

Нестероидные противовоспалительные средства в периоперационном периоде хирургии катаракты

И. А. Левашов¹ ✉

Д. Б. Городецкий²

¹ Многопрофильный медицинский центр Центрального банка Российской Федерации, Москва, Россия, levashov.ilia@osp.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, dbgdoc@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9821-9533>

Резюме

Введение. Медикаментозное сопровождение хирургии катаракты является ее неотъемлемой частью. Стандартная схема локальной терапии включает в себя антибиотик, глюкокортикостероид и нестероидный противовоспалительный препарат. Каждый из множества нестероидных противовоспалительных препаратов обладает уникальными фармакологическими особенностями, что обуславливает актуальность информации о выборе препарата из этой группы в медикаментозном сопровождении хирургии катаракты.

Цель работы. Целью данного исследования было сформировать актуальное представление о нестероидных противовоспалительных препаратах в медикаментозном сопровождении периоперационного периода хирургии катаракты. Исследование проведено в формате повествовательного обзора. Разнообразие топических нестероидных противовоспалительных препаратов, используемых в офтальмологии, представлено диклофенаком, кеторолаком, бромфенаком, индометацином и непафенаком. Отличия в химической структуре препаратов обуславливают особенности их фармакодинамики и фармакокинетики. В литературе накопилась большая доказательная база в виде результатов рандомизированных исследований с контрольной группой и экспериментальных работ, свидетельствующих о положительных противовоспалительных свойствах нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в периоперационном периоде хирургии катаракты.

Заключение. Представленные исследования демонстрируют, что непафенак проявляет выразительные фармакодинамические свойства по проникновению в переднюю камеру глаза, а также оказывает противовоспалительный эффект в заднем сегменте глаза на фоне местного применения, что обуславливает широкий терапевтический потенциал Апфекто. Апфекто – доступный генерический непафенак, произведенный по международным стандартам качества.

Ключевые слова: катаракта, хирургическое лечение, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Левашов И. А., Городецкий Д. Б. Нестероидные противовоспалительные средства в периоперационном периоде хирургии катаракты. Лечащий Врач. 2025; 4 (28): 76-79. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.011>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perioperative period of cataract surgery

Ilia A. Levashov¹ ✉

Dmitriy B. Gorodetskiy²

¹ Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank of the Russian Federation, Moscow, Russia, levashov.ilia@osp.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, dbgdoc@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9821-9533>

Abstract

Background. Medication support of cataract surgery is an integral part of it. The standard regimen of local therapy includes an antibiotic, a glucocorticosteroid, and a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Each of the many nonsteroidal anti-inflammatory drugs has unique pharmacological properties, which determines the relevance of information on the choice of a drug from this group in the drug support of cataract surgery.

Objective. The purpose of this study is to form an up-to-date understanding of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the drug support of the perioperative period of cataract surgery. The study was conducted in the format of a narrative review. The variety of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in ophthalmology is represented by diclofenac, ketorolac, bromfenac, indomethacin, and nepafenac. Differences in the chemical structure of the drugs determine the features of their pharmacodynamics and pharmacokinetics. A significant amount of evidence has accumulated in the literature in the form of results of randomized studies with a control group and experimental works indicating positive anti-inflammatory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in the perioperative period of cataract surgery.

Conclusion. The presented studies demonstrate that nepafenac exhibits significant pharmacodynamic properties for penetration into the anterior chamber of the eye, and also has an anti-inflammatory effect in the posterior segment of the eye against the background of local application, which determines the unique therapeutic potential of Apfecto. Apfecto is a cost-effective generic nepafenac produced with international quality standards.

Keywords: cataract, surgical treatment, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Levashov I. A., Gorodetskiy D. B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perioperative period of cataract surgery. Lechaschi Vrach. 2025; 4 (28): 76-79. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.4.011>

Conflict of interests. Not declared.

