

Безпека застосування полікватернію-1 (полікваду) в топічних офтальмологічних препаратах

Топічне лікування є золотим стандартом лікування широкого спектра офтальмологічних захворювань, зокрема глаукоми, увеїту, інфекційних процесів, хвороби сухого ока, а також складовою частиною післяопераційного догляду при інвазивних втручаннях на оці (Ittoop S.M. et al., 2015). Доставка необхідного активного компонента безпосередньо до мішені дії дозволяє застосовувати мінімальні терапевтичні дози без ризику токсичності та зайвого системного впливу.

В наш час у фокусі уваги офтальмологів усього світу знаходиться проблема консервантних і безконсервантних топічних препаратів, оскільки наявність консерванта та його вид суттєво впливають на безпеку й переносимість очних крапель. Особливого значення це питання набуває для тих хворих, котрі змушені застосовувати очні краплі протягом усього життя, як-от особи із глаукомою, та для пацієнтів із хворобою сухого ока, які можуть потребувати надзвичайно частих інстиляцій.

Захворюваність на хвороби поверхні ока зростає за мірою старіння популяції планети та може збільшуватися за рахунок застосування консервант-умісних очних крапель (Schein O.D. et al., 1997). Відомо, що консерванти здатні несприятливо впливати на стан поверхні ока, чинячи цитотоксичну дію, порушуючи склад і властивості слізної плівки та зумовлюючи хронічне запалення низької інтенсивності, що в поєднанні може спричинити гістопатологічні зміни поверхні ока (Ittoop S.M. et al., 2015). Безумовно, на переносимість топічних офтальмологічних препаратів впливають концентрація консервантів, частота застосування, хімічна чистота компонентів засобу, тривалість лікування, вихідний стан рогівки, носіння контактних лінз тощо (Furrer P. et al., 2002), але провідне значення має молекула речовини-консерванта та її характеристики.

Природа консерванта має значення не лише для крапель, які інстилюються безпосередньо в око, а й для розчинів для зберігання та очищення контактних лінз. В останньому випадку важлива і повноцінна дезінфекція, і відсутність здатності консерванта накопичуватися в матеріалі лінзи, виділяючись у подальшому на поверхню ока.

З 1960-х рр. після виявлення тяжких очних інфекцій, асоційованих із застосуванням очних крапель у багаторазових флаконах, будь-які очні краплі, представлені в мультидозовому форматі, мають містити засоби підтримки стерильності вмісту флакона протягом рекомендованого періоду застосування (Kallings L. et al., 1966). Аналогічну рекомендацію Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) дає і в наш час, зазначаючи, що топічні мультидозові препарати мають відповідати критеріям стійкої стерильності та тривалої біодоступності за рахунок захисту від мікробного забруднення й біодеградації при контакті засобу з доквіллям. Цей захист має реалізовуватися за допомогою спеціально сконструйованих контейнерів і консервантів (FDA, 2008). Із цією метою найчастіше використовується такий консервант, як бензалконію хлорид (BAX) (рис. 1) (Baudouin C. et al., 2010; Actis A.G., Rolle T., 2014).

Однак, хоча BAX і є дієвим антимікробним засобом (Charnock C., 2006), ця речовина несприятливо впливає на поверхню ока, особливо при застосуванні впродовж тривалого періоду (Baudouin C. et al., 2010; Gomes J.A.P. et al., 2017; Jaenen N. et al., 2007; Pisella P.J. et al., 2002; Herreras J.M. et al., 1992; Januleviciene I. et al., 2012; Leung E.W. et al., 2008). BAX може спричиняти такі патологічні стани та симптоми, як поверхневий точковий кератит, гіперемія кон'юнктиви, блефарит, підвищення осмолярності сльози, зниження сльозопродукції та зменшення часу розриву слізної плівки. З огляду на несприятливі клітинні ефекти BAX (посилення запалення та зменшення кількості келихоподібних клітин) цього консерванта слід уникати (насамперед при лікуванні хвороби сухого ока, за якої запалення та дисфункція слізної

плівки є центральними елементами патогенезу) (Walsh K., 2020). Саме небажані ефекти BAX спричинили тенденцію до поширення застосування безконсервантних офтальмологічних препаратів.

