

УДК 617.721.6-002-085

## Застосування бромфенаку 0,09% («Броксінак») в комплексній терапії HLA-B27 асоційованих увеїтів

О. В. Зборовська, д-р мед. наук

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»

Одеса (Україна)

**Актуальність.** Доцільність тривалого застосування бромфенаку 0,09% в терапії загострень увеїтів до сих пір викликає дискусію серед офтальмологів.

**Мета:** підвищити ефективність лікування передніх HLA-B27 асоційованих увеїтів шляхом додавання до комплексної терапії препарату «Броксінак», що містить в своєму складі бромфенак 0,09%.

**Матеріал та методи.** 42 пацієнта (68 очей) із переднім HLA-B27 асоційованим увеїтом. Термін спостереження 24 місяці. Всі включені пацієнти отримували системну терапію метилпреднізолоном та метотрексатом. Пацієнти основної групи протягом всього терміну спостереження приймали препарат «Броксінак» (очні краплі) з 0,09% бромфенаком. Пацієнти контрольної групи отримували препарат (очні краплі) з дексаметазоном 0,1%.

**Результати.** Різниця між кількістю рецидивів та інтенсивністю запалення, виявленої за даними лазерної фотометрії при рецидивах, не встановлено. Більшість епізодів рецидиву увеїту у пацієнтів була з показниками фотометрії в межах від 20 до 50 в обох групах. Встановлена значуща різниця ( $p=0,05$  та  $p=0,007$  відповідно) в розвитку ускладнень (катаракта, підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ)) у пацієнтів основної та контрольної груп. В основній групі за весь період спостереження катаракта розвинулась в 8 очах, в контрольній групі – в 19. Показники внутрішньоочного тиску були підвищеними в основній групі лише у 1 пацієнта (1 око), а в контрольній – у 6 пацієнтів (7 очей). Різниця між групами в гостроті зору на початку дослідження не встановлено (в основній групі 0,86 (SD 0,21) проти 0,78 (SD 0,18) в контрольній групі,  $p=0,07$ ). Наприкінці в основній групі гострота зору дорівнювала 0,92 (SD 0,12), а в контрольній – 0,65 (SD 0,16), різниця статистично значуща ( $p=0,006$ ). Протягом всього терміну спостереження у пацієнтів основної групи побічних ефектів від застосування бромфенаку 0,09% не спостерігалось.

**Висновки.** Додавання до комплексної терапії препарату «Броксінак», що містить в своєму складі бромфенак 0,09%, дозволяє підвищити ефективність лікування передніх HLA-B27 асоційованих увеїтів. При його тривалому прийомі знижується тяжкість рецидиву увеїту, не менше, ніж при застосуванні дексаметазону 0,1%. При застосуванні бромфенаку 0,09% не спостерігались побічні явища на відміну від дексаметазону 0,1%, а також не встановлено пошкоджень рогівки.

### Ключові слова:

передній HLA-B27 асоційований увеїт, увеїт, лазерна фотометрія, нестероїдні протизапальні препарати, кортикостероїди, бромфенак, дексаметазон, катаракта, глаукома

**Вступ.** Увеїт як категорія захворювань очей викликає до 5–10% порушень зору в усьому світі. Це основна причина погіршення зору з тривалою втраченою зору, яка спостерігається у двох третин пацієнтів, до 22% відповідають критеріям юридичної сліпоти в певний момент протягом хвороби [3]. В основі патогенезу аутоімунного увеїту лежить опосередкована Т-лімфоцитами аномальна імунна відповідь на внутрішньоочні антигени, що призводить до гострої або хронічної дисрегуляції нормальної імунної реакції очей [7]. Передній увеїт є превалюючою формою увеїту і становить десь 50–60% від усіх випадків увеїту. HLA-B27-асоційовані увеїти – найрозповсюдженіша форма переднього увеїту, що становить 18–32% усіх випадків передніх увеїтів у всьому світі [26]. Зазвичай лікування включає застосування місцевих (інстиляції та ін'єкції) і системних глюкокортикостероїдів (ГКС),

імуносупресивних препаратів, таких як метотрексат тощо, а також інгібіторів TNF- $\alpha$  [5, 28]. Але всі ці препарати в разі тривалого застосування мають досить тяжкі побічні ефекти [8, 13, 19, 23]. «Класичними» ускладненнями тривалого застосування ГКС є розвиток ускладненої катаракти й підвищення внутрішньоочного тиску [11]. Увесь час ведеться пошук нових препаратів і більш ефективних схем лікування увеїтів з метою мінімізації побічних ефектів.

