

УДК 617.735

DOI: 10.22141/2309-8147.7.3.2019.179618

Косуба С.І., Тутченко Л.П., Туманова О.В., Сковрон М.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України,
м. Київ, Україна

Вплив буферних систем і консервантів у складі очних крапель на безпечне й тривале лікування пацієнтів із хворобою сухого ока

Резюме. У статті висвітлено особливості різних складових офтальмологічних препаратів, залежність ефективності й переносимості терапії хвороби сухого ока від властивостей і характеристик очних крапель. Основу медикаментозної терапії протягом останніх років становлять препарати штучної сльози, або сльозозамінники. До їх складу входять різні буферні системи й консерванти. Детально висвітлені питання впливу консервантів, буферних систем на очну поверхню й можливість застосування альтернативних засобів. Наведено дані доклінічних і клінічних досліджень, які підтверджують переваги виключення консервантів зі складу очних крапель і наявність ризику виникнення ускладнень при тривалому застосуванні препаратів із консервантами.

Ключові слова: хвороба сухого ока; консервант; буферні системи

На сьогодні хвороба сухого ока (ХСО) є однією з актуальних проблем сучасної офтальмології. Можна навіть сказати, що це проблема всієї сучасної цивілізації, оскільки вона значно впливає на нашу якість життя. ХСО реєструють практично в кожного другого хворого при первинному зверненні до офтальмолога з приводу захворювань очей або з метою корекції зору [4, 18, 44]. За даними низки дослідників, ХСО останніми роками значно помолодшала й спостерігається в 4–8 % підлітків, 12–22 % осіб, старших за 40 років, 30–34 % — старших за 65 років [17, 79]. Тільки в США кількість пацієнтів із хворобою сухого ока становить понад 10 млн осіб [78].

Таке різке збільшення ХСО пов'язане з широким впровадженням кераторефракційних операцій, контактної корекції, комп'ютерної техніки, кондиціонерів, а також тривалим застосуванням медикаментів [5, 68].

Ще в 1933 році Н. Sjogren уперше описав комбінацію сухого кератокон'юнктивіту й хронічного поліартриту як синдром сухого ока, якому й було присвоєно його ім'я [69, 70].

У процесі більш детального вивчення механізмів патологічного процесу ХСО змінювалися класифікації й саме поняття «хвороба сухого ока». У 2007 році робоча група DEWS взяла за основу патогенетичну класифікацію й дала найбільш повне визначення хвороби сухого ока: це багатофакторне захворювання, що полягає в ураженні слізного апарату й поверхні ока, що супроводжується дискомфортом, візуальними порушеннями й нестабільністю слізної плівки з потенційним пошкодженням поверхні ока, підвищеною осмолярністю слізної плівки й запальними проявами на поверхні ока [72].

Ключовою ланкою в патогенезі ХСО є порушення стабільності прерогівкової слізної плівки, підвищення її випаровування, що, у свою чергу, призводить до зміни осмолярності сльози [22, 81]. Консервативне лікування ХСО має включати сльозозахисну, метаболічну, протизапальну терапію, а також корекцію осмолярності слізної плівки [5, 6, 42].

Препарати штучної сльози є базовими при лікуванні різних видів ХСО відповідно до етіології, патогенезу, клінічної форми й ступеня тяжкості. Їх застосування дозволяє перш за все поповнювати дефіцит вологи в слізній плівці, підвищувати її стабільність, знижувати її осмолярність і перешкоджати дегідратації епітелію. Хімічний склад сльозозамісних препаратів відзначається великою різноманітністю. До їх складу входять активні компоненти, речовини, що регулюють в'язкість розчину, електроліти, консерванти, буферні розчини,

сифікацію й дала найбільш повне визначення хвороби сухого ока: це багатофакторне захворювання, що полягає в ураженні слізного апарату й поверхні ока, що супроводжується дискомфортом, візуальними порушеннями й нестабільністю слізної плівки з потенційним пошкодженням поверхні ока, підвищеною осмолярністю слізної плівки й запальними проявами на поверхні ока [72].

