

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕЗ КОНСЕРВАНТА

УДК 617.7
ГРНТИ 76.29.56
ВАК 14.01.07

© С. Ю. Астахов¹, А. А. Доморад², Н. В. Ткаченко¹, О. М. Яковлева²

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова:

¹кафедра офтальмологии; ²кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии.

✧ В связи с появлением в офтальмологии гипотензивных препаратов без консерванта переносимость большими медикаментозного лечения глаукомы существенно улучшилась. Однако отсутствие консерванта при длительном применении препарата несет в себе опасность инфекционных осложнений. Для оценки реальности этой угрозы в нашей клинике было проведено пилотное исследование микрофлоры конъюнктивального мешка у больных глаукомой, получавших «Тимолол-ПОС»® без консерванта.

✧ **Ключевые слова:** глаукома; гипотензивные капли без консерванта; микрофлора конъюнктивального мешка.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, до 80 % больных глаукомой получают медикаментозное лечение и вынуждены ежедневно в течение многих лет использовать гипотензивные капли. По условиям фармакопеи для предотвращения микробной контаминации офтальмологического раствора при его многократном применении в состав большинства глазных капель входят консерванты. Кроме своей основной функции консерванты также улучшают доставку действующего вещества внутрь глаза, разрушая межклеточные контакты и нарушая барьерную функцию эпителия роговицы, что существенно повышает концентрацию препарата во влаге передней камеры глаза. Так в экспериментальном исследовании Sasaki H. (1995) было обнаружено, что после эпибульбарной инстилляции бензалкония хлорида концентрация исследуемого препарата в передней камере глаза существенно повышалась [24]. Это свойство консерванта является важным для гипотензивных капель, содержащих пилокарпин, поскольку он плохо проходит через интактный эпителий. Между тем, большинство современных гипотензивных препаратов для лечения открытоугольной глаукомы обладают достаточной проникающей способностью и без помощи консерванта, не нуждаясь в столь агрессивном воздействии на эпителий.

Известно, что при длительном применении офтальмологических препаратов с консервантом развиваются токсические изменения морфологии эпителиальных клеток конъюнктивы и роговицы, обнаруженные зарубежными авторами во многих экспериментальных работах и *in vitro* [10, 19]. В частности, были обнаружены увеличение гибели клеток по механизму апоптоза и воспалительная инфильтрация

эпителия, развивающиеся на фоне длительного применения гипотензивных капель с консервантом [15, 23]. Эти изменения были также выявлены *in vivo* с помощью импрессионной цитологии и конфокальной томографии у больных глаукомой, находящихся на длительной медикаментозной терапии [8, 11, 20, 21]. В большинстве этих исследований в качестве консерванта был выбран бензалкония хлорид (БАХ), как наиболее распространённый в офтальмологии, и, вместе с тем, наиболее токсичный. В случае комбинированной терапии (когда пациент получает два и более гипотензивных препарата одновременно) токсические изменения поверхностных структур глазного яблока (слёзной плёнки, конъюнктивы и роговицы) оказываются более выраженными, вплоть до развития эпителиальной метаплазии и кератинизации [9, 25, 26].

В проведённом нами исследовании у всех (70) больных открытоугольной глаукомой, получавших гипотензивные капли с консервантом (бензалкония хлоридом) более трех месяцев, с помощью конфокальной томографии (Confoscan 4, Nidek) были выявлены изменения морфологии поверхностных эпителиальных клеток роговицы (таблица 1), а значения пробы по Норну оказались менее 10 секунд.

Проявления синдрома «сухого глаза» вызывают типичные жалобы пациентов и ухудшают переносимость медикаментозного лечения больных глаукомой [4, 6, 7, 12, 13], что ведет к нарушению режима инстилляций гипотензивных препаратов и прогрессированию глаукомного процесса [5, 22, 29]. В России от 35 до 67 % больных глаукомой по разным причинам не соблюдают рекомендованный режим гипотензивных капель [1, 2]. Между тем, в нашем исследовании было обнаружено, что переход на гипотензив-

