



EUROPEAN OPHTHALMIC REVIEW

VOLUME 4 • EXTRACT

DOI: 10.17925/EOR.2010.04.01.2

DOI: 10.17925/EOR.2010.04.01.2

**Лечение глаукомы
препаратами, не
содержащими
консервантов, является
важной и реалистичной
целью будущего**

Марина Хоупс
и Дэвид Бродвэй

*Отделение Офтальмологии Клиники
Университета Норфолка и Нориджа*

Лечение глаукомы препаратами, не содержащими консервантов, является важной и реалистичной целью будущего

Марина Хоупс и Дэвид Бродвэй

Отделение Офтальмологии Клиники Университета Норфолка и Нориджа

Резюме

Медикаментозная терапия обычно является методом первого выбора в лечении глаукомы. Однако нежелательные эффекты офтальмологических препаратов потенциально угрожают безопасности и эффективности лечения. Глазные капли во флаконах содержат множество компонентов, каждый из которых способен вызвать нежелательные реакции, хотя основной причиной их возникновения являются консерванты. Влияние консервантов на ткани глаза интенсивно исследовалось как с участием животных, так и человека. Бензалкония хлорид (БАХ) – это высокоэффективный и наиболее часто используемый консервант в препаратах для лечения глаукомы. Тем не менее, БАХ оказывает токсическое воздействие на ткани глаза и потенциально способен вызывать нежелательные эффекты. Применение менее токсичных консервантов или препаратов без консервантов способно улучшить терапию глаукомы.

Ключевые слова

Консерванты; бензалкония хлорид; нежелательные эффекты; лечение препаратами без консервантов; глаукома
Preservatives, benzalkonium chloride, adverse effects, preservative-free treatment, glaucoma

Раскрытие данных: при изложении материала у авторов не возникло конфликта интересов.

Получено: 4 июня 2010 г. **Утверждено:** 13 августа 2010 г. **Цитирование:** European Ophthalmic Review (Европейский офтальмологический обзор), 2010;4:23–8 DOI: 10.17925/EOR.2010.04.01.2

Контактное лицо: Marina Hopes (Марина Хоупс), Ophthalmology Department, Norfolk and Norwich University Hospital, Colney Lane, Norwich, NR4 7UY, UK. E: m.hopes@doctors.org.uk

Поддержка: Публикация этой статьи финансировалась компанией Santen Oy. Взгляды и мнения, выражаемые авторами, не обязательно поддерживаются компанией Santen Oy.

Глаукома – это потенциально ведущее к слепоте хроническое заболевание, являющееся одной из основных причин слепоты в мире. У подавляющего большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно до наступления поздней стадии, на которой качество жизни резко ухудшается из-за значительного снижения поля зрения и потенциально возможного наступления слепоты. В основе терапии глаукомы лежит снижение внутриглазного давления (ВГД), являющегося важнейшим фактором риска в этиологии глаукоматозной нейропатии зрительного нерва.

В настоящее время офтальмологи могут предложить своим пациентам несколько вариантов лечения, целью которых является снижение ВГД и профилактика либо задержка потери зрительных функций: медикаментозная терапия, лазерное или хирургическое вмешательство. **Общепринято, что медикаментозная терапия является методом первого выбора в лечении глаукомы. Однако нежелательные явления, связанные с местным применением препаратов, могут оказать неблагоприятное воздействие на желание пациента следовать назначенному лечению (комплаентность), взаимодействие доктора и пациента и качество жизни пациента** (см. рис. 1).

Консерванты

В настоящее время на рынке имеются глазные капли во флаконах для местного применения для лечения глаукомы, которые содержат множество компонентов, включая химически активный компонент (лекарственное вещество), носитель лекарственного вещества и консервант. Кроме того, зачастую они содержат химические вещества, препятствующие связыванию лекарственного вещества с внутренней поверхностью пластмассового флакона, буферные и другие стабилизирующие соединения. Разработка препарата требует обеспечения проникновения лекарственного вещества в глазное яблоко и его достаточную эффективность, а также приемлемость с точки зрения побочных эффектов и включает меры для защиты от микробиологического загрязнения. Для решения последней проблемы в офтальмологических препаратах используется ряд антимикробных средств (см. таблицу 1).

Консерванты, используемые в глазных каплях, оказывают антимикробное действие различными способами. Например, бензалкония хлорид (БАХ) повреждает цитоплазматическое содержимое после растворения стенок бактерий и мембран, тимеросол осаждаёт белки бактерий, хлоргексидин разрушает цитоплазм

матические мембраны, а спирты (такие как хлорбутанол) проникают непосредственно через липидные слои бактерий для оказания токсического действия внутри них. К сожалению, способность повреждать одноклеточные микроорганизмы является неспецифичной, и химические вещества могут оказывать токсическое воздействие на клетки человека.

