективной профилактике увеличения толщины и объема сетчатки макулярной области, препятствует формированию клинически значимого МО и способствует достижению высокой остроты зрения (в среднем 0,95–0,97). Расширение спектра препаратов для профилактики послеоперационного МО должно положительно сказаться на качестве реабилитации пациентов после факоэмульсификации катаракты.

Ключевые слова: возрастная катаракта, факоэмульсификация, макулярный отек, профилактика, НПВС.

Российский офтальмологический журнал, 2016; 2: 77–82

Современная технология факоэмульсификации включает интеллектуальные режимы ультразвука, использование высококачественных расходных материалов и соответствующее медикаментозное сопровождение для профилактики, в первую очередь воспалительных, осложнений [1, 2]. Технологический уровень хирургии катаракты позволяет проводить операции в амбулаторном режиме, достигая высоких зрительных функций уже в первые сутки. Основное же внимание офтальмохирургов сосредоточено на сохранении достигнутого функционального результата в отдаленном послеоперационном периоде.

Наиболее актуальным осложнением хирургии катаракты с неблагоприятным прогнозом для зрительных функций в отдаленном периоде остается отек сетчатки макулярной области [3–5]. И хотя изначально основной причиной формирования

отека считался тракционный синдром (синдром Ирвина — Гасса после криоэкстракции катаракты с выпадением стекловидного тела), впоследствии ведущим звеном в развитии отека, по данным многочисленных исследований, определено воспаление [6]. Степень воспаления зависит от выраженности хирургической травмы, которая индуцирует каскадный синтез воспалительных медиаторов (простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов и др.).

С одной стороны, технологический прорыв факоэмульсификации существенно уменьшил риск развития клинически выраженного послеоперационного макулярного отека (МО) до минимальных значений (4 %), с другой стороны — расширились диагностические возможности оценки состояния сетчатки макулярной области по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) [7, 8]. Появление

последней привело даже к выделению особой формы МО — субклинической (до 41 %), которая диагностируется при увеличении толщины центральной сетчатки более чем на 10 мкм от исходного уровня [5, 9]. Возникли полярные точки зрения на проблему послеоперационного МО: от его практического отрицания в связи с высоким уровнем хирургии до «катастрофического» увеличения из-за чрезмерной оценки послеоперационного процесса в сетчатке по ОКТ. В этих условиях возрастает необходимость определения реальной профилактики МО с использованием удобных схем инстилляций.

Многочисленные клинические исследования указывают на то, что местные формы различных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) эффективны для профилактики МО после факоэмульсификации возрастной катаракты [10–13]. В современной отечественной практике применяются различные фармакологические препараты этой группы (индометацин, непафенак, кеторолак, бромфенак), которые обладают выраженной эффективностью и безопасностью [14].

ЦЕЛЬ — оценка эффективности НПВС в профилактике отека сетчатки макулярной области после факоэмульсификации возрастной катаракты в собственной практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 140 пациентов, которым выполнена факоэмульсификация возрастной катаракты. Все операции выполнены амбулаторно без осложнений на одном приборе одним хирургом.

Контроль и эффективность препаратов оценивались по клиническому течению, функциональным результатам и состоянию сетчатки макулярной области, а переносимость препарата — по субъективным жалобам больных.

Пациенты были разделены на 4 группы. С целью профилактики отека сетчатки макулярной области применялись различные препараты группы НПВС.

В 1-ю группу включены 37 пациентов со средним возрастом $65,7 \pm 1,6$ года, которым применялся 1 % раствор индометацина 4 раза в день. Перед операцией средняя острота зрения с коррекцией составляла $0,43 \pm 0,06$.

2-ю группу составили 43 пациента в возрасте $69,2 \pm 3,5$ года, которым 4 раза в день проводились инстиллянии 0,1 % раствора препарата Непафенак.

До операции средняя острота зрения с коррекцией составляла $0,37 \pm 0,05$.

В 3-ю группу вошли 24 пациента со средним возрастом $67,7 \pm 2,8$ года, у которых использовался 0,4 % раствор препарата Кеторолак 4 раза в день. Средняя острота зрения с коррекцией до операции составляла $0,42 \pm 0,05$.

У 36 пациентов 4-й группы, средний возраст которых составил $68,7 \pm 2,7$ года, один раз в день применялся 0,09 % раствор препарата Бромфенак. До хирургического лечения средняя острота зрения с коррекцией составляла $0,39 \pm 0,05$.