антиоксиданти. До активних речовин можна віднести натрієву сіль гіалуронової кислоти (натрію гіалуронат, карбомер), гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ), трегалозу, кармелозу натрію і комбінацію ГПМЦ із повідоном і декстрином [12, 39].

Пролонгатори — речовини, що збільшують в'язкість слізної рідини й знижують швидкість виведення крапель із кон'юнктивальної порожнини. До них належать: карбоксиметилцелюлоза, повідон, гліцерин, пропіленгліколь, желатин, декстран 70, полівініловий спирт [21, 75].

Консерванти входять до складу практично всіх очних крапель. Вони дозволяють підтримувати стерильність і стабільність крапель. В основному використовують бензалконію хлорид (БАХ), цеталконію хлорид, поліквад, цетримід, полігексанід, пурит, оксид, окупур, етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТА). Антиоксиданти, що входять до складу крапель, перешкоджають окисленню й розпаду активної речовини під впливом кисню. Найчастіше використовують метабісульфіт, бісульфіт, тіосульфат. Нормальна кислотність людської слюзи становить 7,14–7,82 од. [13, 23, 84]. У такому середовищі активні речовини можуть дифундувати в рогівку й передню камеру ока, не викликаючи при цьому відчуття дискомфорту.

Крім цього, у складі очних крапель використовують різні буферні речовини або системи, що підтримують кислотність розчину в межах 6–8 одиниць. Використовують фосфатний, цитратний, боратний і трис-буфер. Існують препарати, що не мають у своєму складі буферних систем.

Оскільки осмолярність слюзи становить 300–310 мОсм/л, необхідні також речовини, що забезпечують ізотонічність очних крапель [27]. Ізотонічні розчини краще переносяться пацієнтом. Як регулятори осмолярності використовують: декстран, глюкозу, пропіленгліколь і гліцерин. Вони дозволяють підтримувати осмотичний тиск у краплях близько 305 мОсм/л [54]. Використовують також гіпоосмолярні (150 мОсм/л) розчини для зниження гіперосмолярності слюзи [60, 62, 64].

Отже, у складі очних крапель є велика кількість хімічних речовин, що можуть впливати на поверхню ока. У звіті DEWS у 2007 р. було відзначено: немає вірогідних доказів того, що якийсь препарат перевершує інший, а наявність консервантів у їх складі може посилювати запалення поверхні ока [74].

Згідно із сучасними нормами, консерванти є обов'язковою складовою багатодозових препаратів, вони необхідні для підтримки стерильності. Концентрація консервантів у препаратах мінімальна, але при тривалому використанні кумулятивна доза може викликати токсичні реакції [16, 17, 79]. У сучасних очних краплях використовуються три типи консервантів: окислювачі, іоно-буферні системи і детергенти. Детергенти: бензалконію хлорид, едетат натрію (ЕДТА), полігексадин, поліквад, цеталконію хлорид. Ці консерванти мають широкий спектр дії на мікрофлору, але при цьому є більш токсичними, ніж окислювачі й іоно-буферні системи [78].

Найбільш вивчено негативний вплив БАХ на очну поверхню й розвиток ХСО. Як консервант БАХ використовується в складі препаратів лакрисин, лакрисифі, офтагель, офтолік, стилавіт, візин чиста слюза [26, 48, 56, 58].

Бензалконію хлорид є найтоксичнішим і водночас найпоширенішим консервантом у складі очних крапель. Його концентрація в розчині становить 0,0004–0,005 %. По-перше, БАХ має властивості детергенту, що вступає в реакцію з ліпідами слізної плівки. По-друге, він пошкоджує епітелій рогівки й кон'юнктиви. По-третє, викликає імуноалергічну реакцію [7, 31].

Електронна мікроскопія поверхні рогівки показала, що вплив 0,01% розчину БАХ протягом 1 години призвів до повного руйнування муцину [24, 80]. Келихоподібні клітини, що виробляють муцин, дуже чутливі до токсичних і запальних впливів. J.M. Hefferas зі співавт. показав зниження їх щільності при короткочасному впливі розчину БАХ і тимололу малеату з БАХ [40, 61].

