

НОВЫЙ НПВП-БРОКСИНАК НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ



(c) 2006 Martin Haugh

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%



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%



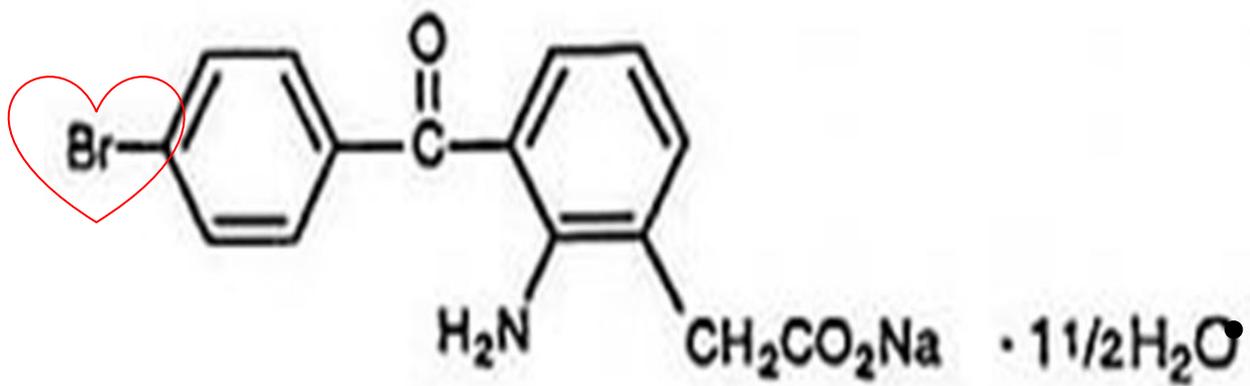
капли
глазные



БРОКСИНАК®

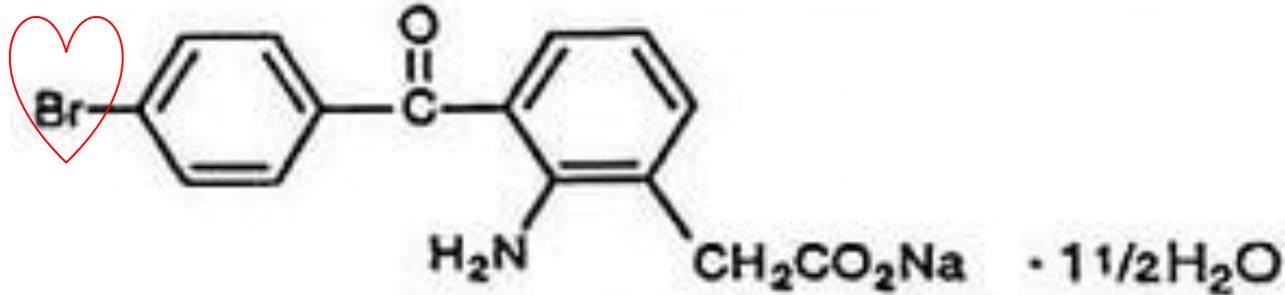
- ❖ Инстилляци в конъюнктивальный мешок. По 1 капле один раз в день. Лечение начинают за один день до хирургического вмешательства и продолжают в течение первых 14 дней послеоперационного периода (включая день операции).

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
- биодоступность¹ (усиливает липофильность молекулы, ведущее к повышению и улучшению проникающих способностей молекулы)
- Пролонгация обезболивающего и противовоспалительного эффекта²,

¹ Baklaya L.F., et al. Ophthalmol 2008;116(4):292-8.