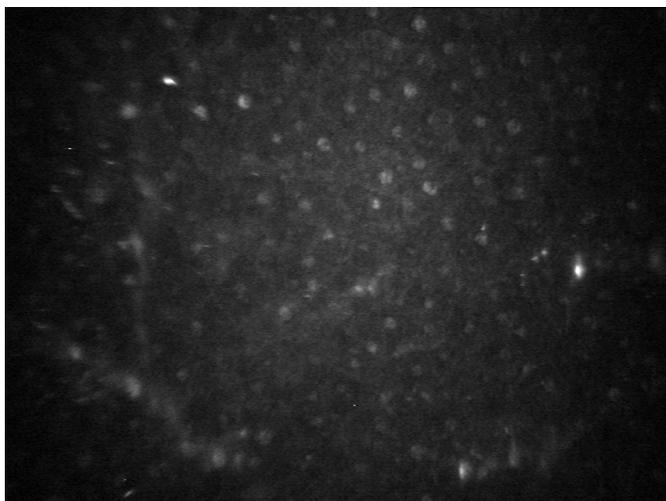


Рис. 1. Нарушение морфологии и рядности поверхностных слоев эпителия роговицы на фоне постоянных инстилляций гипотензивных препаратов с бензалкония хлоридом

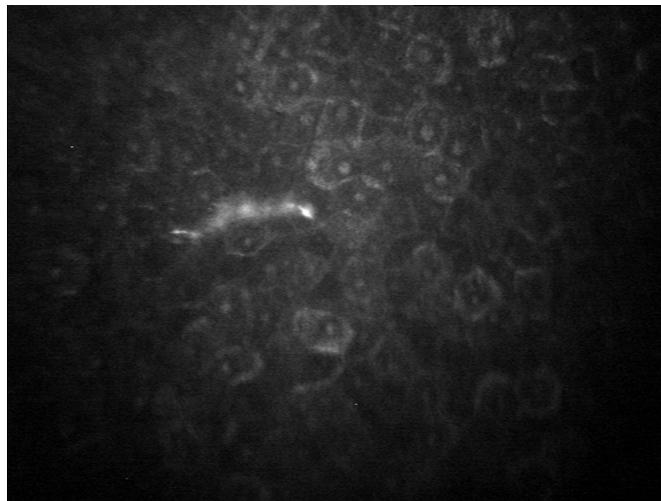


Рис. 2. Восстановление рядности поверхностных эпителиальных слоев, исчезновение признаков токсического повреждения эпителиальных клеток после перехода на гипотензивный препарат без консерванта

Таблица 1

Обнаруженные изменения роговицы у больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), находящихся на медикаментозной терапии

Параметр оценки томограмм роговицы	Пациенты с ПОУГ, получавшие гипотензивные капли с консервантом	Пациенты с синдромом «сухого глаза» без глаукомы
Избыточная десквамация поверхностных эпителиоцитов	69 (98,6%)	69 (98,6%)
Разрушение поверхностных эпителиальных клеток	56 (80%)	42 (60%)
Нарушение морфологии поверхностных клеток и рядности эпителия роговицы	39 (57,7%)	2 (2,9%)
Изменения базального эпителия	57 (81,4%)	17 (24,3%)
Изменения поверхностных нервных волокон	56 (80%)	26 (37,1%)
Отек поверхностных слоев стромы роговицы	69 (98,6%)	56 (80%)
Активация кератоцитов стромы	67 (95,7%)	56 (80%)
Интрастромальные мелкодисперсные включения	33 (47,1%)	9 (12,9%)
Изменения заднего эпителия	45 (64,3%)	40 (57,1%)

ные препараты без консерванта не только улучшает морфологию поверхностных эпителиальных клеток роговицы (рис. 1, 2), но и приводит к увеличению времени разрыва слезной пленки, что снижает необходимость назначения препаратов «искусственной слезы» вдвое и улучшает переносимость медикаментозного лечения больных глаукомой [3].

Это является важным социально-экономическим аспектом, поскольку снижается потребность в инстилляциях препаратов «искусственной слезы» (рис. 3), и тем самым уменьшается стоимость лечения.

При этом гипотензивный эффект β -адреноблокаторов и аналогов простагландинов без консерванта не уступает традиционным гипотензивным препаратам с консервантами [3, 14, 17].