Тривале застосування антиглаукомних препаратів із БАХ також істотно знижує кількість келихоподібних клітин [58]. Останні дослідження показали істотне зниження часу розриву слізної плівки в експерименті й клінічній практиці при використанні препаратів, що містять БАХ [14, 57].

Застосування штучної слюзи з БАХ викликало підвищення проникності рогівки епітелію в пацієнтів із хворобою сухого ока порівняно із застосуванням препарату без консерванту [34]. Крім цього, БАХ руйнує ліпідний шар слізної плівки, чим прискорює висихання її водної частини. У результаті руйнування муцинового й ліпідного шарів відбуваються дестабілізація й випаровування слізної плівки [73].

Крім втрати захисних властивостей і порушення структури слізної плівки, БАХ сприяє викиду прозапальних медіаторів, що стимулюють трофічні зміни тканин поверхні ока (блефарит, кон'юнктивіт), тим самим посилюючи перебіг хвороби сухого ока й утворюючи хибне патофізіологічне коло [7, 15, 73]. Токсичність консерванту може проявлятися навіть у малих концентраціях, а при тривалому застосуванні ефект посилюється [24, 28].

У літературі є дані про вплив БАХ на апоптоз епітеліальних клітин. Одним з можливих механізмів розвитку апоптозу, індукованого БАХ, є вплив іонів амонію на цитоплазматичні мембрани зі зміною переміщення іонів кальцію, що призводить до дефіциту енергії в мітохондріях і зниження рН клітин. У результаті відбуваються зміни біоенергетичних процесів і порушення цілісності плазматичної мембрани [26, 47].

Цетримонію хлорид, як і БАХ, також належить до детергентних речовин і входить до складу штучної слюзи Civigel. Він може викликати ороговіння й запальні процеси в стромі й епітелії кон'юнктиви [19]. Його цитотоксичні властивості в цілому схожі з такими у БАХ.

Хлорбутанол — детергентний консервант, його застосування в офтальмології почалося з консервації штучної слюзи, проте згодом були відзначені явища

кератиту й подразнення очної поверхні, які розвивалися значно пізніше, ніж при використанні БАХ [32, 76]. Вплив хлорбутанолу на рогівковий епітелій проявляється зниженням мітозу і деформацією клітинної структури, однак на структуру жирового компонента слізної плівки консервант не впливає [76, 77]. Незважаючи на широкий спектр антимікробної активності хлорбутанолу, його дія обмежується нестабільністю при кімнатній температурі. Механізм його дії полягає в лізисі бактеріальних клітин шляхом порушення конфігурації їх мембран [35]. У даний час не використовується.

Незважаючи на належність поліквату до тієї ж групи детергентів, що і БАХ, він має власні унікальні властивості — відсутність відкладень на контактних лінзах при їх зберіганні [25]. Полікват зв'язується з бактеріальними клітинами, на той час як епітеліальні клітини поверхні ока відштовхують молекули консерванту. Цим пояснюється відсутність цитотоксичного ефекту, характерного для БАХ [43, 45]. Полікватерній входить до складу препаратів системн гель, системн баланс, а також інших офтальмологічних систем для зберігання контактних лінз. Антиоксидант етилендіамінтетраоцтова кислота, або динатрію едетат, належить до хелатуючих сполук, що створюють комплекси шляхом приєднання іонів металів [11].

При додаванні ЕДТА в лікарські препарати в низьких концентраціях відбувається інактивація слідів важких металів, що сприяє консервації препаратів [17, 36]. По суті, ЕДТА не є істинним консервантом. ЕДТА збільшує антимікробну активність основної дезінфікуючої речовини, знижуючи її концентрацію. ЕДТА може мати невиражений токсичний вплив на клітини рогівки. Незважаючи на незначний токсичний ефект, хворі з тяжким ступенем ХСО часто скаржаться на дискомфорт після застосування крапель, що містять едетат натрію [67]. На даний час ЕДТА входить до складу офтальмологічних препаратів офтолік, лакрисифі, слезин, гіпромелоза-П, стилавіт.

Так само групу детергентів представляють полігексанід (візмед лайт) і цеталконію хлорид (катионорм).