Нашу увагу як потенціальний кандидат у тривалому та регулярному лікуванні увеїтів привернув бромфенак 0,09%, завдяки своєму протизапальному ефекту за мінімуму побічних явищ [12].

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування передніх HLA-B27 асоційованих увеїтів шляхом додавання до комплексної терапії препарату, що містить у складі бромфенак 0,09%.

#### Матеріал і методи

Дослідження проводили на базі ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова НАМН». До дослідження ввійшли 42 пацієнти (72 ока) віком від 18 до 45 років з переднім HLA-B27 асоційованим увеїтом. У 30 пацієнтів увеїт був двобічний, у 12 – монолатеральний. Офтальмологічне обстеження пацієнтів включало оцінювання скарг пацієнтів, візометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, тонометрію, лазерну фотометрію (Kowa FM-600 laser flare meter (Kowa Company Ltd., Nagoya, Japan). Термін спостереження становив 24 місяці. У дослідження включено тільки пацієнтів, які отримували системну терапію метилпреднізолоном (доза – від 2 мг до 8 мг на добу, постійне приймання) і метотрексатом (доза – від 7,5 мг до 17,5 мг один раз на тиждень, постійне приймання). Пацієнти, які не отримували ці препарати або отримували іншу терапію (наприклад, адаліумаб, сульфасалазин, азатіоприн, мікофенолату-мофетил тощо) виключені з дослідження, щоб не створювати можливої похибки оцінювання ефективності додаткової терапії бромфенаком 0,09%. Пацієнтів включали в дослідження в разі дебюту загострення увеїту й уже приймали системну терапію. Тобто в пацієнтів на момент початку дослідження в анамнезі був як мінімум 1 епізод увеїту.

Лікування першого епізоду загострення увеїту (на початку входження в дослідження) проводили в умовах стаціонару та включало застосування місцевих кортикостероїдів у вигляді парабальбарних і/або субкон'юнктивальних ін'єкцій, системних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), а також у деяких випадках збільшення доз метилпреднізолону та/або метотрексату. Також у разі наявності ускладнень, таких як кістозний макулярний набряк і набряк зорового нерва, додатково призначали необхідні препарати, а саме: антигіпертензивні краплі, діуретики, нейропротектори. У дослідження не включали пацієнтів із підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ), пацієнтів із катарактою, пацієнтів із обтяженим сімейним анамнезом щодо глаукоми, пацієнтів, яким підвищували дозування системної терапії метилпреднізолоном і метотрексатом.

Для зручності оцінювання інтенсивності запалення, за даними лазерної фотометрії, ми присвоїли категорії рівня даних фотометрії (одиниця виміру – кількість фотонів в/мс): до 20 ф/мс – 1 категорія, від 20 ф/мс до 50 ф/мс – 2 категорія, від 50 ф/мс до 100 ф/мс – 3 категорія, більше ніж 100 ф/мс – 4 категорія.

Пацієнтів поділили на 2 групи: пацієнти основної групи (загалом 21 пацієнт, 14 пацієнтів – двобічний увеїт, 7 пацієнтів – монолатеральний увеїт) додатково

до основної системної терапії в разі кожного рецидиву протягом 1 місяця весь термін спостереження приймали у вигляді очних крапель препарат «Броксінак», до складу якого входить бромфенак натрію сесквігідрат 0,09%. «Броксінак» застосовували 1 раз на день протягом 1 місяця. Пацієнти контрольної групи (загалом 21 пацієнт, 16 пацієнтів – двобічний увеїт, 5 пацієнтів – монолатеральний увеїт) додатково до основної системної терапії в разі кожного рецидиву протягом 1 місяця весь термін спостереження отримували у вигляді очних крапель дексаметазон 0,1%. Перші 1–2 тижні (залежно від активності запального процесу) дексаметазон застосовували 3 рази на день у разі запалення 1 категорії, 4 рази на день у разі запалення 2 категорії, 6 разів на день у разі запалення 3 категорії, 8 разів на день у разі запалення 4 категорії. Після завершення рецидиву пацієнти продовжували застосування дексаметазону 0,1% 2 рази на день протягом 3 тижнів.