БАХ является наиболее часто используемым консервантом, применяемым в настоящее время в глазных каплях для лечения глаукомы. Диапазон его концентраций составляет от 0,004 до 0,02%. С химической точки зрения БАХ представляет собой четвертичное аммониевое соединение, которое действует как катионный детергент. БАХ является высокоэффективным антимикробным консервантом, однако он также оказывает токсическое воздействие на клетки человека.¹ И, наконец, БАХ может улучшить проникающую способность лекарственного вещества через поверхность глаза и, по крайней мере теоретически, тем самым повысить эффективность препарата.^{2,3}

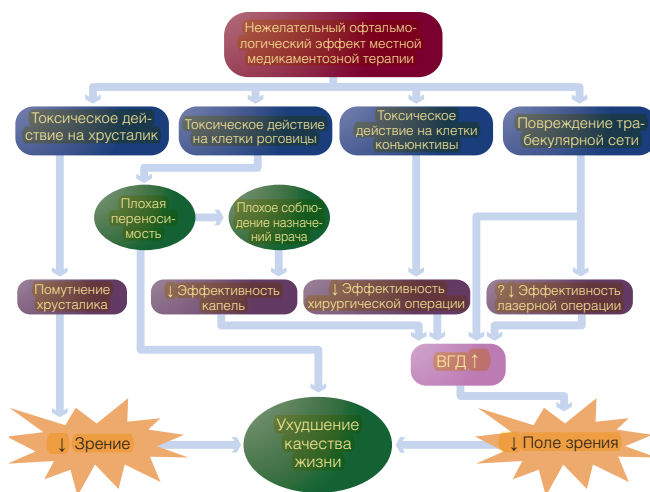
Действие консервантов (особенно БАХ) в течение многих лет активно изучалось с участием пациентов и на животных моделях. Существуют значимые доказательства того, что воздействие консервантов, таких как БАХ, является основной причиной развития нежелательных явлений при местном лечении глаукомы. Несмотря на доказанные побочные эффекты, вызываемые БАХ, во всем мире большинство пациентов с глаукомой продолжают применять глазные капли, содержащие этот консервант. И хотя местные побочные эффекты обычно вторичны по отношению к воздействию консерванта, нельзя исключать влияние действующего вещества. В клинических условиях определение того, какой компонент капель является причиной побочного эффекта, может стать проблематичным.

Токсическое воздействие на клетки, вызываемое бензалкония хлоридом

Champreau E.J. с соавт.⁴ установили, что значительная часть БАХ накапливается в роговично-конъюнктивальном эпителии и строуме, в меньшей степени это вещество накапливается в радужной оболочке, хрусталике, сосудистой оболочке и сетчатке глаза. БАХ определялся в тканях глаза в течение недели после воздействия препарата, его период полувыведения составлял около 20 часов. Было предположено, что эпителий действует как резервуар и постепенно высвобождает вещество внутрь глаза. Debbasch C. с соавт.⁵ сообщил, что токсическое действие на клетки, оказываемое БАХ, является дозозависимым.

В исследованиях *in vitro*^{6,7} было выявлено, что даже низкие концентрации БАХ приводят к токсическим изменениям и апоптозу клеток трабекулярной сети. Поэтому, теоретически, длительная местная терапия противоглаукомными препаратами, в которых в качестве консерванта используется БАХ, может стать причиной снижения трабекулярной функции и потенциального ухудшения глаукоматозного процесса в трабекулярной сети. Кроме того, БАХ вовлечен в этиологию возникновения катаракты. Goto Y. с соавт.⁸ в экспериментах, в которых в качестве контроля использовались не содержащие консервантов препараты для лечения глаукомы, обнаружил, что БАХ оказывал токсическое действие на культуры эпителиальных клеток хрусталика человека. Кроме того, по результатам крупного долгосрочного проспек-

Рис. 1: Нежелательные офтальмологические эффекты местной медикаментозной терапии



ВГД = внутриглазное давление

Таблица 1: Консерванты, обычно используемые в офтальмологических препаратах

Бензалкония хлорид (БАХ)
Бензододециния бромид (БДБ)
Пурит® (Purite®)
СофЗиа® (SofZia®)
Поликватерниум-1 (PQ-1)
Цетримид
Хлоргексидин
Хлорбутанол
Двунатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА)
Метилпарагидробензоат
Фенилртутьнитрат
Полигексаметилен-бигуанид гидрохлорид
Натрия перборат
Сорбиновая кислота
Тимеросал

тивного рандомизированного контролируемого испытания The Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) был сделан вывод, что частота возникновения катаракты была выше на глазах, подвергавшихся местной терапии противоглаукомными препаратами, содержащими консерванты.⁹

Токсическое воздействие на поверхность глаза было изучено более подробно. Pisella P.J. с соавт.¹⁰ исследовал частоту возникновения местных побочных эффектов более чем у 4000 пациентов, применяющих противоглаукомные препараты. Было выявлено, что частота возникновения побочных эффектов связана с количеством используемых глазных капель, содержащих консерванты. Было показано, что консерванты непосредственно связаны с плохой переносимостью назначенного лечения, поскольку его переносимость улучшалась после перехода на терапию препаратами без консервантов.

