

# НОВЫЙ НПВП-БРОКСИНАК НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ



(c) 2006 Martin Haugh

[www.liquidsculpture.com](http://www.liquidsculpture.com)

# НПВП: БРОКСИНАК

**Регистрационный номер:  
ЛП-002602 (ЛП 002602-250814)**

**Торговое название: Броксинак®**

**Международное  
непатентованное название:  
бромфенак**

**Лекарственная форма: капли  
глазные**



# НПВП: БРОКСИНАК

Международное непатентованное название: Бромфенак

Состав: 1 мл препарата содержит:

Активное вещество: бромфенака натрия сесквигидрат 1,035 мг, эквивалентно 0,9 мг бромфенака.

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид 0,05 мг, кислота борная 11 мг, динатрия эдетата дигидрат 0,2 мг, полисорбат 80 1,5 мг, повидон К-30 20 мг, натрия бората декагидрат 11 мг, натрия сульфит безводный 2 мг, натрия гидроксид до pH 8,3, вода для инъекций до 1 мл.

Представляет собой прозрачный раствор зеленовато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: нестероидное противовоспалительное средство.

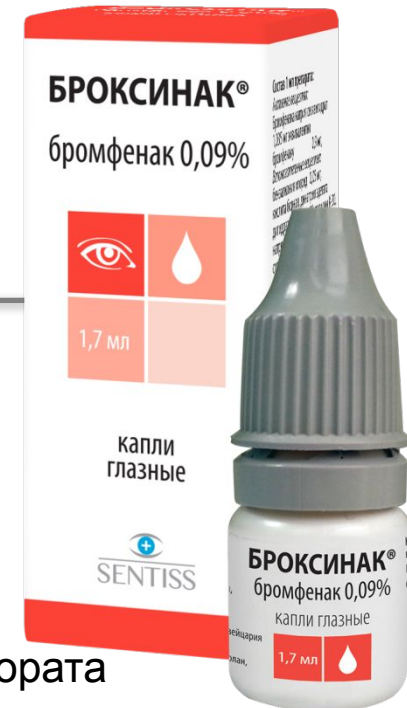
Код АТХ: S01BC11

Форма выпуска:

Капли глазные 0,09%

По 1,7 мл в пластиковом флаконе с завинчивающимся колпачком с контролем первого вскрытия.

Срок годности: 2 года. Срок годности после вскрытия флакона 16 суток.



# БРОКСИНАК: ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

**БРОКСИНАК®**  
бромфенак 0,09%



капли  
глазные



**БРОКСИНАК®**



Лечение  
послеоперационного  
воспаления и  
уменьшение боли у  
пациентов после  
экстракции катаракты

# БРОКСИНАК®: ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

• Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией по применению БРОКСИНАК®

**БРОКСИНАК®**

бромфенак 0,09%



1,7 мл

капли  
глазные



**БРОКСИНАК®**

- ❖ Возраст до 18 лет
- ❖ Повышенная чувствительность к компонентам препарата, а также к другим НПВП
- ❖ Применение препарата противопоказано у пациентов, у которых приступы бронхиальной астмы, крапивницы и симптоматика острого ринита, усиливаются при приеме ацетилсалициловой кислоты и других НПВП

