

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ β -БЛОКАТОРОВ БЕЗ КОНСЕРВАНТА

© С. Ю. Астахов, Н. В. Ткаченко

Кафедра офтальмологии с клиникой СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ Патология поверхностных структур глазного яблока привлекает все большее внимание офтальмологов в последние годы. Особый интерес представляют изменения конъюнктивы и роговицы, возникающие под действием глазных капель. В частности, широко исследуются изменения данных структур на фоне длительной местной гипотензивной терапии у больных глаукомой. При этом наибольший токсический эффект препаратов связывают с влиянием их консервантов, в связи с чем все большее распространение получают глазные капли без них.

✧ **Ключевые слова:** глаукома; синдром сухого глаза; бензалкония хлорид; тимолол без консерванта.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы офтальмологи всего мира уделяют особое внимание изучению влияния глазных капель на переднюю поверхность глазного яблока, в частности на конъюнктиву и роговицу. На сегодняшний день выявлены изменения данных структур аллергического, токсического, ксеротического, дегенеративного характера. Их возникновение многие исследователи связывают с действием консервантов, входящих в состав большинства глазных капель. Консерванты необходимы для поддержания стабильности и стерильности раствора, они также облегчают проникновение действующего вещества внутрь глаза. Наиболее распространенным консервантом в офтальмологии является бензалкония хлорид, который обладает хорошей антибактериальной и даже противогрибковой активностью. Разумеется, при таких биологических свойствах он не может не оказывать влияние на эпителиальные клетки конъюнктивы и роговицы. Предположения о токсичности применяемых в офтальмологии консервантов встречаются уже в работах 70–80-х годов прошлого столетия. Так N. Takahashi в 1980 году полагал, что цитотоксический эффект бензалкония хлорида (БАХ) в отношении эпителиоцитов минимален при его концентрации в растворе менее 0,005 % [29]. Между тем, в составе глазных капель концентрация БАХ, как правило, существенно выше: от 0,003 до 0,02 %. Поэтому не удивительно, что на фоне длительного применения глазных капель с высоким содержанием токсичного консерванта у пациентов возникают грубые изменения со стороны поверхностных структур глазного яблока на клеточном уровне. Эти изменения максимально выражены у больных глаукомой, поскольку они вынуждены получать свои гипотензивные капли годами.

Известный офтальмолог, профессор С. Baudouin посвятил более десяти лет жизни изучению патологического воздействия гипотензивных капель на структуры глазного яблока [5, 6, 25]. В ходе его многочисленных исследований было установлено, что цитотоксический эффект глазных капель обусловлен влиянием консерванта, в частности бензалкония хлорида. Последний не только разрушает пре-корнеальную слезную пленку, способствуя развитию синдрома сухого глаза и гиперемии, но также изменяет проницаемость мембран эпителиальных клеток, разрушает межклеточные контакты, нарушает баланс матричных металлопротеиназ, вызывает оксидативный стресс и запускает гибель клеток по механизму апоптоза [28]. В эксперименте на культуре эпителиальных клеток конъюнктивы человека БАХ вызывал их мгновенный лизис, находясь в концентрации 0,1–0,05 % [25]. Все эпителиоциты, контактировавшие в течение 10 минут с 0,01 % раствором БАХ впоследствии подвергались апоптозу в течение 24 часов, даже находясь в хороших культурологических условиях. Концентрации консерванта от 0,005 до 0,0001 % блокировали клеточный рост и в дальнейшем, при продолжении инстилляций, благодаря способности БАХ задерживаться и накапливаться в эпителиоцитах, запускали их гибель по механизму апоптоза в различные сроки.

Кроме того, БАХ вызывал увеличение маркеров воспаления в конъюнктиве, что получило название ее провоспалительной готовности. Возможно, поэтому успех оперативного лечения пациентов с глаукомой резко снижается (с 97 до 45 %) у тех, кто до операции длительное время находился на местной гипотензивной терапии [5, 7, 17, 27]. При этом провоспалительные изменения конъюнктивы носят дозозависимый эффект, а степень их выраженности

возрастает при увеличении кратности инстилляций и в случае политерапии.