Патология глазной поверхности, вызванная либо обострившаяся в результате противоглаукомной терапии, почти наверняка более распространена, чем считают многие врачи. Nordmann J.P. с соавт.¹¹ выполнил количественное исследование проблемы. Было определено, что 62% из 173 пациентов с глаукомой жаловались хотя бы на один значимый побочный эффект со стороны поверхности глаза, связанный с назначенной им местной терапией. 19% из них сообщили как минимум о четырех одновременно проявлявшихся побочных эффектах. Наиболее частыми проблемами были жжение, слезотечение, зуд и затуманивание зрения. Кроме того, плохое соблюдение режима назначенного лечения напрямую коррелировало с плохим качеством жизни, указывая на очевидность того, что возникновение побочных эффектов снижает комплаентность терапии и потенциально ставит под угрозу эффективность лечения. В другом крупном исследовании Jaenen N. с соавторами¹² обследовали около 10000 пациентов и обнаружили, что капли, не содержащие консервантов, почти на 50% менее вероятно приводили к развитию побочных эффектов со стороны поверхности глаза.

Имеются определенные участки поверхности глаза, на которые могут воздействовать консерванты, вызывая нежелательные побочные эффекты: прероговичная слезная пленка, роговица, конъюнктив и ткани придаточного аппарата глаза.

Прероговичная слезная пленка

Консерванты, такие как БАХ, действуют как детергенты,^{13,14} создавая низкое поверхностное натяжение вследствие разрушения поверхностного липидного слоя прероговичной слезной пленки, что приводит к сокращению времени её разрыва, последующему испарению среднего водного слоя и осаждению компонентов муцинового слоя. Кроме того, токсическое воздействие на конъюнктиву сокращает количество и подавляет функцию бокаловидных клеток конъюнктивы,¹⁵ приводя к нарушению выработки муцина и последующему ухудшению увлажнения эпителия роговицы. Поэтому длительное применение глазных капель, содержащих БАХ в качестве консерванта, может привести к значительному истончению и нарушению функции слезной плёнки, развитию поверхностных точечных эрозий эпителия и повышенному риску развития угрожающего зрению изъязвления роговицы.

Роговица

Имеются доказательства того, что консерванты изменяют сократительную способность фибробластов роговицы,¹⁶ что может оказать потенциальное влияние на форму роговицы и снизить надежность измерения ВГД, хотя клиническая значимость этих данных остается под вопросом. Тем не менее, токсическое воздействие консервантов на поверхность роговицы намного более полно и интенсивно исследовалось на животных моделях. В одном исследовании, проведенном на кроликах, увеличение концентрации БАХ коррелировало с количеством микропоражений роговицы и уровнем концентрации лактатдегидрогеназы и альбумина – известных маркеров поражения роговицы, высвобождаемых в слезную жидкость.¹⁷ Также на кроликах исследовалось влияние консервантов на процессы заживления роговицы. Даже малые концентрации БАХ (0,01%) вызывали разрушение эпителиального барьера.^{18,19} Такая же концентрация БАХ или 0,1% концентрация этилендиаминтертрауксус-

Рис. 2: Токсический блефароконъюнктивит – едва различимая, но симптоматичная гиперемия конъюнктивы с фолликулярной реакцией



ной кислоты (ЭДТА) приводили к задержке заживления роговицы, а БАХ в концентрации 0,02% полностью подавлял процесс заживления после кератэктомии на глазах кроликов.²⁰ В исследовании, выполненном на собаках, 0,0025% БАХ или 0,025% тиомерсал подавляли рост псевдоподиев эпителиальных клеток и препятствовали регенерации эпителия роговицы.²¹ Что касается людей, то имеется несколько опубликованных отчетов о случаях токсического воздействия на роговицу связанного с БАХ у пациентов при ношении контактных линз,²² а также у пациентов в раннем послеоперационном периоде после операции по поводу катаракты²³ и у лиц с синдромом «сухого глаза»^{24,25}. Важно отметить, что симптомы у этих пациентов исчезали после того, как глазные капли, содержащие консерванты, заменяли препаратами без консервантов.

Конъюнктивит

Нежелательные побочные реакции со стороны конъюнктивы при противоглаукомной терапии препаратами, содержащими консерванты, клинически можно классифицировать на четыре группы: аллергические, токсические, рубцовые и субклинические. Иммунологически аллергический конъюнктивит²⁶ представляет собой IV тип реакции гиперчувствительности и наиболее часто возникает как реакция на консерванты, содержащие ртуть (например, тиомерсал). Однако предполагается, что увеличение использования БАХ в бытовых продуктах (например, в мыле и дезинфицирующих средствах) может привести к сенсibilизации и увеличению частоты возникновения аллергии. Наиболее часто аллергический конъюнктивит проявляется как неспецифическая гиперемия, однако характерной чертой аллергической реакции является папиллярный конъюнктивит, который, если его не лечить, может привести к более распространенному дермато-блефароконъюнктивиту. Пациенты с аллергическим конъюнктивитом как правило жалуются на зуд и слизистое отделяемое из конъюнктивальной полости.