Несмотря на очевидные преимущества гипотензивных капель без консерванта, некоторые авторы выражают беспокойство в отношении безопасности их применения с точки зрения возможной

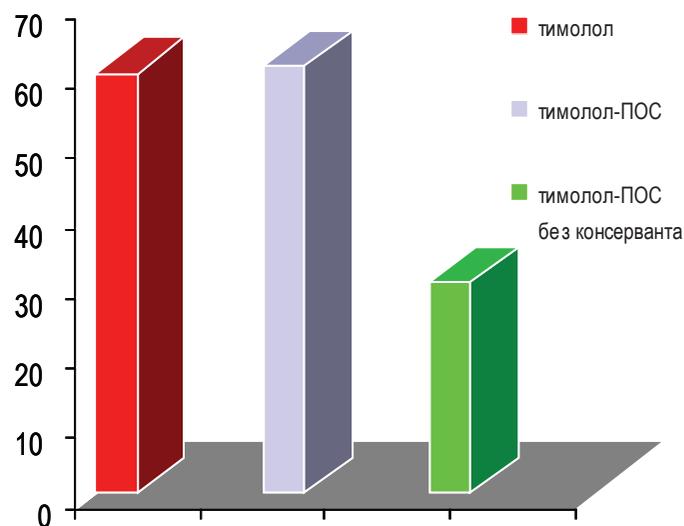


Рис. 3. Снижение потребности в инстилляциях препаратов «искусственной слезы» у больных глаукомой при переходе на гипотензивные капли без консерванта (n = 40)

микробной контаминации раствора. В ряде исследований офтальмологический раствор без консерванта восстанавливал стерильность лишь спустя несколько часов после микробного обсеменения [16]. Также описаны случаи присоединения грибковой флоры при лечении бактериального кератита антибактериальными препаратами без консерванта.

В защиту современных глазных капель без консерванта следует сказать, что при выпуске флаконов для многократного использования фирмы-производители создают особый дизайн флакона, снижающий риск микробной контаминации. Благодаря ему, во флаконах системы COMOD® (компания «Ursapharm», Германия) не только удается обеспечить хорошую герметизацию, но и предотвратить микробную контаминацию офтальмологического раствора, блокируя обратное поступление воздуха во время инстилляций. Кроме того, внутренняя поверхность флакона обработана ионами серебра для обеспечения бактерицидного эффекта. Глазные капли компании «Théa» (Франция) защищены системой микропор, ограничивающих обратное поступление крупных молекул. Фирма «Santen» (Финляндия) поместила гипотензивные капли без консерванта в стерильные тубик-капельницы для однократного использования.

В наших исследованиях, при наблюдении за больными глаукомой, получавшими гипотензивные капли без консерванта от 1 до 6 месяцев (20 пациентов получали «Тимолол-ПОС»® без консерванта, Ursapharm, и 30 больных — «Тафлотан»®, Santen), не было зарегистрировано ни одного случая развития инфекционных осложнений.

Тем не менее, на базе нашей клиники совместно с кафедрой микробиологии было проведено пилотное исследование для оценки безопасности применения гипотензивных капель без консерванта. В исследовании было включено 10 больных глаукомой (семь женщин и трое мужчин), получавших в качестве монотерапии β-адреноблокаторы с бензалкония хлоридом в виде консерванта. Всем больным с помощью одноразовых зондов был выполнен забор микрофлоры конъюнктивального мешка с помещением её на транспортную среду и последующим посевом на стандартные питательные среды для определения видового состава флоры. Забор производился без эпibuльбарной анестезии для исключения возможного бактерицидного влияния консерванта местных анестетиков. После этого получаемый больными гипотензивный препарат был заменен на его фармакологический аналог без консерванта (Тимолол-ПОС® без консерванта, Ursapharm). Через месяц после смены медикаментозной терапии исследование микрофлоры конъюнктивального мешка было выполнено повторно, динамика её изменений представлена в таблице 2. В ходе данного исследования не было выявлено существенных изменений в составе микрофлоры конъюнктивального мешка после перехода на «Тимолол-ПОС»® без консерванта.

Таким образом, гипотензивные капли без консерванта имеют доказанную безопасность применения при условии соблюдения рекомендованного режима хранения и использования препарата.

Эффективность лечения глаукомы препаратами с менее токсичными консервантами или без них доказана в ряде зарубежных исследований, при этом

Таблица 2

Динамика изменений микрофлоры конъюнктивального мешка при переходе на β-адреноблокаторы без консерванта