Высокая острота зрения позволяла в предоперационном периоде проводить исследование сетчатки макулярной области на оптическом томографе OCT-3 «Stratus 3000» (Carl Zeiss Meditec), согласно протоколу сканирования Macular thickness, включающему последовательное сканирование в 6 меридианах. Анализ данных выполнялся на основе протокола Retinal thickness map.

Инстиллянии в конъюнктивальную полость препаратов НПВС во всех группах больных проводили за 60 мин. до операции, 1–2 раза после операции и далее в течение месяца. Кроме того, стандартная схема инстилляций в первую неделю после операции включала антибиотик и дексаметазон.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты находились под офтальмологическим контролем до операции, в 1-й, 7-й день и через месяц после проведения операции.

До операции в 1-й группе средние значения толщины сетчатки в одномиллиметровой центральной зоне составили $204,4 \pm 2,7$ мкм, объем сетчатки в шестимиллиметровой зоне — $6,72 \pm 0,03$ мм³, во 2-й группе данные параметры находились в пределах $207,5 \pm 2,5$ мкм и $6,56 \pm 0,03$ мм³, в 3-й — $206,0 \pm 2,5$ мкм и $6,66 \pm 0,03$ мм³ и в 4-й — $208,9 \pm 2,5$ мкм и $6,83 \pm 0,03$ мм³ соответственно (табл. 1, 2).

Течение раннего послеоперационного периода у больных всех групп проходило адекватно. При этом отсутствовала перикорнеальная инъекция глазного яблока, роговица сохраняла свою прозрачность или имелся ее легкий отек в области операционного разреза. Влага передней камеры была прозрачной или отмечались единичные воспалительные клетки (феномен Тиндаля 0–I степени), сохранялась реакция зрачка на свет, интраокулярная линза занимала правильное центральное положение.

Таблица 1. Средняя толщина сетчатки в центре во всех группах больных, мкм

Группы	До операции	После операции	Δ	Достоверность
Индометацин (n = 37)	$204,4 \pm 2,7$ (от 172 до 242)	$213,0 \pm 2,2$ (от 174 до 241)	$+9,6 \pm 0,5$	$p > 0,05$
Непафенак (n = 43)	$207,5 \pm 2,5$ (от 173 до 245)	$216,0 \pm 2,9$ (от 175 до 257)	$+9,6 \pm 0,5$	$p > 0,05$
Кеторолак (n = 24)	$206,0 \pm 2,5$ (от 178 до 242)	$213,0 \pm 2,5$ (от 181 до 245)	$+7,0 \pm 0,5$	$p > 0,05$
Бромфенак (n = 36)	$208,9 \pm 2,5$ (от 173 до 237)	$211,9 \pm 2,5$ (от 175 до 239)	$+4,0 \pm 0,5$	$p > 0,05$

Зрительные функции в первый день после операции были улучшены у всех пациентов. Средняя острота зрения составила $0,94 \pm 0,05$ в 1-й, $0,92 \pm 0,06$ во 2-й, $0,92 \pm 0,06$ в 3-й и $0,93 \pm 0,06$ в 4-й группе больных. Через месяц средняя острота зрения оставалась высокой во всех группах больных ($0,97$; $0,95$; $0,95$ и $0,96$ соответственно).

Обследование сетчатки макулярной области через месяц после операции показало в среднем небольшое увеличение ее толщины (менее 10 мкм): до $213,0 \pm 2,2$ мкм в 1-й, до $216,0 \pm 2,9$ во 2-й, до $213,0 \pm 2,5$ мкм в 3-й и $211,9 \pm 2,5$ мкм в 4-й группе больных, что недостоверно превышало исходные (дооперационные) данные (см. табл. 1, 2, рис.).

Средний объем макулы также несколько увеличился, однако это увеличение было недостоверно по сравнению с дооперационным уровнем (см. табл. 2).

Переносимость препаратов — индометацина, непафенака, кеторолака и бромфенака оценивали по субъективным ощущениям больных. Учитывались: боль, жжение, покраснение глаза, ощущение инородного тела, затуманивание зрения при закапывании НПВС. Результаты показали, что большинство больных хорошо переносили все препараты и лишь эпизодически при закапывании отмечалось затуманивание зрения или ощущение инородного тела. Достоверной разницы в субъективных ощущениях при четырех- и однократном закапывании НПВС не отмечено.

