

Кафедра офтальмологии
ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России

Использование НПВС-терапии для повышения эффективности оперативного лечения в офтальмологии



ФМБА России
Федеральное медико-биологическое агентство

ophthalmo@mail.r
u

Задача НПВС-терапии

- Профилактика и лечение Кистозного макулярного отека (КМО), возникшего после хирургии катаракты^{1,2}
- Лечение воспаления после операции³
- Предотвращение миоза в ходе операции по удалению катаракты³
- Уменьшение болевого синдрома и дискомфорта в глазу, возникшего после оперативного вмешательства или повреждения⁴⁻⁷

Механизм действия НПВС

- НПВС ингибируют циклооксигеназный (ЦОГ) путь, препятствуя образованию простагландинов¹
- Синтез простагландинов является основным фактором развития КМО и воспалительного процесса после хирургического вмешательства
- Сочетанное применение кортикостероидов и НПВС показало синергическое взаимодействие, которое обеспечивало более быстрое разрешение симптомов КМО^{2,3}

Механизм действия НПВС



Обзор используемых в практике традиционных НПВС*

- Диклофенак 0.1% и Кеторолак 0.5% показали равную эффективность в:
 - Лечение послеоперационного КМО¹
 - Лечение послеоперационного воспалительного процесса²
- Кеторолак 0.5% показан при воспалении, спровоцированном хирургией катаракты*
- Кеторолак 0.4% показан для облегчения болевого синдрома после рефракционных процедур*

Побочные эффекты, обычно возникающие в результате применения в лечении традиционных НПВС

- НПВС зачастую вызывают нежелательные явления в роговице¹:
 - Жжение и раздражение
 - Точечный поверхностный кератит
 - Медленное заживление ран
- Также имеются данные о тяжелых побочных явлениях, связанных с роговицей, вследствие применения традиционных НПВС^{2,3}
 - Истончение
 - Перфорация из-за расплавления

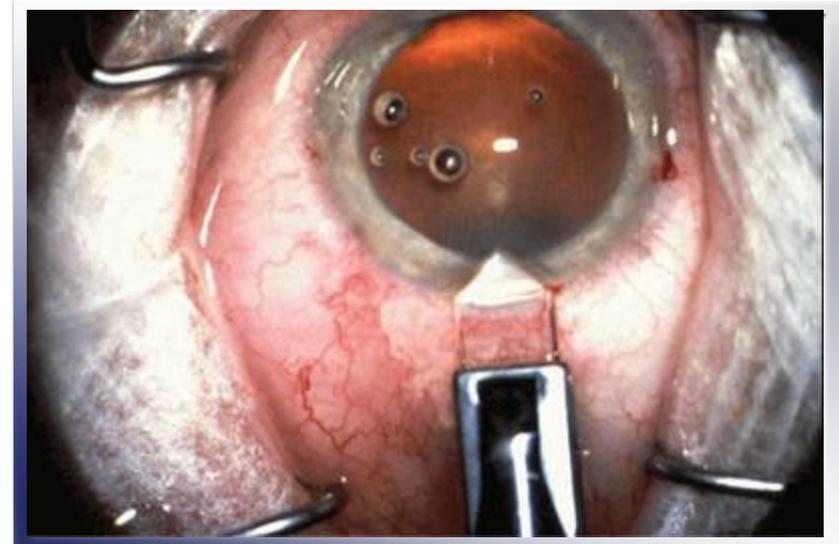
Преимущества НПВС-терапии

Лечение воспаления

- НПВС действуют в синергизме со стероидами для лечения воспалительного процесса, спровоцированного хирургией глаза^{1,2}
- НПВС главным образом действуют на ЦОГ1 и ЦОГ2³
 - Снижение образования простагландинов
- Стероиды регулируют экспрессию клеточных белков, что ведет к снижению метаболизма арахидоновой кислоты, и, как следствие, к снижению синтеза простагландинов⁴

Уменьшение миоза в ходе операции

- Миоз способен осложнить работу хирурга в ходе операции по удалению катаракты, затрудняя ход хирургической процедуры.¹
- Миоз способен вызвать выраженные осложнения и разрыв задней капсулы хрусталика.¹
- При применении до операции НПВС способны существенно помочь в уменьшении интраоперационного миоза²



Предупреждение КМО

- КМО является самой частой причиной снижения зрения после неосложненных операций по удалению катаракты
- Позднее возникновение (от 4 до 6 недель после операции) ¹
- По оценкам, возникает у 12% пациентов из группы низкого риска, перенесших хирургию катаракты случаев²
- Развитие КМО отчасти обуславливается опосредованным простагландинами нарушением гематоретинального барьера.³



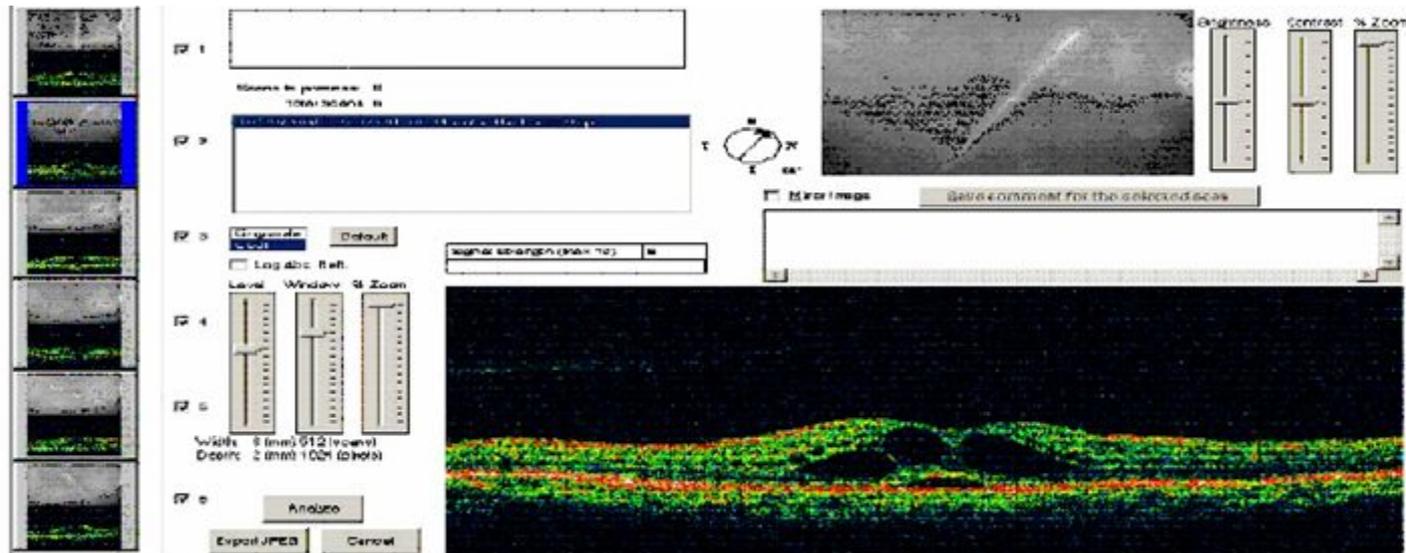
Изображение сетчатки с развитием

Определение КМО

- КМО, выявляемый при ангиографическом исследовании
 - Может не характеризоваться значимой потерей зрения, обнаруживаясь в виде отека макулы только при флюоресцентной ангиографии
- Клинически значимый КМО
 - Проявляется как повышенная проницаемость сосудов, связанная со сниженной остротой зрения, составляющей 20/40 или ниже
 - На сегодня вследствие повышения требований пациентов критерий стал еще строже (20/25 или ниже)