Современные технологии хирургии катаракты позволяют проводить малотравматичные операции с коротким сроком реабилитации и минимальным количеством жалоб у пациентов [1]. Однако метод ультразвуковой факоэмульсификации (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы, являющийся золотым стандартом лечения катаракты, не способен полностью исключить возникновение послеоперационных воспалительных реакций, являющихся следствием хирургической травмы, а также обладает собственными эффектами, индуцирующими воспаление. Эти особенности обуславливают возникновение негативных субъективных ощущений у пациентов в послеоперационном периоде. Для борьбы с этими эффектами на протяжении всего периоперационного периода применяется медикаментозное сопровождение хирургии катаракты.

Стандартная схема локальной терапии пациентов, оперируемых по поводу катаракты, включает в себя антибиотик, глюкокортикостероид (ГКС) и нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). При этом инстилляций НПВП рекомендованы как на этапе предоперационной подготовки к ФЭК, так и в послеоперационном периоде.

Каждый из множества НПВП обладает уникальными фармакологическими особенностями, что обуславливает актуальность информации о выборе препарата из этой группы в медикаментозном сопровождении хирургии катаракты.

Целью данного исследования было сформировать актуальное представле-

ние о НПВП в медикаментозном сопровождении периоперационного периода хирургии катаракты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в формате повествовательного обзора. Публикации были отобраны через поисковые научные системы (Google Scholar, PubMed, eLIBRARY) на английском и русском языках с использованием основных ключевых слов «нестероидные противовоспалительные средства» (nonsteroidal anti-inflammatory drugs), «НПВП» (NSAID) и «хирургия катаракты» (cataract surgery), помимо вспомогательных ключевых слов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

История использования НПВП в офтальмологии насчитывает более 35 лет: в 1987 г. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) одобрило флурбипрофен для лечения воспалительных заболеваний глаз [4]. Первые НПВП достаточно часто вызывали кератопатию, а их побочные эффекты усугублялись использованием консервантов и дженериков. Однако с тех пор НПВП стали гораздо более эффективными и безопасными, чем их предшественники. Растущий объем научных данных свидетельствует о том, что НПВП являются эффективным медикаментозным средством уменьшения послеоперационного воспаления, профилактики миоза и поддержания мидриаза, а также профилактики и лечения кистозного

макулярного отека (КМО), связанного с хирургией катаракты.

Несмотря на химическую гетерогенность фармакодинамика всех НПВП опосредована снижением синтеза простагландинов (ПГ) путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 или ЦОГ-2), что препятствует превращению арахидоновой кислоты в ПГ. ПГ играют одну из ключевых ролей в воспалении глаза — их действие может приводить к накоплению лейкоцитов, а эффект на кровеносные сосуды может обуславливать экссудативные реакции на глазной поверхности и во влаге передней камеры, эритему и гиперемию [5]. ПГ участвуют в плохо изученном патогенезе КМО. В ряде исследований также предполагалось, что ПГ Е2 может приводить к повышению внутриглазного давления (ВГД) [6]. Немаловажно их влияние на гладкую мускулатуру радужной оболочки, проявляющееся в виде ее сокращения (миоза).

НПВП могут применяться как системно, так и топически — в виде глазных капель — и даже путем введения в переднюю камеру глаза (кетороллак, 0,3%), однако средств, доступных для такого способа введения, на настоящий момент в РФ нет. С учетом практически полного отсутствия многочисленных системных побочных эффектов НПВП на фоне локального применения этой группы препаратов наиболее целесообразным в офтальмологии является использование именно глазных капель с НПВП.

В литературе накопилась значительная доказательная база в виде результатов рандомизированных проспективных исследований с контрольной группой, свидетельствующих о поло-

жительных противовоспалительных свойствах НПВП, применяемых после хирургии катаракты. Это проявляется в виде стабилизации гематофтальмического барьера, что объективно зафиксировано с помощью биомикроскопии и флюорофотометрии влаги передней камеры глаза [7]. В ряде работ даже был продемонстрирован эффект применения НПВП на зрительную реабилитацию в виде измеряемой остроты зрения после хирургии катаракты или вмешательств на сетчатке [7].