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

³ 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 ₅₀ , ЦОГ-1	IC ₅₀ , ЦОГ-2
Бромфенак	0,53 мкмоль	0,023 мкмоль
Диклофенак	0,95 мкмоль	0,085 мкмоль
Амфенак	0,250 мкмоль	0,150 мкмоль

3,7 раз

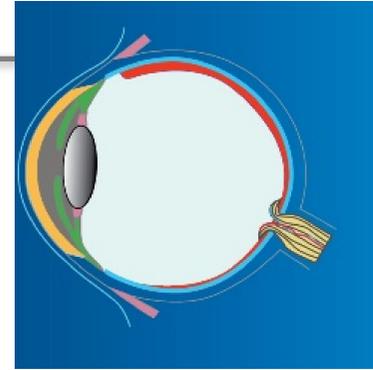
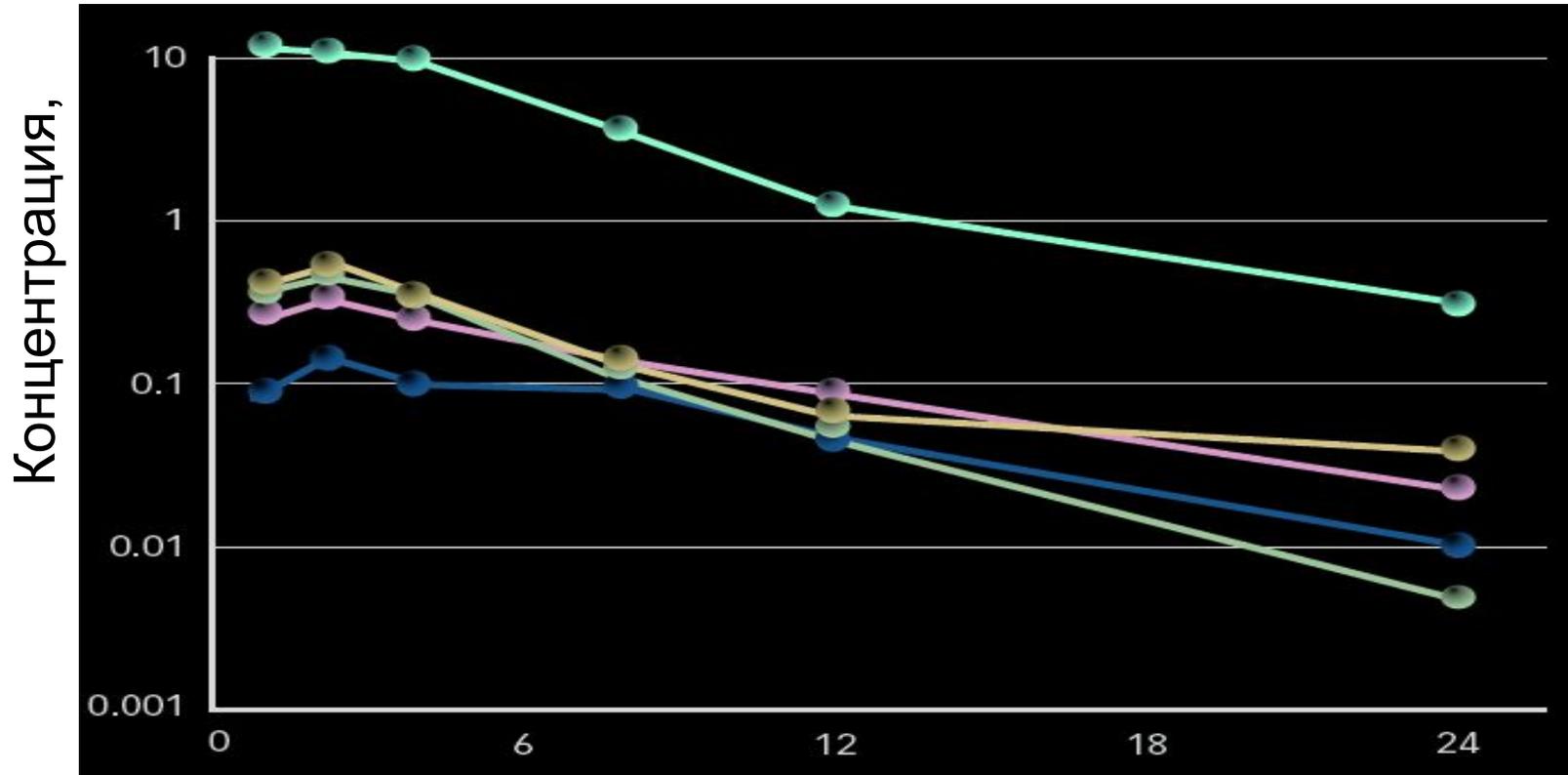
6,5 раз