Токсический конъюнктивит встречается чаще, чем аллергический, и зачастую ошибочно диагностируется как аллергическая

реакция, особенно на ранних стадиях, когда у пациента возникает неспецифическая гиперемия и нет специфических симптомов (см. рис. 2). К сожалению, иногда токсический конъюнктивит ошибочно лечат противоаллергическими глазными каплями, содержащими консерванты: в случае, когда именно консервант является причиной заболевания, состояние пациента ухудшается, а не улучшается. Морфологически токсические реакции приводят к исчезновению микроворсинок на поверхности эпителиальных клеток в течение 10-минутного воздействия БАХ и к последующей потере контакта с соседними клетками; максимум гибели клеток достигается через 2–3 часа экспозиции, приводя к слущиванию клеток и изъязвлению.^{27,28} Токсические изменения конъюнктивы, вызванные БАХ, обусловлены несколькими механизмами. Дeterгентное действие положительно заряженной гидрофильной головки и незаряженный хвост молекулы БАХ позволяют ей проникать в клеточные мембраны с образованием в них зазора. Образование зазора приводит к снижению ионному сопротивлению и осмотическому притоку воды и ионов в клетку с последующим отеком и её повреждением.^{29,30} Также имеются данные о том, что повреждение, вызванное низкими концентрациями БАХ, может быть обусловлено апоптозом, в то время как высокая концентрация консерванта может вызвать некроз.^{1,4} Кроме того, глазные капли, содержащие БАХ, приводят к образованию анионов супероксида O_2^- ; уровень концентрации которого коррелирует с потерей целостности клеточной мембраны и апоптозом.^{4,29} Другим механизмом токсического воздействия БАХ, является иммуно-воспалительный процесс с участием антигенсодержащих клеток Лангерганса, который может привести к субконъюнктивальному фиброзу.³⁰ В результате фиброза конъюнктивы, возникающего на фоне длительной противо-глаукомной терапии препаратами, содержащими консерванты, у некоторых пациентов в перспективе может развиваться рубцевание нижнего конъюнктивального свода и пемфигоидные изменения.^{31,32} **Имеются неоспоримые доказательства того, что длительная противоглаукомная терапия несколькими препаратами, содержащими консерванты, вызывает субклинические воспалительные патологические изменения в субэпителиальных слоях конъюнктивы.**^{14,33} Более того, считается, что капли, вызывающие субклинические изменения конъюнктивы, могут явиться фактором риска потенциально возможных неудач при проведении фильтрующих операций при глаукоме.³⁴

К счастью, также имеются доказательства того, что новейшие противоглаукомные препараты из группы аналогов простагландина менее «токсично» действуют на конъюнктиву с точки зрения вызываемых изменений, которые могут повлиять на исход последующей фильтрационной хирургии.³⁵ Кроме того, имеются свидетельства, что воспалительные изменения, вызванные длительной противоглаукомной терапией, могут быть обратимыми, и, тем самым, нежелательное влияние на исход фильтрующих хирургических операций уменьшается.^{36,37}

Консерванты и синдром «сухого глаза»

И глаукома, и синдром «сухого глаза» очень часто связаны с возрастом, и поэтому обе эти патологии расцениваются большинством офтальмологов с всё возрастающим вниманием. Кроме того, пациенты с патологией глазной поверхности составляют значительную долю среди больных глаукомой. По опубликованным данным доля пациентов с синдромом «сухого глаза» во

взрослой популяции составляет от 5,5 до 33,7%,³⁸⁻⁴⁴ а Tsai J.H. с соавторами сообщали о том, что глаукома встречается у 66% среди больных с тяжёлой патологией поверхности глаза.⁴⁵ Данные о распространённости, например те, которые были представлены Tsai J.H. и соавт., позволяют утверждать, что противо-глаукомная терапия вызывает или усиливает синдром «сухого глаза». В недавно опубликованных данных Fechtner R. и соавторами была установлена схожая частота патологии поверхности глаза у пациентов, получавших местную противо-глаукомную терапию: примерно у половины из 630 пациентов была выявлена патология глазной поверхности. Степень тяжести симптомов напрямую коррелировала с количеством применявшихся местных препаратов и не удивительно, что она была значительно выше у пациентов с выявленным синдромом «сухого глаза».⁴⁶ Поэтому важно подчеркнуть тот факт, что стратегии лечения глаукомы и патологии поверхности глаза должны рассматриваться совместно.

Альтернативы бензалкония хлориду

Располагая данными о нежелательных эффектах, приписываемых применению глазных капель, содержащих БАХ в качестве консерванта, важно принимать во внимание альтернативы. Имеется ряд проблем, которые должны быть разрешены при разработке новых местных лекарственных препаратов для обеспечения надлежащего проникновения препарата внутрь глаза, эффективности, переносимости, стабильности, стерильности и доступности для потребителя. Недавно были разработаны два консерванта (Пурит® и СофЗиа®), которые нашли своё применение в местных противо-глаукомных препаратах.^{47,48} Имеются публикации, указывающие на то, что препараты с этими консервантами менее токсичны для глаза, лучше переносятся и так же эффективны, как и их аналоги, содержащие консервант БАХ. Однако ни Пурит, ни СофЗиа еще не одобрены Европейским медицинским агентством (EMA) для применения в Европе.