Оптическая когерентная томография (ОКТ)

- Способна измерить даже незначительное утолщение сетчатки после хирургического вмешательства
- Приобретает все большую популярность для диагностики КМО
 - Наряду с тестом на контрастную чувствительность



Факторы риска возникновения КМО

- Предшествующее воспаление глаза
- Проблемы с эпиретинальной или витреоретинальной мембраной
- Диабетическая ретинопатия
- Сосудистые болезни глаз или сердечнососудистые заболевания
- Наличие в анамнезе пигментного ретинита
- У пациентов, подверженных повышенному риску возникновения КМО, профилактическое лечение необходимо начать раньше и продолжать на протяжении более длительного периода времени¹

Гипотеза механизма возникновения КМО после хирургии катаракты

Послеоперационная
болезненная
чувствительность/воспаление
Возраст
Системная васкулопатия
Глаукома

Простагландины во
внутриглазной
жидкости и
стекловидном теле

Нарушение
Гематофтальмического
и гематоретинального
барьеров

Кистозный макулярный
отек

Роль офтальмологических НПВС в предотвращении КМО

- Местные формы НПВС эффективны для предотвращения послеоперационного КМО, выявляемого при ангиографическом исследовании¹
- НПВС-терапия также продемонстрировала благоприятный эффект на зрительную функцию¹
- Важно обеспечить терапевтические концентрации средства в задней камере глаза для максимизации эффекта НПВС-терапии на структуру-мишень, а именно - сетчатку²
- Изолированное применение стероидов не способно обеспечить эффективную профилактику или лечение КМО³

Сравнение эффективности местных форм НПВС и стероидов в сокращении частоты встречаемости КМО



Сравнение эффективности местных форм НПВС и стероидов в сокращении частоты встречаемости КМО

Результаты (оценка на 6-й неделе)¹

- Группа 1: 0% КМО
- Группа 2: 12% КМО
- НПВС, применяемые перед хирургическим вмешательством и после него, сокращают частоту развития КМО у пациентов

Как правильно применять НПВС

- Адекватное применение НПВС максимизирует эффективность и минимизирует осложнения
- Адекватное применение подразумевает:
 - Применять в течение 4-х недель после операции по удалению катаракты для профилактики КМО
 - Ограничить применение у пациентов с поврежденной роговицей... это справедливо и для пациентов, перенесших ФРК
 - При ФРК НПВС следует применять 3-4 раза в день в течение периода, пока пациент испытывает боль (2-3 дня), а затем прекратить применение

Схема лечения с использованием НПВС пациентов, перенесших хирургию катаракты¹

**Рекомендуемый режим
дозирования
НПВС**

Группа риска:

До операции: 1 неделя
После операции: от 4-х недель до
нескольких
месяцев

Риски отсутствуют:

До операции : 1-2 дня
После операции : 4 недели

- КМО является самой частой причиной ухудшения зрения после неосложненных операций по удалению катаракты
- Обычно развивается через 4 – 6 недель после операции
- Исследования показывают, что КМО развивается у пациентов в 12%

случаев

1. O'Brien TP. Emerging guidelines for use of NSAID therapy to optimized cataract surgery patient care. *Curr Med Res & Opin.* 2005;21:1131-1137.

Схема лечения с использованием НПВС пациентов, перенесших рефракционную хирургию ^{1,2,3}

Рекомендуемый режим дозирования НПВС

ЛАСИК

Высушите стромальное ложе в течение 1 минуты.

Удалите векорасширитель. Используйте после операции

Поверхностная абляция

Вводить после ношения бандажной контактной линзы

Использовать после операции в течение 2-3 дней

- НПВС при рефракционных хирургиях используются в первую очередь для обеспечения анальгезирующего эффекта
- Немедленное использование после операции
- **НЕ ДОЛЖНЫ** применяться в течение всего процесса заживления эпителиальных ран

Свойства идеального НПВС

- Способность проникать во внутриглазные ткани-мишени в терапевтических дозах:
 - Во внутриглазной жидкости: сокращение количества клеток/включений
 - В заднем отрезке глаза: профилактика КМО
- Превосходное противовоспалительное действие
- Превосходные анальгезирующие (болеутопяющие) свойства

**Терапия с использованием
нестероидных
противовоспалительных
средств нового поколения**

Офтальмологическая суспензия непафенака

0.1%

(НЕВАНАК®)

Показания:

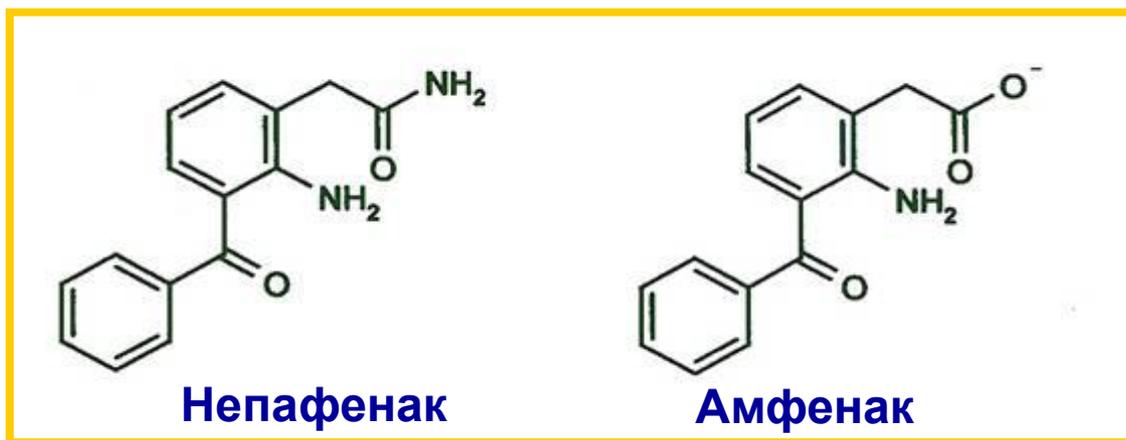
- Лечение боли и воспаления после хирургии катаракты
- Режим дозирования:
 - Одна капля 3 раза в день за день до операции, в день хирургического вмешательства и в течение 14 дней после него

Состав:

- Первое и единственное нестероидное пролекарство для применения в офтальмологии
- Консервант: 0.005% Бензалкония хлорид
- pH: 7.4 (физиологическое значение)



