



Безопасная терапия
глаукомы или нужно
ли продолжать
«консервировать»
глаз?

Стерильность глазных препаратов



Бирмингемский госпиталь (с 1779)

Вспышка внутрибольничной инфекции в офтальмологическом отделении в 1950-е годы

Стимулировала:

- замену классических **многоцветных стеклянных пипеток** индивидуальными съёмными наконечниками;
- разработку **первых одноразовых флаконов** в виде монодоз, оснащенных тонким антибактериальным фильтром;
- разработка **консервантов**, добавлявшихся на последних стадиях производства капель.

King J.H., Jr. Contamination of eye medications: practical methods of prevention. Am J Ophthalmol. 1953; 36(10): 1389–1397.

Theodore F.H., Feinstein R.R. Practical suggestions for the preparation and maintenance of sterile ophthalmic solutions. Am. J. Ophthalm. 1952; 35(51): 656.

Первые консерванты

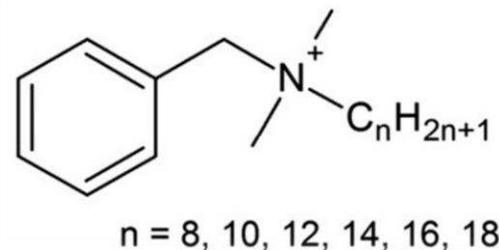
...до 70-х годов XX века было синтезировано большинство основных консервантов в офтальмологии...

- Хлоробутанол;
- Нитрат фенилртути;
- Фенол;
- Фенилэтиловый спирт;
- Тиомерсал;
- Комбинация метил- и пропилпарабена;
- Хлоргексидин;
- Этилендиаминтетрауксусная кислота;
- Хлорид бензалкония;



1. Lawrence C.A. Chemical preservatives for ophthalmic solutions. *Am. J. Ophthalm.* 1955; 39(3): 385–394.
2. Theodore F.H., Feinstein R.R. Preparation and maintenance of sterile ophthalmic solutions. [J Am Med Assoc.](#) 1953; 152(17): 1631-1633.
3. Hind H.W., Szekely I. *J. Pract. Pharm.* Ed. 14, 1953; 644.
4. Goldstein S.W. Antibacterial agents in compounded ophthalmic solutions. *J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Pharm.* Ed. 14; 1953; 498.
5. Klein M., Millwood E.G., Walther W.W. On the maintenance of sterility in eyedrops. *J. Pharm. & Pharmacol.* 1954; 6(10): 725-732.

Бензалкония хлорид (БХ)



1935 г. – применение в медицине (**антисептика**).

1940-е годы – **первое применение в офтальмологии** (р-р для жестких контактных линз).

Это **четвертичный аммоний с детергентными свойствами** (**поверхностно-активное жирорастворяющее вещество**) – производство моющих средств и косметики.

В настоящее время - **основной консервант** в офтальмологии.

Концентрация в антиглаукомных препаратах варьирует преимущественно в пределах **0,004-0,025%**.

Бензалкония хлорид ВХОДИТ в состав...

Фарм. название (торговая марка)	Производитель	Консервант
Бетаксолол (Бетоптик С) ¹	Alcon	0,01% бензалкония хлорид
Биматопрост (Люмиган 0.03%) ²	Allergan	0,005% бензалкония хлорид
Биматопрост (Люмиган 0.01%) ³	Allergan	0,02% бензалкония хлорид
Биматопрост / Тимолол (Ганфорт)	Allergan	0,05% бензалкония хлорид
Бримонидин (Альфаган) ¹	Allergan	0,005% бензалкония хлорид
Бримонидин с пуритом (Альфаган* Р) ¹	Allergan	0,005% стабилизир. комплекс оксида хлора
Бринзоламид (АЗОПТ® Суспензия) ¹	Alcon	0,01% бензалкония хлорид
Бринзоламид/Тимолол(АЗАРГА®) ⁴	Alcon	0,01% бензалкония хлорид
Дорзоламид (Трусопт) ¹	Merck & Co.	0,0075% бензалкония хлорид
Дорзоламид/Тимолол (Косопт) ¹	Merck & Co.	0,0075% бензалкония хлорид
Латанопрост (Ксалатан) ¹	Pfizer	0,02% бензалкония хлорид
Левобунолол (Бетаган) ¹	Allergan	0,005% бензалкония хлорид
Тимолол (Тимоптик) ¹	Merck & Co.	0,01% бензалкония хлорид
Тимолол (Тимоптик-ХЕ) ¹	Merck & Co.	0,012% бензододециния бромид
Травопрост (ТРАВАТАН® Раствор) ⁵	Alcon	0,015% бензалкония хлорид
Травопрост (ТРАВАТАН Z® Раствор) ⁶	Alcon	Система консервантов SofZia®*
Унопростон (Рескула) ¹	Novartis	0,015% бензалкония хлорид

Действие БХ на бактерии



- Адсорбция и проникновение через клеточную мембрану;
- Деструкция ее фосфолипидов;
- Вытекание внутриклеточных веществ;
- Распад белков и нуклеиновых кислот;

Только ли бензалконий?

Окси-хлоро комплекс стабилизированный (Purite®)

Вошел в состав офтальмологических препаратов в середине 90-х годов.

Включает **натрия хлорит**, натрия хлорат и хлора диоксид 0,005%.

Под воздействием УФ диссоциирует на воду, кислород, натрий и свободные радикалы хлора, которые ингибируют синтез белка микроорганизмов.

Alphagan-P®, **Refresh Tears®**.

Перборат натрия (GenAqua™)

Изменяет белковый синтез в бактериальных клетках путем окисления клеточных мембран.

В водной среде превращается в воду, кислород и пероксид водорода, обладающий бактерицидным действием.

Данные о переносимости и побочных эффектах немногочисленны.

Genteal (Novartis Ophthalmics).

Поликватерний-1 (Поликвад®)

Антимикробный поликатионный консервант.

Используется в растворах для контактных линзы и препаратах искусственной слезы с середины 1980-х годов.

Имеет высокую молекулярную массу, не содержит гидрофобных доменов.

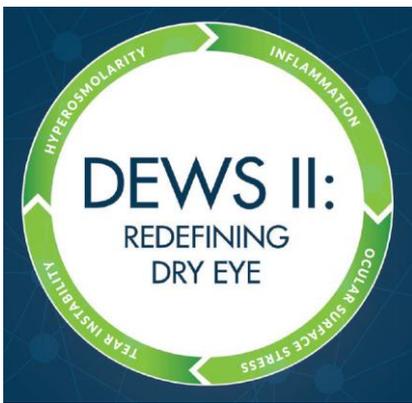
Траватан, **Дуотрав** (Novartis).

Codling CE, et al. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(5):1153-8.

Good RM, et al. *J Assoc Off Anal Chem* 1987;70(6):979-80.

Gibbs DE, et al. *CLAO J* 1989;15(1):57-60.

Lopez Bernal D, Ubels JL. *Curr Eye Res* 1991;10(7):645-56.



Dry Eye Workshop (DEWS) II

Препараты, способствующие развитию синдрома «сухого глаза»

Table 1. Topical Drugs Considered to Cause or Aggravate DED

• *Agents used to treat glaucoma*

← **Антиглаукомные препараты**

- *Agents used to treat allergies:* emedastine, olopatadine
- *Antiviral agents:* aciclovir, idoxuridine, trifluridine
- *Decongestants:* naphazoline, tetraizoline
- *Miotics:* dapiprazole
- *Mydriatics and cyclopegics:* cyclopentolate, tropicamide, hydroxyamphetamine
- *Preservatives:* benzalkonium chloride
- *Topical and local anesthetics:* cocaine, proxymetacaine, tetracaine
- *Topical ocular NSAIDs:* bromfenac, diclofenac, ketorolac, nepafenac

← **Бензалкония хлорид**

Воздействие консерванта БХ на слои слезной пленки

Mucin

- контакт пленки с эпителием

3 – растворение муцина

Aqueous

- увлажнение и питание

2 – высыхание пленки

Lipid

- грязевой фильтр;
- стабилизация сл. пленки;
- защита от высыхания;
- смазка век.