Пурит (Purite®) является стабилизированным оксихлоркомплексом, оказывающим консервирующее действие за счет окисления ненасыщенных липидов и глутатиона в микроорганизмах. Продуктами распада Пурита являются ионы натрия, хлора, кислород и вода (токсический эффект у соленой воды и кислорода маловероятны).⁴⁹ Noecker R.J. с соавторами^{50,51} продемонстрировали, что Пурит вызывает меньшее поражение роговицы, чем БАХ.

СофЗиа (SofZia®) представляет собой ионный буферный раствор, содержащий борную кислоту, пропиленгликоль, сорбитол и хлорид цинка. По сравнению с БАХ СофЗиа, как было показано, оказывает меньшее токсическое воздействие на эпителиальные клетки роговицы *in vitro*⁵² и *in vivo*⁵³.

Поликватерниум-1 (PQ-1), другой потенциальный альтернативный консервант для местных противо-глаукомных препаратов, успешно применяется в растворах для контактных линз⁵⁴ и препаратах искусственной слезы. Поликватерниум-1 – это соединение четвертичного аммония, и на моделях крыс *in vivo* было показано, что он менее токсичен, чем БАХ.⁵⁵ PQ-1 использовался в качестве консерванта в бримонидине, однако только в эксперименте,⁵⁶ и в настоящее время PQ-1 не входит в состав доступных на рынке противо-глаукомных препаратов.

Применение не содержащих консервантов глазных капель в одноразовых тубик-капельницах позволяет в принципе избежать консервантов и связанных с их применением нежелательных эффектов. Однако производство и упаковка одноразовых доз приводят к удорожанию препарата и у некоторых пациентов (например, страдающих выраженным артритом рук) эта форма выпуска может вызвать затруднения при использовании.⁵¹ Тем не менее, на основании недавно опубликованных данных нет разницы в легкости обращения между одноразовыми тубик-капельницами и обычными флаконами глазных капель.⁵⁷

Перечень доступных в настоящее время на мировом рынке капель, не содержащих консерванты и не содержащих БАХ, представлен в таблице 2.

Эффективность и переносимость капель, не содержащих бензалкония хлорид

Предполагается, что детергентная активность БАХ может способствовать проникновению лекарственного препарата внутрь глаза и тем самым увеличивать его эффективность. Например, неопубликованные результаты экспериментов «доза – ответ», проводившихся на кроликах с использованием низкой дозы (0,01%) биматопроста, показали, что наивысшая концентрация действующего вещества в водянистой влаге глаза достигалась при концентрации БАХ 0,2 мг/мл (0,02%).² В другом исследовании, выполненном на кроликах, эпителиальная проницаемость была выше в роговице, подвергнутой действию латанопроста с БАХ в концентрации 0,02% по сравнению с травопростом с консервантом СофЗиа.³ И хотя низкая доза простагландина могла бы вызвать меньшую гиперемию, это бы достигалось ценой более выраженных нежелательных эффектов, связанных с БАХ, как показали недавно опубликованные результаты исследования на кроликах.⁵⁸

Кроме того, клинические исследования по сравнению эффективности и переносимости препаратов, содержащих консервант БАХ, и препаратов без консервантов показали эквивалентную эффективность и равную либо улучшенную переносимость последних. Например, отмечалось, что не содержащий консервант тимолол столь же эффективен и безопасен, как и тимолол во флаконах-капельницах, содержащий консервант БАХ.⁵⁹ Картеолол, не содержащий БАХ и других консервантов, и травопрост, содержащий консервант СофЗиа, продемонстрировали характеристики эффективности, безопасности и переносимости, идентичные таковым у препаратов, содержащих в качестве консерванта БАХ.^{60,61} Кроме того, токсическое действие не содержащего консервант картеолола на стабильность слезной пленки было значительно ниже,⁶⁰ а частота гиперемии у пациентов, получавших травопрост, не содержащий БАХ (содержащий СофЗиа), была меньше.^{61,62} Эффективность воздействия на глаз человека тафлупроста, не содержащего консерванты, не отличалась от таковой у препарата с консервантом БАХ,⁶³ а в исследовании на кроликах *in vivo* действие тафлупроста, не содержащего консервант, на конъюнктиву и роговицу было минимальным и очень схожим с таковым у буферизованного фосфатного раствора.⁶⁴ К настоящему времени не имеется опубликованных сравнительных исследований с участием людей по изучению переносимости тафлупроста, содержащего консервант БАХ, и тафлупроста, не содержащего консервант. Однако были полу-

Таблица 2: Доступные в настоящее время препараты, не содержащие консервант, и препараты, не содержащие бензалкония хлорид

Бета-блокаторы: тимолол, картеолол, бетаксол, левобунолол
Ингибиторы карбоангидразы: дорзоламид
Комбинированные препараты: Косопт® (тимолол + дорзоламид)
Миотики: пилокарпин
Альфа-агонисты: апраклонидин, бримонидин (консервант Пурит)*
Простагландины: тафлупрост, травопрост (консервант СофЗиа; только экспериментальный препарат)*

*Препараты для лечения глаукомы, содержащие вместо бензалкония хлорида консерванты Пурит и СофЗиа, в настоящее время не доступны в Европе.