Пролекарственная структура: метаболическая трансформация



- Непафенак преобразуется в мощный ингибитор фермента циклооксигеназы *амфенак* гидролазами глазной ткани

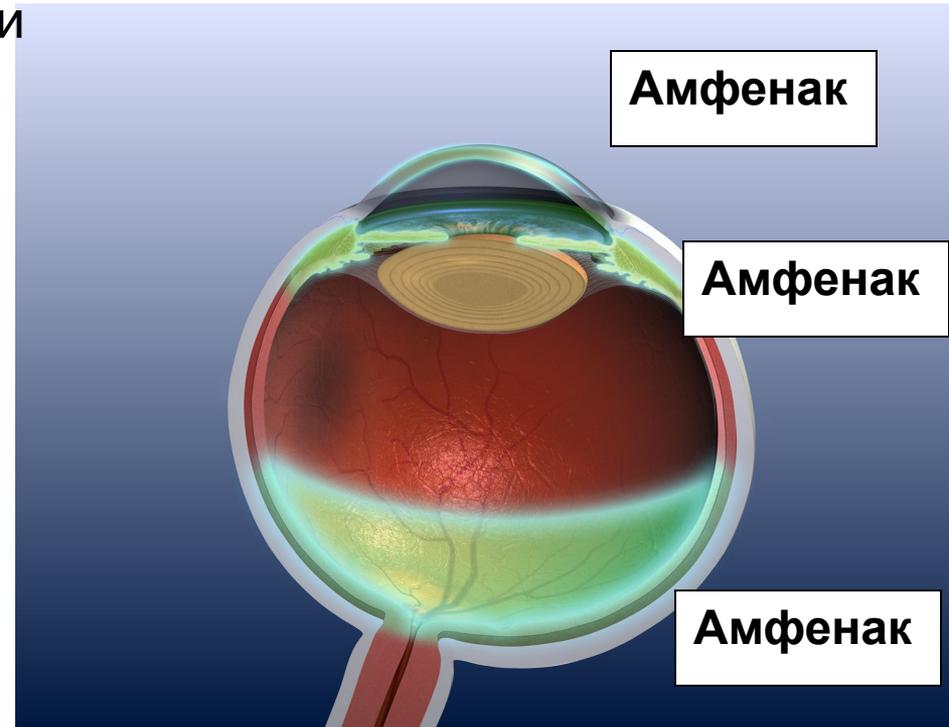
Новая пролекарственная структура

Оптимизирует действие

- При введении в глаз непафенак метаболизируется внутриглазными тканями¹

Эффективность, направленная на структуры-мишени

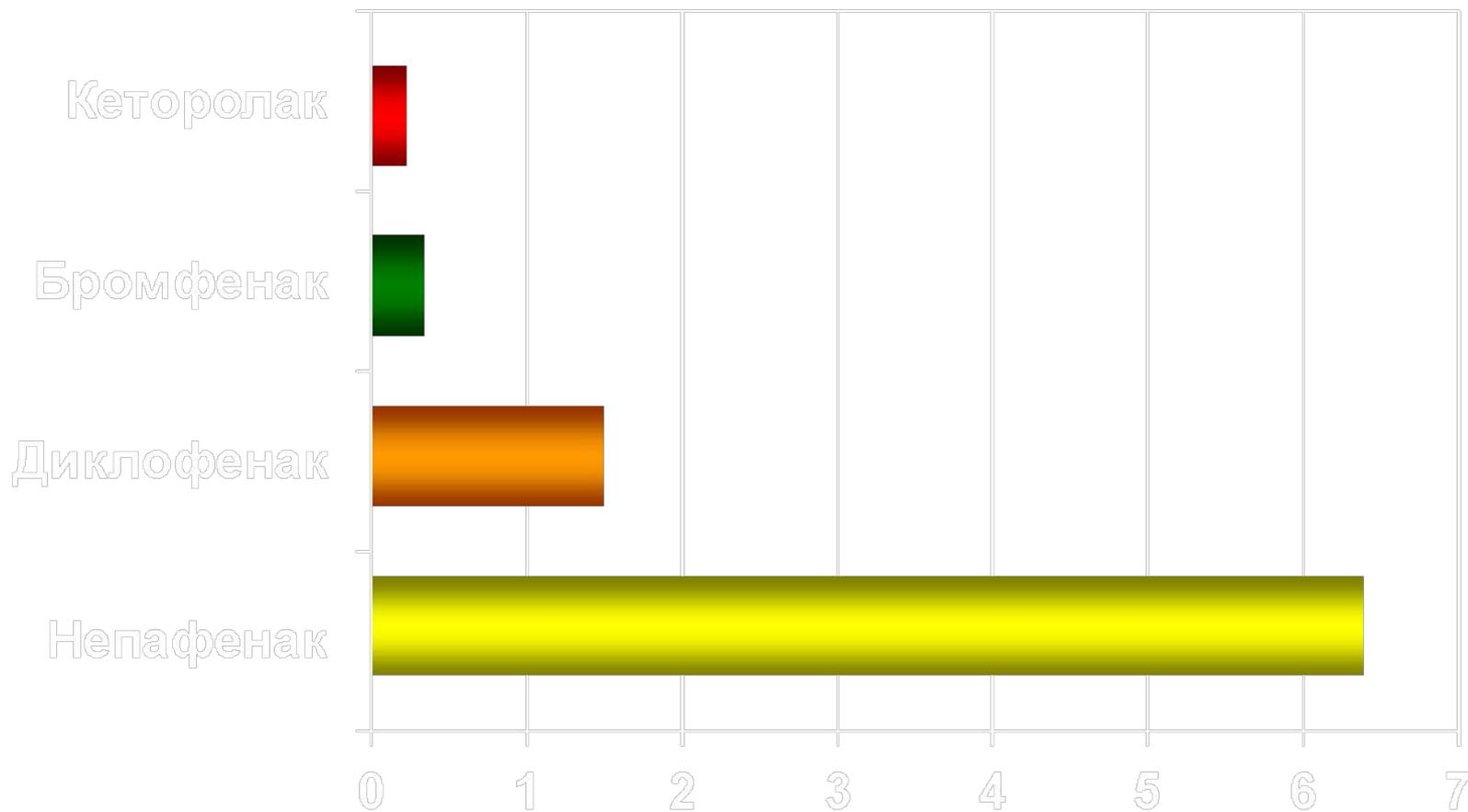
- Непафенак преобразуется в амфенак для обеспечения максимальной эффективности²
- Сетчатка/хориоидея » радужка и цилиарное тело > роговица²



Пролекарственная формула нового поколения

- Минимизирует возникновение токсичности
 - Осложнения поверхностных структур глаза, связанные с применением в лечении традиционных НПВС, могут быть сведены к минимуму
 - Препарат быстро распределяется по переднему и заднему отрезку глаза¹
 - Безопасность роговицы, передней и задней камер глаза была доказана *in vivo* при проведении биомикроскопии при помощи щелевой лампы в двух долгосрочных доклинических исследованиях^{2,3}
 - 3-месячное и 6-месячное исследования
 - Минимальная системная абсорбция⁴
 - В 1,700 раз меньше разовой пероральной дозы