Однак варто зауважити, що лікарі та пацієнти не стоять перед бінарним вибором: або краплі з BAX, або безконсервантний засіб. Існує низка альтернативних консервантів, що успішно використовуються в офтальмологічних препаратах. Один з таких консервантів – це полікватерній-1 (полідронію хлорид, або поліквад, рис. 2) (Walsh K., Jones L., 2019).

Полікватерній-1 являє собою гідрофільний катіонний полімер (Codling C.E. et al., 2003; Gibbs D. et al., 1989), який із середини 1980-х рр. застосовувався як дезінфектант у розчинах для зберігання й обробки контактних лінз, а згодом – як консервант у топічних засобах для лікування хвороби сухого ока та глаукоми (Baudouin C. et al., 2010; Gibbs D. et al., 1989; Lopez Bernal D., Ubels J.L., 1991; Ammar D.A. et al., 2010; Kahook M.Y., Whitson J.T. et al., 2006). За своєю хімічною природою полікватерній-1 є полімерним четвертинним аміном, розмір молекули якого в 27 разів перевищує розмір молекули BAX (Brignole-Baudouin F. et al., 2011; Rolando M. et al., 2011). Коли йдеться про взаємодію речовини із клітинами, розмір молекули – надзвичайно важливий параметр. Так, молекула полікваду є занадто великою, щоб мати можливість надходити до клітин організму ссавців (Ammar D.A. et al., 2010; Tripathi B.J. et al., 1992; Kaur I.P., Kanwar M., 2002). Отже, цій речовині притаманний нижчий потенціал токсичного впливу на клітини поверхні ока, ніж BAX. Інша відмінність між BAX і полікватернієм-1 стосується гідрофобного елемента молекули (або т. зв. «хвоста»). Полікваду властива повна відсутність гідрофобного «хвоста» (Brignole-Baudouin F. et al., 2011) або невеликий розмір гідрофобного домена (Rolando M. et al., 2011), що впливає на механізм дії цієї молекули. Отримані за допомогою електронної мікроскопії дані свідчать, що полікватерній-1 ушкоджує цитоплазматичні мембрани бактеріальних клітин, спричиняючи вивільнення вмісту клітини, а також зумовлює коагуляцію цитоплазми бактерії (Codling C.E. et al., 2005;

McDonnell G., Russell A.D., 1999; Maillard J.Y., 2002). Доведена антимікробна ефективність полікватернію-1 щодо синьогнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*), золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*) та інших бактерій, зокрема *Serratia marcescens*. Полікваду притаманний також протигрибковий ефект (доведена ефективність щодо *Candida albicans*) (Codling C.E. et al., 2003; Chibret H., 1997).

Уже понад 30 років полікватерній-1 застосовується в багатофункціональних розчинах для зберігання контактних лінз. У таких розчинах ця речовина міститься в концентрації 0,0001-0,001%. У краплях для лікування хвороби сухого ока вміст полікватернію-1 зазвичай становить 0,001% (Walsh K., Jones L., 2019). Під час обрання розчину для контактних лінз особливо важливо, щоб його активні речовини не всмоктувалися в матеріал лінзи та згодом не виділялися на поверхню ока при носінні обробленої лінзи. В дослідженні R.A. Rosenthal і співавт. (2002) було виявлено, що розчин полікваду, в якому замочували контактні лінзи, після замочування зберігав антибактеріальну активність щодо стафілококів і псевдомонад. Натомість розчини, в яких консервантом був полігексанід, після замочування лінз втрачали антибактеріальну ефективність, що свідчить про всмоктання цього консерванта в матеріал контактної лінзи. A.V. Epstein і співавт. (2002) також визначали здатність різних консервантів накопичуватися в матеріалі контактних лінз. Із цією метою силікон-гідрогелеві лінзи протягом 8 год замочували в різних дезінфекційних розчинах, а потім на 24 год занурювали у фізіологічний розчин, згодом визначаючи в ньому вміст відповідних дезінфектантів. Значимого рівня полікваду у фізіологічному розчині виявлено не було, а це свідчить про те, що ця сполука не захоплюється полімером контактної лінзи.

