

白内障手术后0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液的应用研究

陈洁,王桂琴

作者单位:(100048)中国北京市,海军总医院眼科
作者简介:陈洁,毕业于首都医科大学,硕士,主治医师,研究方向:角膜病、白内障、青光眼。
通讯作者:王桂琴,毕业于天津医科大学,博士,主任医师,研究方向:青光眼、白内障。wgqbyq@163.com
收稿日期:2015-08-28 修回日期:2015-11-16

Clinical observation of bromfenac sodium 0.1% eye drops on cataract surgery

Jie Chen, Gui-Qin Wang

Department of Ophthalmology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China
Correspondence to: Gui-Qin Wang. Department of Ophthalmology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China. wgqbyq@163.com
Received:2015-08-28 Accepted:2015-11-16

Abstract

• **AIM:** To investigate the effects of combined with bromfenac sodium 0.1% eye drops and steroids eye drops on cataract surgery, then further study its safety and effectiveness on phacoemulsification.

• **METHODS:** A prospective, randomized, controlled study including 100 patients (120 eyes), enrolled for cataract surgery. The patients were randomized to topical treatment with Tobramycin and Dexamethasone combined with bromfenac sodium 0.1% (trial group, 60 eyes) or Tobramycin and Dexamethasone (control group, 60 eyes). Scleral tunnel incision phacoemulsification cataract extraction and intraocular lens implantation was used. The sign, symptom, intraocular pressure (IOP) and optical coherence tomography (OCT) were determined postoperative 1, 7, 14d.

• **RESULTS:** There were significant differences in symptoms and signs between two groups at postoperative 7 and 14d ($P<0.05$) and no difference at postoperative 1d ($P>0.05$). The value of the trial group was lower than that of the control group. Preoperative IOP was 14.657 ± 2.605 mmHg in trial group and 14.415 ± 2.761 mmHg in control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). IOP in trial group were lower than that of control group at postoperative 1, 7, 14d, the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the control group, the incidence of macular edema at postoperative 1, 7, 14d were 1.7%, 1.7% and 3.3%, respectively, which was significantly higher than those of trial group (0, 0, 1.7%). The difference was statistically significant ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** Application of 0.1% bromfenac sodium eye drop and Tobramycin and Dexamethasone eye drops for cataract extraction and intraocular lens implantation in the treatment of postoperative inflammation has better treatment effect. It is safe and effective, and less prone to ocular hypertension and other serious complications; At the same time it can significantly reduce the incidence of postoperative macular edema, prevention of macular edema after cataract surgery, with security and reliability, worthy of clinical application.

• **KEYWORDS:** bromfenac sodium eye drops; cataract surgery; inflammation; cataract macular edema

Citation: Chen J, Wang GQ. Clinical observation of bromfenac sodium 0.1% eye drops on cataract surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(12):2102-2104

摘要

目的:探讨0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液联合妥布霉素地塞米松眼液应用于控制白内障手术的疗效和安全性。

方法:行白内障超声乳化联合人工晶状体植入术的老年性白内障患者100例120眼,将患者随机分为两组:0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液和妥布霉素地塞米松滴眼液联合用药组(试验组)、术后单独滴用妥布霉素地塞米松滴眼液组(对照组)。手术方法采用巩膜隧道切口超声乳化白内障摘除联合人工晶状体植入术。术后第1、7、14d观察症状和体征并进行评分;并观察眼压变化及黄斑水肿发生情况。

结果:患者100例120眼完成研究,两组患者症状和体征综合评分术后1d无统计学差异($P>0.05$),而术后7、14d内有统计学差异($P<0.05$),试验组比对照组值低。术前眼压试验组(14.657 ± 2.605 mmHg)和对照组(14.415 ± 2.761 mmHg)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组眼压:在术后1、7、14d眼压均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。黄斑水肿发生率:对照组术后1、7、14d黄斑水肿发生率分别为1.7%、1.7%和3.3%,明显高于试验组的0、0和1.7%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

结论:应用0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液和妥布霉素地塞米松滴眼液对白内障超声乳化摘除联合人工晶状体植入术后炎症的治疗效果更佳,是安全有效的,且不易发生高眼压等严重并发症;同时可显著降低术后黄斑水肿发生率,预防白内障术后黄斑水肿的发生,具有安全可靠,值得临床推广应用。

关键词:溴芬酸钠水合物滴眼液;白内障手术;炎症反应;黄斑囊样水肿

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.12.20

引用:陈洁,王桂琴.白内障手术后0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液的应用研究.国际眼科杂志2015;15(12):2102-2104