# БРОКСИНАК®: СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

**БРОКСИНАК®**  
бромфенак 0,09%



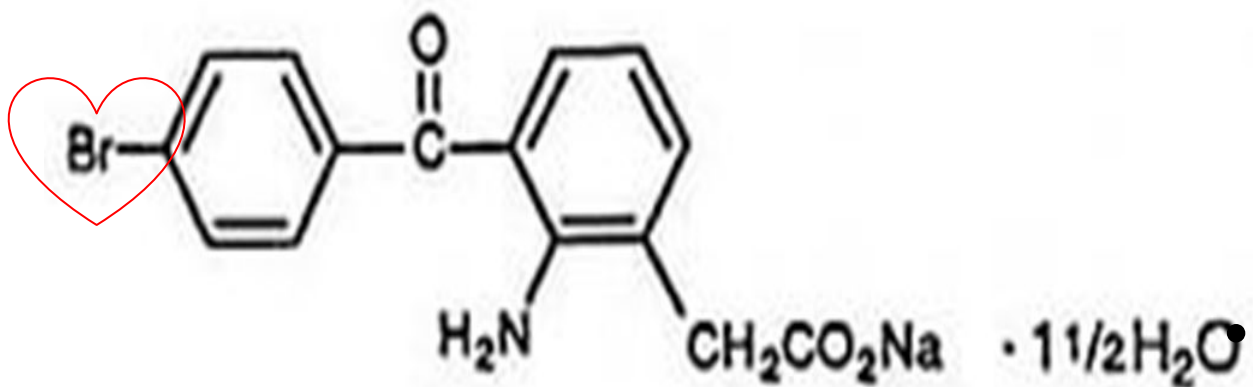
капли  
глазные



**БРОКСИНАК®**

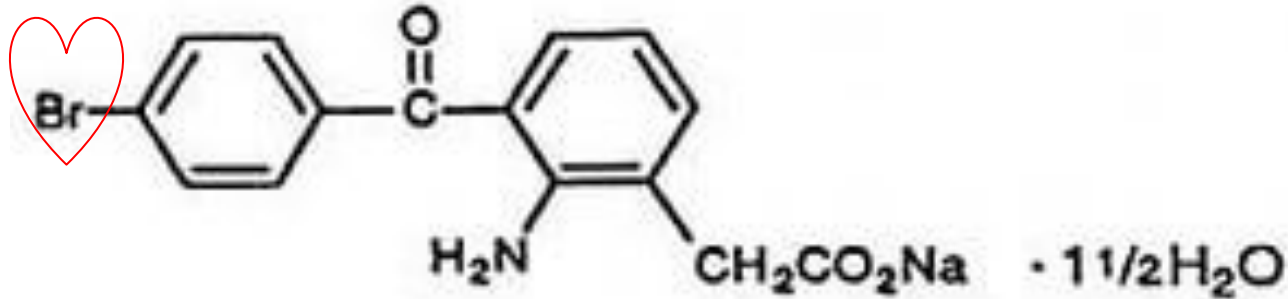
- ❖ Инстилляци в конъюнктивальный мешок. По 1 капле один раз в день. Лечение начинают за один день до хирургического вмешательства и продолжают в течение первых 14 дней послеоперационного периода (включая день операции).

# БРОМФЕНАК: ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА



- Принадлежит к химическому классу фенилуксусной кислоты
- Представляет собой натриевую соль (сесквигидрат) 2-амино-3-(4-бромбензоил) фенилацетат

# БРОМФЕНАК: РОЛЬ БРОМИРОВАНИЯ



- Усиливает липофильность молекулы, что введет к повышению и улучшению проникающих способностей и увеличивает скорость и глубину пенетрации
- биодоступность<sup>1</sup> (усиливает липофильность молекулы, ведущее к повышению и улучшению проникающих способностей молекулы)
- Пролонгация обезболивающего и противовоспалительного эффекта<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Baklaya L.F., et al. Ophthalmol 2008;117(4):292-8.

<sup>2</sup> Sancilio L.F., et al. Arzneimittelforschung 1987;37:513-519.

<sup>3</sup> Cho H. et al. Clin Ophthalmol 2009;3:199-210.



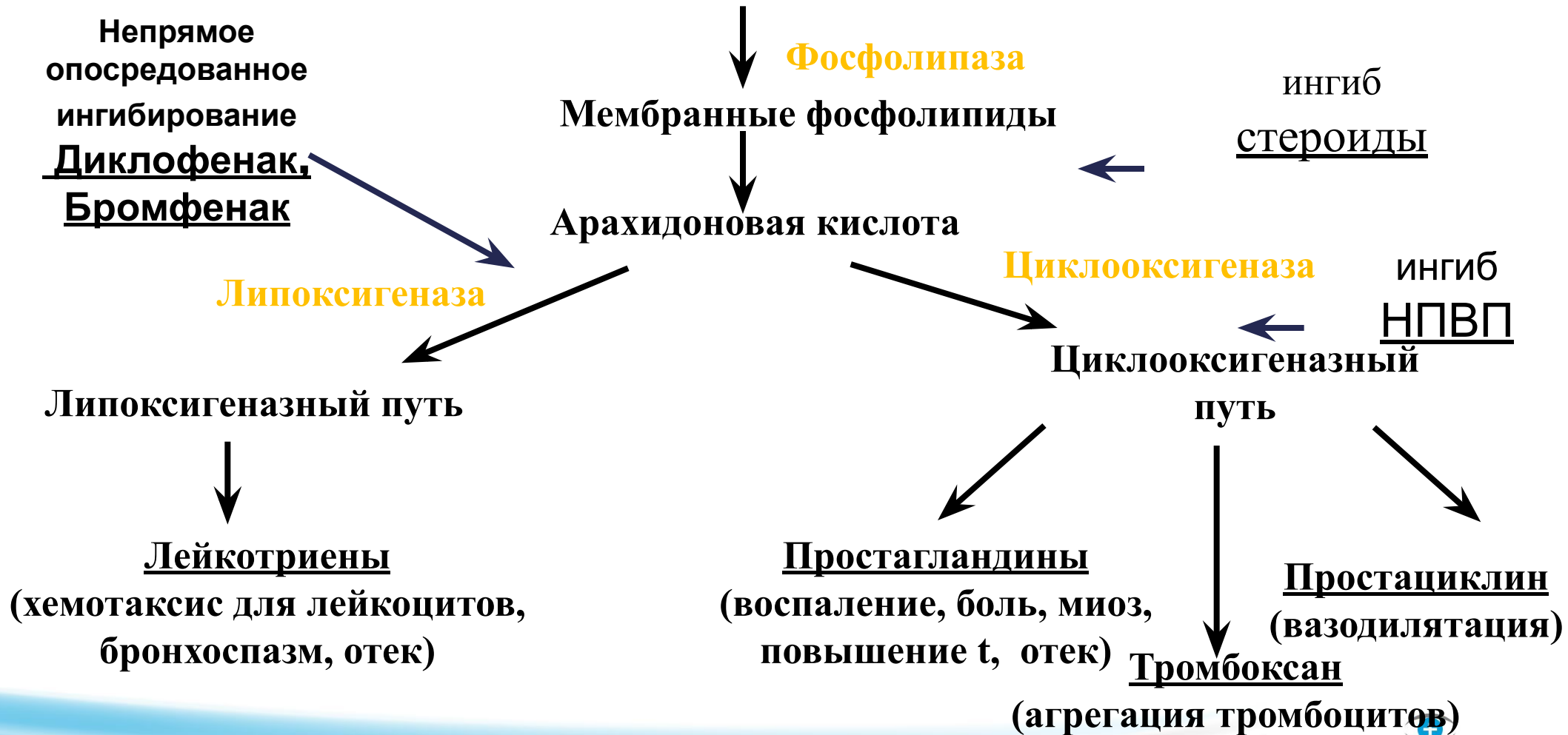
# НПВП В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Препарат	Химическая структура
диклофенак (Дикло-Ф, Диклофенак, Вольтарен-Офта)	производные фенилуксусной кислоты
непафенак (Неванак)	
бромфенак (Броксинак)	
индометацин (Индоколлир)	производные индолуксусной кислоты
кеторолак (Акьюлар ЛС)	производные гетероарилуксусной кислоты
флурбипрофен*	производные пропионовой кислоты