G. Andrasko (2006) провів цікаве дослідження, в якому контактні лінзи різних моделей і виробників замочувалися в різних дезінфекційних розчинах, а через 2 год носіння оброблених лінз в учасників випробування проводилося флуоресцеїнове забарвлення рогівки. При застосуванні розчинів лінійки Опті-Фрі (компанія «Алкон»), у яких консервантом був

поліквад, забарвлення рогівки при носінні будь-яких лінз не перевищувало 10%. Натомість деякі розчини з іншими консервантами спричиняли значно вираженіше забарвлення (до 50-70%). Отже, поліквад не накопичується в матеріалі лінз і не вивільняється на поверхню ока.

Нещодавнє дослідження *in vitro* підтвердило, що захоплення силікон-гідрогелевими та гідрогелевими матеріалами полікватернію-1 з розчину для зберігання контактних лінз є набагато меншим, ніж очікувалося. Вивільнення цього консерванта контактною лінзою після замочування було відсутнім або настільки незначним, що не визначалося застосованими в дослідженні методами (Morris C.A. et al., 2018).

У більшості країн світу офтальмологи широко рекомендують багатофункціональні розчини для зберігання контактних лінз, які містять консерванти, однак застосування консервантних топічних офтальмологічних препаратів нерідко спричиняє занепокоєння і в пацієнтів, і в лікарів. Наявна інформація щодо дезінфекційних розчинів для обробки лінз, які містять полікватерній-1 та інші консерванти, крім BAX, надає великий масив знань щодо профілю безпеки й переносимості цих речовин (Walsh K., Jones L., 2019).

Вплив полікватернію-1 на поверхню ока широко вивчався за допомогою низки випробувань *in vitro* й експериментальних моделей. Так, у дослідженні F. Brignole-Baudouin і співавт. (2011) вивчався вплив полікватернію-1 (0,001%) та BAX (0,0015 і 0,020%), а також препаратів для лікування глаукоми, які містять ці консерванти, на клітини рогівкового епітелію людини. Оцінка окисного стресу та виживаності клітин продемонструвала, що застосування препарату травопросту, який містить полікватерній-1, супроводжувалося достовірно кращою виживаністю клітин, меншою вираженістю апоптозу та менш інтенсивним окисним стресом, ніж використання BAX-умісних розчинів. За допомогою іншого дослідження тих самих авторів, присвяченого вивченню відповіді клітин поверхні ока на комбіновані антиглаукомні препарати (аналог простагландину + β -блокатор), також з'ясовано, що краплі, в яких консервантом був поліквад, забезпечували кращу виживаність клітин, меншу потужність апоптозу й окиснення, ніж препарати, які містили BAX (Brignole-Baudouin F. et al., 2011). Експериментальне дослідження, що передбачало витримку клітин поверхні ока людини впродовж 25 хв у розчині антиглаукомного препарату, що містить полікватерній-1 або BAX, виявило достовірно більший відсоток живих клітин кон'юнктиви та рогівки в розчині з поліквадом (Ammar D.A. et al., 2011). Нещодавнє дослідження R. Wang і співавт. (2017) продемонструвало, що на антибактеріальну активність полікваду не впливають ні ультрафіолетове опромінення, ні рівень pH. Іншими перевагами цієї сполуки як консерванта є потужна дезінфекційна дія, висока ефективність у малих концентраціях і незначна кількість побічних ефектів.

