

## НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ГЛАЗА: К АНАЛИЗУ ЭФФЕКТИВНОГО И МЕНЕЕ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ.

*Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, г.Баку*

Любая травма глаза сопровождается синтезом простагландинов, что в свою очередь приводит к воспалительному процессу (ВП). По этой причине применение ингибиторов синтеза простагландинов для купирования ВП при механической травме глаза имеет логическое объяснение. Типичная причина синтеза простагландинов, выявленная в эксперименте это травма глаза, особенно радужки. Отсюда и вероятность повышенного синтеза простагландинов при внутриглазной хирургии, что и приводит к послеоперационному воспалительному процессу. Актуальность проблемы воспаления в офтальмологической практике предопределяется высокой частотой воспалительных заболеваний и недостаточной удовлетворительностью результатами их лечения [3]. Известно, в офтальмологии НПВП нашли широкое и устойчивое применение, как в качестве монотерапии, так и в комплексе с другими медикаментами, как при лечении воспалительных заболеваний глаза, включая синдромные патологии, так и при обезболивании малотравматичных операций. Воздействуя на все этапы воспалительного процесса, НПВП обеспечивают клинически значимый результат при лечении воспалительных осложнений хирургии глаза, к примеру, хирургии катаракты, глаукомы, рефракционной хирургии, травм глаза и т.д. [1,5,6,7,12,14,17,19]. Однако, при выполнении селективной лазерной трабекулопластики, желая сохранить некоторой уровень воспаления, предпочтение отдается НПВП, а не стероидам [18].

Капельные формы НПВП дополнительно назначаемые к антибактериальной терапии способствуют уменьшению отека и болевого синдрома при воспалении, эффективны при поверхностных инфильтратах, кератитах на фоне склерита, дополняя интенсивную антибактериальную терапию, эффективны при лечении бактериальных кератитов и язв роговицы [3]. Однако, их следует с осторожностью применять при выраженном изъязвлении роговицы [15].

Развивающийся после транссклеральной диод-лазерной циклокоагуляции иридоциклит (первые три недели) был эффективно купирован назначением инстилляционной формы НПВП. Имеющийся при этом болевой синдром, по мнению авторов был обусловлен, прежде всего дистрофическими изменениями роговицы, которые клинически проявляются в виде резкого отека, наличия «булл» эпителия, которые вскрываясь, образуют участки дезэпителизации. Применение препарата, содержащего 0.1% водный раствор (р-р) индометацина (Индоколлир, Baush-Lomb) хорошо зарекомендовало в качестве противовоспалительного средства, в том числе, не замедляя процесс регенерации эпителия роговицы [2]. Эффективность купирования воспалительного процесса в послеоперационном периоде хирургического лечения глаукомы была также прослежена при назначении 0.1% р-р диклофенака («Дикло-Ф»-Promed Exports, Индия) [9]. Вместе с тем настораживают данные о влиянии инстилляций 0.1% диклофенака на эпителизацию ран роговицы, обуславливая затяжное лечение, формирование помутнений, повышенный риск перфорации, предполагая токсичность некоторых НПВП на роговицу [12,13,15,20].

Перечень вариантов эффективной и менее эффективной терапии с применением НПВП можно продолжить. Полезные свойства НПВП многообразны, включая угнетение перекисного окисления липидов и т.д. В частности, местное применение таких НПВП как, диклофенак натрия и кеторолак уменьшает боль за счет снижения концентрации простагландина E. Однако, те же препараты усиливают и лейкоцитарную реакцию в роговице [21]. Поэтому, ряд сообщений о развитии осложнений после местного (в виде инстилляций) применения НПВП, противоречивость мнений, обуславливают необходимость клинических исследований по выявлению побочных действий НПВП на роговицу [11].

С позиций изложенного, суммируя собственные клинические наблюдения, анализ публикаций, с целью предопределения адекватного выбора и способа применения НПВП при травматических повреждениях глаза, представлено настоящее сообщение.

Материал и методы.