1 – растворение липидов

Wilson W.S., Duncan A.J., Jay J.L. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br. J. Ophthalmol.* 1975; 59: 667-669.

Pisella P.J., Fillacier K., Elena P.P., Debbasch C., Baudouin C. Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic. Res.* 2000; 32: 3-8.

Chung S.H., Lee S.K., Cristol S.M., Lee, E.S., Lee, D.W., Seo, K.Y., Kim, E.K. Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol. Vis.* 2006; 12: 415-421.

Муцин и бокаловидные клетки



1. Разрушение муцина.

Электронная микроскопия поверхности роговицы выявила фиксацию муцинового после 5-15 мин воздействия 0,01% раствором БХ.

Экспонирование в течение 1 часа привело к полному разрушению муцина.

Chung S.H., Lee S.K., Cristol S.M., Lee, E.S., Lee, D.W., Seo, K.Y., Kim, E.K. Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol. Vis.* 2006; 12: 415-421.

2. Деструкция бокаловидных клеток, продуцирующих муцин.

Число бокаловидных клеток спустя 30 дней применения латанопроста с БХ в сравнении с искусственной слезой без консерванта в эксперименте снизилось > 3 раза.

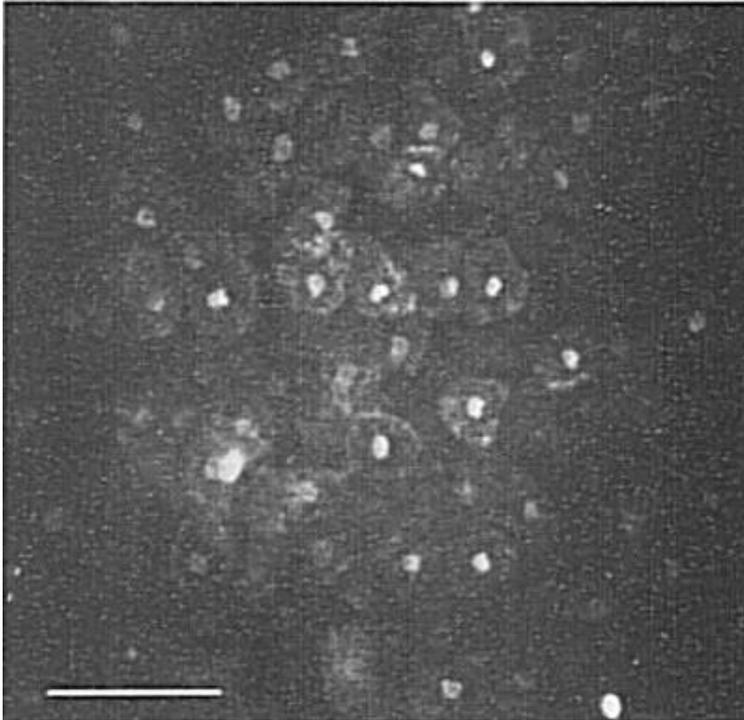
Kahook M.Y., Noecker R. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. *Adv. Ther.* 2008; 25: 743-751.

Pisella P.J., Debbasch C., Hamard P., Creuzot-Garcher C., Rat P., Brignole F., Baudouin C. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45: 1360-1368.

Herreras J.M., Pastor J.C., Calonge M., Asensio V.M. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology* 1992; 99: 1082-1088.

Rolando M., Brezzo V., Giordano G., Campagna P., Burlando S., Calabria G. The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. In: Van Bijsterveld, O., Lemp, M., Spinelli, D. (Eds.), *The Lacrimal System*. Amsterdam: Kugler and Ghedini Publications; 1991.

Исследование БХ in vivo



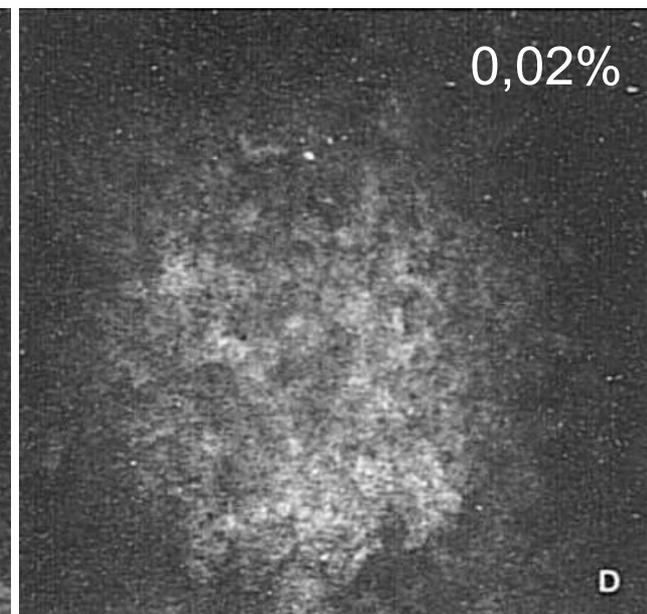
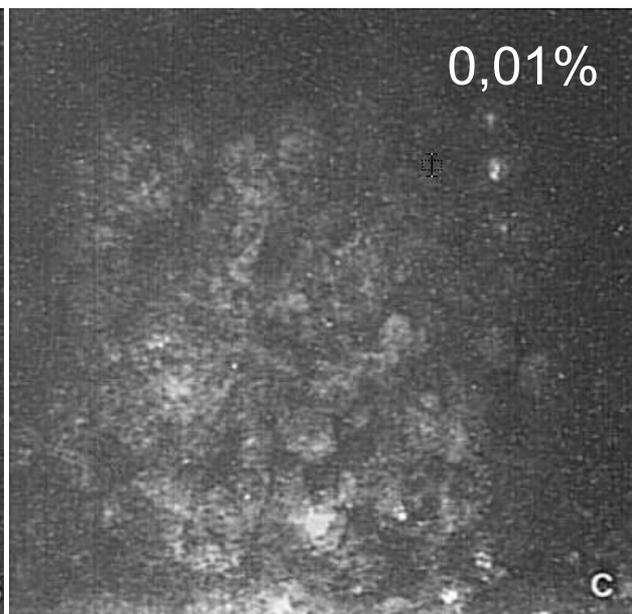
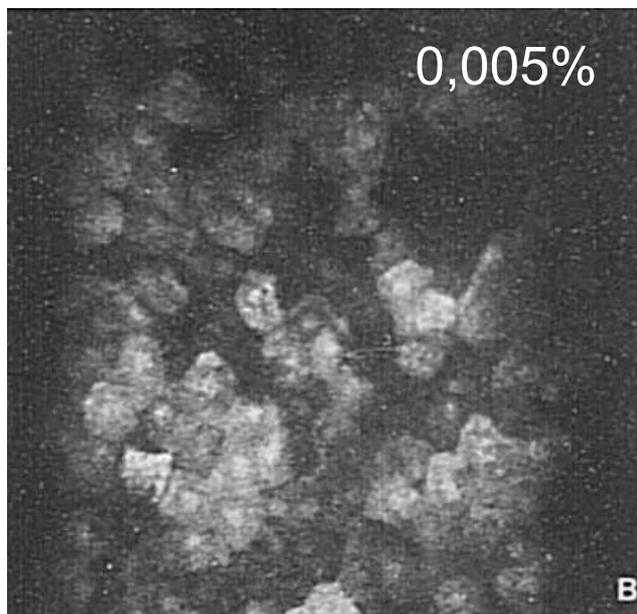
Растворы БХ 0,005%, 0,01% и 0,02%.

Инстиллировали кроликам трижды с интервалом в 5 минут.