У моделі на щурах було продемонстровано, що висококонцентрований полікватерній-1 (0,1 та 0,5%) характеризується значно меншою цитотоксичністю, ніж аналогічні концентрації BAX. Консерванти наносили на поверхню ока 2 р/день впродовж 11 днів; оцінка стану поверхні ока проводилася за допомогою забарвлення флуоресцеїном, імпресійної цитології, конфокальної мікроскопії *in vivo* та гістологічного аналізу (Labbe A. et al., 2006). Аналогічні спостереження були отримані й при експериментальному нанесенні крапель з різними консервантами на поверхню ока лабораторних кролів: як при багатократному нанесенні протягом однієї доби, так і через 4 тиж щоденних інстиляцій (Liang H. et al., 2011; Lee H.J. et al., 2015). При нанесенні BAX-умісних топічних засобів у слізній рідині достовірно зростав вміст

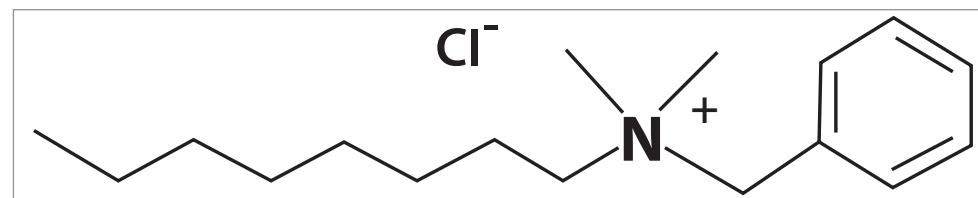


Рис. 1. Хімічна структура BAX (Coroi M.C. et al., 2015)

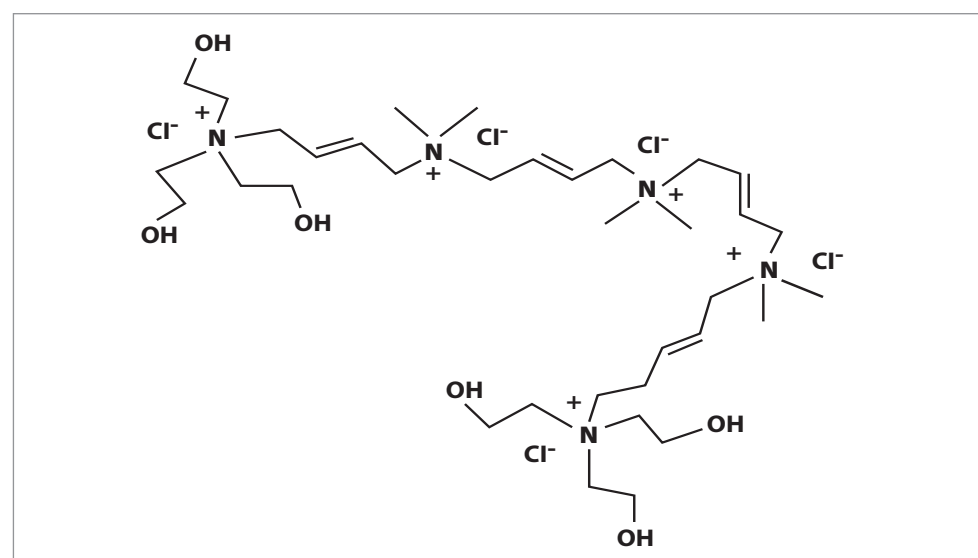


Рис. 2. Хімічна структура молекули полікваду (Coroi M.C. et al., 2015)

одного із провідних прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-6, а також зменшувалася щільність келихоподібних клітин. Натомість при нанесенні препаратів, що містять полікватерній-1, стан поверхні ока та характеристики слізної рідини відповідали показникам групи контролю (Lee H.J. et al., 2015).

В іншому експерименті оцінка епітеліального бар'єра рогівки після впливу різних штучних сліз надала змогу з'ясувати, що між різними топічними засобами, а також різноманітними консервантами існують значні відмінності. Найпотужніші порушення стану поверхні ока спричиняв БАХ (Lopez Bernal D., Ubels J.L., 1991).