Таблица 2. Средний объем макулы в обследуемых группах больных, мм³

Группы	До операции	После операции	Δ	Достоверность
Индометацин (n = 37)	$6,72 \pm 0,03$	$6,95 \pm 0,06$	$+0,23 \pm 0,03$	$p > 0,05$
Непафенак (n = 43)	$6,56 \pm 0,03$	$6,69 \pm 0,03$	$+0,13 \pm 0,03$	$p > 0,05$
Кеторолак (n = 24)	$6,66 \pm 0,03$	$6,84 \pm 0,03$	$+0,18 \pm 0,03$	$p > 0,05$
Бромфенак (n = 36)	$6,83 \pm 0,03$	$6,97 \pm 0,03$	$+0,14 \pm 0,03$	$p > 0,05$



Рисунок. Толщина сетчатки в центре у пациентов всех 4 групп до и через месяц после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Малая травматичность современных технологий хирургического вмешательства при возрастной катаракте сказалась на существенном сокращении или полном отсутствии осложнений в ходе операции [1, 2]. Однако МО остается ведущим осложнением после хирургического лечения катаракты, приводящим к значительному снижению зрения. Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени причина и патогенез данного осложнения до конца не выяснены [5, 6, 15]. После внедрения метода ультразвуковой факоэмульсификации число больных с клиническим МО значительно сократилось и не превышает 4 % [1, 2, 7]. Вместе с тем авторы отмечают, что по данным современных методов исследования (ОКТ) имеет место увеличение толщины сетчатки в макулярной области у 41 % оперированных больных с катарактой, что расценивается как субклиническая стадия МО [7, 8]. Это связано с тем, что утолщение сетчатки в макулярной зоне на 10 мкм и более в ряде случаев приводит к снижению контрастной чувствительности, что при имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ) премиум-класса может стать препятствием для получения полноценных функциональных результатов [16].

Увеличение толщины сетчатки менее чем на 10 мкм по данным ОКТ не сказалось на функциональных результатах, что подтверждено собственными данными обследования во всех группах больных, где острота зрения при сроках наблюдения до месяца после операции оставалась стабильно высокой, составив в среднем от 0,95 до 0,97. Кроме того, отмечено, что увеличение толщины сетчатки макулярной области после операции не более чем на 10 микрон является статистически недостоверным по сравнению с дооперационным уровнем, что, очевидно, не может расцениваться как субклиническая стадия МО.

Своевременная профилактика макулярных изменений, когда сетчатка сохраняет адаптивные резервы восстановления метаболических нарушений, вызванных операционной травмой, является оптимальным путем получения высокой остроты зрения в послеоперационном периоде. Поэтому большинство офтальмологов считают, что неотъемлемой частью профилактики МО является применение в послеоперационном периоде НПВС [17].

Широкое распространение среди местных форм НПВС получил 0,1 % раствор индометацина, активное вещество которого используется в качестве эталона при тестировании новых веществ из группы НПВС. Данные большого рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования доказали, что 1 % раствор индометацина наиболее эффективен и для профилактики МО в течение 6 мес. после хирургического лечения катаракты [18].

Современными препаратами для местного применения, зарегистрированными в России, являются НПВС, производные арилуксусной кислоты: 0,1 % непафенак, 0,4 % кеторолак и 0,09 % бромфенак. Непафенак под действием внутриглазных гидролаз превращается в активную форму — амфенак, местное применение которого позволяет быстрее достичь его достаточной концентрации во внутриглазной жидкости для ингибирования циклооксигеназы-2 по сравнению с другими НПВС [13]. В исследованиях *in vivo* разовая местная доза непафенака ингибировала синтез простагландинов в радужке и цилиарном теле на 85–95 % в течение 6 ч, а в сетчатке и хориоидее — на 55 % в течение 4 ч [14].

Кроме того, доказана эффективность препарата Непафенак при лечении заболеваний заднего отдела глаза [10], что позволило рекомендовать его применение в хирургии катаракты, как для купирования воспалительной реакции, так и для профилактики МО.

Химическая структура бромфенака идентична структуре амфенака, за исключением добавления молекулы брома, что повышает липофильность этого соединения [10, 16]. В результате происходит повышение всасывания и накопления бромфенака в тканях глаза. Это было доказано в экспериментах на кроликах, которым закапывали одну каплю меченного углеродом бромфенака. Его определяли в тканях глаза в течение 24 ч. Самые высокие концентрации отмечались в роговице, затем в радужке, цилиарном теле, хориоидее, сетчатке и водянистой влаге [19]. Согласно существующим данным, бромфенака необходимо в 3,7 раза меньше, чем диклофенака, и в 6,5 раза меньше, чем амфенака, чтобы подавить фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) [10].