Целый ряд научных работ во главе с профессором С. Baudouin [6, 10, 18, 20, 24] посвящен сравнительной оценке гипотензивных препаратов с консервантом и без него. На здоровых добровольцах была доказана лучшая переносимость препаратов без консерванта, они также не вызывали существенного изменения показателей пробы Норна и теста Ширмера [6]. В эксперименте сравнивали токсический эффект β -блокаторов и аналогов простагландинов (латанопроста) в отношении поверхностных структур глаза на животных (кроликах, крысах) и на культуре эпителиальных клеток конъюнктивы человека. Было обнаружено, что латанопрост, в состав которого входит 0,02 % БАХ, применяемый один раз в день, вызывает менее выраженные токсические поражения эпителиальных клеток, чем тимолол, используемый дважды в сутки и содержащий 0,01 % того же самого консерванта. Исследователи полагали, что такой результат обусловлен большей кратностью инстилляций в случае с β -блокаторами, и, соответственно, большей дозой консерванта. Позже оказалось, что аналоги простагландинов имеют выраженный антиоксидантный эффект, благодаря которому способны защищать эпителиальные клетки от повреждения и апоптоза, чем, по-видимому, и обусловлена их меньшая цитотоксичность в комбинации с консервантом [13].

Аналогичные данные в отношении цитотоксичности консервантов, в частности БАХ, встречаются в работах исследователей из многих стран мира: Германии, Англии, США, Японии, Франции, Италии, Китая [15, 16, 19, 21, 22, 30]. Так маркеры воспаления, появляющиеся под действием БАХ, были обнаружены не только в конъюнктиве, но также и в теноновой оболочке [31], и в табекулярной сети [33]. Причем было отмечено, что в этих структурах также повышалась активность фибробластов. Подобные изменения в дальнейшем способствуют развитию субконъюнктивального фиброза и дополнительному нарушению оттока водянистой влаги. В ряде статей авторы [32] связывают дистрофические изменения эндотелия и даже некоторых внутриглазных структур (хрусталика, сетчатки) с токсическим действием консерванта.

Помимо повреждений на клеточном уровне, БАХ, действуя как детергент, разрушает липидный компонент слезной пленки, способствуя развитию синдрома сухого глаза или усугубляя его течение [8]. Длительное применение гипотензивных капель вызывает потерю до 60 % бокаловидных клеток конъюнктивы и ее сквамозную метаплазию [26]. Описано также истончение эпителиального слоя роговицы на фоне

стандартной гипотензивной терапии [11]. Разумеется, все эти изменения не могут не отражаться на субъективной переносимости такого лечения пациентами. Согласно данным исследования E. W. Leung с соавторами (2008), проведенного на 100 пациентах с глаукомой, получавших гипотензивные капли, симптомы синдрома сухого глаза были выявлены у 59 % из них, при этом в 27 % случаев они были тяжелыми. Показатели пробы Норна были снижены у 78 % больных [18]. А в 22 % наблюдений имелась мелкоточечная поверхностная кератопатия, которая описана многими авторами как признак токсического поражения роговицы на фоне длительной гипотензивной терапии [15]. Подобные состояния безусловно требуют назначения лубрикантов, однако пациентам порой проще отказаться от вызывающих дискомфорт гипотензивных капель, чем начать дополнительно закапывать увлажняющие препараты. Это является одной из многих причин несоблюдения пациентом режима рекомендованной терапии, что в итоге ведет к прогрессированию глаукомного процесса. Данной проблеме в последнее время стали уделять внимание и офтальмологи нашей страны [1, 2, 3]. Тем временем, фармакологические компании всего мира ведут поиск менее токсичных, биodeградирующих консервантов, а глазные капли без них позиционируют как наиболее «физиологичные» для глазной поверхности. В Европе и США такие глазные капли получают все большее распространение, причем не только в виде препаратов для лечения глаукомы. Хотя среди последних, надо отметить, имеются не только нетоксичные β -блокаторы, но и аналоги простагландинов [12], и даже комбинированные препараты. В России появился пока только первый тимолол без консерванта, который был зарегистрирован летом 2009 года и сейчас доступен в аптечной сети.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить изменения поверхностных структур глазного яблока (конъюнктивы и роговицы) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, получающих β -блокаторы с консервантом и без него. А также сравнить переносимость пациентами этих гипотензивных капель.