Дослідження здатності зволожувальних крапель Систейн (компанія «Алкон») захищати поверхню ока від висушування *in vivo* й *in vitro* продемонструвало, що краплі Систейн, консервовані за допомогою поліквату, забезпечували достовірно більшу кількість життєздатних клітин після контакту із засобом порівняно з БАХ-умісними препаратами чи краплями, що містили інший консервант (Ubels J.L. et al., 2004).

Полікватерній-1 пройшов широкий спектр клінічних випробувань. У дослідженні L. Marsovszky та співавт. (2014), за даними конфокальної мікроскопії, вивчався стан епітеліальних клітин рогівки та клітин Лангерганса ока учасників, які підлягали лікуванню травопростом з різними консервантами. БАХ-умісні засоби зумовлювали достовірне зменшення часу розриву слізної плівки та зниження щільності епітеліальних клітин. Хоча в очах учасників, яким проводили інстиляції травопросту, консервованого за допомогою полікватерній-1, також спостерігалися певні зміни, автори дійшли висновку, що незначну реакцію імунної системи рогівки на полікват можна вважати показником кращого контролю гомеостазу рогівки та менших порушень стану поверхні ока порівняно з БАХ-умісними засобами.

W. G. El Hajj Moussa та співавт. (2018) вивчали стан поверхні ока пацієнтів за допомогою індексу OSDI (Ocular Surface Disease Index) після 6 міс антиглаукомного лікування за допомогою препаратів з різними консервантами. Виявилося, що застосування травопросту, який у ролі консерванта містив полікватерній-1, супроводжувалося достовірно нижчими значеннями індексу OSDI, ніж використання інших двох БАХ-умісних і навіть одного безконсервантного препарату. Інше порівняння штучних сліз, що містили полікватерній-1 (Систейн, компанія «Алкон»), та безконсервантних штучних сліз у пацієнтів у періоді 3 міс після процедури LASIK виявило, що за забарвленням рогівки флуоресцеїном препарати не відрізнялися. Відмінностей у безпеці та переносимості також зафіксовано не було (Astakhov Y.S. et al., 2013).

У дослідженні G.S.M. Rossi та співавт. (2015) 44 пацієнтів з відкритокутовою глаукомою чи офтальмогіпертензією було переведено з БАХ-умісного препарату латанопросту на травопрост, у якому в ролі консерванта використовувався полікват. Через 6 міс учасникам було проведено повне офтальмологічне обстеження, визначення внутрішньоочного тиску та стану поверхні ока (час розриву слізної плівки, забарвлення рогівки, оцінка за індексом OSDI). Автори відзначили збільшення часу розриву слізної плівки з 8 до 10 с. На момент початку дослідження точковий кератит спостерігався в 70,5% учасників, а через 6 міс після переходу на полікват-умісний препарат – у 29,6%. Нових випадків забарвлення рогівки зафіксовано не було. Середній індекс OSDI в групі дослідження знизився із 16 до 9. Покращення стану поверхні ока на тлі відмінних показників контролю внутрішньоочного тиску свідчить про те, що полікват є менш цитотоксичним консервантом, ніж БАХ, і не впливає на гіпотензивний ефект призначеного засобу.

Хоча і БАХ, і полікватерній-1 – четвертинні аміни, вони значно відрізняються за властивостями молекули та механізмом дії. Обидві ці речовини є ефективними консервантами: в літературі відсутні повідомлення щодо бактерійного забруднення розчинів, що містять будь-яку із цих сполук. Наявні дані всіх типів досліджень (*in vitro*, експериментальні моделі, клінічні випробування) свідчать, що застосування поліквату супроводжується