\*не зарегистрированы на территории РФ

# МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Раздражение, инфекция, травма



# Идеальный нестероидный противовоспалительный препарат

---

- Хорошая пенетрационная способность
- Создание достаточной концентрации внутри глаза
- Активность в отношении ЦОГ
- Подавление развития кистозного отека макулы (КОМ)
- Хороший анальгезирующий эффект
- Минимальная токсичность
- Комфортность применения (отсутствие жжения при применении) Хорошая переносимость.
- Высокая комплаентность пациента( применение 1 раз в сутки)

# Механизм действия НПВС

- Уменьшают проницаемость капилляров, ограничивают фазу экссудации
- Стабилизируют лизосомы, блокируя выход лизосомных гидролаз (отсутствие повреждения тканевых компонентов)
- Тормозят выработку макроэргических фосфатов (АТФ), обеспечивающих энергией воспалительный процесс
- Ингибируют простагландины – медиаторы воспалительного процесса,
- Оказывают цитостатическое действие, тормозят пролиферацию
- Активность НПВС оценивается по  $IC_{50}$  (ингибирование 50% фермента), сравнительная активность - по соотношению  $IC_{50}(COX-2)/IC_{50}(COX-1)$

# «Тропность» НПВС к ЦОГ-2

Первый изофермент – **ЦОГ-1** (COX-1 – англ.) – контролирует выработку простагландинов, регулирующий целостность слизистой оболочки, функцию тромбоцитов и кровотоков

Второй изофермент – **ЦОГ-2** – участвует в синтезе простагландинов при воспалении.

**ЦОГ-2** в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием тканевых факторов, инициирующих воспалительную реакцию (цитокины).

# Мощный противовоспалительный эффект

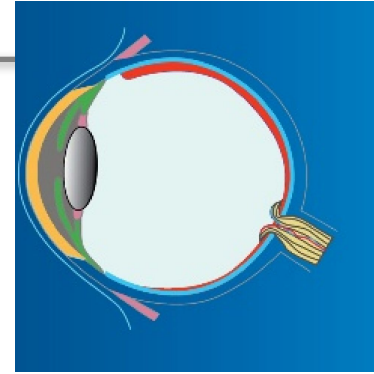
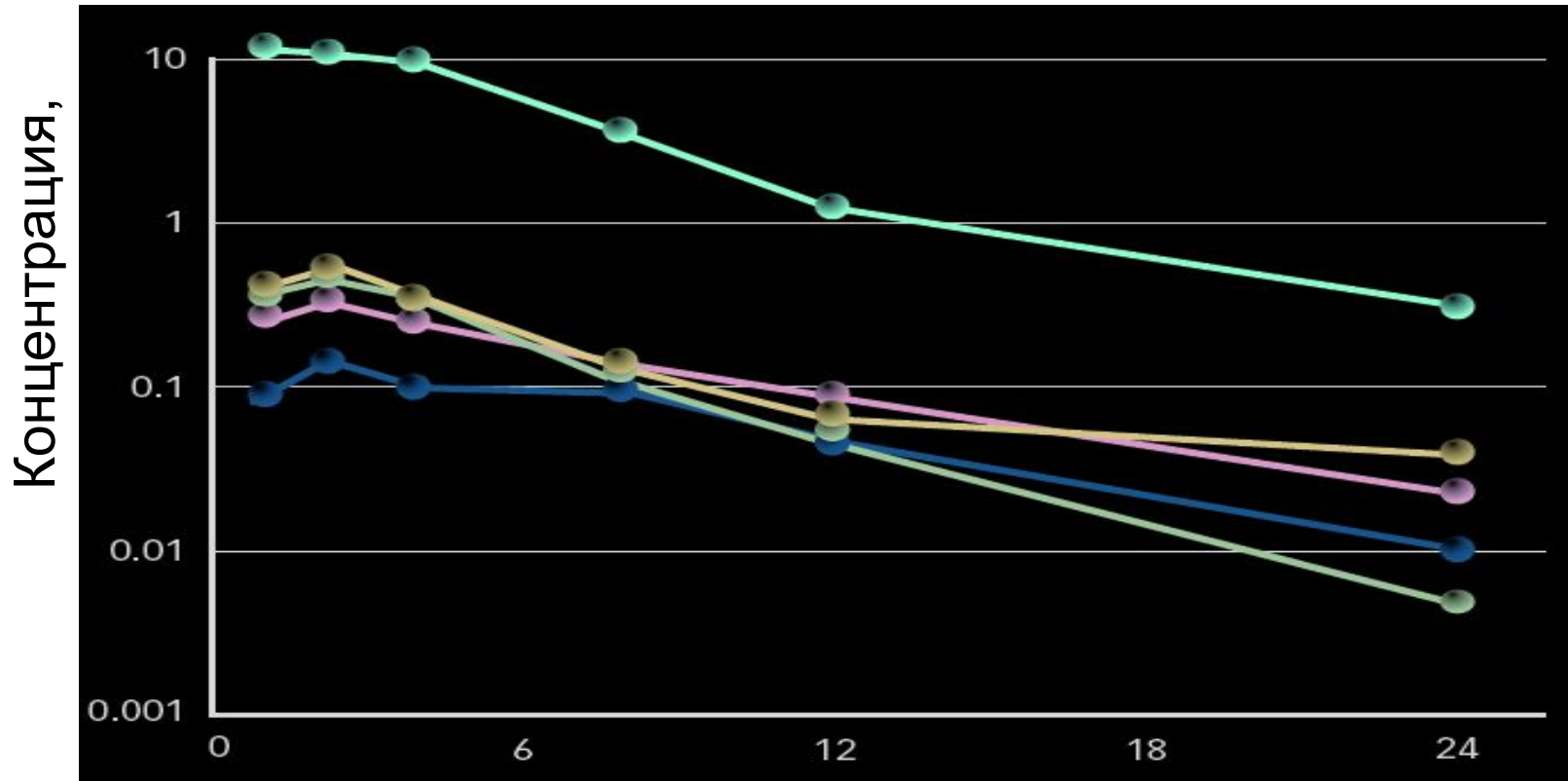
	IC <sub>50</sub> , ЦОГ-1	IC <sub>50</sub> , ЦОГ-2
Бромфенак	0,53 мкмоль	0,023 мкмоль
Диклофенак	0,95 мкмоль	0,085 мкмоль
Амфенак	0,250 мкмоль	0,150 мкмоль