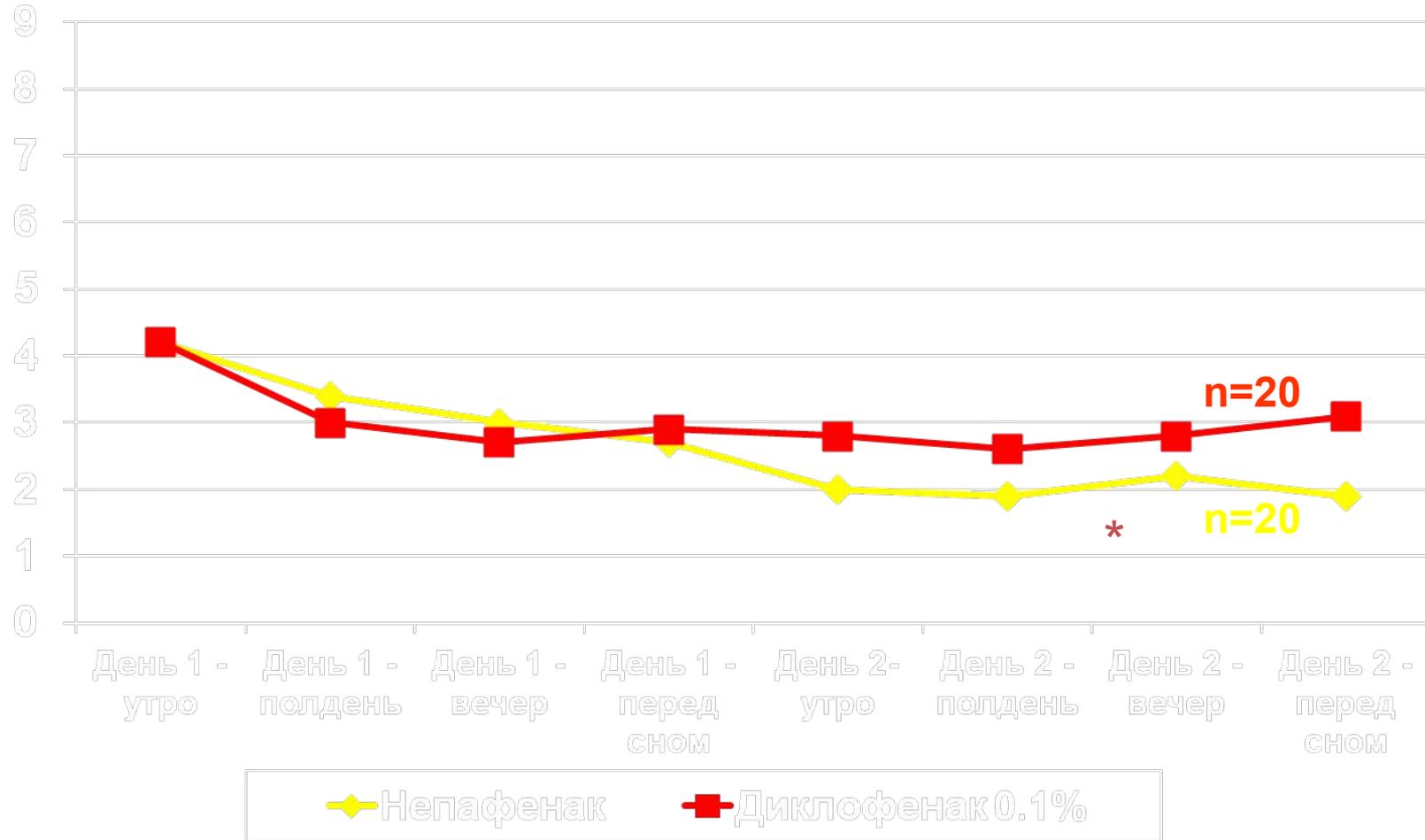
Степень проникновения в роговицу различных НПВС



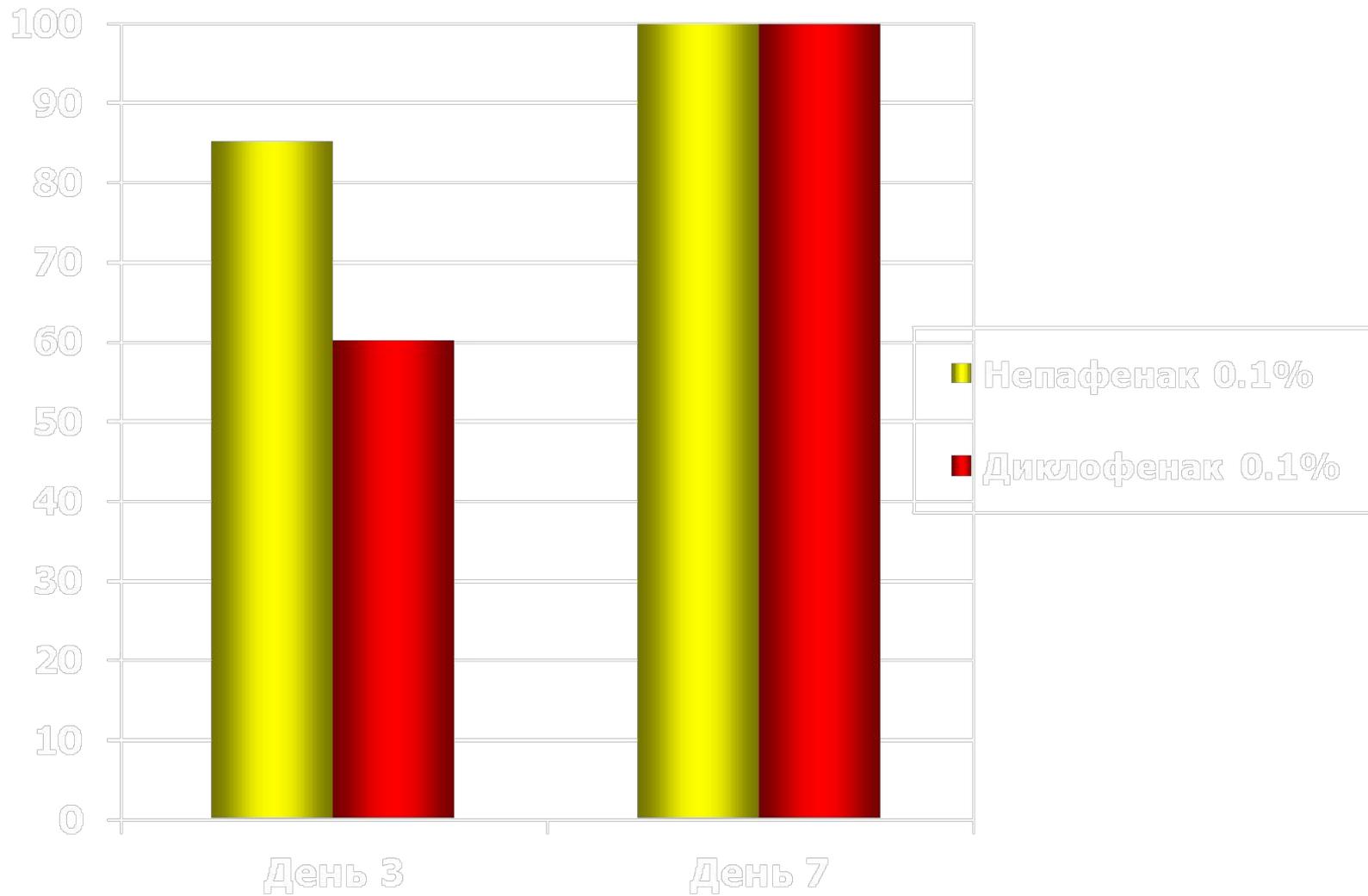
Оценка анальгезирующего действия после ФРК