меншим ураженням поверхні ока, ніж застосування БАХ. На відміну від БАХ понад 30 років успішного застосування полікватерній-1 в офтальмології є доказом високого ступеня його безпеки. Хоча *in vitro* було виявлено певні зміни клітин епітелію рогівки людини під дією полікватерній-1, про клінічно значимі офтальмологічні ускладнення застосування штучних сліз або розчинів для зберігання контактних лінз, що містять полікват, майже не повідомлялося. Офтальмологічні засоби, консервовані за допомогою полікватерній-1, забезпечують кращий клінічний результат і достовірно зменшують несприятливі побічні ефекти порівняно з БАХ-умісними засобами (Walsh K., Jones L., 2019). Дані щодо порівняння полікватерній-1 з безконсервантними препаратами наразі є суперечливими, однак існують докази еквівалентності безпеки

препаратів, що містять полікватерній-1, безконсервантним засобам; навіть існують докази переваги крапель з поліквადом (El Hajj Moussa W.G. et al., 2018; Astakhov Y.S. et al., 2013). За допомогою нещодавнього метааналізу M.V.R. Rezende Ribeiro та співавт. (2019) доведено, що наразі докази кращої ефективності безконсервантних штучних сліз порівняно з консервантними відсутні. Кінцеві точки цього метааналізу: оцінка за OSDI, швидкість секреції слізної рідини (за тестом Ширмера), швидкість випаровування слюзи (за часом розриву слізної плівки), клінічні ознаки (печіння, відчуття стороннього тіла, фотофобія). Можна дійти висновку, що не слід повністю відмовлятися від штучних сліз, що містять консервант. Натомість варто звернути увагу на ті краплі, в яких застосовано безпечні консерванти на кшталт поліквату.

Лінійка штучних сліз Систейн і багатофункціональних дезінфікуювальних розчинів для контактних лінз Опти-Фрі (компанія «Алкон») у ролі консерванта містить саме полікват, який не проникає до епітеліальних клітин рогівки ока та не ушкоджує їх. Оскільки поліквату (на відміну від БАХ) не властива здатність накопичуватися в силікон-гідрогелевих і гідрогелевих матеріалах, що застосовуються для виробництва контактних лінз, доцільно надавати перевагу саме полікват-умісним розчинам. Що стосується штучних сліз, то також варто звернути увагу на розчини в мультидозових флаконах, у яких як консервант використано полікватерній-1, оскільки він майже не чинить токсичної дії на клітини поверхні ока.

Підготувала Лариса Стрільчук

32



**В 2 РАЗИ КРАЩЕ УТРИМУЄ ВОЛОГУ
У ПОРІВНЯННІ З ГІАЛУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ²**

Відновлення водно-муцинового шару слізної плівки, полегшення відчуття втоми та подразнення очей, для пацієнтів з хронічним перебігом середньої ступені важкості сухості очей¹

ТРИВАЛЕ ЗВОЛОЖЕННЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ ПОВЕРХНІ ОКА¹

Систейн
ЗАСБ ДЛЯ ЗВОЛОЖЕННЯ ОЧЕЙ

АКВА

- Тривале полегшення
- Містить гіалуронат
- Довготривале зволоження

10 мл

Alcon
a Novartis company

Посилання:
¹ За даними внутрішнього оцінювання та сегментації пацієнтів. 1. Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson H. Effects of a hyaluronic acid/hydroxypropyl guar artificial tear solution on protection, recovery, and lubricity in models of corneal epithelium. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31(8):491-497. 2. Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson HA. Effects of a hyaluronic acid/hydroxypropyl guar artificial tear solution on protection, recovery, and lubricity in models of corneal epithelium. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31(8):491-497.
² Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я. Ця інформація підлягає демонстрації/передачі зареєстрованим фахівцям у сфері охорони здоров'я в рамках спеціалізованих семінарів, конгресів та симпозіумів на медичну тематику. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. Сертифікат відповідності UA:101.MD.3.0.015-20.00. У випадку виникнення будь-яких небажаних явищ при застосуванні виробів компанії Алкон просимо повідомити про це за електронною адресою: QA.Complaints@alcon.com. UA-SYH-2100006