Активность НПВП измеряется как концентрация препарата, необходимая для ингибирования активности ЦОГ фермента на 50% (IC<sub>50</sub>)<sup>1</sup>

1. Kida T et al. ASCRS Poster presentation, April 27-May 2, 2007, San Diego, CA.  
2. Gallamore RP. Rav. Ophthalmol 2006; 13; 81-89. ,  
3. Hyung Cho & Arash Mozayan “ new look at ocular inflammation control-powerful and fast-acting twice-daily Bromfenac for a Novel standard in the treatment of inflammation” European ophthalmic review, volume 5, issue 1, Summer 2011, Extract



# Мощный противовоспалительный эффект



роговица

радужка

сосудистая оболочка

сетчатка

водянистая влага

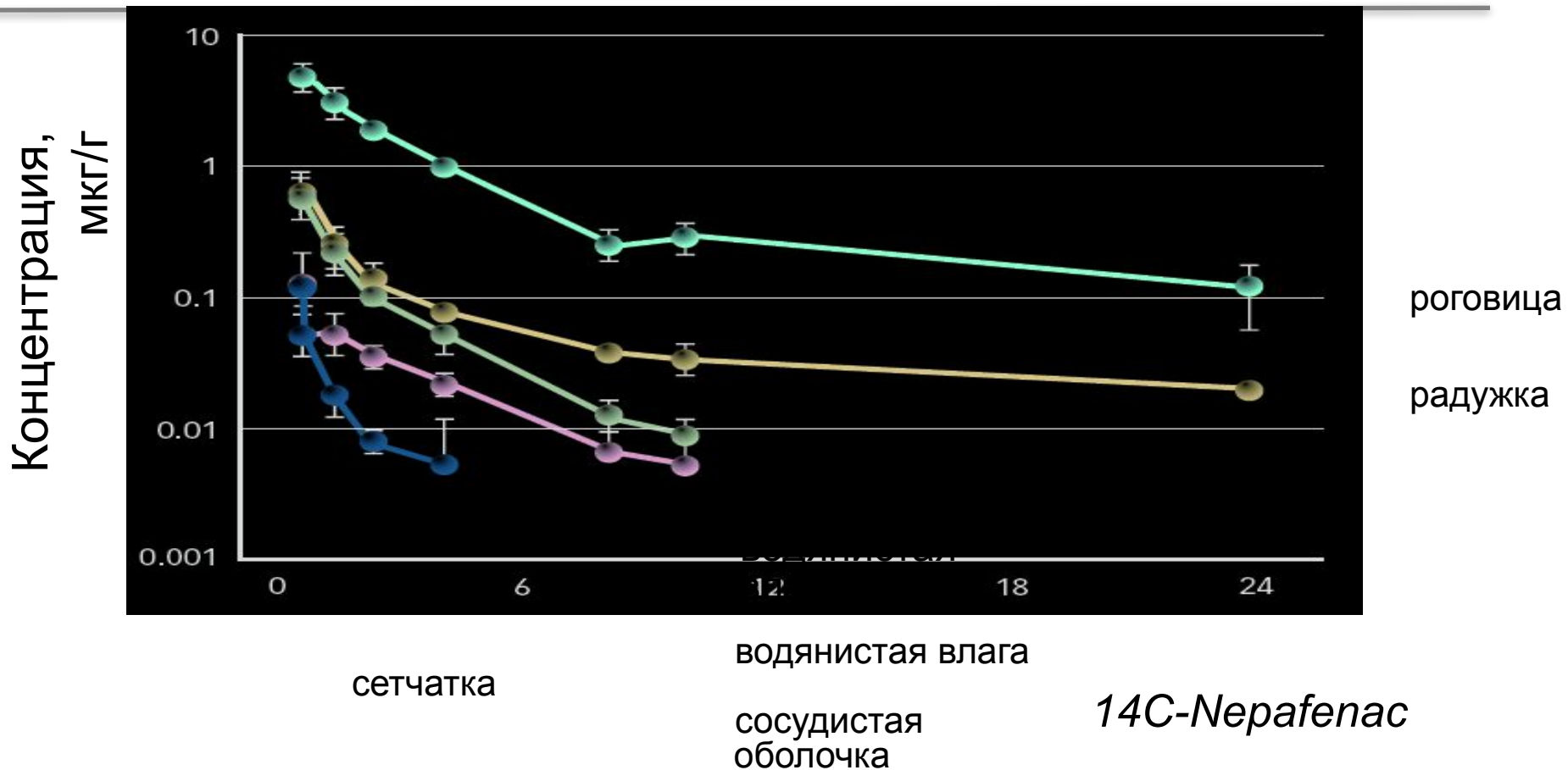
Время (ч)