Критеріями ефективності терапії було оцінювання частоти рецидивів на рік, даних лазерної фотометрії в разі загострення, оцінювання гостроти зору на момент початку рецидиву та у період ремісії (через місяць після дебюту рецидиву), оцінювання тривалості рецидиву, розвиток ускладнень (катаракти, підвищення ВОТ).

Статистичні методи обробки проводили в програмі «Statistica 9» із визначенням середнього значення показника – M, SD – квадратичного відхилення середнього показника, коефіцієнта кореляції Пірсона. Значення  $p < 0,05$  вважали достовірним.

Дослідження виконували відповідно до правил і принципів біоетики, Гельсінської декларації про права людини. Хворі ознайомлені зі змістом діагностичних і лікувальних процедур, підписали форму «Інформована згода» як досліджувані.

#### Результати

Із 42 пацієнтів, включених у дослідження, у 31 пацієнта увеїт був на фоні системного захворювання з групи серонегативних спондилоартропатій, в 11 пацієнтів увеїт був ізольований, без будь-якого системного ураження. Із цих 31 пацієнтів з установленним системним діагнозом із групи серонегативних спондилоартропатій 27 пацієнтів хворіли на анкілозуючий спондилоартрит, 4 – на псоріаз. Усі ці пацієнти, окрім спостереження в офтальмолога, перебували під спостереженням ревматолога.

Кількість епізодів рецидиву увеїту в пацієнтів основної групи в середньому становила 1,74 випадки за 2 роки (SD 1,12) за мінімуму – 1 і максимуму – 5 епізодів за 2 роки. Загальна кількість епізодів рецидиву увеїту в цій групі становила 47 випадків за 2 роки.

Кількість епізодів рецидиву увеїту в пацієнтів контрольної групи в середньому становила 1,76 (SD 1,08) за такого самого мінімуму – 1 і максимуму – 5 епізодів за 2 роки. Загальна кількість епізодів рецидиву увеїту в цій групі становила 51 випадок за 2 роки.

Відсутня статистична різниця між кількістю епізодів загострення увеїту серед пацієнтів основної й контрольної груп,  $p=0,85$ .

Різниця між групами в інтенсивності запалення, виявленої за даними лазерної фотометрії в разі рецидивів, не встановлено,  $p=0,56$ . Інтенсивність запалення першої категорії в пацієнтів основної групи виявлена в 7 випадках, контрольної групи – у 9 випадках. Інтенсивність запалення 2 категорії (тобто в межах показників лазерного фотометра від 20 ф/мс до 50 ф/мс) була у 29 епізодах рецидиву в пацієнтів основної групи проти 30 епізодів серед пацієнтів контрольної групи. 10 випадків із показниками лазерної фотометрії 3 категорії (у межах 50–100 ф/мс) були в пацієнтів основної групи проти 9 випадків контрольної групи. Показники фотометра вище за 100 ф/мс в основній групі визначили лише в одному епізоді увеїту, а в контрольній – у трьох.

Різниця між групами в гостроті зору на початку дослідження не встановлено. Так, в основній групі гострота зору становила 0,86 (SD 0,21) проти 0,78 (SD 0,18) у контрольній групі,  $p=0,07$ . Наприкінці дослідження відмічено статистично значуще ( $p=0,006$ ) підвищення гостроти зору в основній групі, яка дорівнювала 0,92 (SD 0,12, проти контрольної – 0,65 (SD 0,16).

Тривалість рецидиву в основній групі становила 9,82 (SD 1,96) дня, а в контрольній групі – 10,15 (SD 2,14) дня, різниця статистично незначуща. Протягом усього терміну спостереження в пацієнтів основної групи побічних ефектів від застосування «Броксінаку» не виявлено. Варто відмітити, що таке ускладнення, як катаракта (початкова), наприкінці терміну спостереження розвинулася у 8 очах основної групи й у 19 очах контрольної групи (10 очей – початкова, 9 очей – незріла), різниця статистично значуща,  $p=0,005$ . Показники ВОТ наприкінці терміну спостереження були підвищеними в основній групі лише в 1 пацієнта (1 око), а в контрольній – у 6 пацієнтів (7 очей), різниця статистично значуща,  $p=0,007$ . Таким чином, ми спостерігали в пацієнтів основної групи значно меншу кількість ускладнень увеїту (катаракта, підвищення ВОТ).