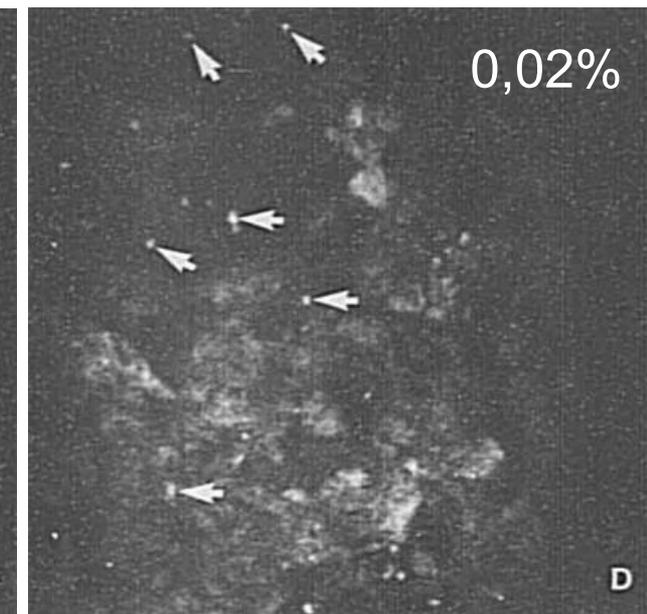
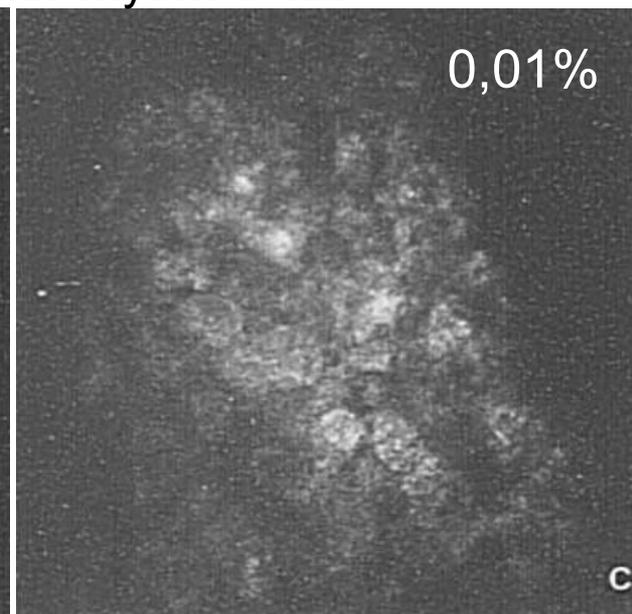
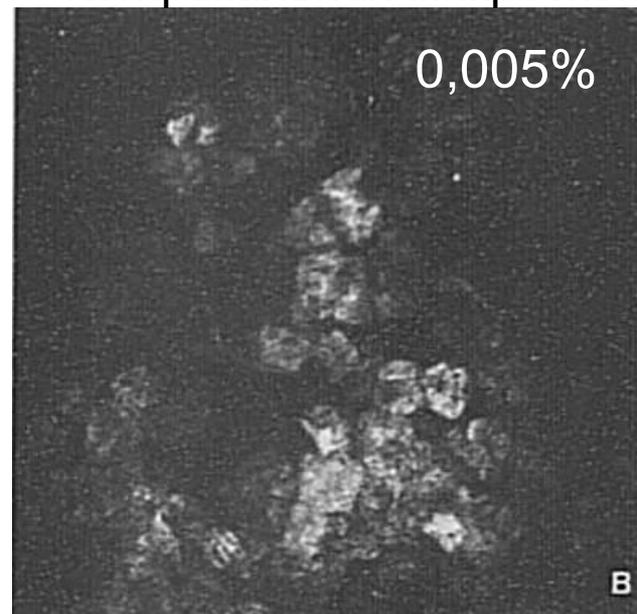
В «0,01%» и «0,02%» через 15 минут не было обнаружено **ни одной неизменной клетки**.

Воздействие 0,005% БХ приводило к эпителиальному отеку и десквамации.

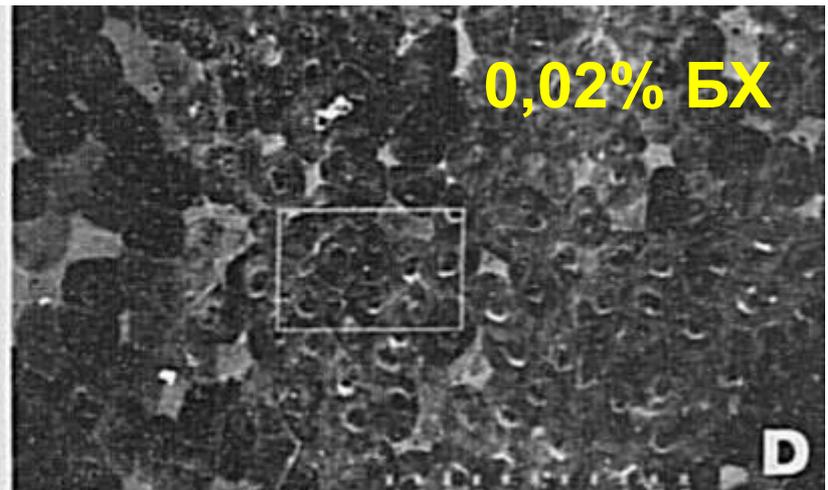
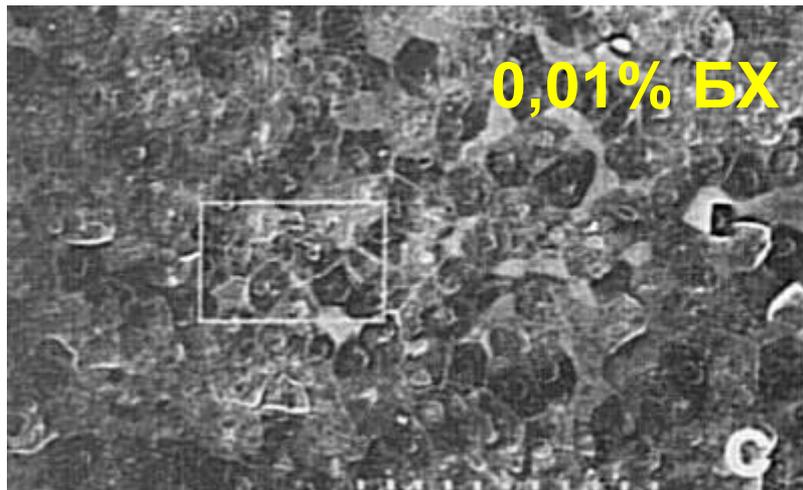
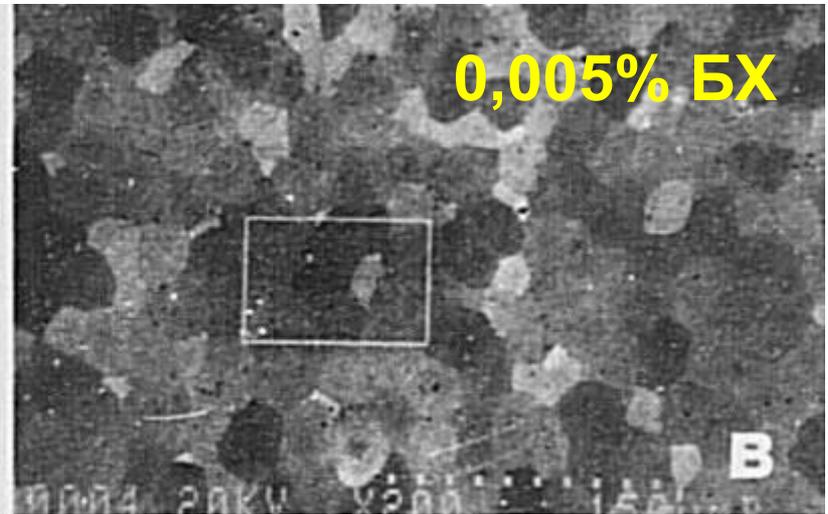
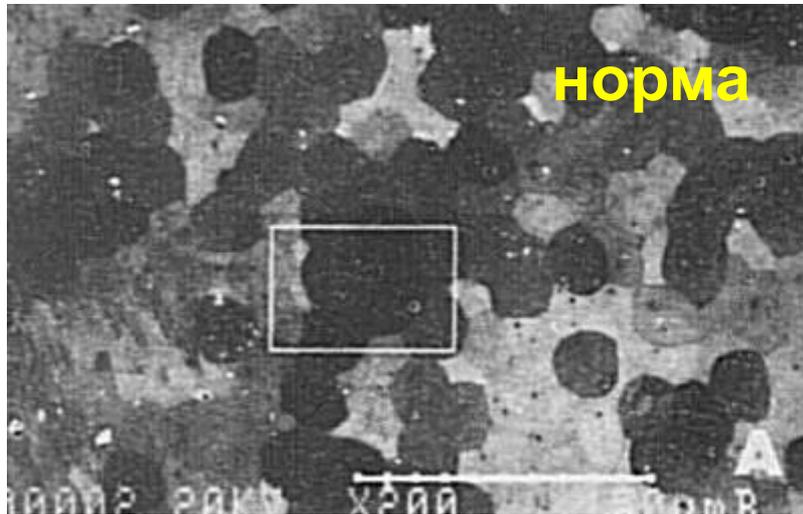
Конфокальная микроскопия сразу после инстилляции