- Цель
 - Оценки безопасности/эффективности офтальмологической суспензии непафенака 0.1% против диклофенака 0.1%
 - Уменьшение выраженности болевого синдрома, вызванного ФРК
- Методы
 - Многоцентровое рандомизированное исследование в параллельных группах, проведенное двойным слепым методом с участием 60 пациентов
 - Режим дозирования:

Результаты: Балльная система измерения боли после ФРК



Результаты по заживлению эпителия после ФРК



Оценка анальгезирующего действия после ФРК

- Выводы

- Непафенак 0.1% обеспечивал равное или более высокое анальгезирующее действие в любое время суток в сравнении с Диклофенаком 0.1% у пациентов, перенесших ФРК
- В ходе исследований непафенак 0.1% не обнаружил способности замедлять процесс заживления повреждений
- Непафенак 0.1% был безопасен и хорошо переносился пациентами, перенесшими ФРК

Эффективность в передней камере глаза

Профилактика и лечение
воспалительного процесса
после операции

Оценка противовоспалительной эффективности непафенака 0.1%

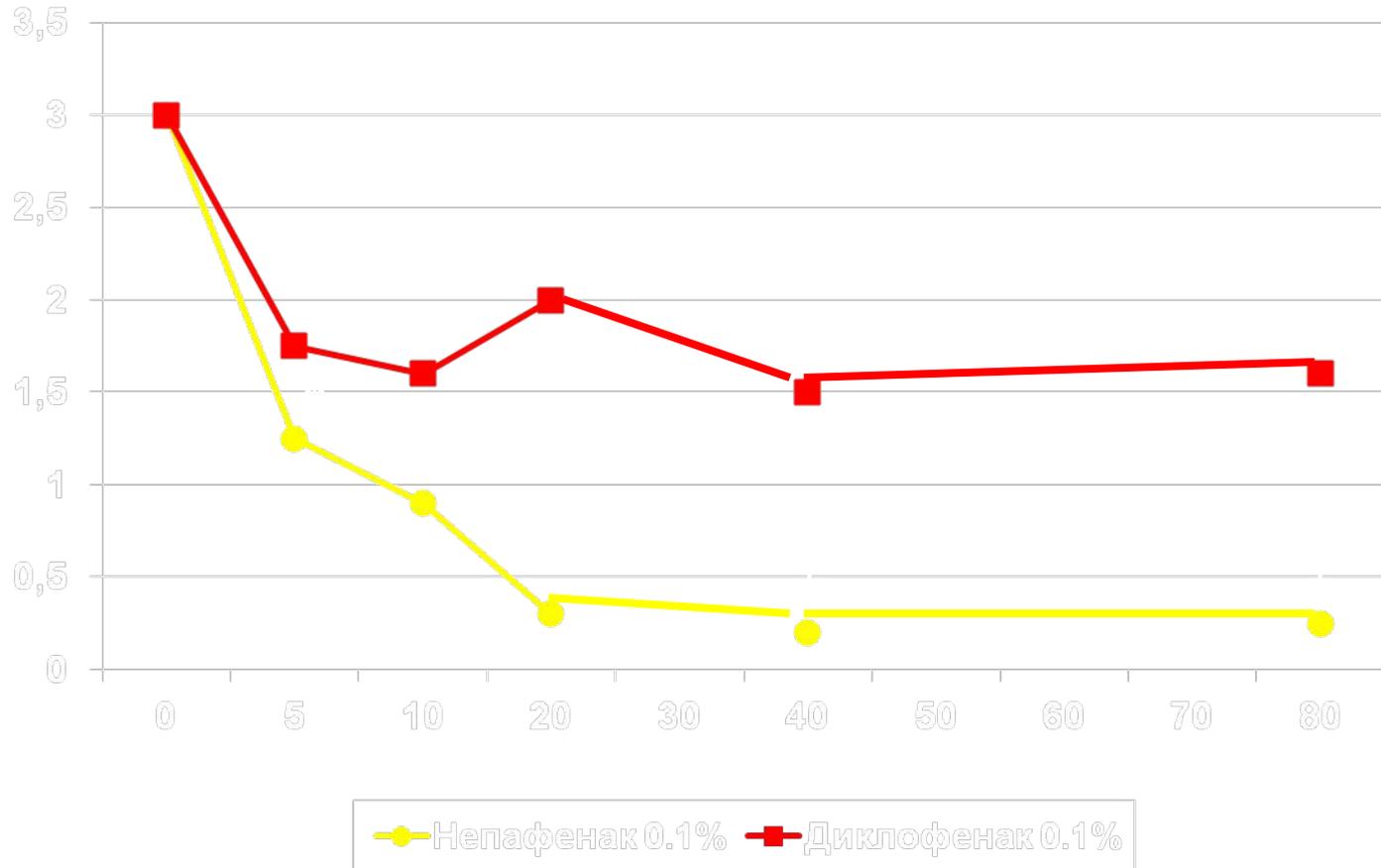
- Цель

- Оценить противовоспалительную эффективность непафенака 0.1% в сравнении с диклофенаком 0.1%

- Методы

- Установлено подавление синтеза простагландинов *ex vivo*
 - В радужке и цилиарном теле новозеландских кроликов-альбиносов после разовой местной дозы.
- Оценена противовоспалительная эффективность *in vivo*
 - При парацентезе, проведенном на кроликах.