### Обговорення

Початковий вибір тактики лікування увеїту залежить від низки різних факторів, включаючи ступінь запалення, однобічне чи двобічне ураження, анатомічний тип (передній, середній або задній увеїт), а також наявність і ступінь активності й важкості системного захворювання. Іншими важливими факторами, які потрібно враховувати під час прийняття рішень про лікування, є досвід і можливості пацієнтів та осіб, які доглядають за ними. Дослідження, проведене Tallouzi et al., визначило різні основні цілі, які є важливими для пацієнтів із неінфекційним заднім увеїтом 'Development of a Core Outcome Set for Clinical Trials in non-infectious Posterior Segment-Involving Uveitis

(COSUMO)', включаючи гостроту та якість зору, «тягар» лікування, побічні ефекти лікування й контроль захворювання [22]. Це є першим дослідженням, яке застосовує критерії «core outcome set (COS)» при неінфекційних увеїтах. Оскільки передні неінфекційні увеїти так само можуть супроводжуватись ураженням заднього відрізка ока (кістозний набряк макули, набряк зорового нерва), також патогенез захворювання майже однаковий, вважаємо за доцільне орієнтуватися на це дослідження та використання термінів COS. У разі неінфекційних увеїтів терапія спрямована на пригнічення місцевої імунної відповіді. Для клініциста часто корисно подумати про баланс між контролем активності захворювання й побічними ефектами від лікування. Неконтрольована активність захворювання потенційно може зумовити розвиток таких ускладнень, які призводять до незворотної втрати зору (атрофія зорового нерва, кістозний набряк макули). Основним призначенням місцевої терапії в разі неінфекційного увеїту є контроль активності захворювання та зниження ризику розвитку ускладнень.

Очні краплі з кортикостероїдами залишаються препаратами вибору першої лінії лікування переднього увеїту. Кортикостероїди впливають на майже весь запальний каскад, пригнічують продукцію багатьох медіаторів запалення переважно через інгібування фосфоліпази А2 й циклооксигенази-2. Кортикостероїди в лікарській формі очних крапель використовують переважно при передньому увеїті. Частіше за все в лікуванні передніх увеїтів застосовують дексаметазон і преднізолон ацетат, останній досягає вищих концентрацій у волозі передньої камери ока. Лише дифлупреднат досягає заднього сегмента ока в значних концентраціях і вважається ефективним під час лікування кістозного набряку макули. Водночас дифлупреднат спричиняє значне підвищення рівня ВОТ, на відміну від фторметолону й лотепреднолу, які мають менший вплив на внутрішньоочний тиск, але також менше впливають на запальний процес [11].

Частота застосування топічних кортикостероїдів визначається активністю запального процесу й може коливатися від 1 закапування щогодинно до одного разу через день. Загальноприйнятною є тактика, за якої розпочинають закапування інтенсивно, з повільним зниженням протягом тижнів або місяців [1]. Класичними побічними ефектами топічних кортикостероїдів є катаракта і глаукома.

Хоча існує кілька теорій, точний механізм того, як відбувається підвищення ВОТ, залишається неясним. Вважається, що місцеві стероїдні очні краплі збільшують опір відтоку водянистої рідини, впливаючи на позаклітинний матрикс трабекулярної сітки [14]. Фактично, після місцевого застосування дексаметазону від 34% до 42% випадків може розвинути підвищення ВОТ від базового рівня 6 мм рт. ст. до 15 мм рт. ст. до кінцевого тиску від 20 мм рт. ст. до 31 мм рт. ст. [17].

На жаль, оскільки багато місцевих стероїдних очних крапель раннього покоління зареєстровано до того, як встановлено сучасні нормативні вимоги, плацебо-контрольовані дослідження й порівняльні дослідження, присвячені їх впливу на ВОР, обмежені [16].