Концентрации в тканях глаза  $^{14}\text{C}$  Бромфенака после однократного местного закапывания.

Уникальный механизм бромирования амфенака позволил увеличить липофильность молекулы, что привело к усилению проникающих способностей бромфенака в роговицу и дальше в ткани глаза до задней камеры.

Baklayan G.A. et al. J Ocul Pharmacol Ther 2008;24(4):392-8.

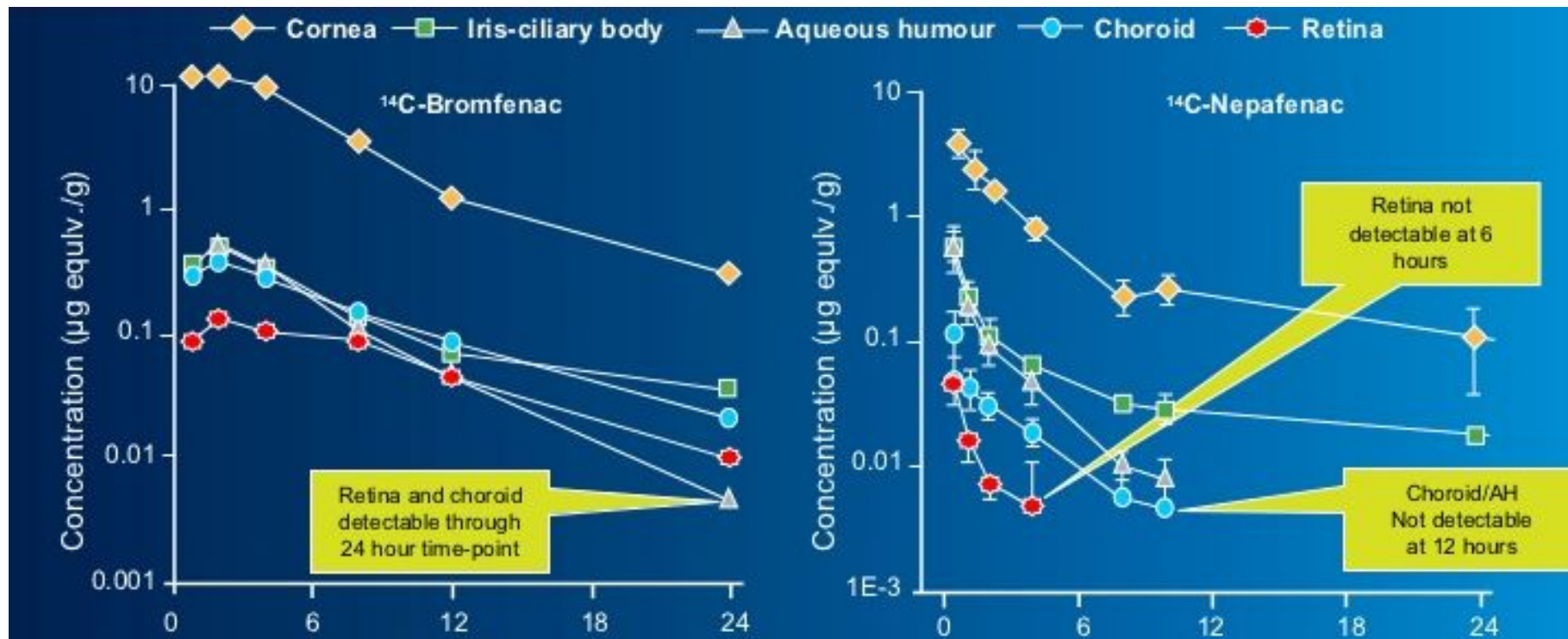
# Мощный противовоспалительный эффект



Baklayan G.A. et al. J Ocul Pharmacol Ther 2008;24(4):392-8.