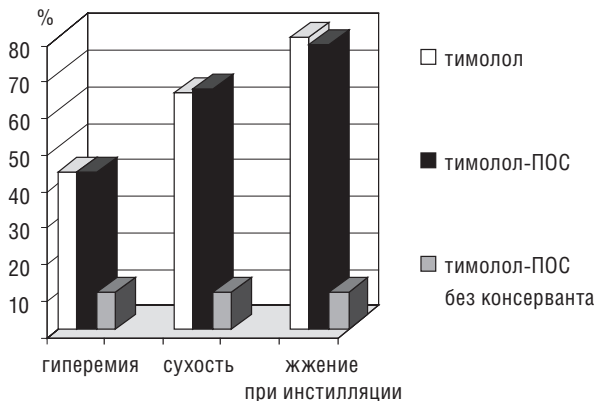
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты с первичной открытоугольной глаукомой, получающие β -блокаторы, были разделены на две группы по 20 человек. Первой группе был назначен «Тимолол-ПОС» без консерванта, второй группе — «Тимолол-ПОС», содержащий консервант в виде 0,05 мг бензалкония хлорида. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст составил 69,6 лет.

Таблица 1

Критерии оценки LIPCOF-теста (Lid-parallel Conjunctival Folds, по Hüh H. с соавт.)

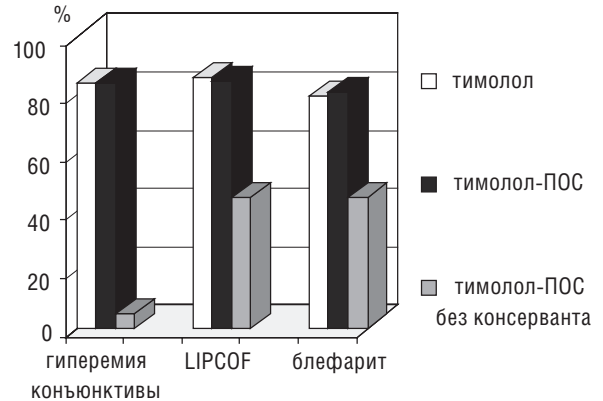
Степень выраженности LIPCOF-теста	Описание складки бульбарной конъюнктивы	Выраженность синдрома сухого глаза
0 степень	Нет складки	Нет синдрома сухого глаза
1 степень	Одиночная маленькая складка, меньшая по высоте, чем нормальный слезный мениск	Синдром сухого глаза лёгкой степени
2 степень	Складка высотой до нормального слезного мениска, множественные складки	Синдром сухого глаза средней степени
3 степень	Складка выше нормального слезного мениска, множественные складки	Синдром сухого глаза тяжелой степени

Рис. 1. Динамика жалоб больных за период наблюдения ($p < 0,001$)

Длительность предшествующей гипотензивной терапии β -блокаторами составляла от 2 недель до 8 лет. Представители обеих групп прошли полное офтальмологическое обследование на момент начала исследования и месяц спустя, в частности им была выполнена визометрия, компьютерная периметрия, аппланационная тонометрия, НРТ III диска зрительного нерва, офтальмоскопия, конфокальная микроскопия роговицы на приборе Confoscan 4 (NIDEK). Также производилась оценка конъюнктивы и роговицы в ходе биомикроскопии с анализом LIPCOF-теста (табл. 1) и постановкой пробы Норна с последующей оценкой мелкоточечного окрашивания эпителия роговицы. Для оценки слезопродукции был использован тест Ширмера 1. Всем пациентам был предложен опросник для выявления основных предрасполагающих факторов развития синдрома сухого глаза, а также для оценки субъективной переносимости гипотензивных капель. Практически у всех пациентов был выявлен синдром сухого глаза на момент начала исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования была отмечена лучшая переносимость большими β -блокаторов без консерванта (рис. 1). Эти изменения подтверждались данными объективного осмотра (рис. 2).