Активность НПВП измеряется как концентрация препарата, необходимая для ингибирования активности ЦОГ фермента на 50% (IC₅₀)¹

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, volume5, issue 1, Summer 2011, Extract



Мощный противовоспалительный эффект



роговица

радужка

сосудистая оболочка

сетчатка

водянистая влага

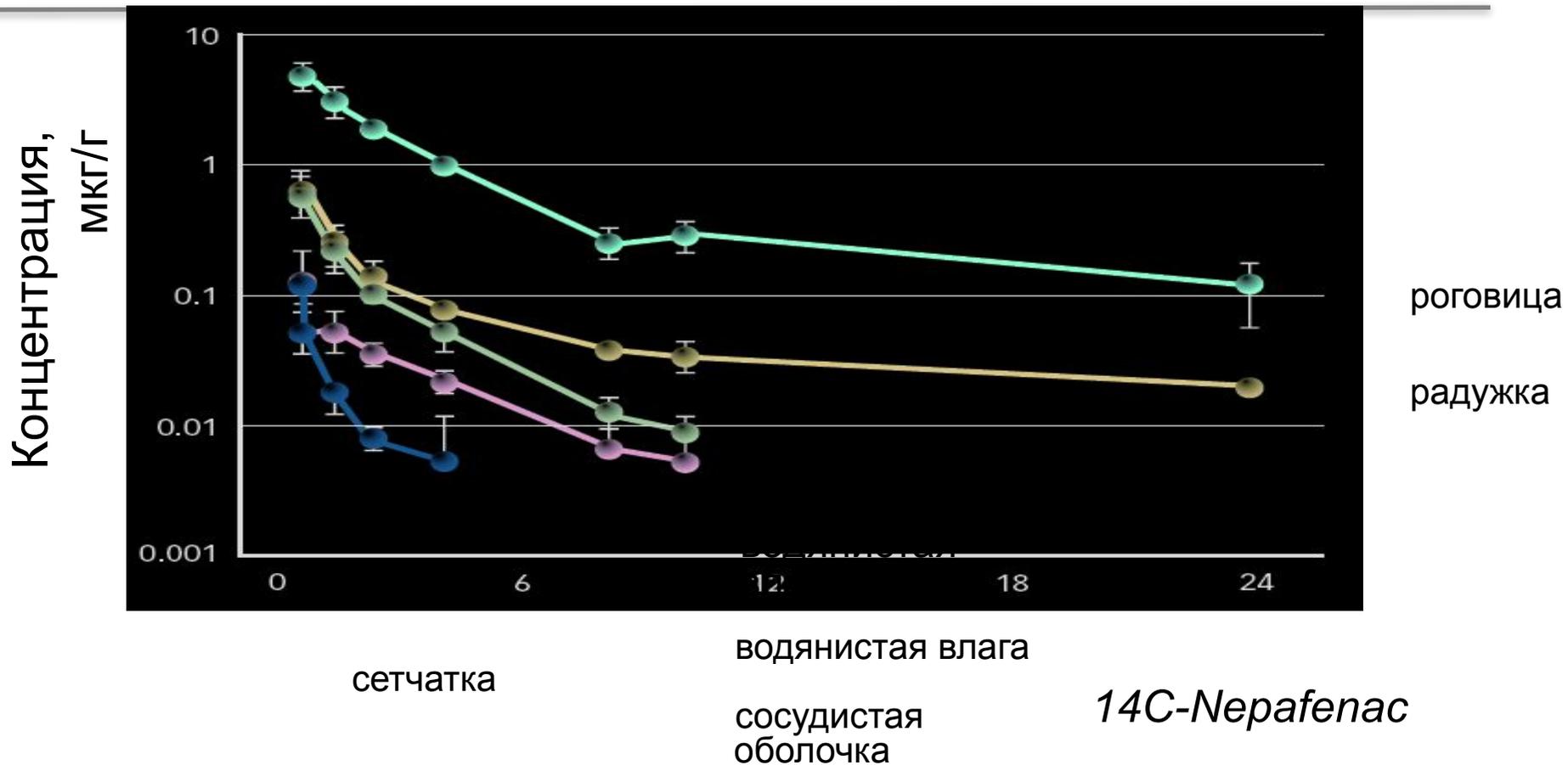
Время (ч)

Концентрации в тканях глаза ^{14}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.