0 引言

白内障主要是多种原因引起的晶状体混浊,具有较高的致盲性。随着卫生经济水平的提高,我国进入老龄化社会,因此白内障的发病率逐年增高。目前,白内障超声乳化术联合人工晶状体植入术是眼科学界公认的、先进而成熟的、白内障复明的有效手术方式,但随着手术技巧的日益提高,如何在术后短时间内有效、稳定地提高视力,减少术后炎症反应及黄斑水肿等并发症的发生,已逐渐受到重视。由于白内障手术操作引起的机械性损伤及物理性损害,致使眼血-房水屏障遭到破坏,继而诱发一系列炎症反应,如果术后这种炎症控制不当极易引起角膜水肿、虹膜黏连、后囊膜混浊、黄斑囊样水肿等并发症,最终直接影响术后视力的提高。因此,减少术后并发症的发生,使患者得到满意的手术效果,成为了白内障术者越来越关注和棘手的问题。本研究观察白内障手术联合应用溴芬酸钠水合物滴眼液和妥布霉素地塞米松眼液的临床疗效,确定0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液应用于控制白内障术后炎症及预防黄斑水肿发生的疗效和安全性,从而为白内障术后药物治疗提供新的临床思路。

1 对象和方法

1.1 对象 收集我院2013-01/2015-05接受白内障超声乳化摘除和后房型人工晶状体植入术后患者100例120眼,其中男54例62眼,女46例58眼,年龄34~92(平均73.57±9.602)岁。病例选择标准:确诊为白内障、心肺功能和肝功能正常,排除非感染性睑缘炎、慢性结膜炎、非感染性角膜炎、巩膜炎、青光眼、葡萄膜炎、眼底疾病及眼外伤史,晶状体核Ⅱ~Ⅲ级,泪膜破裂时间≥10s。随机分为两组:对照组(妥布霉素地塞米松眼液)50例60眼,试验组(0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液和妥布霉素地塞米松眼液)50例60眼。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组:术前1~3d,滴用左氧氟沙星眼液(24.4mg),每次1滴,每眼4次/d;术后24h开始滴眼治疗,妥布霉素地塞米松眼液(5mL),每次1滴,每眼6次/d,1wk后改为4次/d,总疗程2wk。试验组:术前3d,滴用左氧氟沙星眼液,每眼4次/d;联合0.1%溴芬酸钠水合物眼液(5mL),每次1滴,每眼2次/d;术后24h开始滴眼治疗,妥布霉素地塞米松眼液每眼4次/d,1wk后改为3次/d;联合0.1%溴芬酸钠水合物眼液每眼2次/d,总疗程2wk。

1.2.2 观察指标 白内障手术前和术后1、3、7、14d均行视力、矫正视力、裂隙灯检查、眼内压、前房闪光检查,比较两组患者眼部症状体征积分、眼内压及黄斑水肿发生情况。评分项目包括:症状(畏光、流泪、异物感和眼痛)与体征(球结膜充血水肿、睫状充血、角膜内皮水肿、角膜后沉着物、房水闪光、纤维素样渗出和虹膜后黏连)。症状和体征的评分根据其程度以0~4分表示,评分标准参照赵家良等评分标准:无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)、重度(3分)、极重度(4分)。眼压:由同一位医生用非接触眼压计测量,三次取平均值。术前和术后1、3、7、14d均行黄斑光学相干断层扫描(OCT)检查,观察是否有黄斑水肿的发生。手术操作均由同一医生完成,手术方式采用白内障晶状体超声乳化联合人工晶状体一期植入术。

统计学分析:应用SPSS 20.0统计学软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用重复测量数据的方差分析和 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 试验组与对照组年龄和性别比较

组别	眼数	男(眼)	女(眼)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
试验组	60	30	30	72.08±9.676
对照组	60	32	28	75.12±9.419

表2 试验组与对照组术后体征和症状评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	眼数	术后1d	术后7d	术后14d
试验组	60	3.290±1.963	2.670±2.123	0.350±0.483
对照组	60	4.050±2.499	4.000±2.548	0.610±0.686
t		-1.755	-2.981	-2.358
P		>0.05	<0.05	<0.05

表3 试验组与对照组手术前后眼压比较 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)