Кеторолак разрешен для лечения воспаления после хирургического лечения катаракты и уменьшения чувства дискомфорта в глазу после рефракционных операций [18]. Вместе с тем в современных работах доказано, что кеторолак применяется и для профилактики развития отека сетчатки макулярной области после факоэмульсификации, хотя данные исследования были неконтролируемыми [20].

Результаты собственных исследований показали, что во всех случаях технологично выполненные операции и применение препаратов группы НПВС способствовали неосложненному течению раннего послеоперационного периода и получению высоких функциональных результатов с первого дня после операции (средняя острота зрения — от 0,92 до 0,94). Анализ клинических результатов показал, что использование НПВС в течение месяца после операции с различной периодичностью инстилляций обеспечивает профилактику клинически значимого МО в послеоперационном периоде после факоэмульсификации возрастной катаракты. Отмечено недостоверное утолщение сетчатки макулярной области (в среднем менее 10 мкм) по сравнению с дооперационным уровнем без ухудшения остроты

зрения во всех группах больных. Во всех группах больных сохранялась высокая острота зрения (в среднем 0,95–0,97).

Результаты оценки переносимости препаратов по субъективным ощущениям больных показали, что большинство из них хорошо переносили все применяемые НПВС и лишь эпизодически (без статистической достоверности различий между группами) при закапывании отмечалось затуманивание зрения или ощущение инородного тела в глазу.

Полученные данные свидетельствуют о двух основных тенденциях, определивших результаты исследования и требующих учета в будущем.

Во-первых, высокий уровень хирургической технологии минимизировал операционную травму, что положительно сказалось на снижении риска развития МО. Наши данные подтверждает работа P. Tzelikis и соавт. [21], в которой показано, что при успешной фактоэмульсификации возрастной катаракты использование НПВС для профилактики МО сравнимо с результатом плацебо.

Во-вторых, успех хирургического лечения определяется не только хирургической техникой, но и исходным состоянием оперируемого глаза, а именно наличием пре-, интра- и субретинальных факторов развития отека, имеется в виду преретинальный тракционный синдром, сахарный диабет в анамнезе, наличие влажной или сухой формы возрастной макулярной дегенерации с высоким риском перехода во влажную форму. И если при хирургии стандартной неосложненной возрастной катаракты в отсутствие патологии сетчатки (при детальной предоперационной офтальмоскопии) возможно в перспективе отказаться от длительных инстилляций НПВС, то при выраженных помутнениях хрусталика и наличии факторов риска (диабет, преклонный возраст, другая сопутствующая патология) профилактическое применение НПВС остается актуальным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение различных НПВС (индометацин, непафенак, кеторолак и бромфенак) после неосложненной фактоэмульсификации возрастной катаракты в отсутствие исходных факторов риска способствует эффективной профилактике увеличения толщины сетчатки и объема макулярной области по данным ОКТ, препятствует формированию клинически значимого МО и способствуют достижению высокой остроты зрения. Расширение спектра препаратов (индометацин, непафенак, кеторолак и бромфенак) для профилактики послеоперационного МО должно положительно сказаться на качестве реабилитации пациентов после фактоэмульсификации катаракты.

Литература/References

1. Иошин И.Э. Фактоэмульсификация. Москва: Медицина; 2012.