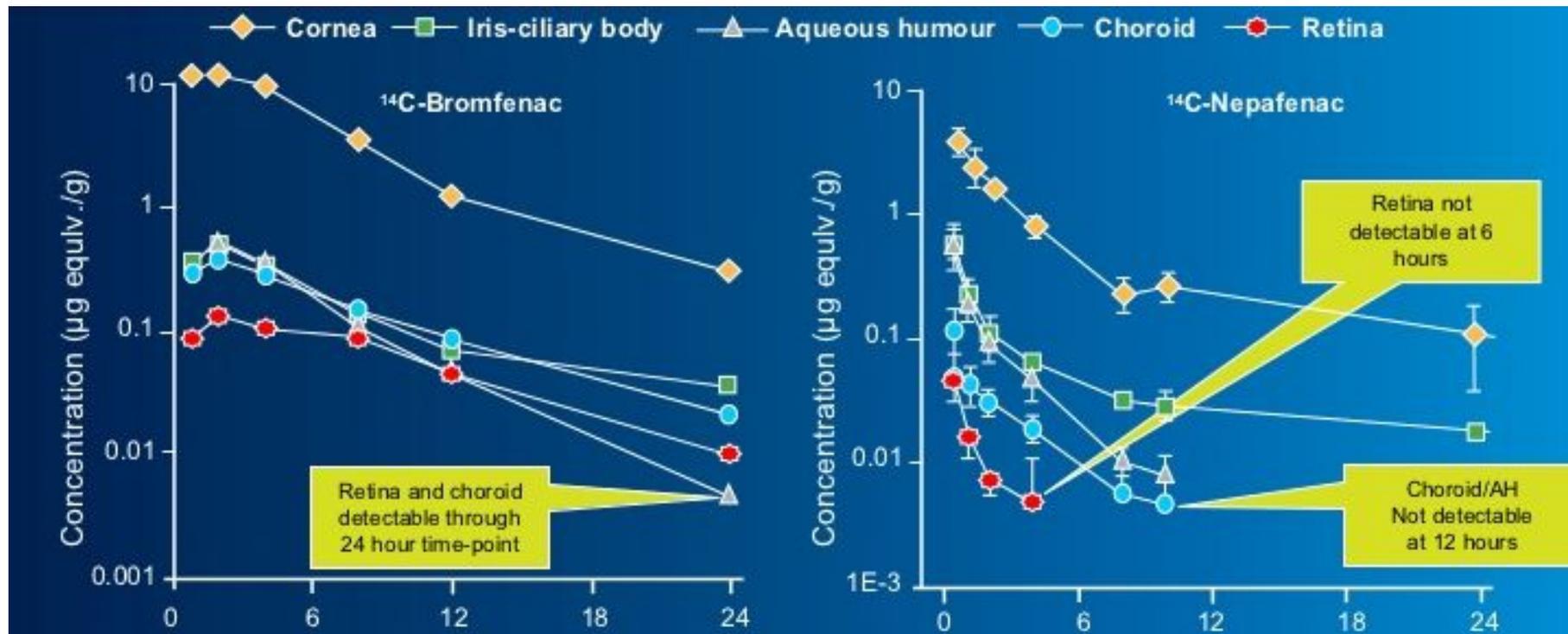
Baklayan G.A. et al. J Ocul Pharmacol Ther 2008;24(4):392-8.

