

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ГИПОТЕНЗИВНЫХ КАПЕЛЬ БЕЗ КОНСЕРВАНТА

© С. Ю. Астахов, В. Р. Грабовецкий, Д. М. Нефедова, Н. В. Ткаченко

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

✧ На сегодняшний день в распоряжении офтальмолога имеется широкий выбор гипотензивных препаратов для лечения глаукомы. Среди них в последние годы в нашей стране стали появляться гипотензивные капли без консерванта. Несмотря на их эффективность, лучшую переносимость пациентами и меньшее токсическое воздействие на поверхностные структуры глазного яблока, ряд исследователей связывают их применение с повышением риска развития инфекционных осложнений.

✧ **Ключевые слова:** глазные капли; консерванты; глаукома; микрофлора.

Согласно современным представлениям о консервативном лечении глаукомы, при выборе гипотензивного препарата следует учитывать ряд факторов: его эффективность, кратность инстилляций, стоимость, влияние на общую и местную гемодинамику, наличие местных и системных побочных эффектов. Особое внимание в последние годы придается токсичности препарата в отношении поверхностных структур глазного яблока. Большинство авторов связывают ее с консервантами, входящими в состав глазных капель. Консерванты по условиям фармакопей обеспечивают стабильность офтальмологических растворов и предотвращают их микробную контаминацию, как во время хранения, так и во время использования препарата. Выраженность токсического эффекта зависит от вида консерванта, его концентрации, кратности инстилляций и длительности терапии. Вот почему среди пациентов с глаукомой, вынужденных получать гипотензивные препараты в течение многих лет, влияние консерванта на слезную пленку и эпителиальные клетки конъюнктивы и роговицы становится особенно заметным.

К основным видам консервантов, используемых в офтальмологии, относят металлоорганические соединения ртути (тиомерсал); органические соединения: спирты, фенолы (хлорбутанол, хлоркрезол), сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты (парабены: нипагин и нипазол), соли четвертичных аммониевых соединений (бензалкония хлорид). Также в России применяется левомицетин 0,2 % в сочетании с борной кислотой 2 % и хлоргексидин. Как известно, тиомерсал ввиду его высокой цитотоксичности используется в офтальмологии редко. Наибольшее распространение получил бензалкония хлорид (БАХ), однако и он способен проявлять выраженный цитотоксический

эффект даже при использовании в стандартных, допустимых концентрациях (0.005-0.02 %). Профессор С. Baudouin (Франция), посвятивший более 10 лет изучению данного вопроса, совместно с группой коллег в своих исследованиях на клеточном уровне в эксперименте и *in vivo* выявил, что БАХ, действуя как детергент, разрушает липидный компонент слезной пленки, способствуя ее дестабилизации и приводя к дефициту многих трофических факторов, что ухудшает регенеративную функцию эпителиальных клеток [5]. Кроме того, длительное применение препаратов с БАХ приводит к снижению числа бокаловидных клеток конъюнктивы, нарушению межклеточных контактов эпителиальных клеток роговицы с развитием их избыточной десквамации, а также эпителиальной метаплазии [14]. На клеточном уровне БАХ индуцирует оксидативный стресс, вызывает лизис клеточных мембран и денатурацию белков, запуская механизм апоптоза, активирует и поддерживает иммуно-воспалительную реакцию, обуславливая так называемую провоспалительную готовность конъюнктивы и способствуя развитию субконъюнктивального фиброза [7, 8, 11]. Описанные изменения приводят к снижению эффективности гипотензивных операций из-за выраженного послеоперационного рубцевания [9].

Результатом дестабилизации слезной пленки и нарушения функции эпителиальных клеток у таких пациентов становится развитие синдрома сухого глаза с типичными жалобами на плохую переносимость гипотензивных капель, раздражение конъюнктивы, ощущение инородного тела в глазу, что в итоге приводит к несоблюдению пациентом режима закапываний и прогрессированию глаукомного процесса [2]. На это следует обращать особое внимание у пациентов, получающих бета-

блокаторы, поскольку они снижают слезопродукцию и чувствительность роговицы. Ситуация требует назначения заместительной терапии лубрикантами [3], но при неверном их подборе увеличивается агрессивное воздействие консерванта на поверхностные эпителиальные клетки конъюнктивы и роговицы, что не приносит облегчения пациенту.