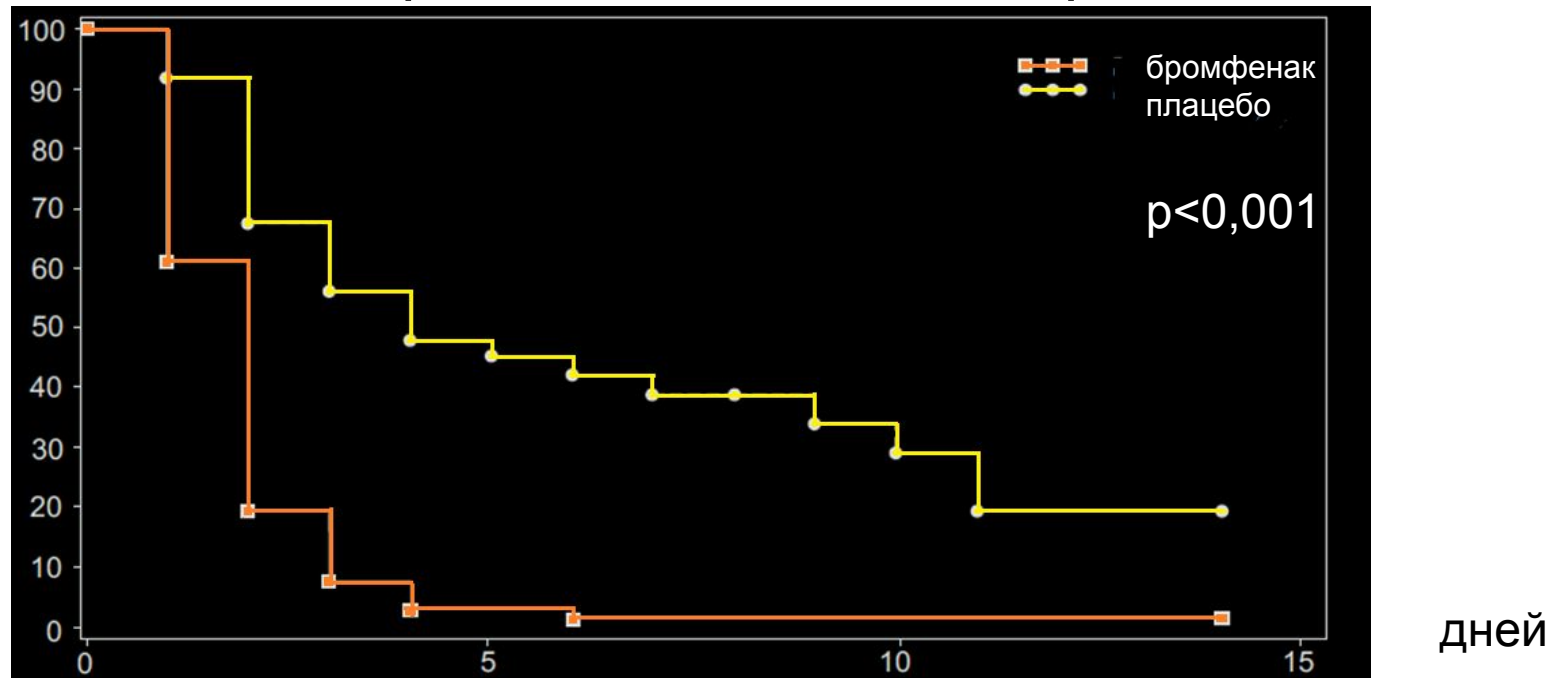
# Мощный противовоспалительный эффект



- Однократное введение Бромфенака создало во всех тканях глаза достаточные концентрации начиная с первых 2 часов после закапывания и сохраняло более 24 часов во всех тканях.
- Однократное введение Непафенака показывает, что только в роговице и радужке концентрации сохраняются 24 часа, в сетчатке сохраняется только 6 часов и в водянистой влаге и сосудистой оболочке около 12 часов.

# Быстрое купирование боли

Доля пациентов с сохраняющейся болевой реакцией, %



Разница между бромфенаком и плацебо была статистически значимой уже на первый день и оставалась такой до конца исследования. На 15 сутки около 95% пациентов, получавших лечение бромфенаком, сообщали об отсутствии боли, по сравнению с лишь 70,5% в группе плацебо. Среднее время избавления от боли для бромфенака было вдвое меньше. Чем для плацебо- два дня по сравнению с четырьмя днями.

# Кистозный отек макулы(КОМ): его значение

---

Макулярный отёк – 4-20%\*,  
клинически значимый – до 5,8%,  
При диабете – до 15% и более,  
из них – клинически значимый до  
33%и более

\* встречается даже в случаях неосложнённой хирургии и при высокой остроте зрения, без жалоб (по данным ФАГ через 1 нед после хирургии у 100% имеется ликедж флюоресцеина, ОКТ - через 6 нед – 41% утолщение макулы. Conceicao L. Lobo, 2004.)

# Кортикостероиды vs НПВС

Послеоперационное воспаление при хирургии катаракты и макулярный отёк при местном лечении стероидными и нестероидными ПВС, систематический обзор.

- Базы данных Medline, CINAHL, Cochrane и EMBASE, рандомизированные исследования, начиная с 1996 г.
- 15 исследований
- Частота макулярного отёка при лечении стероидами – 25,3%, при лечении НПВС – **3,8%!!!**

Kessel L., Tendal B., Jorgensen K.J. et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and NSAID: a systematic review. *Ophthalmology*, 2014, Oct;121(10):1915-24.

# Бромфенак vs кеторолак

---

5380 факоэмульсификаций 2007-2012, опыт хирургов более 12 лет:

- Пациенты, получавшие только Бромфенак – макулярный отёк 0,09%
- Пациенты, получавшие Кеторолак + Стероид – макулярный отёк **0,9 – 2,21%**

## К вопросу о снижении частоты развития кистозного макулярного отека

---

В исследование были включены данные 5380 глаз с 07.2007 по 12.2012 ,Keith Walter (Wake Forest Medical Centre, Winston-Salem, NC), XXXI Конгресс Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS)

Все три хирурга работали на одном и том же факоэмульсификаторе и имплантировали одинаковые ИОЛ, но применяли различные схемы противовоспалительной терапии.