Конфокальная микроскопия спустя 1 час



Электронная биомикроскопия



Клеточная гибель и **воспаление**



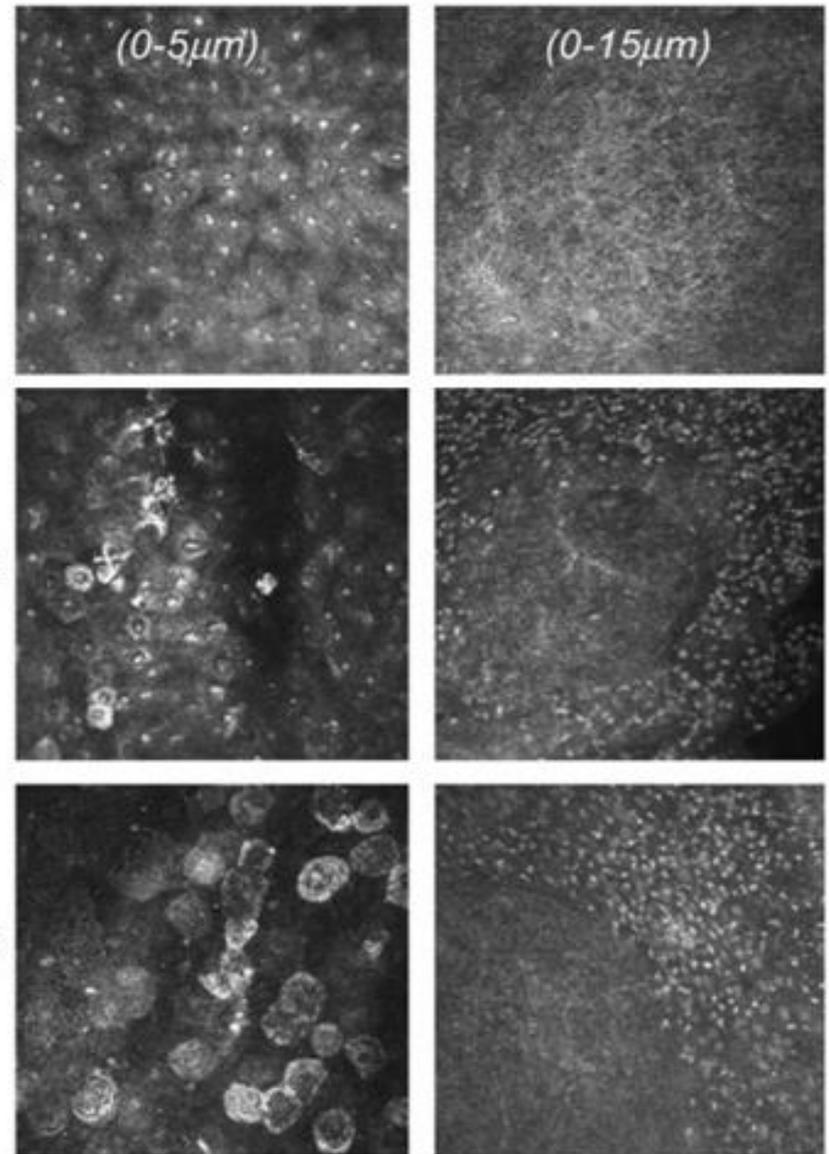
Baudouin C

- изменение формы;
- утрата клеточной стенки;
- частичная десквамации эпителия.

- воспалительная клеточная инфильтрации лимфоидной ткани.

0.02%BAK
+latanoprost

0.015%BAK
+travoprost

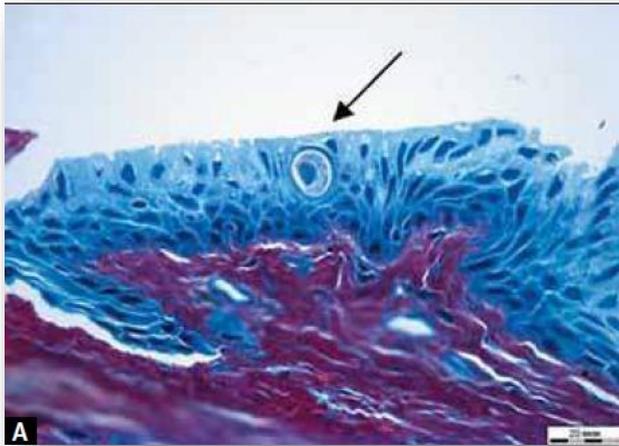


Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме

Еричев В.П., доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научной работе¹;

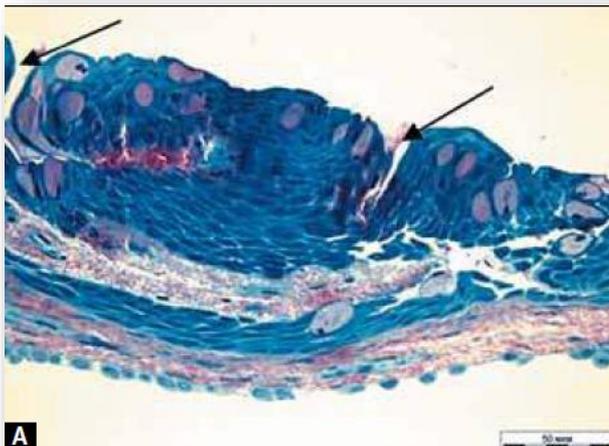
Амбарцумян К.Г., врач-офтальмолог, соискатель^{2,3};

Федоров А.А., кандидат медицинских наук, заведующий отделом патогистологии¹.



Конъюнктивa плотная и толстая, фиброзно-измененная, малоклеточная.

Единичные бокаловидные клетки с неполным заполнением.



Длительность терапии тафлупростом БК — 118 дней.

Повышенная плотность БК, отличающихся степенью дифференцировки, размерами, частыми картинами слияния в конгломераты

Тонкая, рыхлая, бесклеточная собственно конъюнктивa.

БХ и конъюнктива

1. Прямое токсическое воздействие.

Десквамация поверхностных слоев конъюнктивы.

2. Стимуляция аллергического и воспалительного ответа в тканях конъюнктивы.

Доказана связь многочисленных воспалительных биомаркеров с применением БХ в конъюнктиве: интерлейкины 1, 10, 12, альфа-фактор некроза опухоли, С-реактивный белок и др.