Результаты: Продукция простагландинов в радужке и цилиарном теле[†]



Противовоспалительная эффективность непафенака 0.1% - результаты/выводы

- Результаты свидетельствуют о превосходной фармакодинамике и большей длительности действия непафенака 0.1%
 - Ковалентно связанная молекула непафенака повышает коэффициенты проницаемости роговицы и распределения средства в глазных тканях
- В целом непафенак 0.1% обнаруживает превосходные противовоспалительные свойства по сравнению с традиционными ЦПВС

Оценка противовоспалительной эффективности среди пациентов, проходящих хирургию катаракты

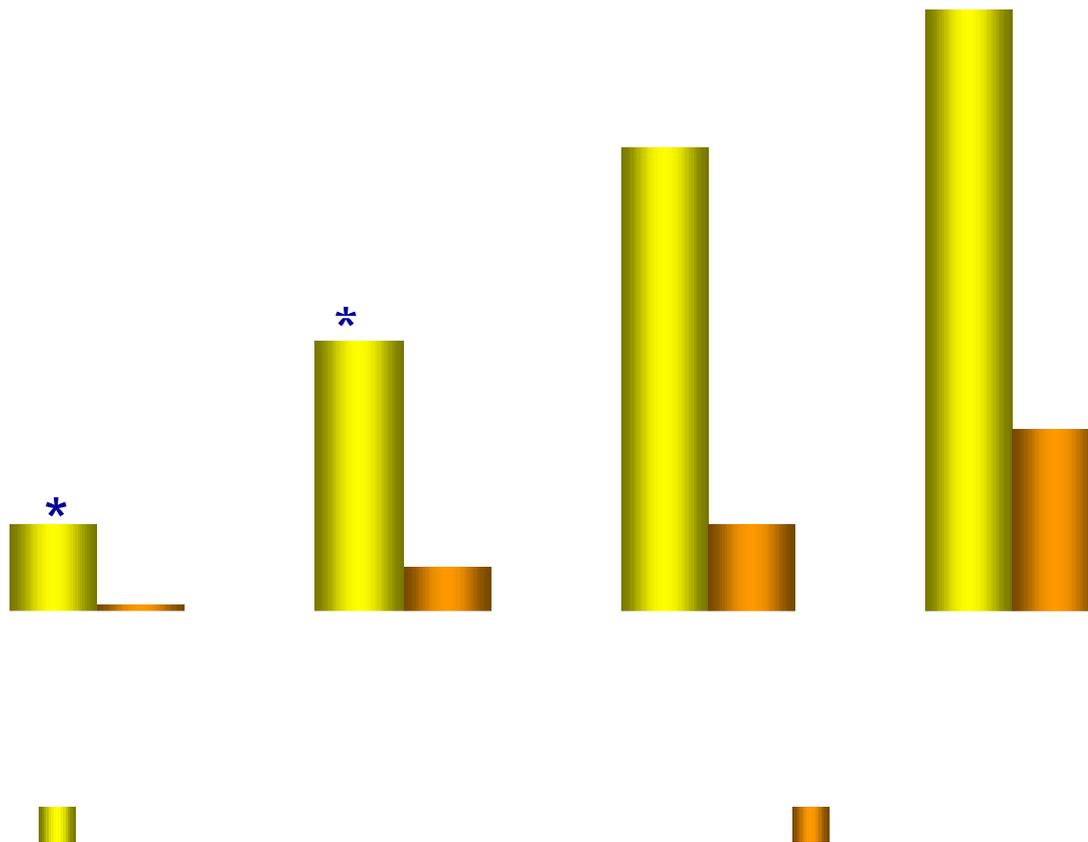
- Цель

- Оценка эффективности офтальмологической суспензии НЕВАНАК® в снижении выраженности болевого синдрома и уменьшении воспаления после хирургии катаракты

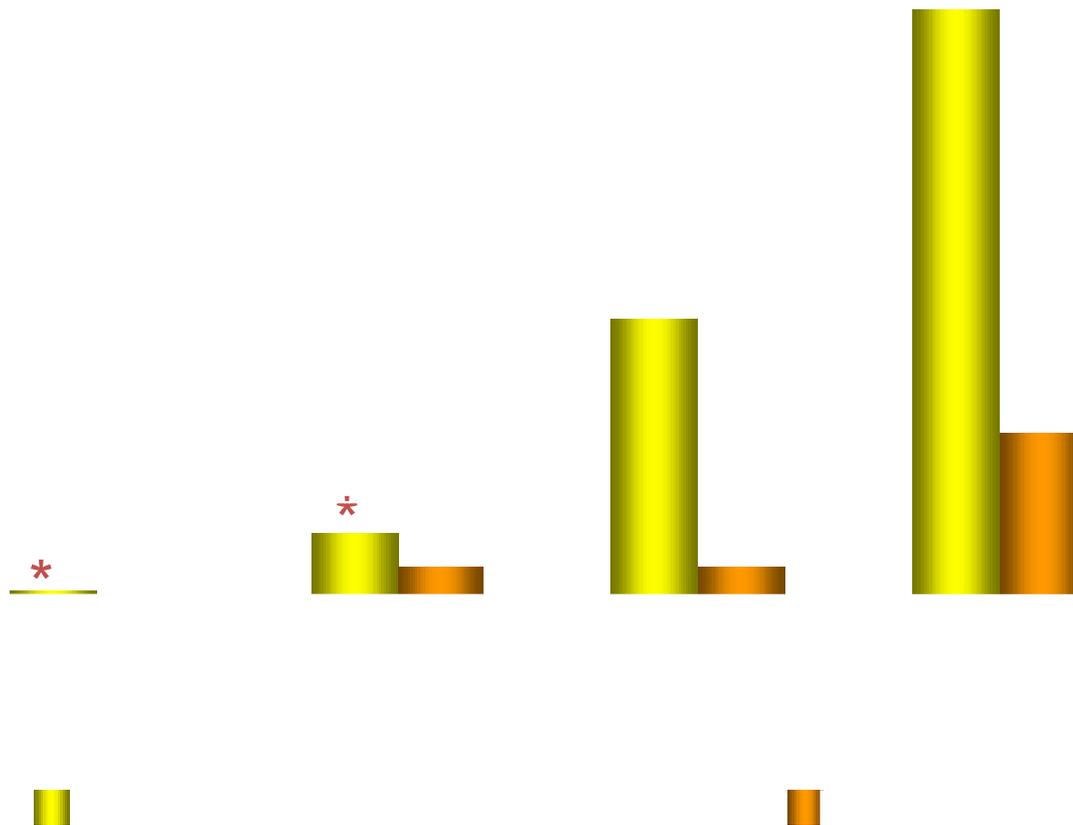
- Методы

- Многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, проведенное двойным слепым методом (n=476)
- Режим дозирования:
 - 3 раза в день за день до операции, в день хирургического вмешательства и в течение 14 дней после него
 - Дополнительные местные или общие противовоспалительные средства исключены из протокола клинического исследования