Іншим добре відомим побічним ефектом місцевих кортикостероїдів є розвиток катаракти, особливо задньої субкапсулярної катаракти. Але треба врахувати те, що неінфекційний увеїт сам по собі є фактором ризику розвитку катаракти, причому 5-річний ризик розвитку катаракти в 3 рази вищий у пацієнтів з увеїтом порівняно з контрольною групою [3].

Встановлено, що в педіатричній когорті пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) поширеність катаракти становила 44% (зі 140 дітей), що вражало 77% пацієнтів із панувеїтом, 48% пацієнтів із переднім увеїтом і 48% пацієнтів із проміжним увеїтом. Іншими факторами ризику для розвитку катаракти були кількість загострень увеїту на рік, наявність кістозного макулярного набряку й задні синехії. Примітно, що, хоча використання місцевих ін'єкцій кортикостероїдів є фактором ризику, лікування місцевими кортикостероїдами не виявилося значущим фактором ризику. Це підкреслює важливість відповідного довгострокового режиму для пацієнтів із хронічним увеїтом, які потребують тривалого прийому кортикостероїдів, для зниження ризику утворення катаракти [4].

Ретроспективний огляд пацієнтів з ЮІА, проведений Thorne et al. протягом 4 років, продемонстрував, що ризик утворення катаракти знизився на 87% у пацієнтів, які використовували місцеві стероїдні очні краплі менше трьох разів на день, порівняно з пацієнтами, які використовували їх більше ніж три рази на день [24].

Це важливий фактор під час консультування пацієнтів, які потребують тривалої місцевої терапії стероїдними очними краплями, оскільки неконтрольована активність захворювання з частими загостреннями, імовірно, становить більший ризик розвитку катаракти, ніж просто як побічний ефект місцевих стероїдних очних крапель.

У проведеному нами дослідженні брали участь пацієнти, які на початку спостереження не мали катаракти й підвищення ВОР. Також у цих пацієнтів не був обтяжений сімейний анамнез щодо глаукоми. У певній кількості пацієнтів у дослідженні під час застосування дексаметазону в очних краплях розвинулися ускладнення у вигляді катаракти й підвищення ВОР.

Відсутня статистично значуща різниця між кількістю, важкістю і тривалістю загострень увеїту в пацієнтів основної та контрольної груп.

Іншим класом протизапальних засобів, які використовують у разі увеїту, є нестероїдні протизапальні препарати.

В офтальмологічній практиці місцеві НПЗП зазвичай використовують для лікування післяопераційного запалення й набряку макули після операції з видалення катаракти. Для цієї мети кілька типів місцевих НПЗП, включаючи бромфенак 0,09%, схвалило Агентство США з харчових продуктів і медикаментів (FDA), НПЗП проявляють свою протизапальну дію шляхом інгібування ферментів циклооксигенази (ЦОГ 1 і ЦОГ 2), так пригнічуючи перетворення арахідонової кислоти в медіатори запалення, такі як простагландини і тромбоксани. Подібно до глюкокортикоїдів, основним шляхом застосування НПЗП в разі переднього увеїту є місцеве застосування.

Хоча докази їхньої ефективності обмежені, місцеві НПЗП часто використовують клініцисти для лікування кістозного набряку макули при увеїтах, оскільки вони вважаються безпечною й ефективною альтернативою для місцевого лікування запалення очей через серйозні побічні ефекти, пов'язані із застосуванням стероїдів, як зазначено вище [15].

Рідко описують такі ускладнення застосування НПЗП, як розплавлення рогівки та її перфорація [25]. Саме можливі ушкодження рогівки (від точкової кератопатії до перфорації) є до сих пір лімітуючим фактором застосування бромфенаку в лікуванні увеїтів (тривале застосування) [2, 9]. Можливо, це пов'язано з передісторією рогівкових ускладнень під час застосування диклофенаку натрію у вигляді очних крапель і доведеним зниженням чутливості рогівки під час їх застосування [20, 21].

Водночас є дані Yanai Kaori et al., що застосування бромфенаку не впливає на чутливість рогівки й вироблення сльози [27]. У дослідженні в усіх пацієнтів основної групи відсутні ушкодження рогівки.