Таким образом, консерванты могут оказывать цитотоксическое действие на эпителиальные клетки, способствовать развитию воспалительных и аллергических реакций (зачастую хронического течения), а также синдрома сухого глаза [8, 10, 12, 13]. Вот почему во всем мире в последние годы ведется активный поиск менее токсичных консервантов, а препараты без них получают все большее распространение. К менее токсичным консервантам можно отнести 0.001 % поликвад (производное четвертичного аммония), sofZia[®], содержащий цинк и сорбитол (Alcon), биодеградирующий оксихлоринатный комплекс Purite[®] (Allergan). Кроме них фармакологические компании Ursapharm (Германия), Th  a (Франция) и Santen (Финляндия) предлагают ряд препаратов без консерванта. Преимущество последних в отношении отсутствия токсического влияния на поверхностные структуры глазного яблока не вызывает сомнений и подтверждено многими исследователями как в экспериментальных работах, так и *in vivo* [6, 12, 13, 16]. В нашей клинике также были получены положительные результаты при переходе на «Тимолол-ПОС» без консерванта в системе COMOD[®]: существенно улучшалась переносимость препарата во время инстилляций, снижалось количество жалоб на гиперемию, сухость и ощущение инородного тела в глазу в течение дня [1]. Эти изменения сопровождались статистически значимым улучшением времени разрыва слезной пленки, а также состояния конъюнктивы и роговицы при проведении биомикроскопии и по данным конфокальной микроскопии, выполненной на приборе ConfoScan 4 (NIDEK). Аналогичные данные были нами получены и при назначении простагландина без консерванта в одноразовых тюбик-капельницах (Taflotan[®], Santen)[4].

Несмотря на очевидное превосходство препаратов без консерванта, некоторые авторы выражают сомнения в отношении безопасности их использования, имея ввиду угрозу микробной контаминации раствора и опасность развития инфекционных осложнений [17]. В ряде исследований только БАХ соответствовал всем требованиям фармакопеи, предъявляемым к консерванту, тогда как менее токсичные консерванты не всегда обеспечивали

достаточную стерильность офтальмологического раствора [15]. Описаны также случаи развития грибкового кератита на фоне применения многодозового флакона с антибактериальным препаратом без консерванта у пациентов, пользующихся контактной коррекцией.

С целью оценки возможной микробной контаминации гипотензивных капель без консерванта в нашей клинике было проведено пилотное исследование микрофлоры конъюнктивального мешка у пациентов с глаукомой при переходе на бета-блокаторы без консерванта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 11 пациентов (20 глаз) с открытоугольной глаукомой стабилизированного течения на фоне терапии бета-блокаторами с консервантом (БАХ). У всех пациентов произведено исследование микрофлоры конъюнктивального мешка с использованием стерильных одноразовых ватных палочек и транспортной среды с последующим посевом на стандартные питательные среды для аэробной флоры. У большинства пациентов были обнаружены представители условно-патогенной микрофлоры: *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium species*. Затем всем пациентам был назначен «Тимолол-ПОС» без консерванта в системе COMOD[®]. Спустя месяц исследование было повторено. Статистически значимых изменений микрофлоры конъюнктивального мешка выявлено не было. Отчасти полученные результаты можно объяснить особой организацией флакона системы COMOD[®], которая позволяет обеспечить его полную герметичность и предотвращает микробную контаминацию, блокируя обратное поступление воздуха во время закапывания. Кроме того, в составе слезной жидкости имеется много факторов антимикробной защиты, таких как лизоцим, лактоферин, церулоплазмин, иммуноглобулины класса А и др. Вот почему в дальнейших исследованиях имеет смысл проводить бактериологическое исследование не только конъюнктивального мешка, но и используемого офтальмологического раствора.