Процент клинического выздоровления при каждом осмотре



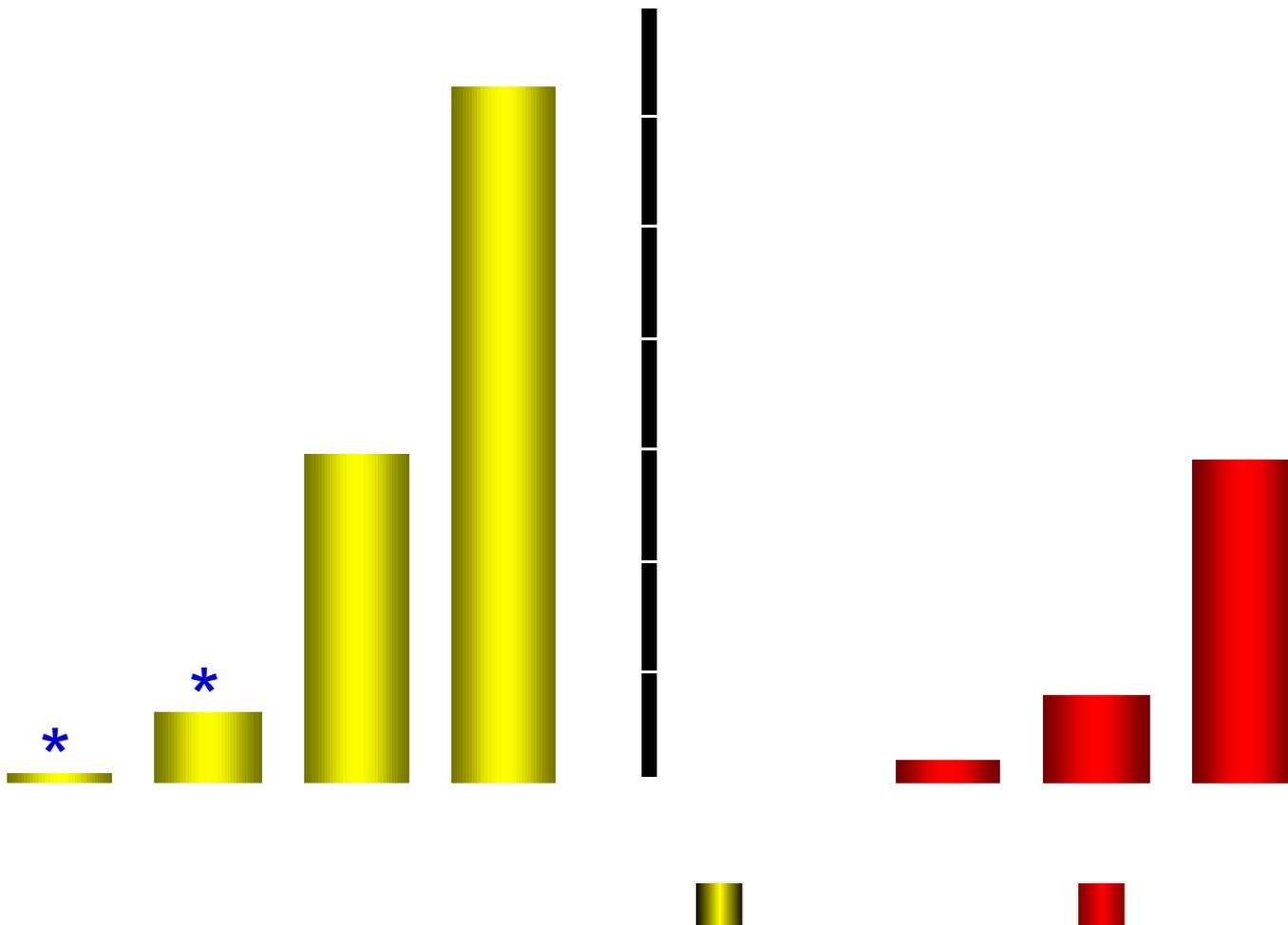
Процент выздоровления при каждом осмотре - (*0 клеток/включений*)



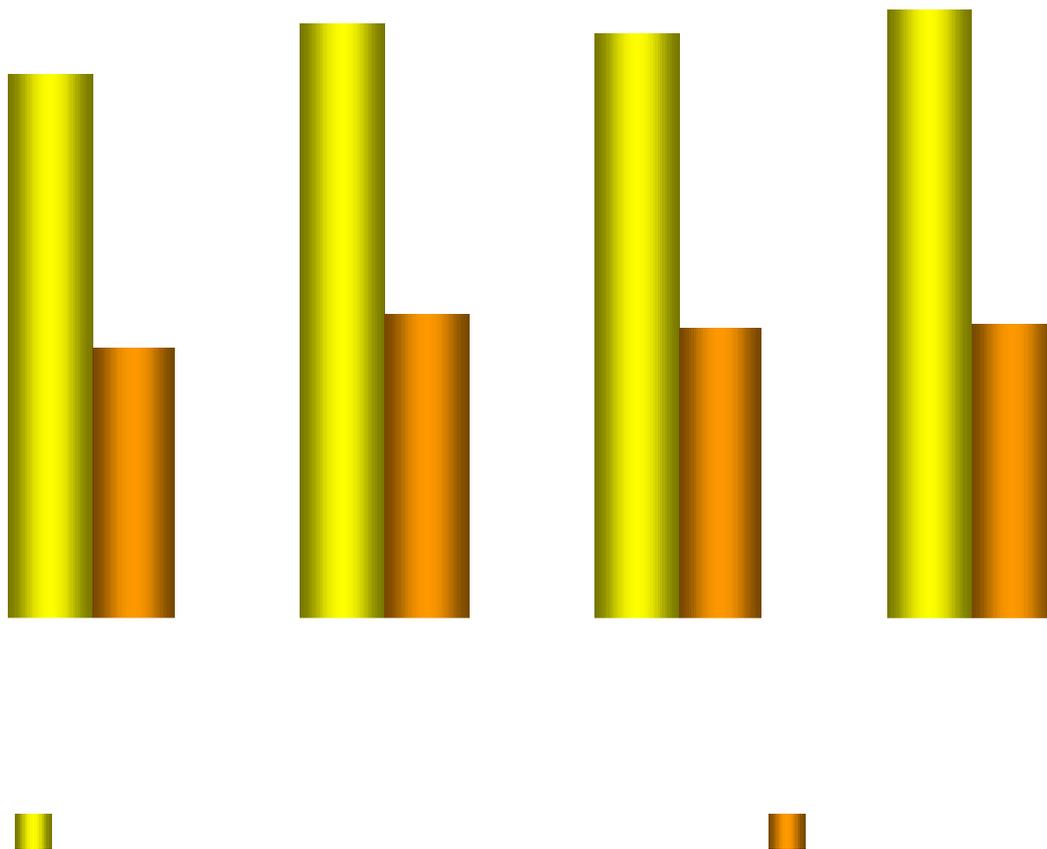
Суспензия НЕВАНАК® и ACULAR†

Два независимых исследования

Процент выздоровления при каждом осмотре (0 клеток/включений)



Процент пациентов без жалоб на боль



Воспаление и болевой синдром после хирургии катаракты. Выводы

- Суспензия НЕВАНАК® является эффективной в лечении воспаления переднего отрезка глаза, спровоцированного хирургией катаракты¹⁻²
- Суспензия НЕВАНАК® является эффективной в лечении *глазной боли*, спровоцированной хирургией катаракты¹⁻²
- Предварительное лечение Суспензией НЕВАНАК® приводило к значительной эффективности как в раннем, так и позднем послеоперационном периодах¹⁻²
- Суспензия НЕВАНАК® продемонстрировала значительную противовоспалительную эффективность при режимах дозирования 4, 2 или 3 раза в день²