Разом із тим Radwan et al. у 2013 р. провели дослідження на 67 очах під час оцінювання ефективності крапель бромфенаку окремо проти бромфенаку з інтравітреальним бевацизумабом (IVB), проти бромфенаку з інтравітреальним тріамцинолоном (IVTA) у лікуванні увеального набряку макули. Представлено, що, хоча обидві комбінації з IVB та IVTA були ефективними для покращення гостроти зору та зменшення центральної товщини макули, бромфенак сам по собі був неефективним без статистично значущої зміни гостроти зору [18].

Місцеві кортикостероїди також використовують для лікування набряку макули, пов'язаного з увеїтом. У ретроспективній серії випадків із 58 пацієнтів (72 ока) з набряком макули при неінфекційному увеїті, які отримували місцеве лікування 0,05% дифлупредна- том, товщина центрального сектора макули зменшилася в середньому на 17%. Через 30 днів у 76% очей фіксували покращення, причому в 48% очей досягнуто зникнення набряку макули. Однак через високу частоту ускладнень від глаукоми й катаракти його ще не схвалило Європейське медичне агентство [3].

У випадках середнього, заднього увеїту й панувеїту лише місцева терапія зазвичай є недостатньою через погане проникнення в тканини, хоча вона залишається вирішальною як додаткова терапія. Єдиним винятком є місцеві нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), такі як бромфенак, із доказами терапевтичних рівнів у сітківці після місцевого застосування [10, 15].

Таким чином, отримані нами результати доповнюють і розширюють наявні результати. У дослідженні встановлено, що під час застосування дексаметазону в очних краплях розвинулися характерні ускладнення у вигляді катаракти й підвищення ВОР, під час застосування бромфенаку 0,09% («Броксінак») їх кількість значно менша, що можна пов'язати з власне самим неінфекційним увеїтом. При застосуванні топічного дексаметазону катаракта розвинулась в 19 очах, а ВОР підвищився в 7 очах. При застосуванні бромфенаку 0,09% («Броксінак») катаракта розвинулась в 8 очах, а ВОР підвищився в 1 оці. Не встановлено жодного ураження рогівки серед пацієнтів, які приймали бромфенак. Статистично значущої різниці між кількістю, важкістю і тривалістю загострень увеїту в пацієнтів не встановлено.

Таким чином, додавання до комплексної терапії препарату «Броксінак», що містить у складі бромфенак 0,09%, дає змогу підвищити ефективність лікування передніх HLA-B27 асоційованих увеїтів. У разі його тривалого приймання знижується тяжкість рецидиву увеїту не менше, ніж у разі застосування дексаметазону 0,1%. Під час застосування бромфенаку 0,09% побічні явища, характерні для глюкокортикостероїдів (розвиток катаракти й підвищення ВОР) спостерігались статистично значуще рідше. Також не встановлено пошкоджень рогівки при тривалому застосуванні.