组别	眼数	术前	术后1d	术后7d	术后14d
试验组	60	14.657±2.605	12.863±2.779	12.961±2.661	13.216±2.411
对照组	60	14.415±2.761	13.484±3.313	14.290±2.994	14.387±2.916
t		-1.481	-1.065	-2.469	-2.295
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表4 试验组与对照组术后黄斑水肿发生率比较 眼(%)

组别	眼数	术后1d	术后7d	术后14d
试验组	60	0	0	1(1.7)
对照组	60	1(1.7)	1(1.7)	2(3.3)

2 结果

2.1 患者一般情况 共有100例120眼参与术后随访完成研究,每组各50例60眼。完成研究的患者年龄、性别比较,两组间差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 术后炎症反应症状和体征综合评分 两组评分时间差异、组间差异有统计学意义($P<0.05$),两组评分均随时间延长而降低,结膜充血、水肿、结膜切口裂缝、主观症状(疼痛和不适感)术后1d无统计学差异($P>0.05$)。而术后7、14d有统计学差异,试验组比对照组值低(表2)。

2.3 试验组与对照组手术前后眼压变化 两组眼压比较时间差异、组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。术前眼压,试验组(14.657±2.605mmHg)和对照组(14.415±2.761mmHg)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组眼压在术后1、7、14d眼压均低于对照组眼压,差异有统计学意义($P<0.05$,表3)。

2.4 试验组与对照组术后黄斑水肿发生率 对照组术后1、7、14d黄斑水肿发生率分别为1.7%、1.7%和3.3%,明显高于试验组的0、0和1.7%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$,表4)。

3 讨论

由于白内障手术操作对眼部产生机械性损伤,引起眼内的物理损害,从而导致血-房水屏障遭到破坏,使多种毒素、免疫复合体、蛋白质等成分渗透到房水中,产生了花生四烯酸,活化环氧合酶(COX),释放前列腺素引起炎症反应^[1],导致眼部疼痛、烧灼感、视物模糊等一系列临床症状出现。以往,局部滴用糖皮质激素类固醇滴眼液被广泛用于白内障术后炎症反应的控制。糖皮质激素类固醇激素为甾体类药物,具有增高血管紧张性,减轻充血,降低毛细血管通透性,抑制炎症浸润和渗出,抑制新生毛细血管生长、纤维细胞的增生及肉芽组织的增生^[2]。但是,地塞米松属长效

激素,长期应用不良反应较多,最常见的为局部可引起眼压升高;且地塞米松滴眼液尤易发生,其发生率与激素使用时间和浓度呈正相关,产生皮质类固醇性青光眼,对视力、视野造成严重的永久性损害。本次研究中对照组滴用妥布霉素地塞米松滴眼液后,患者术后眼压升高明显高于试验组。试验组因降低了激素滴眼液的使用量,从而减轻了激素的副作用。

非甾体抗炎药能抑制 COX 的活性,降低前列腺素浓度,减少花生四烯酸的产生,阻止成纤维细胞的生长、增生,从而缓解炎症反应^[3-4]。研究表明,COX-2 是主要的眼部炎症因子^[5],而 0.1% 溴芬酸钠是非甾体抗炎药中最强的 COX-2 抑制因子^[6-7]。0.1% 溴芬酸钠水合物滴眼液的药代动力学研究示,其具有良好的渗透性,能很快地进入前房达到浓度高值,且房水平均药物滞留时间长。更重要的是,非甾体类抗炎药无糖皮质激素的升高眼压等不良反应。

糖皮质激素与非甾体抗炎药均具有抗炎作用,但其抗炎作用机制不同,两者合用可增强抗炎效果。本研究试验组用药是 0.1% 溴芬酸钠水合物滴眼液和妥布霉素地塞米松滴眼液合用,对照组单独使用妥布霉素地塞米松滴眼液;两组术后眼部炎症症状和体征 7d 和 14d 的差异有统计学意义。说明白内障患者术后使用 0.1% 溴芬酸钠滴眼液治疗,可以提高患者手术疗效,有效改善患者视力,有利于术后恢复。另外,试验组患者不良反应发生率明显低于对照组,可能与溴芬酸钠滴眼液具有较强的消炎镇痛作用有关,适用于治疗白内障手术引起的疼痛和畏光等问题。所有患者术后眼压都在正常范围内,我们未发现 1 例激素性高眼压者。但是在术后对照组的眼压比术前增加,而试验组则轻微降低,且有统计学差异。试验组降低了激素眼药水使用量,从而减轻了激素的副作用,降低了激素性青光眼发生的可能性。

