

Демин Ю. А.<sup>1</sup>, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой офтальмологии  
Шебанов Р. В.<sup>2</sup>, врач диагностического отделения

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>Международный медицинский центр «Офтальмика», г. Харьков, Украина

## Пути минимизации побочных эффектов антиглаукомных препаратов

**Резюме.** Медикаментозная терапия – метод первого выбора в лечении глаукомы. Побочные 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. Бензалкония хлорид (БАХ) является наиболее часто используемым консервантом, применяемым в настоящее время в глазных каплях для лечения глаукомы. Это высокоэффективный антимицробный консервант, однако он также оказывает токсическое воздействие на клетки различных структур глаза. Альтернативой использования антиглаукомных капель с БАХ являются другие, менее токсичные консерванты или бесконсервантные формы препаратов. В начале 2019 года в Украине доступен первый бесконсервантный противоглаукомный препарат из группы аналогов простагландина (простагландин) – Бимикан® ЭКО в многодозовом флаконе. Флакон Бимикан® ЭКО снабжен специальной капельницей, запатентованной как система Novelia® производства Nemea (Франция).

**Ключевые слова:** глаукома, БАХ, бесконсервантные формы, Бимикан® ЭКО, система Novelia®.

Глаукома – это группа хронических прогрессирующих нейропатий, которые имеют общие морфологические изменения в головке зрительного нерва и в эпителии сетчатки, характеризующиеся прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток и потерей полей зрения. Глаукома является основной причиной слепоты во всем мире [1]. Глобальная распространенность глаукомы среди населения в возрасте 40–80 лет составляет 3,54 %. В 2013 году количество людей в возрасте 40–80 лет с глаукомой достигло 64,3 млн. Согласно математической модели, количество пациентов с глаукомой увеличится до 76 млн к 2020 году и до 111,8 млн к 2040 году [2].

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: медикаментозная терапия, лазерное или хирургическое вмешательство, целью которых является снижение ВГД и предупреждение либо задержка потери зрительных функций. Общепринято, что медикаментозная терапия – метод первого выбора в лечении глаукомы [3]. 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 [4]. 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 (рисунок 1) [3].

Особое внимание в последние годы придают токсичности препарата в отношении поверхностных структур глазного яблока. Большинство авторов связывают ее с консервантами, входящими в состав глазных капель. Консерванты по условиям фармакопеи 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 [3].

Бензалкония хлорид – наиболее часто используемый консервант, применяемый 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. Препарат является высокоэффективным антимикробным консервантом, однако он также оказывает токсическое воздействие на клетки различных структур глаза [4].

В исследованиях *in vitro* 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 течения глаукомы. Кроме того, БАХ вовлечен в этиологию возникновения катаракты. По результатам крупного долгосрочного проспективного рандомизированного контролируемого испытания The Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) был сделан вывод, что частота возникновения катаракты была выше на глазах, подвергаемых местной терапии противоглаукомными препаратами, содержащими консерванты. Имеются определенные участки поверхности глаза, на которые