Мощный противовоспалительный эффект



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

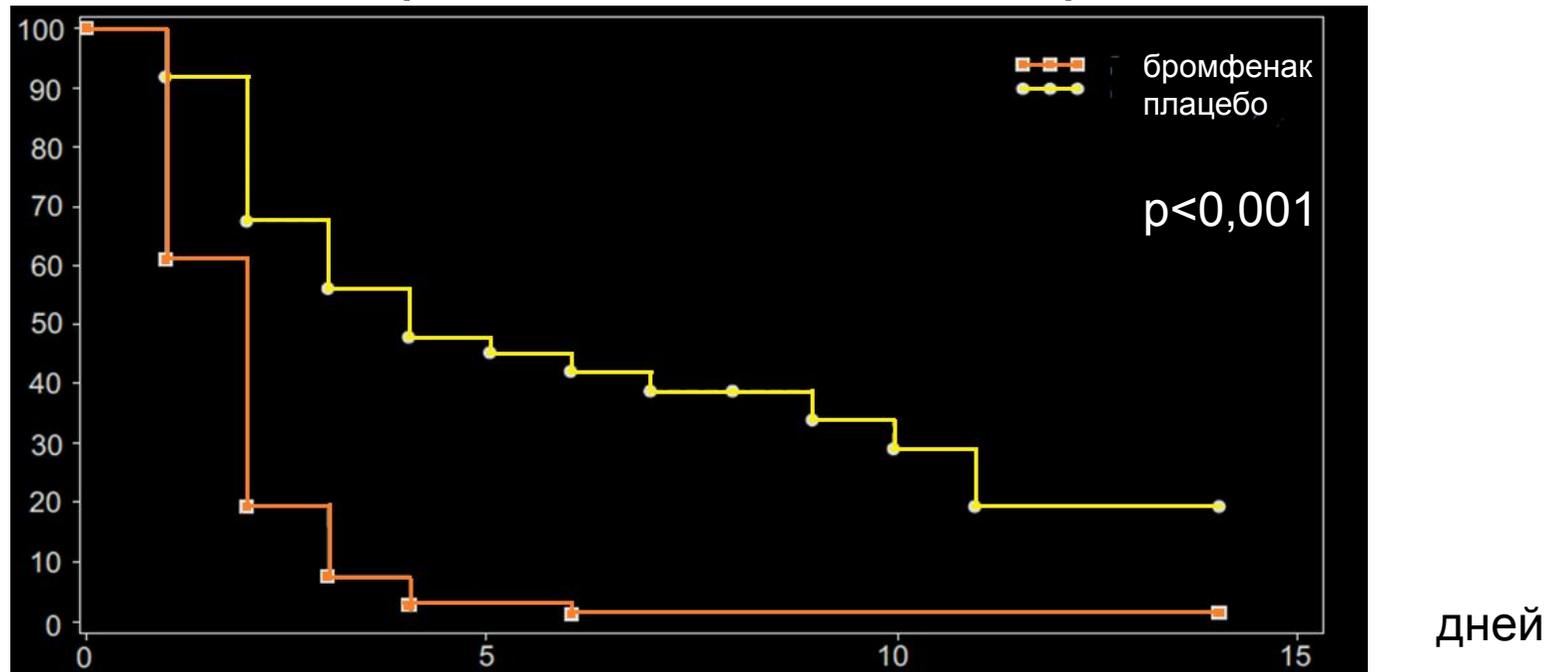
Мощный противовоспалительный эффект



- 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.