№	β-адреноблокаторы с БАХ		«Тимолол-ПОС»® без консерванта	
	Правый глаз	Левый глаз	Правый глаз	Левый глаз
1	0,6 × 10 ¹ <i>S. epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> spp.	1,3 × 10 ¹ <i>S. saprophyticus</i>	<i>S. epidermidis</i>	—
2	< 10 ¹ <i>S. epidermidis</i>	—	10 ¹ <i>S. epidermidis</i>	—
3	10 ¹ <i>S. epidermidis</i>	10 ¹ <i>S. epidermidis</i>	< 10 ¹ <i>S. epidermidis</i>	< 10 ¹ <i>S. epidermidis</i>
4	< 10 ¹ <i>S. epidermidis</i>	< 10 ¹ <i>S. epidermidis</i>	< 10 ¹ <i>S. epidermidis</i>	< 10 ¹ <i>S. epidermidis</i>
5	—	< 10 ³ <i>S. epidermidis</i>	—	Микроорганизмы не обнаружены
6	Микроорганизмы не обнаружены	Микроорганизмы не обнаружены	< 10 ¹ <i>S. epidermidis</i>	—
7	<i>Corynebacterium</i> spp. < 10 ¹	<i>S. saprophyticus</i> < 10 ¹	—	—
8	< 10 ¹ <i>S. epidermidis</i>	—	Микроорганизмы не обнаружены	—
9	Микроорганизмы не обнаружены	—	Микроорганизмы не обнаружены	—
10	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i> < 10 ³	<i>S. aureus</i> < 10 ³	<i>S. aureus</i> < 10 ³

отмечена большая безопасность применения данной группы препаратов и меньшее их влияние на поверхностные структуры глазного яблока [9, 18, 27, 28]. Однако в случае очевидного несоблюдения пациентом правил личной гигиены, а также у больных, относящихся к группе риска инфекционных осложнений, целесообразно рекомендовать традиционные гипотензивные препараты с консервантом, а препараты без них назначать с осторожностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В. Н., Захарова Н. С. Основные медико-социальные факторы, влияющие на статистику отказов пациентов от консервативного, лазерного и хирургического гипотензивного лечения ПОУГ // Клиническая офтальмология. — 2009. — Т. 10, № 3. — С. 81–83.
2. Алексеев В. Н., Малеванная О. А. Исследование качества жизни больных первичной открытоугольной глаукомой // Клиническая офтальмология. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 113–115.
3. Ткаченко Н. В. Перспективы применения гипотензивных капель без консерванта // X Всероссийская школа офтальмолога: сб. науч. тр. — М., 2011. — С. 108–113.
4. Еричев В. П., Филиппова О. М., Ловпаче Дж. Н. и др. Синдром «сухого глаза» и местная гипотензивная терапия глаукомы // Глаукома. — 2002. — 2. — С. 40–42.
5. Егоров Е. А., Ловпаче Дж. Н., Харьковский А. О. Compliance. Что стоит за этим термином? // Клинич. офтальмология. — 2008. — Т. 9, № 3. — С. 84–86.
6. Муратова Н. В. Диагностика и лечение синдрома «сухого глаза» у больных, получающих β -адреноблокаторы // Клинич. офтальмология. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 4–6.
7. Янченко С. В., Еременко А. И. Особенности морфологического статуса конъюнктивы «глазной поверхности» у больных открытоугольной глаукомой, длительно получавших инстилляцию β -блокаторов с консервантом, в условиях вторичного синдрома «сухого глаза» // Клинич. офтальмология. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 133–135.
8. Baratz K. H., Nau C. B., Winter E. J. et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study // Cornea. — 2006. — Vol. 25, № 9. — P. 1046–1052.
9. Baudouin C. 10 years of preservative-free eyedrops/Quinze-Vingts National Hospital Center for Ophthalmology. — Paris, [S. d.]. — 36 p.
10. Baudouin C., Labby A., Liang H. et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly // Prog. Retin. Eye Res. — 2010. — Vol. 29, № 4. — P. 312–334.
11. Brandt J. D., Wittmann J. R., Katz L. J. et al. Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long-term topical medication // Am. J. Ophthalmol. — 1991. — Vol. 112, № 3. — P. 297–301.
12. Burstein N. L. The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye // Trans. Ophthalmol. Soc. U. K. — 1985. — Vol. 104, № 4. — P. 402–409.
13. Erb C., Gast U., Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 246, № 11. — P. 1593–1601.
14. Gross R. L., Peace J. H., Smith S. E. et al. Duration of IOP reduction with travoprost BAK-free solution // J. Glaucoma. — 2008. — Vol. 17, № 3. — P. 217–222.
15. Guenoun J. M., Baudouin C., Rat P. et al. In Vitro Study of Inflammatory Potential and Toxicity Profile of Latanoprost, Travoprost, and Bimatoprost in Conjunctiva-Derived Epithelial Cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46, № 7. — P. 2444–2450.
16. Harris M. G., Gee A., Kusumoto R., Lee H. Survival of contaminating bacteria in over-the-counter artificial tears // J. Am. Optom. Assoc. — 1996. — Vol. 67, № 11. — P. 676–680.
17. Lewis R. A., Katz G. J., Weiss M. J. et al. Travoprost 0.004 % with and without benzalkonium chloride: a comparison of safety and efficacy. Travoprost BAC-free Study Group // J. Glaucoma. — 2007. — Vol. 16, № 1. — P. 98–103.
18. Levrat F., Pisella P. J., Baudouin C. Clinical tolerance of antiglaucoma eyedrops with and without a preservative. Results of an unpublished survey in Europe // J. Fr. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 22, № 2. — P. 186–191.
19. Liang H., Baudouin C., Pauly A. et al. Conjunctival and corneal reactions in rabbits following short- and repeated exposure to preservative-free tafluprost, commercially available latanoprost and 0.02 % benzalkonium chloride // Br. J. Ophthalmology. — 2008. — Vol. 92, № 9. — P. 1275–1282.
20. Martone G., Frezzotti P., Tosi G. M. et al. An In Vivo Confocal Microscopy Analysis of Effects of Topical Antiglaucoma Therapy With Preservative on Corneal Innervation and Morphology // Am. J. Ophthalmol. — 2009. — Vol. 147, № 4. — P. 725–735.
21. Noecker R. J., Herrygers L. A., Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications // Cornea. — 2004. — Vol. 23, № 5. — P. 490–496.
22. Olthoff C. M., Schouten J. S., Van de Brone B. W. et al. Non-compliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension: an evidence-based review // Ophthalmology. — 2005. — Vol. 112, № 6. — P. 953–961.
23. Pisella P. J., Debbasch C., Hamard P. et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2004. — Vol. 45, № 5. — P. 1360–1368.
24. Sasaki H., Nagano T., Yamamura K. et al. Ophthalmic preservatives as absorption promoters for ocular drug delivery // J. Pharm. Pharmacol. — 1995. — Vol. 47, № 9. — P. 703–707.
25. Sherwood M. B., Grierson I., Millar L. et al. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 96, № 3. — P. 327–335.
26. Stewart W. C., Stewart J. A., Nelson L. A. Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma // Curr. Eye Res. — 2011. — Vol. 36, № 5. — P. 391–398.
27. Uusitalo H., Chen E., Pfeiffer N. et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication // Acta. Ophthalmol. — 2010. — Vol. 88, № 3. — P. 329–336.