Эффективность в заднем отрезке глаза

Профилактика Кистозного
макулярного отека

Непафенак – воздействие на ферменты

- Мощное ингибирующее действие
 - Направленно воздействует на циклооксигеназу внутриглазной ткани
 - Воздействует на все гематофтальмические барьеры
- Метаболический путь, схожий с метаболизмом арахидоновой кислоты
 - Одинаково ингибирует все простагландины радужки и цилиарного тела
 - Подавляет синтез простагландина E_2 (PGE_2) в сетчатке

Оценка эффективности НПВС в профилактике отека

сетчатки

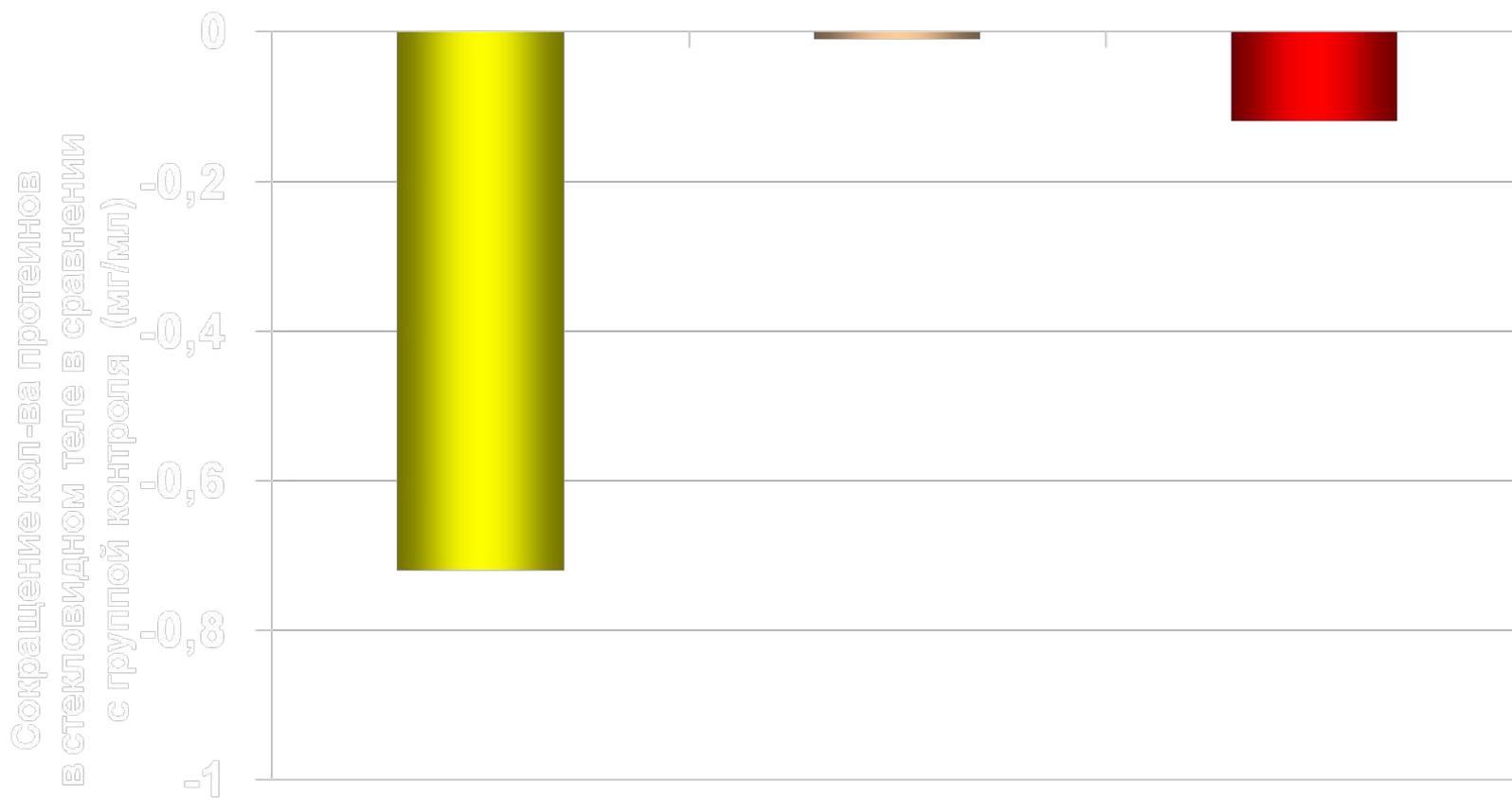
- **Цель**

- Оценить способность местных форм непафенака, кеторолака и диклофенака предотвращать развитие индуцированного отека сетчатки.

- **Методы**

- Индуцированное у кроликов при помощи инъекции воспаление сетчатки
- Непафенак 0.1%, Диклофенак 0.1% или Кеторолак 0.5%
 - В режиме дозирования 5 капель/день за день до инъекции и в течение 3-х дней после нее.

Сокращение количества протеинов в стекловидном теле в сравнении с группой контроля†



Уменьшение количества PGE_2 в стекловидном теле при профилактическом лечении НПВС



Оценка эффективности НПВС в профилактике отека сетчатки

- Результаты
 - Непафенак 0.1% в значительной степени ингибировал синтез PGE_2 , в сочетании со значительным подавлением нарушения гематоретинального барьера
 - Ни Диклофенак 0.1%, ни Кеторолак 0.5% не препятствовали накоплению данных маркёров воспаления

Оценка эффективности НПВС в профилактике отека сетчатки

- **Выводы**

- Непафенак 0.1% после местного применения обнаруживает превосходные фармакодинамические свойства в заднем отрезке глаза
 - Уникальный потенциал для лечения целого ряда состояний, связанных с отеком сетчатки
- Диклофенак 0.1% и Кеторолак 0.5% оказались неэффективны в решении задачи по уменьшению воспалительного процесса в заднем отрезке глаза.

Результаты по безопасности

Результаты по безопасности

- Безопасность и хорошая переносимость глазными тканями суспензии НЕВАНАК® была доказана клиническими исследованиями. Препарат не замедлял заживление повреждений в сравнении с плацебо в испытаниях на животных^{1,2,3}
- Безопасность непафенака для глаз была подтверждена доклиническими исследованиями^{1,2,3}:
 - В концентрациях, достигающих 1.5% (в 15 раз выше концентрации, в которой препарат представлен на рынке)
 - В режиме дозирования до 2 капель 4 раза в день
 - При курсе лечения до 6 месяцев
- На сегодняшний день проведено 11 клинических исследований
 - n = 891 – общее количество пациентов, получавших в качестве лечения непафенак
- Низкая частота возникновения побочных явлений
 - Примерно равна частоте, отмеченной при использовании плацебо
 - Не было отмечено чувств жжения или зуда на III Этапе исследований^{4,5}

Кафедра офтальмологии
ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России

**Спасибо за
внимание!**



ФМБА России
Федеральное медико-биологическое агентство

ophthalmo@mail.ru