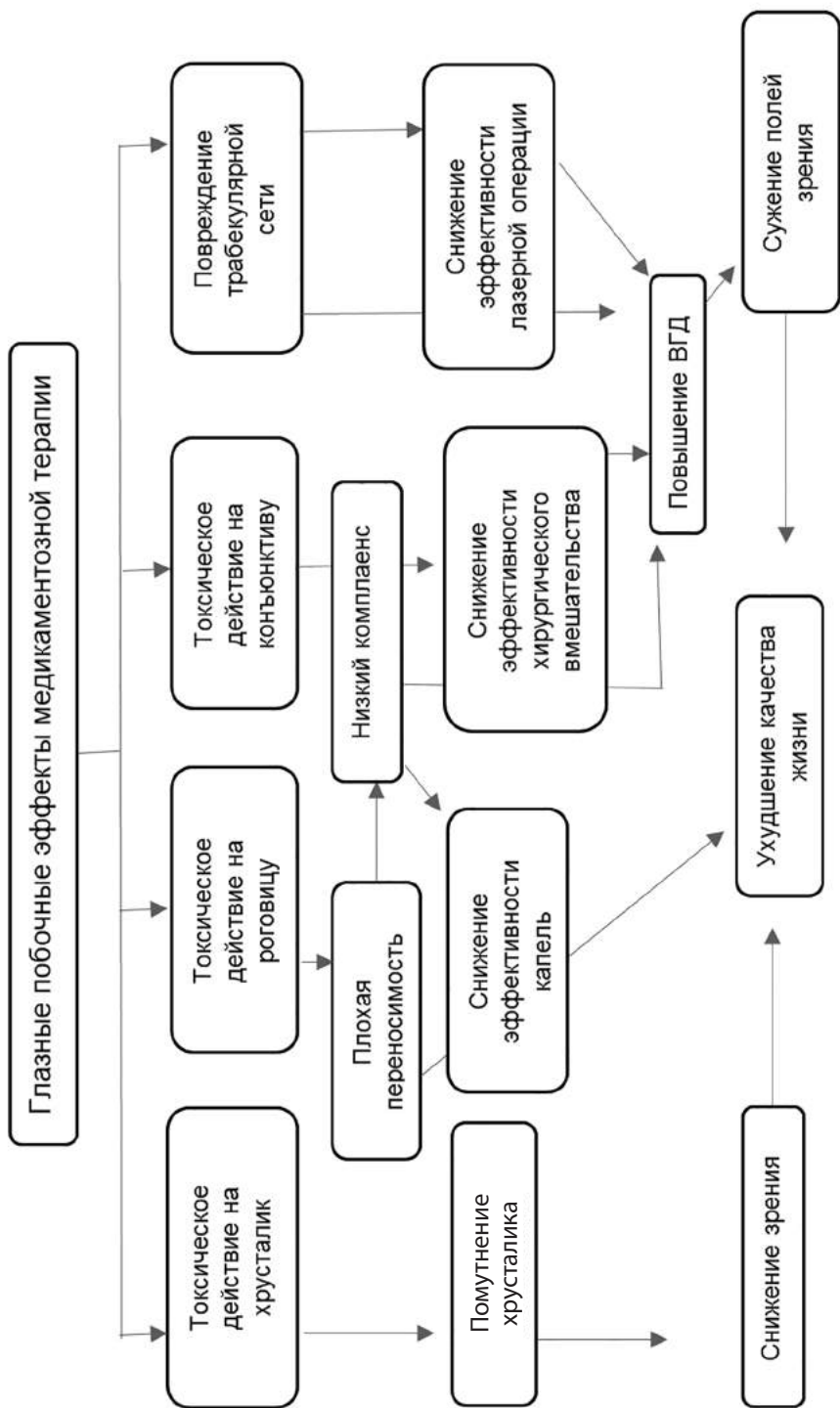


Рисунок 1. Нежелательные офтальмологические эффекты местной медикаментозной терапии

могут воздействовать консерванты, вызывая нежелательные побочные эффекты: прероговичная слезная пленка, роговица, конъюнктив и ткани придаточного аппарата глаза [4].

Консерванты, такие как БАХ, действуют как детергенты [5], создавая низкое поверхностное натяжение вследствие разрушения поверхностного липидного слоя прероговичной слезной пленки, что приводит к сокращению времени ее 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, приводя к нарушению выработки муцина и последующему ухудшению увлажнения эпителия роговицы. Поэтому длительное применение глазных капель, содержащих БАХ в качестве консерванта, может обусловить развитие вторичного синдрома сухого глаза.

Влияние БАХ на роговицу было изучено в многочисленных исследованиях *in vivo*. Доказано, что даже малые концентрации БАХ (0,01 %) вызывали разрушение эпителиального барьера роговицы [6] и приводили к задержке заживления роговицы, а БАХ в концентрации 0,02 % полностью подавлял процесс заживления после кератэктомии на глазах кроликов [7].

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 [8]. 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 [9].

Альтернативой использования антиглаукомных капель с БАХ являются другие, менее токсичные консерванты или бесконсервантные формы препаратов. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМЕА) рекомендует избегать назначения антиглаукомных капель с консервантами у пациентов с непереносимостью.

В сегодняшней практике врачи и их пациенты имеют возможность выбора местных противоглаукомных препаратов, не содержащих БАХ или других консервантов в монодозных флаконах-капельницах, а также препаратов с альтернативными консервантами – поликвяд. Однако они дорогостоящие и в некоторых случаях неудобны в использовании. До настоящего времени многодозовые флаконы, которые обеспечивают длительную стерильность, были доступны в Украине только для ряда препаратов искусственных слез и противоаллергических средств: запатентованная система фильтрации АВАК®, непрерывная однодозовая система (СОМОД®), система безвоздушного антибактериального распределения (ААDSTM) и мультисистема VISMED®.