Основу исследования составили 55 клинических наблюдений, где проводимое противовоспалительное лечение включало НПВП для местного применения в виде инстилляций. Известно, НПВП (активное вещество – индометацин, ибупрофен, диклофенак, аспирин, кетопрофен, набуметон, нимесулид, целекоксиб, напроксен, рофекоксиб и т.д.) выпускаемые различными фирмами, в различных странах имеют различные торговые названия. В числе препаратов для местного применения наиболее распространен 0.1% р-р диклофенака, выпускаемый с различными торговыми названиями (Наклоф- CibaVision; Вольтарен, Novartis; Klodifen, World Med; Rodiklof, Dikloftil и т.д.), р-р индометацина (Indom, Италия), 0,5% р-р пироксикама (Пирофтал, Италия) и рекомендуемые при лечении воспалительных осложнений, в том числе механической травмы глаза. Препараты отличает индивидуальная переносимость, включая жжение при инстилляциях.

Проведен анализ в 2 группах пациентов. В I группу включены 22 пациента в возрасте от 23 лет до 81 года. Пациенты были осмотрены в связи с жалобами на дискомфорт и где проводимое лечение (0.1% р-р диклофенака, лечение было назначено не нами) не улучшало состояния глаза, усугубляя самочувствие пациента.

Во II группу объединены 33 пациента старшей возрастной группы (52 года – 76 лет). Лечение было назначено нами в связи с воспалительным процессом (после закрытой травмы глаза - 16 пациентов, хирургического лечения открытой травмы глаза, катаракты -17 пациентов) и с учетом факторов риска потенциальных осложнений преследуя цель определить оптимальные для лечения возможности. Известно, у пациентов старшей возрастной группы препараты НПВП следует применять с осторожностью.

Всем пациентам было проведено необходимое офтальмологическое обследование, бактериологическое исследование, рентгенография, ультразвуковое исследование. Учитывая перенесенную глазом травму, были проведены тесты на уровень слезопродукции и качество слезной пленки, чувствительность роговицы. Контролем служили парные глаза.

#### **Результаты и обсуждение.**

Как показали наблюдения, НПВП позволяют купировать острый или хронический воспалительный процесс, развивающийся в качестве ответной реакции на механическую травму глаза только при адекватном назначении. Так, анализ в I группе пациентов показал, назначение НПВП в виде инстилляций может сопровождаться осложнениями, если не учитываются имеющиеся изменения структур глаза, в частности, роговицы, после перенесенной травмы.

Согласно литературным данным НПВП показаны при воспалительных заболеваниях роговицы сопровождающихся повреждением эпителия и стромы роговицы: при тяжелых стромальных кератитах, травматических эрозиях роговицы. В отличие от стероидных препаратов, НПВП, оказывая обезболивающее и противовоспалительное действие, не вызывают задержки рубцевания [8]. Признаки воспалительного процесса (отек век, перикорнеальная инъекция, ирригация радужки, цилиарная боль), вероятно, и служили основанием для назначения НПВП. Отличительной особенностью избранных случаев было отсутствие улучшений в состоянии глаза, несмотря на лечение, проводимое в сроки 6 дней и более. Сложно было ретроспективно судить об исходном клиническом состоянии обратившихся с жалобами пациентов. Однако, выявленные при осмотре изменения переднего отрезка глаза на наш взгляд послужили основанием для отмены проводимого лечения. Так, признаки расплавления роговицы у 2 пациентов, в том числе, субтотальное – у 1-го, лизис эпителия роговицы, инфильтраты с вовлечением стромы, изъязвления, проявления синдрома сухого глаза, кератопатия, и т.д. свидетельствовали о возможном усугублении состояния глаза. Изменения в схеме лечения, включая биопокровы амниотической оболочкой у 6 пациентов, сказались на результатах лечения в сроки 2 дня – 9 дней. Облегчение и субъективное улучшение отмечалось на 2-3 сутки, а начальные объективные признаки купирования процесса на 3-4 сутки после отмены.