Epstein SP, Chen D, Asbell PA. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25(5):415–424.

Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology.* 2008;115(1):109–115.

3. Стимуляция фибробластогенеза и субконъюнк. фиброза

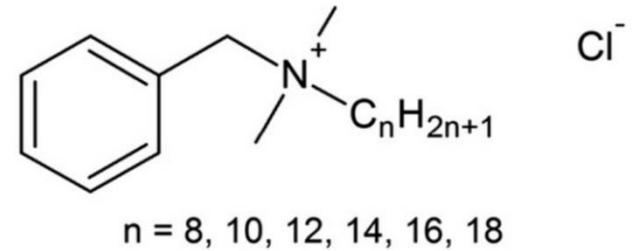
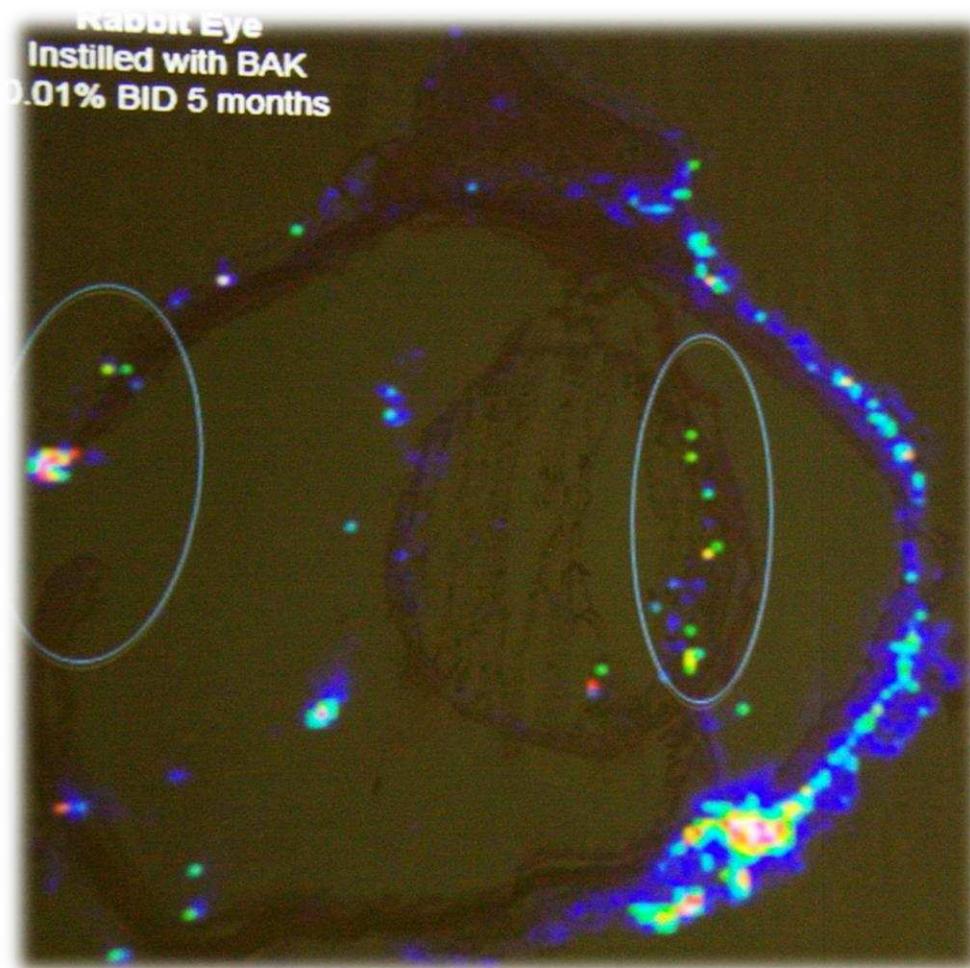
Существенное снижение эффективности АГО.

4. Кумуляция БХ в тканях глаз.

Noecker R. Ophthalmic preservatives: considerations for longterm use in patients with dry eye or glaucoma. *Rev Ophthalmol.* 2001;8(6):73–79.

Кумуляция БХ в тканях глаза

результат масс-спектрометрического анализа



КОНСЕРВАНТЫ - ЕЖЕДНЕВНАЯ ДОЗА БХ В ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ С ПОЗИЦИИ ПАЦИЕНТА

Офтальмологическая клиника 1 медицинского факультета Карлова университета Центрального военного госпиталя

БЕТАБЛОКАТОРЫ

Арутимол	2,6
Тимолол	3,0
Артеоптик	3,7
Тимоптол MSD	6,3
Бетоптик	10,0

АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНА, ПРОСТАМИДЫ

Тафлотан	0
Траватан	3,9
Ксалатан	6,0
Латанопрост	6,0

ИНГИБ. КАРБОАНГИДРАЗЫ

Азопт	4,8
Трусопт	5,4

ФИКСИР. КОМБИНАЦИИ

Комбиган	3,2
Дуотрав	4,3
Косопт	5,6
Ксалаком	6,0
Латанопрост/тимолол	6,3
Азарга	6,4

Суточная доза БХ является одним из факторов, которые могут играть важную роль в переносимости длительного лечения глаукомы.

Концентрация БХ в 1 мл препарата, указанная в материалах по лекарственному препарату, недостаточно учитывает его количество, которое пациент фактически вводит в конъюнктивальный мешок в случае ежедневного терапевтического режима

The UK Department of Health
Hospital Episode Statistics (HES)

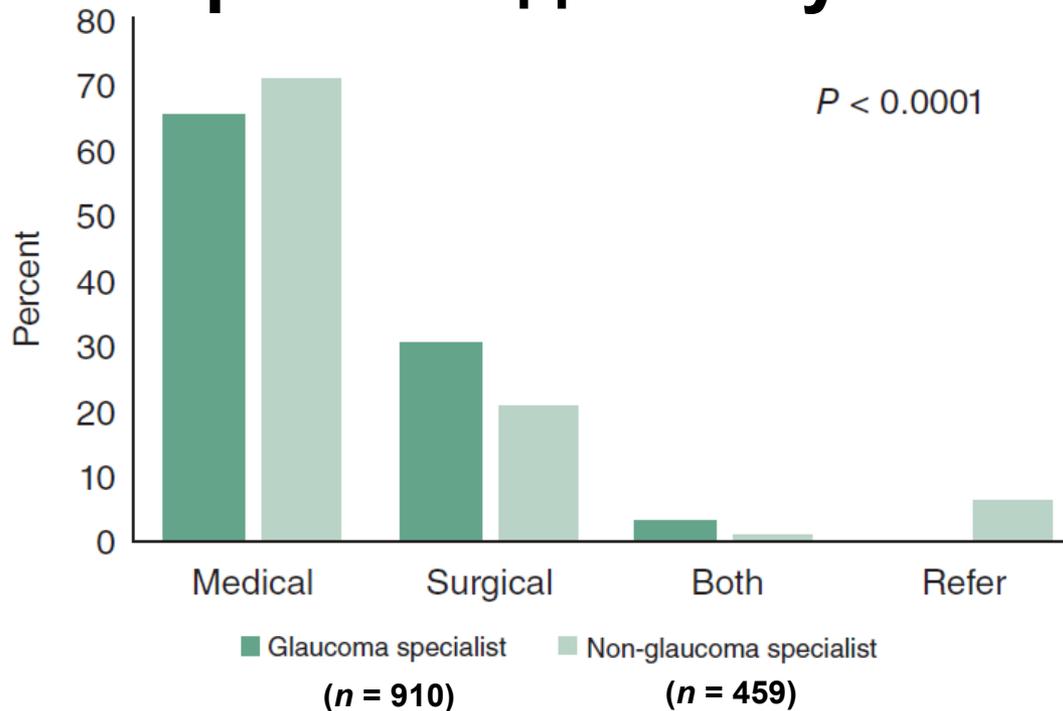
Динамика роста гипотензивной

	<i>Glaucoma Rx</i>	<i>Prostaglandin Rx</i>
1998	5 487 000	301 000
1999	5 681 000	715 000
2000	5 719 000	1 146 000
2001	6 193 000	1 698 000
2002	6 349 000	2 193 000
2003	6 492 000	2 690 000
2004	6 979 000	3 130 000
Change 1998–2004	+ 1 005 000	+ 2 389 000
Percentage change	+ 18%	+ 793%

Attitudes of consultant ophthalmologists in the UK to initial management of glaucoma patients presenting with severe visual field loss: a national survey

Richard Stead MBChB,¹ Augusto Azuara-Blanco PhD² and Anthony J King MD¹

Терапию или хирургию вы предпочтете при III стадии глаукомы?