В начале 2019 г. в Украине доступен противоглаукомный препарат из группы аналогов простагландина (простаид) – **Бимикан® ЭКО**, производства компа-

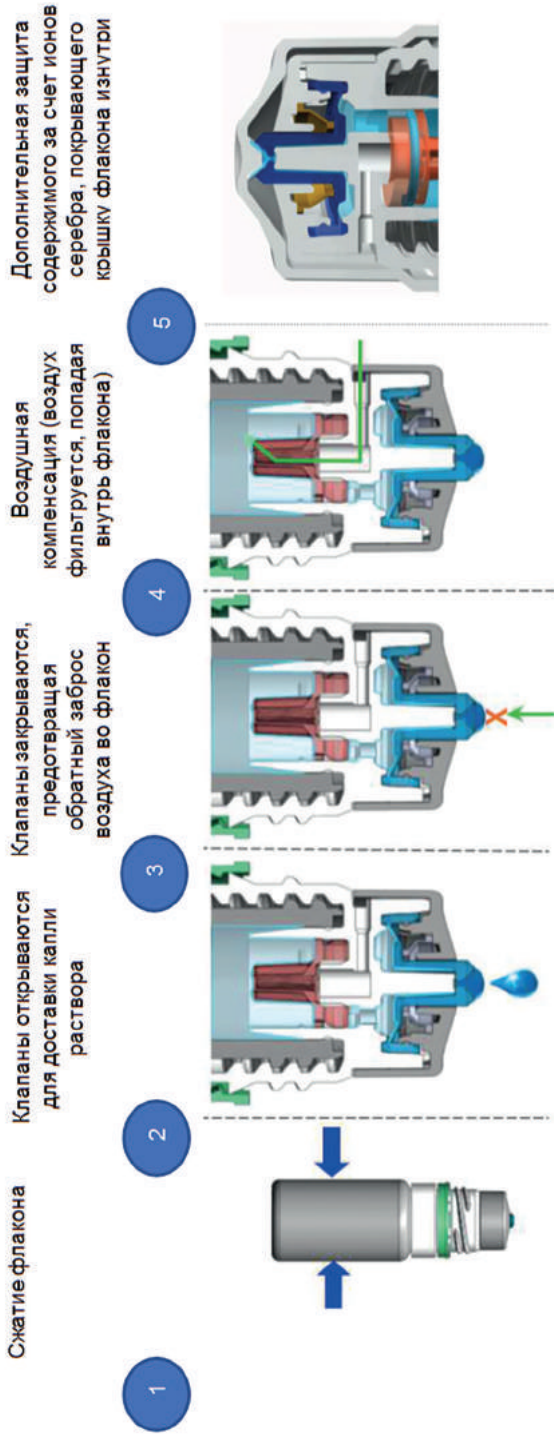


Рисунок 2. Функционирование доставочного устройства Novelia® производства Nemeга (Франция)

нии Польфарма (Польша). Это первый и единственный в настоящий момент доступный для использования пациентами в Украине бесконсервантный противоглаукомный препарат в многодозовом флаконе. Флакон **Бимикан® ЭКО** снабжен специальной капельницей, запатентованной как система **Novelia®** производства Nemera (Франция), которая обеспечивает трехмесячную стерильность за счет капельницы с системой силиконовых клапанов, выступающих в качестве фильтрующей системы вентиляции, что позволяет воздуху входить внутрь во время использования, но предотвращает проникновение микроорганизмов. Кроме того, за счет серебряного покрытия изнутри поддерживается стерильность раствора внутри флакона (рисунок 2).

## ВЫВОДЫ

Снижение частоты развития локальных побочных эффектов является одним из путей повышения приверженности пациента к терапии. Пациент, который жалуется на побочные эффекты, обычно не привержен к терапии, поэтому необходимо в течение каждого визита мониторировать состояние краев век, роговицы и конъюнктивы. Особое внимание следует уделять пациентам с глаукомой с уже существующим поражением глазной поверхности или синдромом сухого глаза [1]. Использование противоглаукомных препаратов с альтернативными консервантами и бесконсервантные формы препаратов являются приоритетными для использования в качестве медикаментозного лечения глаукомы.