#### Література

1. **Airody A, Heath G, Lightman S, Gale R.** Non-infectious uveitis: optimising the therapeutic response. *Drugs*. 2016;76(1):27–39.
2. **Asai T, Nakagami T, Mochizuki M, Hata N, Tsuchiya T, Hotta Y.** Three cases of corneal melting after instillation of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Cornea*. 2006;25:224–227.
3. **Balasubramaniam B, Yu Jeat Chong, Azzopardi M, Logeswaran A, Denniston AK.** Topical Anti-Inflammatory Agents for Non-Infectious Uveitis: Current Treatment and Perspectives. *J Inflamm Res*. 2022; 15: 6439–6451.
4. **Blum-Hareuveni T, Seguin-Greenstein S, Kramer M, et al.** Risk factors for the development of cataract in children with uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:139–143.
5. **Bouzi N, et al.** Impact of systemic treatments on the course of HLA-B27-associated uveitis: A retrospective study of 101 patients. *PLoS One*. 2020;15(3): e0230560.
6. **Bucolo C, Drago F, Maisto R, Romano GL, D'Agata V, Maugeri G, Giunta S.** Curcumin prevents high glucose damage in retinal pigment epithelial cells through ERK1/2-mediated activation of the Nrf2/HO-1 pathway. *J Cell Physiol*. 2019;234:17295–17304.
7. **Becker MD, Adamus G, Davey MP, Rosenbaum JT.** The role of T cells in autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000;8:93–100.
8. **Castiblanco C, Foster C Stephen.** Review of Systemic Immunosuppression for Autoimmune Uveitis. *Ophthalmol Ther*. 2014;3(1,2):17-36.
9. **Isawi H, Dhaliwal DK.** Corneal melting and perforation in Stevens Johnson syndrome following topical bromfenac use. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:1644–1646.
10. **Jones J, Francis P.** Ophthalmic utility of topical bromfenac, a twice-daily nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(14):2379–2385.
11. **Ferreira Lisia Barros, Farrall Alexandra L., João M. Furtado, Justine R. Smith** Treatment of noninfectious uveitis. *Arq Bras Oftalmol*. 2021;84(6):610-21.
12. **Fujishima Hiroshi** Pharmacology, clinical efficacy and safety of bromfenac ophthalmic solution. *Expert Rev Ophthalmol*. 2007;2(4):543-549.
13. **García-Lagunár MH, et al.** Reasons for discontinuation and adverse effects of TNF $\alpha$  inhibitors in a cohort of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2017;51(5):388-393.
14. **Phulke S, Kaushik S, Kaur S, Pandav SS.** Steroid-induced glaucoma: an avoidable irreversible blindness. *J Curr Glaucoma Pract*. 2017;11(2):67.
15. **Petrushkin H, Rogers D, Pavesio C.** The use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(5):795–797.
16. **Pleyer U, Ursell PG, Rama P.** Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same? *Ophthalmol Ther*. 2013;2(2):55–72.
17. **Raizman M.** Corticosteroid therapy of eye disease: fifty years later. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(8):1000–1001. doi:
18. **Radwan AE, Arcinue CA, Yang P, Artornsombudh P, Abu Al-Fadl EM, Foster CS.** Bromfenac alone or with single intravitreal injection of bevacizumab or triamcinolone acetonide for treatment of uveitic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(7):1801–1806.
19. **Sampaio-Barros PD, van der Horst-Bruinsma IE.** Adverse effects of TNF inhibitors in SpA: are they different from RA? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2014 Oct;28(5):747-763. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.001. Epub 2014 Oct 31.
20. **Seitz B, Sorken K, LaBree LD, Garbus JJ, McDonnell PJ.** Corneal sensitivity and burning sensation. Comparing topical ketorolac and diclofenac. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:921–924.
21. **Szerenyi K, Sorken K, Garbus JJ, Lee M, McDonnell PJ.** Decrease in normal human corneal sensitivity with topical diclofenac sodium. *Am J Ophthalmol*. 1994;118:312–315.
22. **Tallouzi MO, Moore DJ, Bucknall N, et al.** Outcomes important to patients with non-infectious posterior segment-involving uveitis: a qualitative study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2020;5(1):e000481.
23. **Taylor SR, Isa H, Joshi L, et al.** New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica*. 2010;224 Suppl 1:46-53.
24. **Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA.** Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1436–1441.

25. van Minderhout HM, Joosse MV, Grootendorst DC, Schalijs-Delfos NE. Adverse reactions following routine anticholinergic eye drops in a paediatric population: an observational cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008798.
26. Wakefield D, Chang H John, Amjadi Shahriar, Maconochie Zoe, el-Asrar Ahmed Abu. McCluskey P. What is new HLA-B27 acute anterior uveitis? *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Apr;19(2):139-44.
27. Yanai Kaori, Huang Jane, Kazuaki Kadonosono, Eiichi Uchio. Corneal sensitivity after topical bromfenac sodium eye-drop instillation. *Clinical Ophthalmology* 2013;7:741–744.
28. Zborovskaia A.V., Dorokhova A.E. Biological therapy in treatment of uveitis. *Contemporary trends. J.ophthalmol. (Ukraine)*. 2017;5:60-65.

***Відомості про авторів та розкриття інформації***

***Автор листування:*** Зборовська Олександра Володимирівна – [oleksandra.vzborovska@gmail.com](mailto:oleksandra.vzborovska@gmail.com)

***Відмови від відповідальності:*** висловлені у поданій статті думки є власними думками автора, а не офіційними позиціями установи.

***Джерела підтримки:*** робота виконана за підтримки товариства з обмеженою відповідальністю «СЕНТИСС УКРАЇНА».

***Конфлікт інтересів:*** Автор засвідчує про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на її думку стосовно предмету чи матеріалів даного рукопису.

*Надійшла 02.12.2023*