Trabeculectomy, Risk Factors for Failure and the Preoperative State of the Conjunctiva

David C. Broadway, MD, BSc, FRCOphth DO, and Lydia P. Chang, FRCOphth

Glaucoma Service, Department of Ophthalmology, Norfolk and Norwich University Hospital Trust, Norfolk, United Kingdom

Previous Topical Antiglaucoma Therapy

The adverse effects that certain types of topical anti-glaucoma therapy have on lacrimal function, the conjunctiva, and the adverse effect on the success of any subsequent filtration surgery has been reviewed in detail elsewhere.¹¹²⁻¹¹⁴ In summary, long-term combination therapy has been shown to induce subclinical inflammation with increases in the number of fibroblasts, lymphocytes, macrophages, and mast cells,^{115,116} which was associated with a significantly lower trabeculectomy success rate in comparison with patients undergoing initial (primary) trabeculectomy.²⁹ In contrast to preoperative therapy with multiple combination therapy, preoperative exposure to topical β -blockers alone, at least for up to 3 years, was found to have insignificant effects on the conjunctiva and success of trabeculectomy.^{29,116}

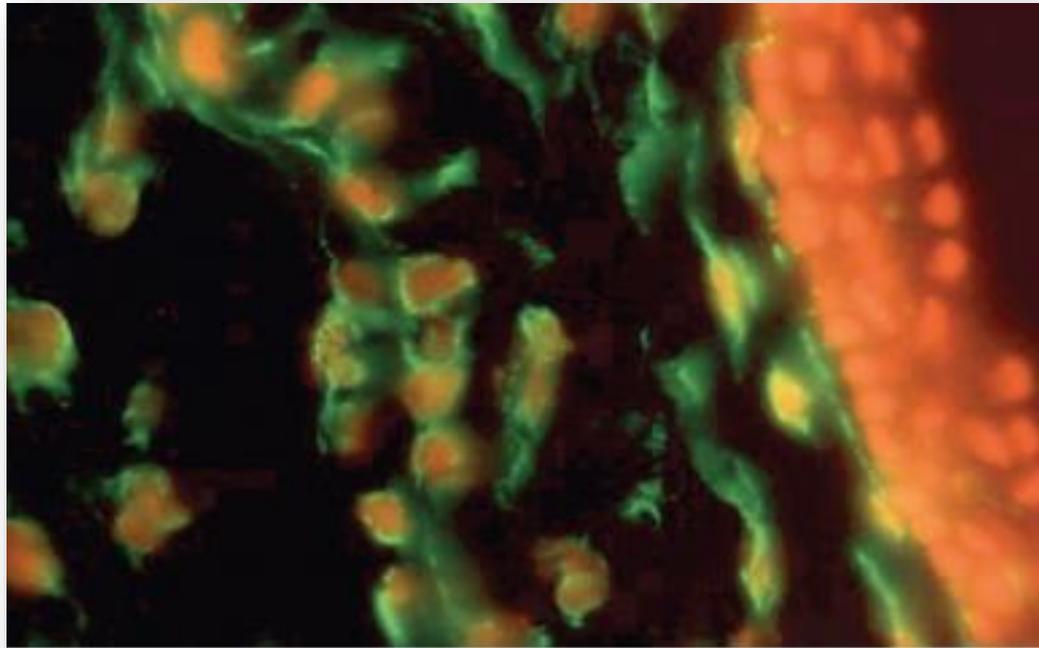
Побочное воздействие местной гипотензивной терапии на слезопродукцию, конъюнктиву и успех фильтрующей хирургии определены.

Долгосрочная комбинированная терапия индуцирует субклиническое воспаление с увеличением числа фибробластов, лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток, что снижает вероятность успеха первичной трабекулэктомии.

Ocular Surface and External Filtration Surgery: Mutual Relationships

Christophe Baudouin

Конъюнктивальная инфильтрация воспалительными клетками у пациента с глаукомой получавшего 3 различных препарата до операции.

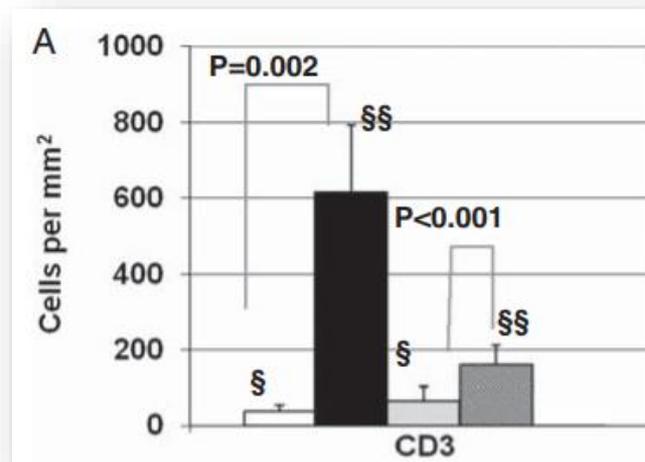


Conjunctival Inflammatory Cells and Their Predictive Role For Deep Sclerectomy in Primary Open-angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma

Minna Helin, BM,* Seppo Rönkkö, PhD,* Tuomo Puustjärvi, MD, PhD,†
 Markku Teräsvirta, MD, PhD,*† Minna Ollikainen, MD,† and Hannu Uusitalo, MD, PhD*†‡

TABLE 2. Average Duration (Years) of Medical Treatment in Different Patient Groups

Medication	POAG S	POAG F	ExG S	ExG F
β-blockers	10.7 ± 3.4	9.0 ± 2.8	6.2 ± 2.4	2.6 ± 1.5
Miotics	3.5 ± 1.9	0.9 ± 0.9	2.8 ± 1.3	0.1 ± 0.1
Prostaglandin analogs	3.6 ± 1.1	3.8 ± 1.0	3.0 ± 0.9	2.4 ± 1.0
CAI	1.0 ± 0.5	2.3 ± 1.3	1.7 ± 0.6	0.3 ± 0.2
Brimonidine, Apraclonidine	1.0 ± 0.5	1.7 ± 1.0	0.4 ± 0.2	0.2 ± 0.1
Epinephrine	0.6 ± 0.5	0.8 ± 0.8	—	0.2 ± 0.2