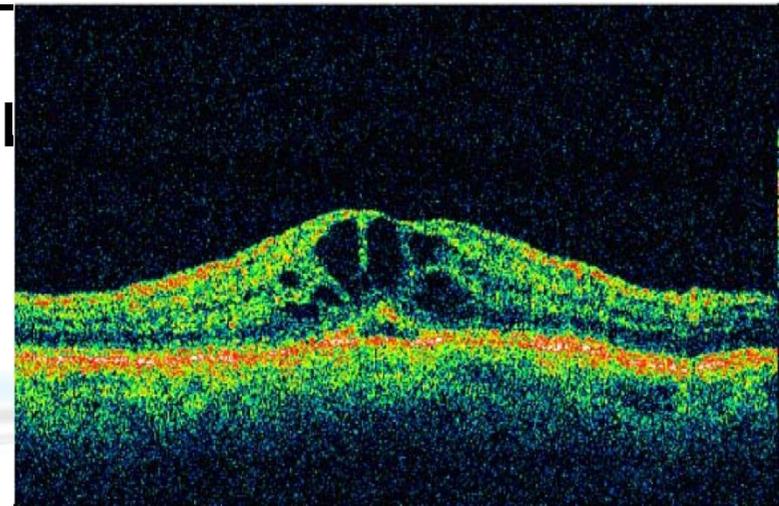
Схемы лечения

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

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

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

² 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

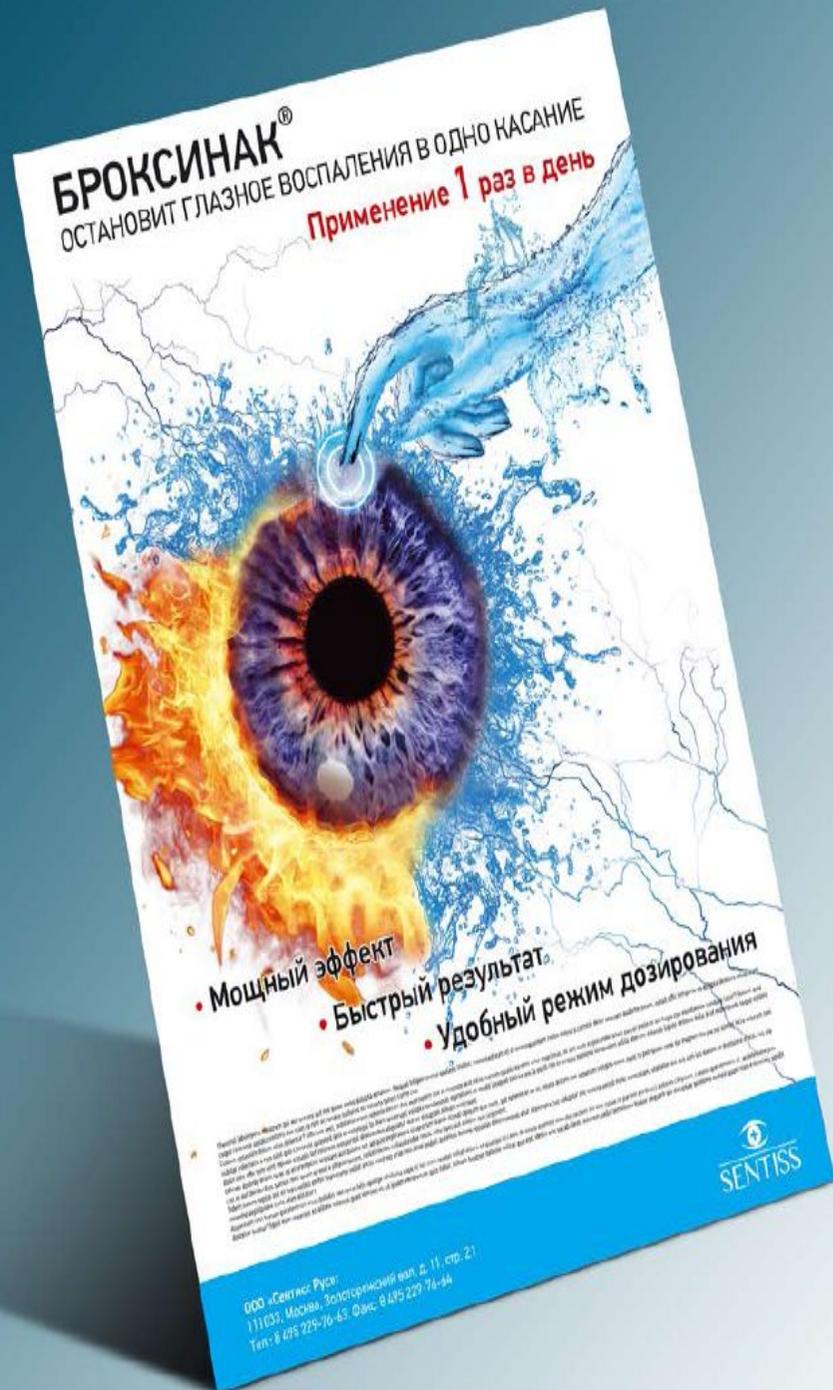
- минимизация негативного воздействия препарата на ткани глаза,
- минимизация негативного воздействия на ткани глаза вспомогательных компонентов (бензалкония хлорид¹ и др.),
- снижение риска развития НЛР (нежелательных лекарственных реакций)
- потенциальное повышение комплаентности^{2,3},

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

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

³ 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