чены данные о том, что тафлупрост без консерванта поддерживал ВГД на том же уровне, что и латанопрост, однако лучше переносился пациентами с клиническими признаками или симптомами патологии поверхности глаза, возникшими на фоне применения латанопроста с консервантом.⁶⁵ Что касается бримонидина, то частота аллергических реакций у пациентов, леченых бримонидином с консервантом Пурит, была на 40% ниже, чем в случае лечения препаратом с консервантом БАХ, тогда как эффективность в обоих случаях была равной.⁶⁶ Кроме того, не было выявлено отличий в эффективности и безопасности глазных капель бримонидина, содержащих в качестве консерванта Пурит и PQ-1.⁵⁶

Будущее

В сегодняшней практике врачи и их пациенты имеют возможность широкого выбора местных противоглаукомных препаратов не содержащих БАХ или других консервантов. Однако препараты без консерванта остаются дорогими и в некоторых случаях неудобными для использования. В будущем есть надежда на разработку местных противоглаукомных препаратов без консерванта, которые будут поставляться в обычных флаконах-капельницах, и хотелось бы надеяться, что предполагаемая высокая цена этих препаратов будет снижаться по мере увеличения продаж.

В настоящее время нашли практическое применение несколько разработанных не содержащих консервант многодозовых флаконов, которые обеспечивают длительную стерильность определенных глазных лубрикантов и противоаллергических глазных капель: запатентованная система фильтрации АВАК®,⁶⁷ непрерывная однократная система (COMOD®),⁶⁸⁻⁷⁰ система безвоздушного антибактериального распределения (AADSTM)⁷¹ и мультисистема VISMED®.⁷² Система АВАК обеспечивает стерильность препарата до двух месяцев: для предотвращения попадания бактерий во флакон в ней используется мембрана из нейлонового волокна толщиной 0,2 микрон. Системы АВАК и COMOD используются для упаковки тимолола (Тимабак®/Тимолабак®/Тимо-комод®) и картеолола (Картеабак®), однако эти продукты доступны не во всех странах.^{67,73} Флаконы COMOD и AADSTM обеспечивают трехмесячную стерильность за счет серебряной спирали, установленной в капельнице и обладающей антибактериальными свойствами, и нескольких клапанов, объединенных с вакуумным насосом, а также за счет схлопывающихся внутренних стенок. Конструкция флакона разработана таким образом,

чтобы предотвратить контакт содержимого с воздухом при инстилляцией капель. Мультисистема VISMED гарантирует до трех месяцев стерильности за счет наконечника специальной конструкции с активным углеродным фильтром.

Разработка не содержащих консервант многодозовых систем для инстилляций глазных лубрикантов дает надежду на то, что похожие или такие же системы вскоре позволят большинству пациентов пользоваться противоглаукомными препаратами без консервантов в простых для использования многодозовых флаконах. Внедрение новых систем введения препарата кажется простым и разумным подходом, но до поставки на мировые рынки эти системы должны подвергнуться полному испытанию, а затем должны быть одобрены различными международными органами здравоохранения. Однако растущая надежда состоит в том, что пациенты с глаукомой вскоре получат легкие для применения препараты с меньшей токсичностью и лучшей переноси-

мостью, и все эти факторы приведут к улучшению приверженности пациентов терапии. Лечение глаукомы препаратами, не содержащими консервантов, таким образом, является важной и реалистичной целью будущего. ■



Дэвид Бродвэй (David Broadway) работает консультирующим хирургом-офтальмологом в клинике университета Норфолка и Нориджа, в которой он в 1998 году основал специализированную службу по лечению глаукомы. Он также является почетным старшим преподавателем университета Восточной Англии, в котором он входит в исследовательскую группу д-ра Джулии Сандерсон по изучению клеток сетчатки человека и органотипических культур с точки зрения нейропротекции при глаукоме. Научная работа доктора Бродвэя посвящена исследованию трабекулятомы, процессам заживления ран и факторам, повреждающим конъюнктиву, в особенности при предшествующем местном медикаментозном лечении.