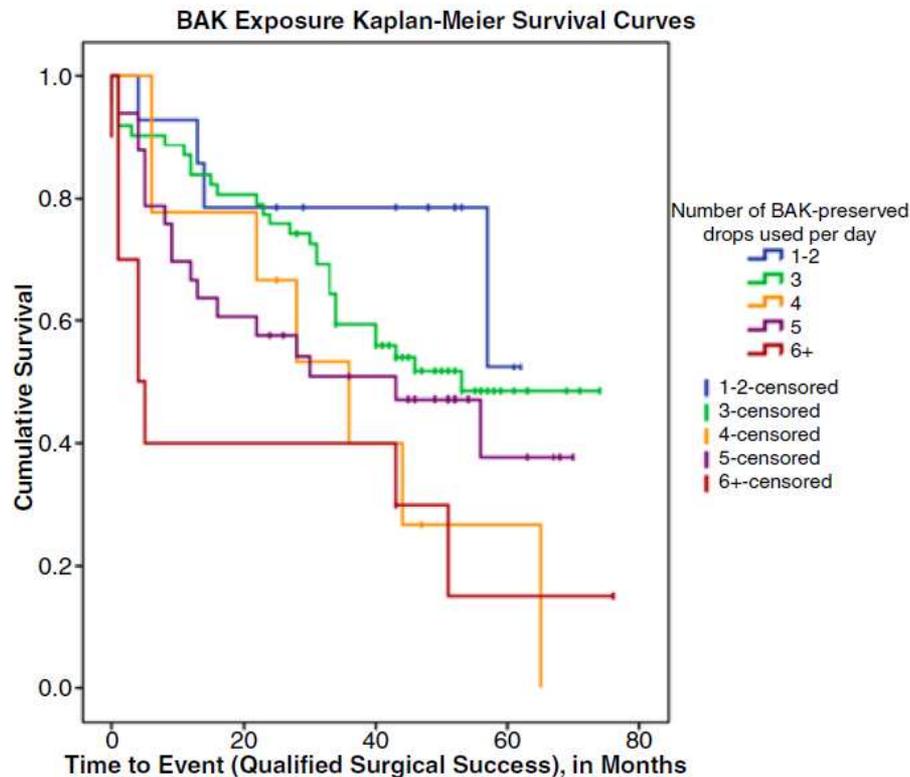
Большое кол-во Т-лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов указывает на хроническую воспалительную реакцию в конъюнктиве пациентов с глаукомой.

Хроническое воспаление, скорее всего, связано с длительной терапией и, по-видимому, является значительным фактором риска неудачной хирургической операции.

Preservative Exposure and Surgical Outcomes in Glaucoma Patients: The PESO Study

Corey Boimer, BSc* and Catherine M. Birt, MA, MD, FRCSC†

Большое число инстиллируемых гипотензивных препаратов снижает длительность гипотензивного эффекта хирургии.



Brand Names	No. Patients
Cosopt + Xalatan	24
Alphagan + Cosopt + Xalatan	22
Timoptic XE + Xalatan	6
Alphagan P + Cosopt + Xalata	5
Cosopt + Lumigan	5
Alphagan + Cosopt	3
Alphagan + Cosopt + Lumigan	3
Alphagan + Cosopt + Travatan	3
Alphagan + Xalatan	3
Azopt + Alphagan + Xalatan	3
Azopt + Xalatan	3
Betagan + Xalatan	3
Timolol 0.5 + Xalatan	3
Xalatan	3

Возможное решение

... В МОНОДОЗАХ



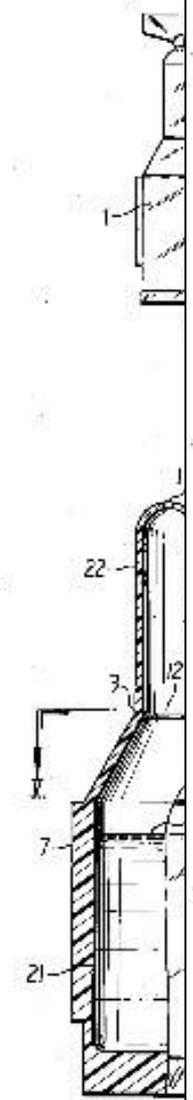
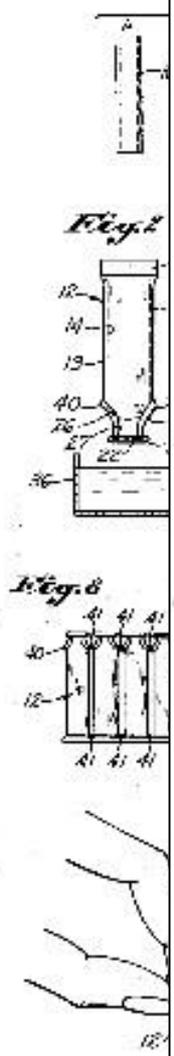


FIG. 2

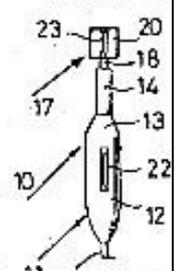


FIG.

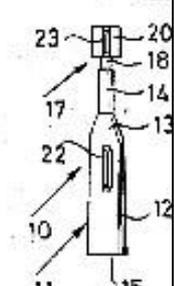


FIG. 5

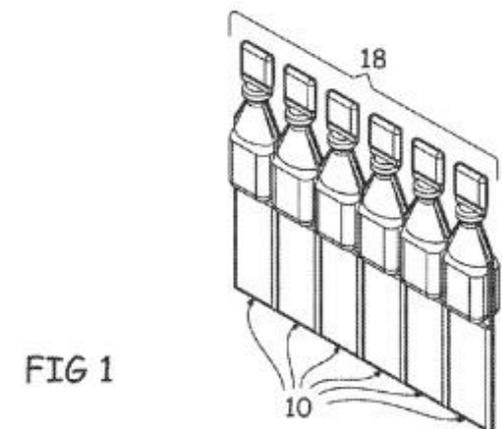


FIG 1

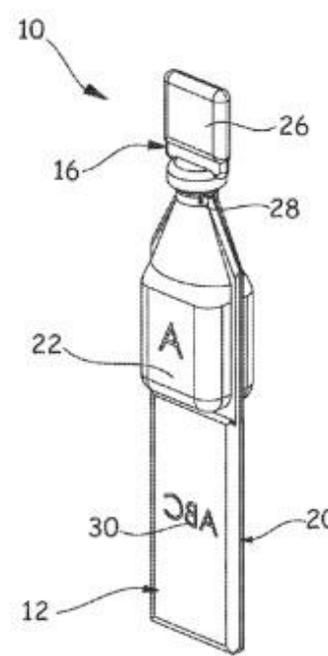


FIG 2A

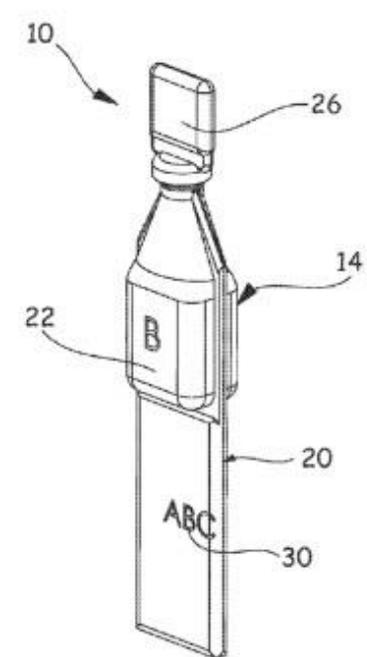


FIG 2B

Effect of Preservative-Free Tafluprost on Keratocytes, Sub-Basal Nerves, and Endothelium: A Single-Blind One-Year Confocal Study on Naïve or Treated Glaucoma and Hypertensive Patients Versus a Control Group

Gemma Caterina Maria Rossi,¹ Mirella Blini,² Luigia Scudeller,³ Gabriella Ricciardelli,¹ Laura Depolo,²
Alberto Amisano,¹ Laura Bossolesi,¹ Gian Maria Pasinetti,⁴ and Paolo Emilio Bianchi¹



Переключение на безконсервантный тафлупрост (в течение 12 мес.) способствовало:

1. Увеличению плотности эпителиальных клеток.
2. Снижению числа гиперрефлективных (активированных) кератоцитов.
3. Увеличение числа роговичных нервов и снижение их извитости.

P.S. В группе со стартовой терапией тафлупростом параметры не изменились.