Хорошо изучены эффекты НПВП на поддержание медикаментозного миоза, необходимого для проведения безопасной и контролируемой ФЭК [6, 8]. Фармакологическая стратегия особенно важна при фемтосекундном лазерном сопровождении ФЭК и может снизить выраженность лазер-индуцированного миоза [9].

Вероятно, одним из наиболее важных эффектов НПВП в медикаментозном сопровождении периоперационного периода хирургии катаракты является профилактика и лечение КМО [5, 10, 11]. Данное осложнение относится к поздним послеоперационным и встречается в 0,1-3,5% случаев, в том числе при хирургии осложненной катаракты. При этом немаловажную роль в патогенезе КМО играют именно ПГ. Целый ряд рандомизированных исследований с контрольной группой показал эффективность НПВП в профилактике КМО [10]. В одной из наиболее показательных работ было продемонстрировано, что даже рутинная ФЭК без особенностей и осложнений может приводить к субклиническим изменениям в макулярной зоне по типу КМО в том случае, если в качестве компонента медикаментозного сопровождения не использовался НПВП — статистически значимое увеличение толщины макулярной зоны по данным оптической когерентной томографии на 17,1 мкм через 1 мес после операции наблюдалось в контрольной группе (без НПВП), в то время как на фоне применения непафенака (0,1%) или кеторолака (0,5%) таких изменений не отмечалось [12].

Местное назначение НПВП и ГКС после хирургического лечения катаракты обеспечивает эффективное купирование неинфекционного воспалительного процесса. Считается, что ГКС и НПВП в равной степени эффективны в отношении воспаления [1]. Однако с точки зрения

частоты возникновения нежелательных эффектов НПВП в отличие от ГКС имеют ряд преимуществ. В частности, они не влияют на уровень ВГД и предпочтительны у больных с высоким риском подъема ВГД, эффективны при воспалении, вызванном *Herpes simplex*, а также предпочтительнее в применении у пациентов, для которых характерно замедление репаративных процессов [1].

НПВП могут потенцировать эффект гипотензивных средств, применяемых при лечении глаукомы, — аналогов ПГ или бета-блокаторов, в чем также состоит их безусловное преимущество перед стероидными противовоспалительными средствами, одним из основных побочных эффектов которых является офтальмогипертензия [6, 13].

Разнообразие топических НПВП, используемых в офтальмологии, представлено следующими действующими веществами: диклофенак (0,1%), кеторолак (0,4-0,5%), бромфенак (0,09%), индометацин (0,1%) и непафенак (0,1%). Эти вещества, принадлежащие к разным химическим группам, имеют сходную фармакодинамику, заключающуюся в ингибировании ЦОГ, в том числе ЦОГ-2, задействованной в патогенезе воспаления. Однако отличия в химической структуре препаратов обуславливают особенности их фармакокинетики.

Диклофенак в своей стандартной форме фенилуксусной кислоты обладает сравнительно низкой растворимостью в воде, поэтому обычно используется в форме натриевой соли для повышения растворимости. При физиологическом pH глаза диклофенак имеет ограниченную способность к проникновению через роговицу, поэтому для улучшения его доставки к месту воздействия препарат необходимо буферизовать до более низкого pH (6,0). Однако снижение pH раствора может привести к выпадению осадка, что требует использования стабилизаторов.

Кеторолак доступен в форме трометаминной соли, которая обладает лучшей растворимостью в воде по сравнению с исходной молекулой. Однако данное соединение кеторолака вызывает сильное раздражение поверхности глаза, поэтому рекомендуется использование более низких концентраций (0,4%) для уменьшения данного побочного эффекта. Снижение pH раствора улучшает проникновение через роговицу, поэтому препарат готовится в фосфатном буфере,

который снижает pH до 4,5. Поскольку кеторолак является крайне нестабильной молекулой, которая демонстрирует улучшенную стабильность при более высоком pH (6,5-8,5), существует достаточно тонкий баланс между эффективностью и проникновением препарата. Использование бензалкония хлорида или аналогичных консервантов (за исключением тимеросала) также повышает проникновение через роговицу, но может сопровождаться усилением раздражения поверхности глаза.