Рис. 2. Динамика данных объективного осмотра за период наблюдения ($p < 0,001$)

Кроме того, у большинства пациентов при переходе на β -блокаторы без консерванта определялось уменьшение отека и десквамации эпителиальных клеток ($p < 0,001$) по данным конфокальной микроскопии, а также уменьшение отека передней стромы ($p < 0,001$) (рис. 2).

Не отмечено динамики в состоянии мелкоточечных стромальных гиперрефлективных включений за время наблюдения, однако определялась значимая зависимость между их наличием и длительностью предшествующей гипотензивной терапии (рис. 3).

Показатели пробы Норна и теста Ширмера существенно улучшились в группе пациентов, получавших β -блокаторы без консерванта. Назначение заместительной терапии в виде лубрикантов требовалось у них значительно реже ($p < 0,001$), чем в группе сравнения (рис. 4).

ВЫВОДЫ

β -блокаторы без консерванта:

- лучше переносятся пациентами;
- не вызывают гиперемии конъюнктивы;
- не усугубляют течение синдрома сухого глаза;
- достоверно снижают ВГД;
- позволяют избежать назначения лубрикантов в ряде случаев или сократить кратность их инстилляций.

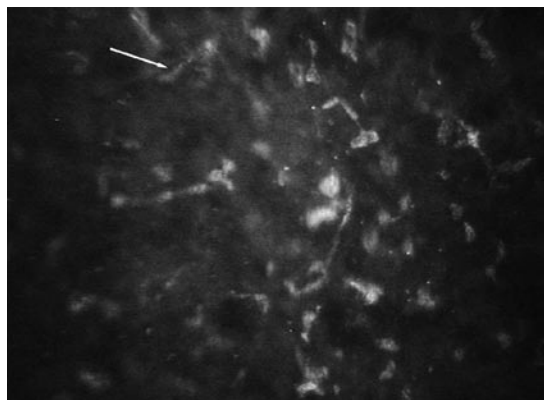


Рис. 3. Стромальные мелкоточечные гиперрефлективные включения

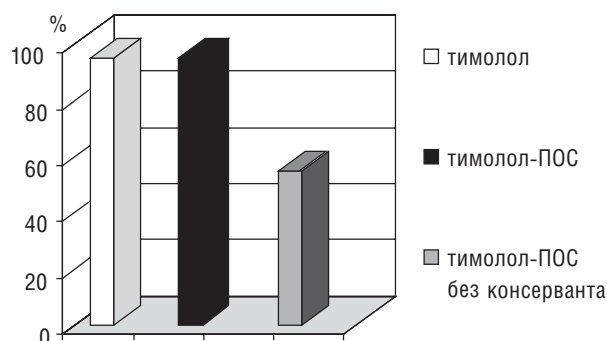


Рис. 4. Необходимость назначения лубрикантов

Назначать гипотензивные капли без консерванта целесообразно:

- пациентам с уже имеющимися проявлениями синдрома сухого глаза;
- при плохой переносимости обычных гипотензивных капель;
- больным, получающим комбинированную терапию;
- пациентам старшей возрастной группы;
- при отягощенном аллергологическом анамнезе;
- потенциальным кандидатам на оперативное лечение;
- молодым пациентам с большой ожидаемой продолжительностью жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Егоров Е. А., Ловпаче Дж. Н., Харьковский А. О. Compliance. Что стоит за этим термином? РМЖ. 2008. — Т. 9, №3. — С. 84–86.
2. Муратова Н. В. Диагностика и лечение синдрома «сухого глаза» у больных, получающих β -адреноблокаторы // Клиническая офтальмология. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 4–6.
3. Янченко С. В., Еременко А. И. Особенности морфологического статуса конъюнктивы «глазной поверхности» у больных открытоугольной глаукомой, длительно получавших инстилляции β -блокаторов с консервантом, в условиях вторичного синдрома «сухого глаза» // Клиническая офтальмология. — С. 133.
4. Avetisov S. Ae, Egorova G. B. Possibilities of confocal microscopy (Preliminary report). GU NII of Eye Diseases RAMN. — Moscow, 2008.
5. Baudouin C. Mechanisms of failure in glaucoma filtering surgery: a consequence of antiglaucomatous drugs? // Int J Clin Pharmacol Res. — 1996. — Vol. 6, N 1. — P. 29–41.
6. Baudouin C., de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers // Br. J. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 82, N 1. — P. 39–42.
7. Broadway D., Grierson I., O'Brien C. et al. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery // Arch Ophthalmol. — 1994b. — Vol. 112, N 11. — P. 1446–1454.
8. 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, Pt. 4. — P. 402–409.
9. Debbasch C., Brignole F., Pisella P.-J., Baudouin C. et al. Quaternary Ammoniums and Other Preservatives' Contribution in Oxidative Stress and Apoptosis on Chang Conjunctival Cells // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2001. — Vol. 42. — P. 642–652.
10. Debbasch C., Pisella P.-J., Saint Jean M. D., Baudouin C. et al. Mitochondrial Activity and Glutathione Injury in Apoptosis Induced by Unpreserved and Preserved β -Blockers on Chang Conjunctival Cells // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2001. — Vol. 42. — P. 2525–2533.
11. Denoyer A., Ossant F., Arbeille B. et al. In vivo assessment of corneal epithelial toxicity of timolol with benzalkonium chloride using very-high-frequency ultrasound imaging // J. Fr. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 29, N 1. — P. 11–18.
12. 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, N 3. — P. 217–222.
13. Guenoun J.-M., Baudouin C., Rat P. et al. In Vitro Comparison of Cytoprotective and Antioxidative Effects of Latanoprost, Travoprost, and Bimatoprost on Conjunctiva-Derived Epithelial Cells // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2005. — Vol. 46. — P. 4594–4599.
14. Höh H., Schirra F., Kienecker C., Rupprecht K. W. Lidkantenparallele Conjunctivale Falten (LIPCOF) und Trockenes Auge // Contactologia. — 1995. — 17D. — P. 104–117.
15. Inoue K., Okugawa K., Kato S. et al. Ocular factors relevant to anti-glaucomatous eyedrop-related keratoepitheliopathy // J. Glaucoma. — 2003. — Vol. 12, N 6. — P. 480–485.
16. Ishibashi T., Yokoi N., Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride // J. Glaucoma. — 2003. — Vol. 12, N 6. — P. 486–490.
17. Lavin M. J., Wormald R. P. L., Migdal C. S. et al. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy // Arch. Ophthalmol. — 1990. — Vol. 108, N 11. — P. 1543–1548.
18. Leung E. W., Medeiros F. A., Weinreb R. N. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients // J. Glaucoma. — 2008. — Vol. 17, N 5. — P. 350–355.
19. Lewis R. A., Katz G. J., Weiss M. J. et al. Travoprost 0,004 % with and without benzalkonium chloride: a comparison of safety and effi-