- Buron N, Micheau O, Cathelin S, et al., Differential mechanisms of conjunctival cell death induction by ultraviolet irradiation and benzalkonium chloride, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47:4221-30.
- European Medicines Agency, Assessment report for Lumigan, Procedure No. EMEA/H/C/391/X/0026, 2010. Available at: www.ema.europa.eu/humandocs/.../Lumigan/Lumigan-H-391-X-26-AR.pdf (accessed 14 May 2010).
- McCarey B, Edelhauser H, *In vivo* corneal epithelial permeability following treatment with prostaglandin analogs [correction of analoges] with or without benzalkonium chloride, *J Ocul Pharmacol Ther*, 2007;23:445-51.
- Champeau EJ, Edelhauser HF, In: Holly FJ, et al., *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*, Lubbock, TX: Dry Eye Institute, 1986;292-302.
- Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, et al., Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001;42:642-52.
- Samples JR, Binder PS, Nayak S, The effect of epinephrine and benzalkonium chloride on cultured corneal endothelial and trabecular meshwork cells, *Exp Eye Res*, 1989;49:1-12.
- Hamard P, Blondin C, Debbasch C, et al., *In vitro* effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2003;241:1037-43.
- Goto Y, Ibaraki N, Miyake K, Human lens epithelial cell damage and stimulation of their secretion of chemical mediators by benzalkonium chloride rather than latanoprost and timolol, *Arch Ophthalmol*, 2003;121:835-9.
- Brandt JD, Does benzalkonium chloride cause cataract?, *Arch Ophthalmol*, 2003;121:892-3.
- Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C, Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication, *Br J Ophthalmol*, 2002;86:418-23.
- Nordmann JP, Auzanneau N, Ricard S, Berdeau G, Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects, *Health Qual Life Outcomes*, 2003;10:1-75.
- Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, et al., Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications, *Eur J Ophthalmol*, 2007;17:341-9.
- Pisella PJ, Fillacier K, Elena PP, et al., Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits, *Ophthalmic Res*, 2000;32:3-8.
- Liesegang TJ, Conjunctival changes associated with glaucoma therapy: implications for the external disease consultant and the treatment of glaucoma, *Cornea*, 1998;17:574-83.
- Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA, Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients, *Ophthalmology*, 1989;96:327-35.
- Liu Y, Yanai R, Lu Y, et al., Effects of antiglaucoma drugs on collagen gel contraction mediated by human corneal fibroblasts, *J Glaucoma*, 2006;15:255-9.
- Imayasu M, Moriyama T, Ohashi J, et al., A quantitative method for LDH, MDH and albumin levels in tears with ocular surface toxicity scored by Draize criteria in rabbit eyes, *CLAO J*, 1992;18:260-66.
- Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R, Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications, *Cornea*, 2004;23:490-96.
- López Bernal D, Ubel J, Quantitative evaluation of the corneal epithelial barrier: effect of artificial tears and preservatives, *Curr Eye Res*, 1991;10:645-56.
- Collin HB, Grabsch BE, The effect of ophthalmic preservatives on the healing rate of the rabbit corneal epithelium after keratectomy, *Am J Optom Physiol Opt*, 1982;59:215-22.
- Hendrix DV, Ward DA, Barnhill MA, Effects of anti-inflammatory drugs and preservatives on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture, *Vet Ophthalmol*, 2002;5:127-35.
- Gasset AR, Benzalkonium chloride toxicity to the human cornea, *Am J Ophthalmol*, 1977;84:169-71.
- Zabel RW, Mintsoulis G, MacDonald IM, et al., Corneal toxic changes after cataract extraction, *Can J Ophthalmol*, 1989;24:311-16.
- Manecke GR Jr, Tannenbaum DP, McCoy BE, Severe bilateral corneal injury attributed to a preservative-containing eye lubricant, *Anesthesiology*, 2000;93:1545-6.
- Lemp MA, Zimmerman LE, Toxic endothelial degeneration in ocular surface disease treated with topical medications containing benzalkonium chloride, *Am J Ophthalmol*, 1988;105:670-73.
- Hong J, Bielory L, Allergy to ophthalmic preservatives, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009;9:447-53.
- Ichijima H, Petroll WM, Jester JV, Cavanagh HD, Confocal microscopic studies of living rabbit cornea treated with benzalkonium chloride, *Cornea*, 1992;11:221-5.
- Dormans JA, van Logten MJ, The effects of ophthalmic preservatives on corneal epithelium of the rabbit: a scanning electron microscopical study, *Toxicol Appl Pharmacol*, 1982;62:251-61.
- Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al., Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies, *Ophthalmology*, 1999;106:556-63.
- Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM, et al., Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications, *Ophthalmology*, 1992;99:197-202.
- Bernauer W, Broadway DC, Wright P, Chronic progressive conjunctival cicatrization, *Eye*, 1993;7:371-8.
- Broadway DC, Drug-induced conjunctival cicatrization, *Dev Ophthalmol*, 1997;28:86-101 and 240-41.
- Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA, Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile, *Arch Ophthalmol*, 1994;112:1437-45.
- Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA, Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery, *Arch Ophthalmol*, 1994;112:1446-54.
- Terai N, Schlötzer-Schrehardt U, Lampel J, et al., Effect of latanoprost and timolol on the histopathology of the human conjunctiva, *Br J Ophthalmol*, 1994;93:219-24.
- Broadway DC, Grierson I, Stürmer J, Hitchings RA, Reversal of topical antiglaucoma medication effects on the conjunctiva, *Arch Ophthalmol*, 1996;114:262-7.
- Baudouin C, Nordmann JP, Denis P, et al., Efficacy of indomethacin 0.1% and fluorometholone 0.1% on conjunctival inflammation following chronic application of antiglaucomatous drugs, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002;240:929-35.
- Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al., Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study, *Ophthalmology*, 2003;110:1096-1101.
- Moss SE, Klein R, Klein BE, Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome, *Arch Ophthalmol*, 2000;118:1264-8.
- Schaumburg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR, Prevalence of dry eye syndrome among US women, *Am J Ophthalmol*, 2003;136:318-26.
- Lee AJ, Lee J, Saw SM, et al., Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia, *Br J Ophthalmol*, 2002;86:1347-51.
- McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al., The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia, *Ophthalmology*, 1998;105:1114-19.
- Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, et al., Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study, *Clin Experiment Ophthalmol*, 2003;31:229-32.
- Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, et al., Prevalence of dry eye among the elderly, *Am J Ophthalmol*, 1997;124:723-8.
- Tsai JH, Derby E, Holland EJ, Khatana AK, Incidence and prevalence of glaucoma in severe ocular surface