Молекула бромфенака была модифицирована для повышения ее липофильности с целью улучшения проникновения через роговицу, увеличения продолжительности действия и усиления ингибирования ЦОГ-2. Было установлено, что бромфенак обладает хорошей офтальмологической проникающей способностью при незначительных системных реакциях после местного применения.

Непафенак, в свою очередь, является пролекарством, которое быстрее любых аналогов поступает во влагу передней камеры глаза. В сравнении с диклофенаком скорость проникновения непафенака через роговицу в 6 раз выше *in vitro*. Исследователи сделали вывод, что характеристики проницаемости роговицы у непафенака превосходят характеристики кеторолака трометамин, диклофенака натрия и бромфенака натрия [14]. После проникновения в водянистую влагу молекула дезаминируется внутриглазными гидролазами до амфенака, мощного ингибитора ЦОГ-1 и ЦОГ-2. $C_{\max}$ непафенака в среднем в водянистой влаге достигается через 1 час. При этом системные эффекты препарата выражены незначительно: при трехкратном ежедневном закапывании в оба глаза в плазме крови выявлены низкие измеряемые концентрации непафенака и амфенака через 2 и 3 часа соответственно. $C_{\max}$ непафенака в плазме крови после местного применения составляет $0,310 \pm 0,104$ нг [5].

Исследование D. A. Gamache (2000) предполагало оценку противовоспалительного эффекта непафенака (0,1%) по сравнению с диклофенаком (0,1%). В эксперименте автор показал значительное снижение продукции ПГ (до 95%) при инстилляции непафенака (0,1%) [15].

Эксперимент M. A. Karin с соавт., заверченный в 2003 г., также продемонстрировал более выраженный эффект непафенака (0,1%) по сравнению

с диклофенаком (0,1%), дексаметазоном (0,1%) и кеторолаком (0,5%) [16]. Местное применение непafenака (0,5%) при митоген-индуцированном повреждении сетчатки у кроликов приводило к уменьшению отека сетчатки (на 65%) и ингибированию разрушения гематоретинального барьера (62%). В последующем исследовании непafenак (0,5%) в значительной мере (46%) ингибировал разрушение гематоретинального барьера, что сопровождалось почти полным подавлением синтеза ПГ E2 (96%). Ни диклофенак, ни кеторолак не подавляли накопление данных маркеров воспаления в стекловидном теле при параллельном тестировании.

S. S. Lane с соавт. в 2007 г. провел оценку противовоспалительной эффективности непafenака (0,5%) среди пациентов после хирургии катаракты при осмотре на 1-й, 3-й, 7-й и 14-й дни после операции. Практически все (90% случаев) имели клиническое выздоровление уже на 14-е сутки в отличие от групп плацебо (около 30%) [17].