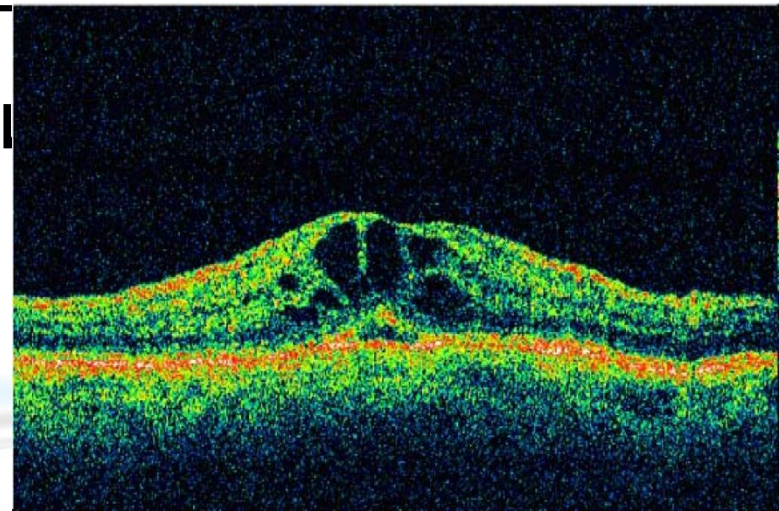
# Схемы лечения

Все три схемы лечения включали послеоперационное применение **преднизолона ацетата** в концентрации 1% в течение 5 недель по убывающей схеме в сочетании с НПВС (**бромфенак** 0,09% - 2 раза в день, кеторолак трометамин 0,5% - или кеторолак трометамин 0,4% - 4 раза в день) в течение месяца после операции только у пациентов с кистозным макулярным отеком (КМО) в анамнезе или же у пациентов, отнесенных к группе высокого риска по другим критериям.

## Бромфенак 0,09%)

Четвертая группа исследования, получала лечение оригинальным препаратом Бромфенак 0,09% 4 раза в день, за 2 дня до операции, затем в течение 1 месяца после операции.

С целью выявления и подсчета случаев развития в течение первого месяца после операции КМО, подтвержденного данными ОКТ сетчатки, был проведен анализ медицинских карт пациентов с жалобами на снижение максимальной корригированной остроты зрения.





# Результаты

---

Кистозный макулярный отек был диагностирован  
в 0,09% из 1090 глаз, получавших лечение только  
препаратом Бромфенак,  
в 0,44% из 1128 глаз, получавших препараты Пред Форте  
+ Бромфенак  
в 0,9% из 2437 глаз из группы Пред Форте + Акулар

При сравнении групп получавших Бромфенак с группами  
Пред Форте + Акулар, выявлено статистически значимое  
снижение частоты развития кистозного макулярного  
отека только в группе пациентов получавших  
Бромфенак.

# Выводы

---

Глюкокортикостероиды – это основа противовоспалительной терапии после катарактальной хирургии, и НПВС часто добавляют к ним для усиления противовоспалительного эффекта.

Тем не менее, руководствуясь данными проведенного исследования, применение препарата бромфенак один раз в день так же надежно, как и комбинированная терапия, для контроля воспаления и снижения частоты случаев кистозного макулярного отека

# БРОМФЕНАК VS. НЕПАФЕНАК: ПОДАВЛЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ПРОСТАГЛАНДИНА E2

**По степени подавления синтеза медиаторов воспаления:  
бромфенак > непафенак**

	<b>Непафенак 0,1%</b>	<b>Бромфенак 0,09%</b>	<b>Плацебо</b>
Концентрация ПГ E2 во внутриглазной жидкости после факоемульсификации, пг/мл <sup>1</sup>	320,4±205,6	288,7±226,1	-
Концентрация ПГ E2 в стекловидном теле после витрэктомии, пг/мл <sup>2</sup>	267,7±99,7	247,2±38,3	270,6±91,7

<sup>1</sup> Bucci F.A. Jr. et al. Adv Ther 2011;28(12):1089-95.

<sup>2</sup> Heier J.S. et al. Retina. 2009;29(9):1310-3.