- Ioshin I.E.* Phacoemulsification. Moscow: Meditsina; 2012 (In Russian).
2. *Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А.* Фармакологическое сопровождение современной хирургии катаракты. Третье издание. Москва: Офтальмология; 2014.
Malyugin B.E., Shpak A.A., Morozova T.A. Pharmacological support of modern cataract surgery. 3-d edition. Moscow: Oftalmologija; 2014 (In Russian).
3. *Johnson M.W.* Etiology and treatment of macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 147(1): 11–21.
4. *Mentes J., Eracgun T., Afrashi F., Kerci G.* Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica.* 2003; 217 (6): 408–12.
5. *Rey S., Damico D.J.* Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin Ophthalmol.* 2002; 17 (3–4): 167–80.
6. *Астахов С.Ю., Гобеджишвили М.В.* Послеоперационный макулярный отек, синдром Ирвина — Гасса. Клиническая офтальмология. 2010; 11(1): 5–8.
Astakhov S.Yu., Gobedzhishvili M.V. Postoperative macular edema, syndrome Irvine — Gass. *Clinical ophthalmology.* 2010; 11(1): 5–8 (In Russian).
7. *Галоян Н.С.* Влияние хирургической травмы на морфофункциональное состояние центральной зоны сетчатки при различных способах современной хирургии катаракты: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2004.
Galoyan N.S. Effect of surgical trauma on the morphological and functional state of the central area of the retina in various techniques of modern cataract surgery. *Cand. med. sci. diss. Moscow;* 2004 (In Russian).
8. *Гобеджишвили М.В.* Состояние центральной зоны сетчатки после фактоэмульсификации: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2011.
Gobedzhishvili M.V. Condition of the central area of the retina after phacoemulsification: *Cand. med. sci. diss. Sankt-Petersburg;* 2011 (In Russian).
9. *Solomon L.D.* Efficacy of topical flurbiprofen endomethacin in preventing pseudophakic cystoid macular edema. *Flurbiprofen — CME Study Group I. J. Cataract Refract Surg.* 1995; 33(1): 73–81.
10. *Kim S.J., Flach A.J., Jampol L.M.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology.* 2010. 55(2): 108–33.
11. *Flach A.J.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Tasman W. (ed). Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology.* Lippincott; 1994; 2: 1–32.
12. *Flach A.J.* Discussion: Ketorolac vs. prednisolone vs. combination therapy in the treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 2000; 107(11): 2039.
13. *Lipter M.* НПВС в профилактике кистозного макулярного отека. *Eye World.* 2003; 6(1): 12.
Lipter M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of cystoid macular edema. *Eye World.* 2003; 6(1): 12 (In Russian).
14. *Walters M., Raizman P., Ernest J., et al.* In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J. Cataract Refract Surg.* 2007; 33(9): 1539–45.
15. *Flach A.J.* The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* 1998; 96: 557–634.
16. *Wittpen J.R., Silverstein S., Heieer L., et al.* 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): 554–60.
17. Data on file at ISTA Pharmaceuticals, Inc. Available at: <http://bausch.com/portals/109/-/m/BL/United%20States/Files/MSDS/Bromday-bromfenac-ophthalmic-solution-msds.pdf>
18. *Rho D.S.* Treatment of acute pseudophakic cystoid macular edema: diclofenac versus ketorolac. *J. Cataract Refract Surg.* 2003; 29(12): 2378–84.
19. *Jett M.F., Ramesha C.S., Brown C.D., et al.* Characterization of the analgesic and anti-inflammatory activities of ketorolac and its enantiomers in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 288: 1288–97.
20. *Weisz J.M., Bressler N.M., Bressler S.B., Schachat A.P.* Ketorolac treatment of pseudophakic cystoid macular edema identified more than 24 months after cataract extraction. *Ophthalmology.* 1999; 106 (9): 1656–9.
21. *Tzelikis P., Vieira M., Hida W., et al.* Comparison of Ketorolac 0,4 % and Nepafenac 0.1% for the Prevention of Cystoid Macular Edema after Phacoemulsification. *Prospective Placebo-controlled Randomised Study.* *Br. J. Ophthalmol.* 2015; 99(5): 654–8.

Using nonsteroidal anti-inflammatory drugs to prevent retinal macular edema after age-related cataract phacoemulsification

I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, A.A. Ozderbaeva

Clinical hospital, Moscow, Russia
atolchinskaya@mail.ru

Retinal macular edema is the most relevant complication of age-related cataract surgery with a poor prognosis for visual function, manifested in the long-term follow-up. Numerous clinical studies indicate that local forms of various nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are effective for the prevention of macular edema (ME) after phacoemulsification. The paper, based on extensive clinical data involving 140 patients, shows that the use of different NSAIDs (indomethacin, nepafenac, ketorolac and bromfenac) after uncomplicated phacoemulsification of age-related cataract in the absence of underlying risk factors contributes to the effective prevention of increased thickness and volume of the retinal macula, prevents the formation of clinically significant ME, and improves visual acuity (which averagely achieves 0.95–0.97). The expanded range of drugs used for the prevention of postoperative macular edema should positively affect the quality of the rehabilitation of patients after cataract phacoemulsification.

Keywords: age-related cataract, phacoemulsification, macular edema, prevention, NSAIDs.

doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-77-82

Russian Ophthalmological Journal, 2016; 2: 77–82

Адрес для корреспонденции: 107150 Москва, ул. Лосиноостровская, д. 45. ФГБУ «Клиническая больница»
Управления делами Президента РФ
atolchinskaya@mail.ru