Согласно совокупной оценке изменений переднего отрезка глаза были прослежены 3 степени тяжести процесса. Оценка тяжести каждого случая была проведена с учетом изменений роговицы и воспалительной реакции (отек век, характер инъекции, отделяемого, явление ирита, включая изменения камерной влаги, наличие синехий, реакция зрачка и т.д.). Критерии оценки тяжести процесса были основаны на результатах флюоресцентной пробы, биомикроскопии роговицы, а также реакции увеального тракта. Легкую степень изменений отличали: эрозии роговицы, участки мелкоточечной кератопатии, эпителиальные вакуоли, а также – сливные участки ксероза роговицы. Чаще регистрировали невыраженную инъекцию сосудов. Подобный характер изменений констатирован у 8 пациентов старшей возрастной группы. Случаи средней степени тяжести характеризовали дефекты эпителия роговицы, в том числе инфильтрат не превышающий в диаметре 3-4 мм, с изъязвлением в пределах 2-3мм и глубиной не более 1/4-1/3 стромы. Отек роговицы, выраженная инъекция сосудов, ирит, сопровождались преципитатами, как правило, немногочисленными (8 наблюдений, из них 5 пациентов молодого, среднего возраста, 3 пациента старшей возрастной группы). Тяжелую степень процесса составили 4 случая с дефектом эпителия в виде его лизиса, с выраженным отеком роговицы, изъязвлением 1/2 и более толщины стромы, инфильтрацией, складками десцеметовой оболочки, взвесью во влаге передней камеры гипопионом, экссудатом на радужке. В эту группу включены еще 2 случая с расплавлением роговицы, угрожающей перфорацией, в том числе на фоне монотерапии инстилляций 0,1% р-ра диклофенака (всего 6 наблюдений, из них 3 пациента старшей возрастной группы).

Согласно проведенному анализу, факторами способствующими возникновению, прогрессированию изменений роговицы, наиболее значимыми явились следующие: микротравма роговицы с захватом стромы, микробная инвазия, необоснованно частое закапывание, отсутствие антимикробного «зонтика», а у пациентов старшей возрастной группы - снижение чувствительности роговицы, синдром сухого глаза, дистрофические изменения и их сочетания.

Наши исследования во II группе показали, осложнений на местное применение НПВП у пациентов старшей возрастной группы можно избежать. Так, выбор нами лечения в виде инстилляций НПВП оказался возможным только у 33 пациентов старшей возрастной группы из осмотренных 72. Назначение НПВП в виде инстилляций носило комплексный характер (включая кератопротекторы, антибактериальные препараты и т.д.). Тактика лечения была индивидуальной в зависимости от особенностей каждого случая, согласно активности процесса, клинических проявлений, сопутствующих заболеваний. С учетом ниже изложенных требований, применение не сопровождалось какими-либо осложнениями.

Необходимым условием при назначении НПВП было исключение при биомикроскопическом исследовании травмы субэпителиальных слоев роговицы. Стабильность эпителия роговицы, прекорнеальной пленки, сохранение чувствительности роговицы являлись критериями клинической эффективности избранного лечения. Критерием оправданности избранного лечения служили начальные сроки купирования воспалительных осложнений, 2-е сутки – начало 3-го дня, включая болевой синдром, дискомфорт.

Основой для избранной тактики лечения послужили более ранние собственные исследования, данные литературы, показавшие, в исходе травматических повреждений переднего отрезка глаза у пациентов старшей возрастной группы чаще имеют место вторичный синдром сухого глаза, а также – потенциальный риск вторичного инфицирования [4]. Как правило, предсуществующий возрастной фон синдрома сухого глаза, высокая частота различных хирургических вмешательств, (включая экстракцию катаракты), влияние характерных для нашего региона неблагоприятных факторов внешней среды (жаркий климат летом, частая ветреная погода, кондиционированный воздух и т.д.), чаще всего могут сопровождаться развитием таких осложнений, как непредсказуемое и затяжное заживление, вторичное наслоение инфекции. Травма роговицы, хирургические вмешательства, хронические заболевания переднего отрезка глаза, включая блефароконъюнктивиты, как известно нередко сопровождаются нарушениями эпителизации и развитием эрозии роговицы у пациентов старшей возрастной группы. Механические причины, обуславливающие разрушение слезной пленки роговицы формируют замкнутый круг изменений схожий с хроническим воспалением роговицы. Не последнюю роль при этом играют медикаменты в виде токсического воздействия. На фоне неблагоприятных воздействий подобные состояния могут усугубляться вследствие дисбаланса цитокинов, локальных иммунных реакций, а также сопровождаться апоптической гибелью клеток различного типа. Наиболее тяжелыми при этом являются инфицированные кератиты, особенно, с вовлечением центральной зоны. Расплавление роговицы может быть обусловлено также длительным местным применением НПВП [8,10,15].