# БРОМФЕНАК VS НЕВАНАК® VS ИНДОКОЛЛИР®: КРАТНОСТЬ ДОЗИРОВАНИЯ

Bromday®,  
Prolensa®  
Броксинак®



Bronuck®, Xibrom®,  
Yellox®



Неванак®



Индоколлир®



# Удобный режим дозирования 1 раз в сутки

---

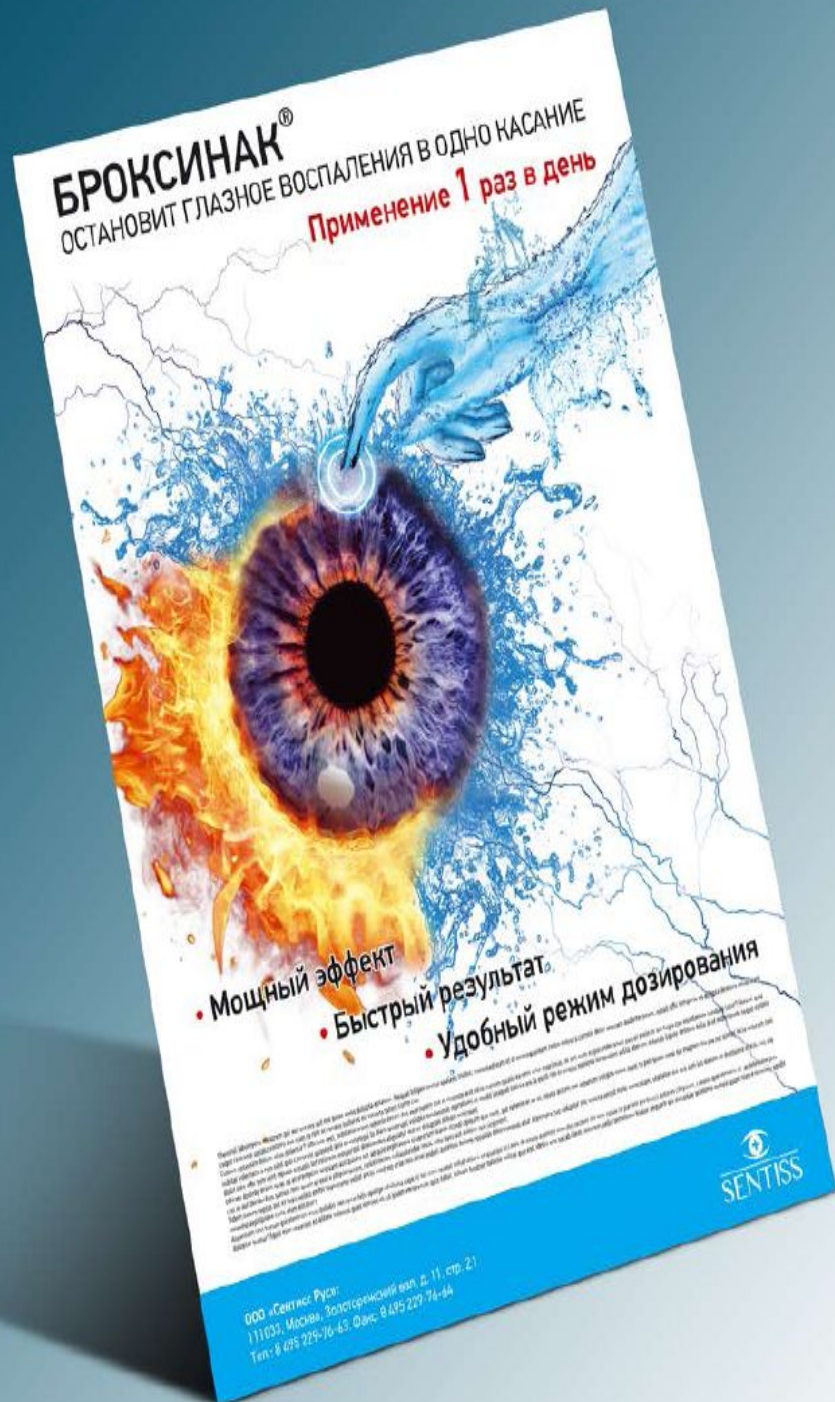
- минимизация негативного воздействия препарата на ткани глаза,
- минимизация негативного воздействия на ткани глаза вспомогательных компонентов (бензалкония хлорид<sup>1</sup> и др.),
- снижение риска развития НЛР (нежелательных лекарственных реакций)
- потенциальное повышение комплаентности<sup>2,3</sup>,

<sup>1</sup> Cha S.H. et al. Clin Experiment Ophthalmol 2004;32:180–4.

<sup>2</sup> Robin A.L. et al. J Ocul Pharmacol Ther 2001;17:441–4.

<sup>3</sup> Taylor S.A. et al. J Ocul Pharmacol Ther 2002;18:401–9.

# Броксинак



Мощный  
противовоспалительный  
эффект

Быстрое купирование боли

Удобный режим  
дозирования 1 раз в сутки

# БРОКСИНАК

## - Мощный противовоспалительный эффект

Добавление атома брома в 4 положении бензольного кольца усиливает проникновение в роговицу и повышает потенциал связывания ЦОГ-2 . Бромфенак в 3,7 и 6,5 раз активнее, чем диклофенак или амфенак, в подавлении фермента ЦОГ-2 соответственно.

## - Быстрое купирование боли

Разница между бромфенаком и плацебо была статистически значимой уже на первый день и оставалась такой до конца исследования. На 15 сутки около 95% пациентов, получавших лечение бромфенаком, сообщали об отсутствии боли, по сравнению с лишь 70,5% в группе плацебо. Среднее время избавления от боли для бромфенака было вдвое меньше, чем для плацебо- два дня по сравнению с четырьмя днями.

## - Удобный режим дозирования 1 раз в сутки

Режим дозирования 1 раз в день приводит к лучшему соблюдению режима пациентами и снижению воздействия консервантов на роговицу.

# БРОКСИНАК 0,09% ОБЛАСТИ ВОЗМОЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

## РАСШИРЕННЫЙ БЛОК

### Нозологические формы

- КМО
- Дренажная хирургия глаукомы
- Увеиты
- Аллергические заболевания  
глаз
- Кератиты

### Патогенез

- Склерозирование
- Зрачковый блок
- Аутоиммунизация и  
пролиферация
- Инфильтрация и  
неоваскуляризация роговицы

### Назначения

- За 1 день до  
хирургического  
вмешательства и  
первые 14 дней  
послеоперационного  
периода