- cacy. Travoprost BAC-free Study Group // J. Glaucoma. — 2007. — Vol. 16, N 1. — P. 98–103.
20. Liang H., Baudouin C., Pauly A., Brignole-Baudouin F. 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. — P. 1275–1282.
 21. Manni G., Centofanti M., Oddone F. et al. Interleukin-1 β tear concentration in glaucomatous and ocular hypertensive patients treated with preservative-free nonselective beta-blockers // Am. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 139, N 1. — P. 72–77.
 22. Mietz H., Schlötzer-Schrehardt U., Strassfeld C., Krieglstein G. K. Effect of Latanoprost and Timolol on the Histopathology of the Rabbit Conjunctiva // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2001. — Vol. 42. — P. 679–687.
 23. Niederer R. L., Perumal D., Sherwin T., McGhee C. N. Age-related differences in the normal human cornea: a laser scanning *in vivo* confocal microscopy study // Br. J. Ophthalmol. — 2007. — Vol. 91, N 9. — P. 1165–1169.
 24. Pisella P.-J., Debbasch C., Brignole F., Baudouin C. et al. Conjunctival Proinflammatory and Proapoptotic Effects of Latanoprost and Preserved and Unpreserved Timolol: An Ex Vivo and In Vitro Study // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2004. — 45. — P. 1360–1368.
 25. Saint Jean M. D., Brignole F., Bringuier A. F. et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells // Investigative Ophthalmology & Visual Science. — Vol. 40. — P. 619–630.
 26. Sherwood M. B., Grierson I., Millar L., Hitchings R. A. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 96, N 3. — P. 327–335.
 27. Souchier M., Buron N., Lafontaine P. O. et al. Trefoil factor family 1, MUC5AC and human leucocyte antigen-DR expression by conjunctival cells in patients with glaucoma treated with chronic drugs: could these markers predict the success of glaucoma surgery? // Br. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 90, N 11. — P. 1366–1369.
 28. Tadashi Ito, Hiroshi Ohguro, Kazuhisa Mamiya et al. Effects of Antiglaucoma Drops on MMP and TIMP Balance in Conjunctival and Subconjunctival Tissue // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2006. — Vol. 47. — P. 823–830.
 29. Takahashi N. Cytotoxicity of preservatives on cultured human conjunctival cells // Acta Soc Ophthalmol. — 1980. — Vol. 84. — P. 1171–1176.
 30. Terai N., Schlötzer-Schrehardt U., Lampel J. et al. Effect of latanoprost and timolol on the histopathology of the human conjunctiva. Br J Ophthalmol. — 2009. — Vol. 93. — P. 219–224.
 31. Williams D. E., Nguyen K. D., Shapourifar-Tehrani S., Kitada S., Lee D. A. Effects of timolol, betaxolol, and levobunolol on human tenon's fibroblasts in tissue culture// Investigative Ophthalmology & Visual Science. — Vol. 33. — P. 2233–2241.
 32. Yoko Goto, Nobuhiro Ibaraki, Kensaku Miyake. Human Lens Epithelial Cell Damage and Stimulation of Their Secretion of Chemical Mediators by Benzalkonium Chloride Rather Than Latanoprost and Timolol // Arch Ophthalmol. — 2003. — Vol. 121. — P. 835–839.
 33. Yu A. L., Fuchshofer R., Kampik A., Welge-Lüssen U. Effects of Oxidative Stress in Trabecular Meshwork Cells Are Reduced by Prostaglandin Analogues // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2008. — Vol. 49. — P. 4872–4880.

FIRST EXPERIENCE IN USING PRESERVATIVE-FREE β -BLOCKERS

Astakhov S. Yu., Tkachenko N. V.

✧ **Summary.** During last years, the eye surface pathology attracts more and more attention of ophthalmologists. Of most interest are conjunctival and corneal changes that occur due to eye drops. In particular, changes of these structures against the background of long-term local hypotensive treatment are studied. The maximum toxic effect of preparations is associated with the action of their preservatives, therefore preservative-free eyedrops are more and more widespread.

✧ **Key words:** glaucoma; dry eye syndrome; benzalkonium chloride; preservative-free timolol.

Сведения об авторах:

Астахов Сергей Юрьевич — д. м. н., профессор. Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.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.

Astakhov Sergey Yurevich — MD, doctor of medical science, professor. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.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.