此外,白内障术后黄斑水肿的发生是视力下降的主要因素,也是并发症治疗的一个很难攻克的难关。最早由 Irvine^[8]提出白内障术后黄斑囊样水肿(CME),也称为 Irvine-Gass 综合征。其特点是病程长,对术后矫正视力影响较为明显,治愈的难度系数高、花费大。通过大量文献报道最有可能的机制为^[2,9]:(1)手术引起的机械性损伤,血浆蛋白和炎性细胞进入眼内,同时术后炎性介质和前列腺素的释放导致血-眼屏障破坏;(2)破坏晶状体后囊膜屏障作用;(3)白内障手术中强光照刺激对血-视网膜屏障造成损伤。以上这些因素导致黄斑区视网膜毛细血管通透性增加,因而发生黄斑囊样水肿。因此,如何降低白内障术后黄斑水肿发生率是世界白内障研究领域的一个重要目标。术前应用 NSAIDs 可以阻断前列腺素的产生,即减少导致血-视网膜屏障破坏的因素,而 NSAIDs 是通过抑制 COX 活性来阻断前列腺素合成而发挥消炎作用,因此对已形成的前列腺素无直接作用^[10],这就解释了术前、术后联合使用 NSAIDs 比单纯术后使用能更有效地预防术后黄斑水肿的原因。通过本试验的最终结果可以看出,非甾体类抗炎药对白内障术后黄斑水肿的发生具有重要作用,试验结果为试验组有黄斑水肿 1 例 1 眼(1.7%),对照组有 2 例 2 眼(3.3%),明显优于对照组。

但是在临床应用上,NSAID 滴眼液存在刺激性、过敏以及角膜上皮病变等问题,需要引起高度重视和适当解决^[11-12]。对于刺激性问题,目前通过纳米技术及改良配方等予以解决;通过选择主药成分和在辅料中加入透明质酸钠等方法,可以减少 NSAID 对角膜上皮的影响^[13-16]。

综上所述,0.1% 溴芬酸钠水合物滴眼液对减轻白内障术后不适、促进视力早期恢复,同时降低术后黄斑水肿发生率有积极意义,使用安全有效,值得临床推广应用。

参考文献

- 1 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
- 2 Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2010;55(2):108-133
- 3 洪慧,王艳玲,曲迎新,等. 普拉洛芬预防糖尿病患者白内障术后黄斑囊样水肿的研究. *临床和实验医学杂志* 2011;10(17):1331-1332
- 4 Colin J. The role of NSAIDs in the management of postoperative ophthalmic inflammation. *Drugs* 2007;67(1):1291-1308
- 5 Oka T, Shearer T, Azuma M. Involvement of cyclooxygenase-2 in rat models of conjunctivitis. *Curr Eye Res* 2004;29(1):27-34
- 6 Waterbury LD, Silliman D, Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr Med Res Opin* 2006;22(3):1133-1140
- 7 Tajika T, Isowaki A, Sakaki H. Ocular distribution of difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27(1):43-49
- 8 Irvine AR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1953;36(5):599-619
- 9 Warren KA, Bahrani H, Fox JE. NSAIDs in combination therapy for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2010;30(2):260-266
- 10 何守志. 白内障手术后炎症反应及临床对策. *中国医刊* 2003;38(5):60-61
- 11 Prerana V, Asmita S, Sudha R. Microspheric *in-situ* gel for ocular drug delivery system of bromfenac sodium. *Int J Pharma Sci Res* 2014;5(4):179-185
- 12 Carreno E, Portero A, Galarreta DJ, et al. Update on twice-daily bromfenac sodium sesquihydrate to treat postoperative inflammation following cataract extraction. *Clin Ophthalmol* 2012;6:637-644
- 13 Badawi AA, El-Laithy HM, El Qidra RK, et al. Chitosan based nanocarriers for indomethacin ocular delivery. *Arch Pharm Res* 2008;31(8):1040-1049
- 14 Araújo J, Gonzalez E, Egea MA, et al. Nanomedicines for ocular NSAIDs: safety on drug delivery. *Nanomedicine* 2009;5:394-401
- 15 Weber M, Kodjikian L, Kruse FE, et al. Efficacy and safety of indomethacin 0.1% eye drops compared with ketorolac 0.5% eye drops in the management of ocular inflammation after cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 2013;91(1):15-21
- 16 Henderson BA, Gayton JL, Chandler SP, et al. Safety and efficacy of bromfenac ophthalmic solution (Brom-day) dosed once daily for postoperative ocular inflammation and pain. *Ophthalmology* 2011;118(11):2120-2127