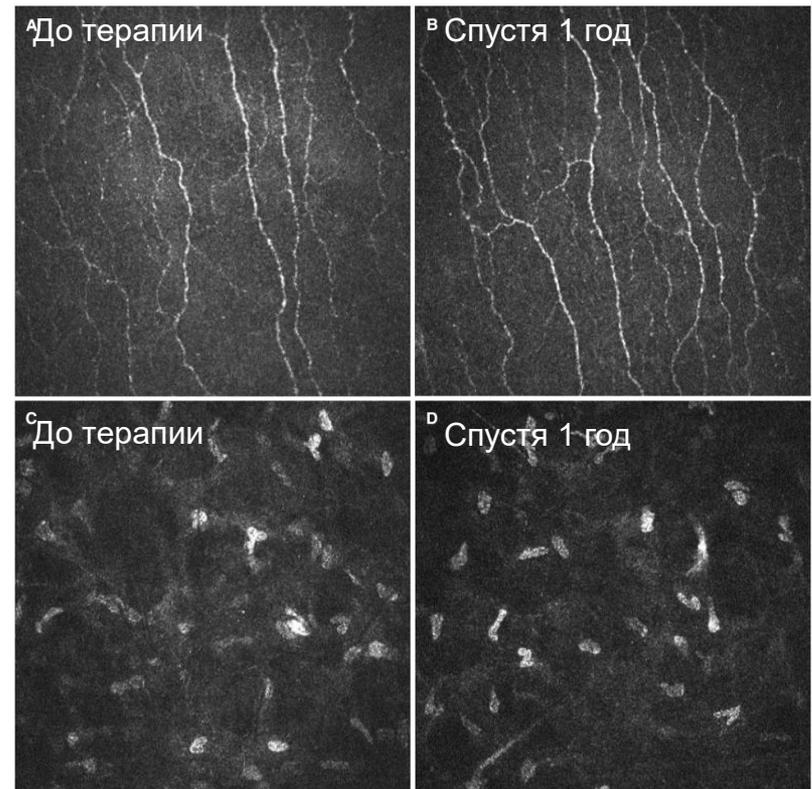
A 1-Year Randomized Study of the Clinical and Confocal Effects of Tafluprost and Latanoprost in Newly Diagnosed Glaucoma Patients

Paolo Fogagnolo · Angelica Dipinto · Elisa Vanzulli ·
Emanuele Maggiolo · Stefano De Cilla' · Alessandro Autelitano ·
Luca Rossetti

Результаты терапии латанопростом с БХ



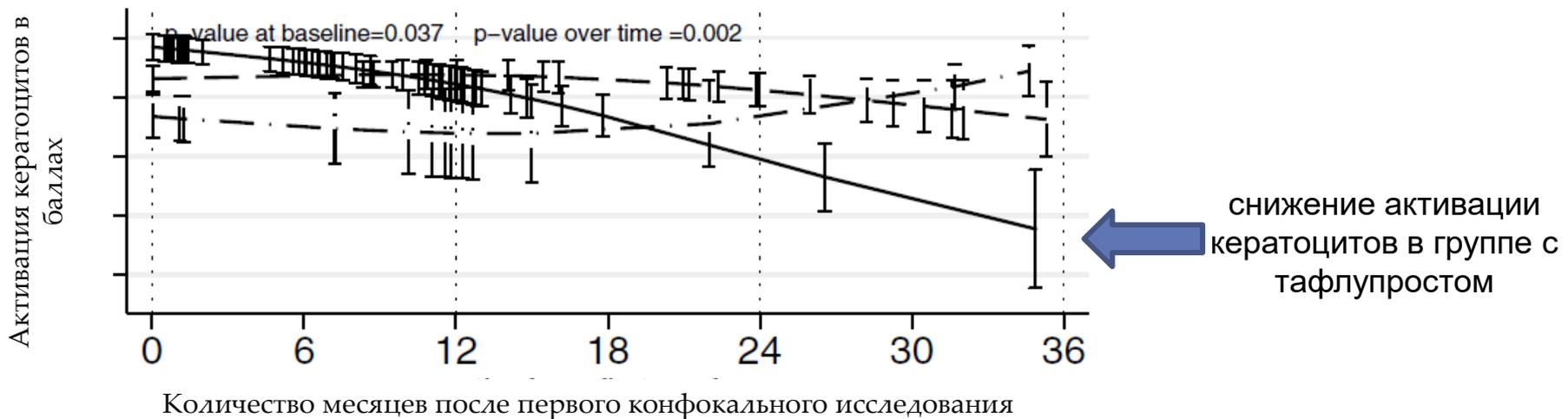
Результаты терапии тафлупростом б/к



An *in vivo* confocal, prospective, masked, 36 months study on glaucoma patients medically treated with preservative-free or preserved monotherapy

Gemma Caterina Maria Rossi¹, Luigia Scudeller², Chiara Lumini¹, Alessandra Venera Mirabile¹, Erica Picasso¹, Federica Bettio¹, Gian Maria Pasinetti³ & Paolo Emilio Bianchi¹

Переключение на бесконсервантный тафлупрост улучшил состояние роговицы и суббазальных нервных волокон (по данным конфокальной микроскопии)



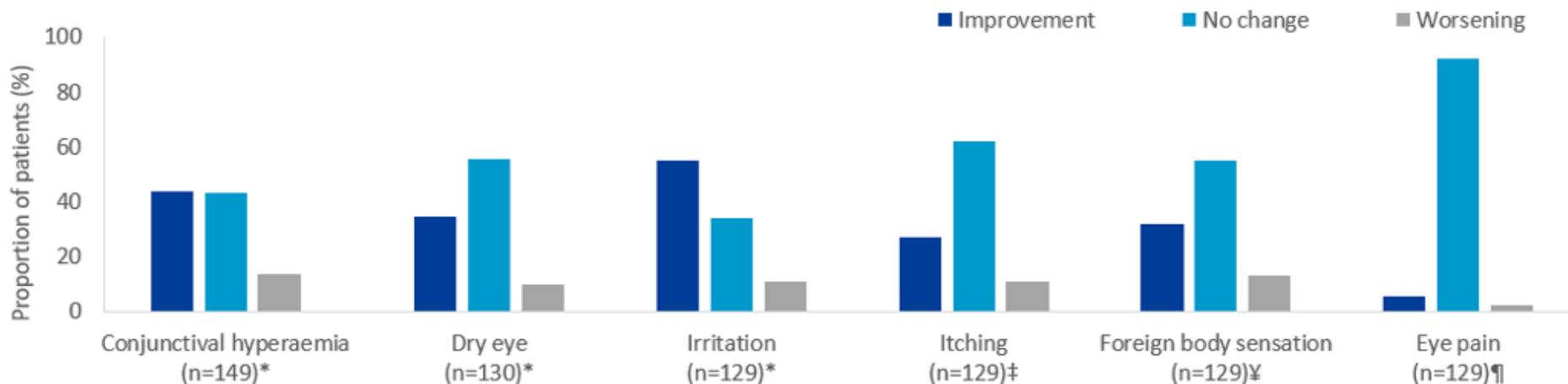
Терапия ПОУГ Таптикомом БК

Francesco Oddone¹, Feride Sahin², Gabriela Saborio², Sergey Petrov³, Gábor Holló⁴

пациенты из 23 европейских клиник



Динамика серии признаков спустя 12 недель терапии



1. Таптиком про демонстрировал снижение ВГД у пациентов, недостаточно контролируемых другими препаратами.
2. Ключевые симптомы поверхности глаза улучшились по сравнению с предыдущими режимами.

Заключение:



1. Длительное применение Бензалкония Хлорида в составе гипотензивной терапии оказывает прямое токсическое и воспалительное действие на ткани переднего отрезка глаза, способствуя прогрессии симптомов «сухого глаза» и снижению эффективности антиглаукомной хирургии.
2. Применение безконсервантных препаратов способно как сохранить исходную морфологию тканей поверхности глаза, так и способствовать ее нормализации при переключении с консервантной терапии.