В феврале 2025 г. на фармацевтическом рынке РФ стал доступен Апфекто – генерический препарат, произведенный в соответствии с международными стандартами качества, что расширит возможности более широкого применения непafenака в практике офтальмологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В литературе накопилась значительная доказательная база в виде результатов рандомизированных проспективных исследований с контрольной группой и экспериментальных работ, свидетельствующих о положительных противовоспалительных свойствах нестероидных противовоспалительных средств, применяемых в периоперационном периоде хирургии катаракты. Представленные исследования демонстрируют, что непafenак проявляет выразительные фармакодинамические свойства по проникновению в переднюю камеру глаза, а также оказывает противовоспалительный эффект в заднем сегменте глаза на фоне местного применения, что обуславливает его широкий терапевтический потенциал. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. *Malyugin B. E., Shpak A. A., Morozova T. A.* Pharmacologic support of modern cataract surgery. 27 p. (In Russ.)
2. *Stein J. D.* Serious adverse events after cataract surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2012; 23 (3): 219-225.
3. *Gaskin G. L., et al.* Predictive Modeling of Risk Factors and Complications of Cataract Surgery. *Eur. J. Ophthalmol.* 2016; 26 (4): 328-337.
4. *Nowak J. Z.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in ophthalmology: pharmacological and clinical characteristics. *Mil. Pharm. Med.* 2012; 4: 33-50.
5. *Hoffman R. S., et al.* Cataract surgery and non-steroidal antiinflammatory drugs. *J. Cataract Refract. Surg.* 2016; 42 (9): 1368-1379.
6. *Kim S. J., Flach A. J., Jampol L. M.* Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.* 2010; 55 (2): 108-133.
7. *Hirneß C., et al.* Comparison of prednisolone 1%, rimexolone 1% and ketorolac tromethamine 0.5% after cataract extraction. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005; 243 (8): 768-773.
8. *Srinivasan R., Madhavaranga.* Topical ketorolac tromethamine 0.5% versus diclofenac sodium 0.1% to inhibit miosis during cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2002; 28 (3): 517-520.
9. *Малюгин Б. Э., Анисимова Н. С., Соболев Н. П.* Особенности диафрагмальной функции радужки при фемтосекундном лазерном сопровождении факоэмульсификации на фоне применения различных нестероидных противовоспалительных средств. *Офтальмохирургия.* 2018; 1: 6-12. *Malyugin B. E., Anisimova N. S., Sobolev N. P.* Features of diaphragmatic iris function at femtosecond laser support of phacoemulsification against the background of application of various non-steroidal anti-inflammatory agents. *Oftalmokhirurgiya.* 2018; 1: 6-12. (In Russ.)
10. *Kim S. J., et al.* Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cataract Surgery. *Ophthalmology.* 2015; 122 (11): 2159-2168.
11. *Иошин И. Э., Толчинская А. И., Оздербаева А. А.* Особенности применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в профилактике отека сетчатки макулярной области после факоэмульсификации возрастной катаракты. *Российский офтальмологический журнал.* 2016; 9 (2): 77-82. *Ioshin I. E., Tolchinskaya A. I., Ozderbaeva A. A.* Features of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the prevention of macular retinal edema after phacoemulsification of age-related cataract. *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal.* 2016; 9 (2): 77-82. (In Russ.)

12. *Almeida D. R. P., et al.* Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012; 38 (9): 1537-1543.
13. *Costagliola C., et al.* The influence of diclofenac ophthalmic solution on the intraocular pressure-lowering effect of topical 0.5% timolol and 0.005% latanoprost in primary open-angle glaucoma patients. *Exp. Eye Res.* 2005; 81 (5): 610-615.
14. *Lindstrom R., Kim T.* Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation: an examination of data and expert opinion on the clinical utility of nepafenac. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (2): 397-404.
15. *Gamache D. A., Graff G., Brady M. T.* 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.
16. *Kapin M. A., et al.* Inflammation-Mediated Retinal Edema in the Rabbit Is Inhibited by Topical Nepafenac. *Inflammation.* 2003; 27: 281-291.
17. *Lane S. S., et al.* Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007; 1 (33): 53-58.

Сведения об авторах:

Левашов Илья Андреевич, к.м.н., врач-офтальмолог хирургического отделения, Многопрофильный медицинский центр Центрального банка Российской Федерации; Россия, 117593, Москва, Севастопольский проспект, 66; levashov.ilia@osp.ru
Городецкий Дмитрий Борисович, студент Института клинической медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; dbgdac@mail.ru

Information about the authors:

Ilia A. Levashov, Cand. of Sci. (Med.), ophthalmologist of the Surgical Department, Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank Of the Russian Federation; 66 Sevastopolsky Prospekt, Moscow, 117593, Russia; levashov.ilia@osp.ru
Dmitriy B. Gorodetskiy, student of the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; dbgdac@mail.ru

Поступила/Received 10.02.2025

Поступила после рецензирования/Revised 13.03.2025

Принята в печать/Accepted 14.03.2025