- disease, *Cornea*, 2006;25:530–52.
46. Fechtner R, Godfrey D, Budenz D, et al., Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications, *Cornea*, 2010;29(6):618–21.
 47. Purite, Manufacture package insert, Bio-Cide International Inc, OK, USA, 1998:1–3.
 48. Noecker RJ, SofZia preservative system meets United States Pharmacopoeia standards, EyeWorld Guest Editorial Introduction. Available at: www.eyeworld.org/article.php?morphologic=&query=&sid=3734&strict= (accessed on 19 April 2010).
 49. Grant R, Ajello M, Vlass E, Salt water or high tech? A look at two new rinsing solutions for contact lenses, *Optician*, 1996;212:38–41.
 50. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R, Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications, *Cornea*, 2004;23:490–96.
 51. Noecker R, Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health, *Adv Ther*, 2001;18:205–15.
 52. Yee RW, Norcom EG, Zhao XC, Comparison of the relative toxicity of travoprost 0.004% without benzalkonium chloride and latanoprost 0.005% in an immortalized human cornea epithelial cell culture system, *Advances in Therapy*, 2006;23:511–18.
 53. Whitson JT, Cavanagh HD, Lakshman N, Petroll WM, Assessment of corneal epithelial integrity after acute exposure to ocular hypotensive agents preserved with and without benzalkonium chloride, *Adv Ther*, 2006;23:663–71.
 54. Wilson L, Sawant A, Ahearn D, Comparative efficacies of soft contact lens disinfectant solutions against microbial films in lens cases, *Arch Ophthalmol*, 1991;109:1155–7.
 55. Labbé A, Pauly A, Liang H, et al., Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study, *J Ocul Pharmacol Ther*, 2006;22:267–78.
 56. Whitson JT, Ochsner KI, Moster MR, et al., Brimonidine 0.15% Study Group. The safety and intraocular pressure-lowering efficacy of brimonidine tartrate 0.15% preserved with polyquaternium-1, *Ophthalmology*, 2006;113:1333–9.
 57. Parkkari M, Latvala T, Ropo A, Handling test of eye drop dispenser. Comparison of unit-dose pipettes with conventional eye drop bottles, *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010;26(3):273–6.
 58. Ogundele AB, Li G, Ellis JJ, Impact of topical bimatoprost 0.01% and bimatoprost 0.03% on conjunctival irritation in rabbits, *Clin Ophthalmol*, 2010;4:77–80.
 59. Easty DL, Nemeth-Wasmer G, Vounatsos JP, et al., Comparison of a non-preserved 0.1% T-Gel eye gel (single dose unit) with a preserved 0.1% T-Gel eye gel (multidose) in ocular hypertension and glaucomatous patients, *Br J Ophthalmol*, 2006;90:574–8.
 60. 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;82:39–42.
 61. Lewis RA, Katz GJ, Weiss MJ, et al., Travoprost BAC-free Study Group. Travoprost 0.004% with and without benzalkonium chloride: a comparison of safety and efficacy, *J Glaucoma*, 2007;16:98–103.
 62. Kahook MY, Noecker RJ, Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears, *Cornea*, 2008;27:339–43.
 63. Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, et al., Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis, *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*, 2008;242:14–19.
 64. 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 Ophthalmol*, 2008;92:1275–82.
 65. 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;88:329–36.
 66. Katz LJ, Twelve-month evaluation of brimonidine-purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension, *J Glaucoma*, 2002;11:119–26.
 67. The ABAK®-system, Théa Research & Innovation. Available at: www.laboratoires/thea.com/detail.php?l=2&id=39&cl_lang=UK (accessed on 19 April 2010).
 68. The COMOD® system, UrsapharmSystems/Production. Available at: www.ursapharm.de/.../the-comod-system/ (accessed 14 May 2010).
 69. Teping C, Wiedemann B, The COMOD® system. A preservative-free multidose container for eyedrops, *Klin Monbl Augenheilkd*, 1994;205:210–17.
 70. Grob D, The COMOD® system – a preservative-free drug therapy against glaucoma, *Pharmacotheer Glaucoma*, 2000;321–8.
 71. Kent C, Preserving without preservatives, *Rev Ophthalmol*, 2006;13:1.
 72. The VISMED® multisystem. Available at: www.trbchemedica.com/index (accessed 19 April 2010).
 73. Timo-comod®. Available at: www.drugs.com/international/timo-comod.html (accessed 19 April 2010).



Saffron House
6–10 Kirby Street
London
EC1N 8TS

EDITORIAL
Tel: +44 (0) 20 7452 5303
Fax: +44 (0) 20 7452 5050

SALES
Tel: +44 (0) 20 7452 5361
Fax: +44 (0) 20 7452 5606

E-mail: info@touchbriefings.com
www.touchbriefings.com