28. *Uusitalo H., Kaarniranta K., Ropo A.* Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers // *Acta. Ophthalmol. Suppl. (Oxford)*. — 2008. — vol.242. — P.7–13.
29. *Vyborny P., Sejkova L.* Antiglaucomatic drugs — content of preservatives and the patient's compliance // *Cesk. Slov. Oftalmol.* — 2006. — vol. 62, № 4. — P.270–274.

EFFICACY AND SAFETY OF PRESERVATIVE-FREE HYPOTENSIVE MEDICATIONS

Astakhov S. Yu., Domorad A. A., Tkachenko N. V., Yakovleva O. M.

✧ **Summary.** Due to the appearance in ophthalmology of preservative-free hypotensive remedies the patients' tolerability to medicamentous glaucoma treatment significantly ameliorated. But the preservative absence carries the risk of infectious complications. To assess the reality of this risk, in our clinic, we carried out a pilot study of conjunctival sac microbial flora in glaucoma patients treated with preservative-free Timolol-POS.

✧ **Key words:** glaucoma; preservative-free hypotensive eyedrops; conjunctival sac microbial flora.

Сведения об авторах:

Астахов Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор. Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, корпус 16.
E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Доморад Анна Абрамовна — к. б. н., ст. научный сотрудник. Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.
E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

Ткаченко Наталья Викторовна — аспирант, кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16.
E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

Яковлева Ольга Марковна — ст. лаборант. Кафедра микробиологии, иммунологии и вирусологии. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

Astakhov Sergey Yur'evich — doctor of medical science, professor. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Domorad Anna Abramovna — candidate of biological science. I. P. Pavlov State Medical University of St.Petersburg, 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8.
E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

Tkachenko Natalya Viktorovna — ophthalmologist, research student, Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University of St.Petersburg, 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16.
E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

Yakovleva Olga Markovna — I. P. Pavlov State Medical University of St.Petersburg, 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8.
E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.