Объясняя развитие осложнений в виде язвы роговицы после инстилляций непафенака (диклофенак натрия), авторы не исключают возможность комплексного воздействия, как самого препарата, так и ранее проведенных хирургических вмешательств. Вследствие хирургических вмешательств чувствительность роговицы нередко бывает снижена. Побочные действия НПВП на роговицу, вероятно, можно объяснить нижеследующими факторами: 1) инстилляцией НПВП, изменяют цитоскелетную структуру эпителиальных клеток, снижают чувствительность роговицы путем ингибирования синтеза простагландинов или изменения потока ионов в нейрорецепторах; 2) наличие в диклофенаке растворителя витамина Е также приводит к избыточному выходу металлопротеиназы из роговицы; 3) аберрантное выделение матрикса металлопротеиназы из роговицы приводит к кератолизису и образованию язвы роговицы [11, 13].

Однако известно, и что наиболее важно для нас с позиций клинициста, даже при наличии эпителиального дефекта роговицы язва не развивается до тех пор, пока сохраняется целостность базальной мембраны. Немаловажно и то, что процесс активации матриксных металлопротеаз – коллагеназ и желатиназ, субстратом которых является коллаген базальной мембраны и приводит к ее разрушению, образованию язв роговицы (10).

С учетом особенностей НПВП (0,1% р-ра диклофенака) только тщательное биомикроскопическое исследование, исключение субэпителиальной травмы роговицы, инфекционного начала, синдрома сухого глаза, сохранения чувствительности роговицы, предопределяет выбор адекватного лечения позволяющее принести пациенту только пользу и не дискредитировать весьма полезный препарат.

Таким образом, только соотношение минимального риска и максимальной для больного пользы предопределяет перспективу и оправданность применения любого лекарственного препарата, включая НПВП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Еричев В.П., Филиппова О.М. Новый нестероидный противовоспалительный препарат – Индоколлин // Глаукома, 2003, №2, с.36-37.
2. Жданова Л.В., Даль Н.Ю., Кузнецова Н.Ю. Противовоспалительная терапия после диод-лазерной циклокоагуляции у больных с неоваскулярной глаукомой // Офтальмологические ведомости, 2008, №1, с.52-54.