В заключении можно сказать, что использование гипотензивных препаратов без консерванта имеет несомненное преимущество при равной эффективности, снижая токсическое воздействие консерванта на слезную пленку и поверхностные структуры глазного яблока, улучшая переносимость лечения. Уменьшение проявлений синдрома сухого глаза у таких пациентов позволяет избежать необходимости заместительной терапии лубрикантами, что в свою очередь снижает стоимость лечения. Во избежание риска микробной

контаминации гипотензивных капель без консерванта следует соблюдать режим их хранения, использовать препараты в одноразовых тубик-капельницах или в специальных системах доставки в случае офтальмологических растворов многократного применения, таких как система COMOD® и АБАК®-система.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов С. Ю., Ткаченко Н. В. Опыт применения β-блокаторов без консерванта // Сборник научных трудов региональной конференции «ГЛАУКОМА: теория и практика» СПб. — 2010. — С.49-53.
2. Егоров Е. А., Ловпаче Дж. Н., Харьковский А. О. Compliance. Что стоит за этим термином? // РМЖ. — 2008. — Т 9, № 3. — С.84-86.
3. Муратова Н. В. Диагностика и лечение синдрома «сухого глаза» у больных, получающих β-адреноблокаторы // Клиническая офтальмология. — 2003. — Т. 4, №1. — С.4-6.
4. Ткаченко Н. В. Перспективы применения гипотензивных капель без консерванта // Сборник научных трудов X Всероссийской школы офтальмолога. — М., 2011. — С. 108-113.
5. Baudouin C. 10 years of preservative-free eyedrops. Quinze-Vingts National Hospital Center for Ophthalmology, Paris, France. — 2008. — 36p.
6. Baudouin C., de Lunardo C. Short term comparative study of topical 2% in healthy volunteers carteolol with and without benzalkonium chloride // Br. J. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 82. — P. 39-42.
7. Baudouin C., Hamard P., Liang H. et al. Conjunctival Epithelial Cell Expression of interleukins and Inflammatory Markers in Glaucoma Patients Treated over the long term // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111. — P. 2186-2192.
8. Baudouin C., Pisella P. J., Fillacie K. et al. Ocular Surface Inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs // Ophthalmology. — 1999. — Vol. 106. — P. 556-563.
9. 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 (11). — P. 1446-1454.
10. Costagliola C., Prete A. D., Incorvaia C. et al. Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. — 2001. — Vol. 239 (11). — P. 809-814.
11. Debbasch C., Brignole F., Pisella P.-J. 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.
12. Kuppens E. V., de Jong C. A., Stolk T. R. et al. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma // Br. J. Ophthalmol. — 1995. — Vol. 79. — P. 339-342.
13. Pisella P. J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication // Br. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 86. — P. 418-423.
14. 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 (3). — P. 327-335.
15. Uesugui E., Dantas P. E., Nishiwaki-Dantas M. C., Mimica L. J. Antibacterial activity of anesthetic solutions and preservatives: an in vitro comparative study // Cornea. — 2000. — Vol. 19(3). — P. 353-354.
16. Uusitalo H., Kaarniranta K., Ropo A. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers // Acta Ophthalmol. — 2008. — Vol. 86, S242. — P. 7-13.
17. Wilson L. A. To preserve or not to preserve, is that the question? // Br. J. Ophthalmol. — 1996. — Vol. 80. — P. 583-584.

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF HYPOTENSIVE EYE DROPS WITHOUT PRESERVATIVES

Astakhov S. Y., Grabovetskiy V. R., Nefedova D. M., Tkachenko N. V.

✧ **Summary.** At present, at ophthalmologist's disposal, there is a wide choice of hypotensive medications for glaucoma treatment. Among them, in recent years, in our country, hypotensive eye drops without preservatives began to appear. In spite of their efficacy, better tolerability by patients and lower toxic impact on the superficial eye structures, several investigators associate their use with increased risk of infectious complications development.

✧ **Key words:** eyedrops; preservatives; glaucoma; microbial flora.

Сведения об авторах:

Астахов Сергей Юрьевич — д. м. н., профессор. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Грабовецкий Валерий Русланович — к. м. н., врач-офтальмолог. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Нефедова Дарья Михайловна — к. м. н., врач-офтальмолог. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Ткаченко Наталья Викторовна — аспирант. E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

СПбГМУ имени академика И. П. Павлова, кафедра офтальмологии. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6/8, корпус 16

Astakhov Sergey Yur'evich — MD, doctor of medical science, professor. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Grabovetskiy Valeriy Ruslanovich — MD, candidate of medical science. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Nefedova Dar'ya Mikhailovna — MD, candidate of medical science. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Tkachenko Natal'ya Viktorovna — aspirant. E-mail: natalyatkachenko@yandex.ru.

Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6-8, building 16.