**Дьомін Ю. А.<sup>1</sup>**, д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри офтальмології  
**Шебанов Р. В.<sup>2</sup>**, лікар діагностичного відділення

<sup>1</sup>*Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна*

<sup>2</sup>*Міжнародний медичний центр «Офтальміка», м. Харків, Україна*

## ШЛЯХИ МІНІМІЗАЦІЇ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ АНТИГЛАУКОМНИХ ПРЕПАРАТІВ

**Резюме.** Медикаментозна терапія – метод першого вибору в лікуванні глаукоми. Побічні явища, пов'язані з місцевим застосуванням препаратів, можуть чинити несприятливий вплив на бажання пацієнта дотримуватися призначеного лікування (комплаєнтність), взаємодію лікаря і пацієнта та якість життя пацієнта. Бензалконію хлорид (БАХ) є консервантом, що найчастіше нині застосовується в очних краплях для лікування глаукоми. Це вискоєфективний антимікробний консервант, однак він також справляє токсичну дію на клітини різних структур ока. Альтернативою використання антиглаукомних крапель з БАХ є інші, менш токсичні консерванти або безконсервантні форми препаратів. На початку 2019 року в Україні став доступний перший безконсервантний протиглаукомний пре-



---

парат з групи аналогів простагландину (простаїд) – Бімікан® ЕКО в багатодозовому флаконі. Флакон Бімікан® ЕКО забезпечений спеціальною крапельницею, запатентованою як система Novelia® виробництва Nemeга (Франція).

**Ключові слова:** глаукома, БАХ, безконсервантні форми, Бімікан® ЕКО, система Novelia®.

**Demin Yu. A.<sup>1</sup>**, Doctor of Medical Sciences, Prof., Head of the Department of Ophthalmology

**Shebanov R. V.<sup>2</sup>**, Physician

<sup>1</sup>*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine*

<sup>2</sup>*International Medical Center “Ophtalmica”, Kharkiv, Ukraine*

## **THE WAYS OF MINIMIZATION THE SIDE EFFECTS OF ANTIGLAUCOMA DRUGS**

**Summary.** Drug therapy is the method of first choice in glaucoma. Adverse events, that are associated with local usage of drugs, can have an effect on the patient’s adherence to prescribed treatment, the interaction between the doctor and the patient, and the quality of life. BAC (benzalkonium chloride) is the most commonly used preservative currently used in eye drops for the treatment of glaucoma. BAC is a highly effective antimicrobial preservative, but it also has a toxic effect on the cells of various structural eyes. In vitro studies, even low concentrations of BAC lead to toxic changes and apoptosis of the trabecular apparatus cells. Theoretically, long-term topical therapy with antiglaucoma drugs, in which BAC is used as a preservative, can cause of decreasing of trabecular function and worsening of glaucoma. In addition, prolonged use of drugs with BAC leads to decrease in the number of cells of the conjunctiva, disruption of the intercellular contacts of epithelial cells of the cornea with the development of their excessive desquamation, as well as epithelial metaplasia. At the cellular level, BAC induces oxidative stress, causes cell membrane lysis and protein denaturation, triggering the mechanism of apoptosis, activates and maintains the immune-inflammatory response, causing the so-called pro-inflammatory readiness of the conjunctiva and promoting the development of subconjunctival fibrosis. An alternative to antiglaucoma drops with BAC is using other, less toxic preservatives or non-preservative forms of drugs. At the beginning of 2019, the first non-preservative anti-glaucoma preparation from the group of prostaglandin analogues (prostanide), Bimikan ECO in a multi-dose vial, is available in Ukraine. The bottle of Bimikan® ECO is supplied with a special dropper, patented, as the system Novelia® produced by Nemeга (France).

**Keywords:** glaucoma, BAC, non-preservative forms, Bimikan® ECO, Novelia® system.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ****REFERENCES**

1. European Glaucoma Society. Treatment principles and options. Chapter 3. In: EGS. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed. Savona; 2014. p. 131–90.
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–90. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
3. Hopes M, Broadway D. Preservative-free Treatment in Glaucoma is a Sensible and Realistic Aim for the Future. *Eur. Ophthalmic Rev*. 2010;4:23–8. <http://doi.org/10.17925/EOR.2010.04.01.23>
4. Астахов СЮ, Грабовецкий ВР, Нefeldова ДМ, Ткаченко НВ. Преимущества и недостатки гипотензивных капель без консервантов. *Офтальмологические ведомости*. 2011; IV(2):95–7.  
Astakhov SY, Grabovetskiy VR, Nefedova DM, Tkachenko NV. [Advantages and disadvantages of hypotensive eye drops without preservatives]. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2011;IV(2):95–7. (in Russian).
5. Pisella PJ, Fillacier K, Elena PP, 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. <http://doi.org/10.1159/000055579>
6. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medication. *Cornea*. 2004;23:490–6.
7. 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 Mar;59(3): 215–22.
8. 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(3):327–35.
9. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical anti-glaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(11): 1446–54.

Стаття надійшла в редакцію 01.03.2019 р.

Рецензія на статтю надійшла в редакцію 20.03.2019 р.