3. Кононенко Л.А., Майчук Ю.Ф. Эффективность колбацина в виде глазной мази и капель в лечении бактериальных кератитов и язв роговицы // Рефракционная хирургия и офтальмология, 2004, т.4, №3, с.39-42.
4. Намазова И.К. Вторичный синдром «сухого глаза» у пациентов старшей возрастной группы после механической травмы и на фоне медикаментозного лечения / Сбор. науч.-практ. конф. Современные методы диагностики и лечения заболеваний слезных органов, Москва, 2005, с.221-223.
5. Офтальмология. Национальное руководство: ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2008, с.448-449.
6. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии / под редак. Егорова Е.А., Москва, 2004, 950 с.
7. Ставицкая Т.В., Егоров Е.А. Простагландины в офтальмологии // Клиническая офтальмология, 2001, т.2., №2, с.63-64.
8. Федуненко В.В. Современные терапевтические подходы к лечению язв роговицы // Рефракционная хирургия и офтальмология, 2005, т.5, №4, с.38-40.
9. Чехова Т.А. Применение нестероидного противовоспалительного препарата «Дикло-Ф» в послеоперационном лечении первичной открытоугольной глаукомы // Офтальмологические ведомости, 2008, №1, с.57.
10. Berman M.B. Regulation of corneal fibroblast MMP-1 collagenase secretion by plasmin // Cornea, 1993, v.12 (5), p.420-432.
11. Bekendani P.D., Norvaez J., Agarwal M. Case of corneal melting associated with the use of topical nepatenac // Cornea, 2007, v.26, p.1002-1003.
12. Colin J. The role of NSAIDs in the management of postoperative ophthalmic inflammation. Drugs 2007; 67: 1291-1308
13. Gabison EE, Chastag P, Menashi S, Mourah S, Doan S, Oster M, Mauviel A, Hoang-Xuan T. Late corneal perforation after photorefractive keratectomy associated with topical diclofenac; involvement of matrix metalloproteinases. Ophthalmology 2003; 110:1626-1631.
14. Goes F., Richard C., Trinquand C. Comparative study of two topical non-steroidal anti-inflammatory eyedrops, 0,1% indomethacin versus 0,1% diclofenac in pain control post photorefractive keratectomy // Bull. Soc. Belge Ophthalmol., 1998, v.267, p.11-19.
15. Hersh PS, Rice BA, Baer JC, Wells PA, Lynch SE, Mcugan LJ, Foster CS. Topical nonsteroidal agents and corneal wound healing. Arch Ophthalmol 1990; 108:577-583.
16. Kahan L.I., Dekov A.M., Paltalvi M., Imre G.A. A brief review of recent achievements concerning biochemistry and physiology of prostaglandins in the eye // Orv. Hetil, 1999, nov:28; 140 (48): 2685-2689.
17. Koay P. The emerging roles of topical non-steroidal anti-inflammatory agents in ophthalmology. Br. J Ophthalmol 1996; 80: 480-485
18. Matt Young. Нестероидные противовоспалительные средства могут предупреждать развитие помутнения задней капсулы // Новое в офтальмологии, 2008, №2, с.37-38.
19. McColgin AZ, Heier JS. Control of intraocular inflammation associated with cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol 2000; 11:3-6.
20. Reviglio VE, Rana TS, Li QJ, Ashraf MF, Daly K, O'Brien TP. Effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs on the expression of matrix metalloproteinases in the cornea. J Cataract refract Surg 2003; 29:989-997.
21. Vander J.F., Gault J.A. Ophthalmology secrets / Hanley & Beltus, INC, 2005, 460 p.

## QEYRİ STEROİD İLTİHAB ƏLEYHİNƏ PREPARATLAR GÖZ ALMASININ ZƏDƏSİ ZAMANI: EFFEKTLİ VƏ AZ EFFEKTLİ MÜALİCƏYƏ DAİR.

*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh.*

## XÜLASƏ

Mexaniki zədə nəticəsində görmə üzvündə yaranan iltihabi fəsadların müalicəsində GSİƏ damcı şəklində adekvat təyini işin əsas məqsədidir. Nəzərə alaraq ədəbiyyatda müxtəlif fikirlərin olmasını, 2 qrup xəstələrdə müşahidə aparılıb. I qrup xəstələrdə müalicə zamanı əmələ gələn müxtəlif fəsadlar araşdırılıb və onlara təkan verən səbəblər. Bu qrupa müxtəlif (23-81) yaşlı olan xəstələr daxil olub. II qrupa 58-80 yaşlı xəstələr daxil olub. Kliniki incəliklərə diqqət yetirərkən, fəsadlara səbəb olan faktorlar (buynuz qişasının hissiyətini olmaması, quru sindromun subepitelial zədənin olması, olmayan zaman iltihab əleyhinə müalicə adekvat hesab olunduğundan, təyin edilib.

Namazova I.K.

## NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS (NAID) IN TRAUMATIC INJURIES OF EYES: TO THE ANALYSIS OF EFFECTIVE AND LESS EFFECTIVE TREATMENT

*National Ophthalmology Centre named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku.*

## SUMMARY

Aim of the research: analysis of possible complications under local NAID treatment (instillations), choosing the adequate treatment according to the state of the eye structures.

Taking into account controversial opinions on possible complications with local use of NAID (0.1% of diclofenac solution) there are presented 2 groups of analysis. The I group included 18 patients with different complications after the NAID instillations; the analysis of clinical peculiarities has been conducted.

The II group included 33 patients of old age group where the treatment has been assigned after thorough examination and with due regard to possible risk factors, the results showed efficiency of NAID treatment.