Група консервантів-окислювачів чинить менший негативний вплив на око, ніж детергенти, і при цьому вони ефективні навіть у низьких концентраціях. Можливо, це пояснює їх менш токсичну дію на епітеліальні клітини рогівки й кон'юнктиви [30]. До них відносять: пурит (оптів), окупур (блінк контакт), оксид (артелак баланс), перборат натрію (GenTeal).

Оксихлорокомплекс стабілізований (Purite®) став включатися до складу офтальмологічних препаратів у середині 1990-х років. Містить натрію хлорит, натрію хлорат і хлору діоксид 0,005%. Під впливом світла розпадається на воду, кисень, натрій і вільні радикали хлору, які пригнічують синтез білка мікроорганізмів шляхом окислення глутатіону, що призводить до загибелі клітини [59]. Пурит добре переноситься тканинами поверхні ока й має задовільну антимікробну активність [37, 49].

Перборат натрію (GenAqua™) є окислювальним консервантом, що застосовується в стоматологічній гігієні з 1950-х років і є першим консервантом цієї групи

в офтальмології. Змінює білковий синтез у бактеріальних клітинах шляхом окислення клітинних мембран і зміни мембранозв'язаних ферментів. У водному середовищі перетворюється на воду, кисень і пероксид водню й має бактерицидні властивості [63]. Дані про переносимість і побічні ефекти нечисленні.

У даний час розробляються також іоно-буферні консерванти. Вони поки не включені до складу відомих сльозозамінників. Дослідження вказують на перспективність цієї групи консервантів [33]. Ионо-буферні консерванти мають антибактеріальну й протигрибкову дію при меншій цитотоксичності порівняно з іншими консервантами.

Існує група препаратів, у складі яких повністю відсутні консерванти. Цього вдалося домогтися, застосувавши оригінальні системи упаковок: КОМОД (Хіло-Кеа, Хіло-Дуал, Хіло-Комод, Хіло-Комод Форте, Хіло-Фреш, Хілопарин-Комод, Вет-Комод) або АВАК (Хілобак, Теалоз, Теалоз Дуо), а також монодозні упаковки. Такі препарати зарекомендували себе з кращого боку при тривалому лікуванні ХСО. Особливо це стосується пацієнтів, схильних до алергічних реакцій, які користуються контактними лінзами, з дистрофічними змінами рогівки, а також із запальною реакцією кон'юнктиви й рогівки інфекційного походження [12].

Одним із факторів, що впливають на вибір препарату, є наявність і тип буферної системи, що входить до складу сльозозамінників. Завдяки буферним системам рН розчину штучної сльози максимально відповідає рН прерогівкової слізної плівки.

Найбільш широко використовуються системи натрію фосфат моногідрат і натрію гідрофосфат (лакрисифі). Вони дозволяють підтримувати необхідний рівень рН, проте при тривалому використанні можливий ризик утворення погано розчинних сполук фосфату кальцію. Можливе навіть формування відкладень у ділянці рогівки. Є окремі повідомлення про виникнення кератопатій і відкладення гідроксіапатиту кальцію в рогівці після застосування крапель, що містять фосфатний буфер [65, 66]. В експериментальній роботі Н.Ф. Шранге показано, що застосування крапель із фосфатним буфером викликало виражений кальциноз поверхні рани рогівки з одночасно повним загоєнням епітеліального шару рогівки [10].

Альтернативою фосфатним буферам є цитратний буфер. Перевагою цитратного буфера перед фосфатним є його фізіологічність. Він повністю інактивується в циклі Кребса, відзначається доброю біоадгезією, високою здатністю зв'язувати молекули води і може пригнічувати колагеназу й лейкоцитарну активність [38, 53, 55]. Оскільки цитрат, на відміну від фосфату, не утворює важкорозчинних сполук із кальцієм, іони цитрату діють як хелатуючий агент для збереження кальцію в розчиненому вигляді, при цьому утворюються стабільні циклічні комплексні зв'язки зі слізною рідиною. Є дані про те, що очні краплі, які містять цитрат, мають ранозагоювальні властивості. Вони ґрунтуються на інгібуванні інфільтрації запальної тканини рогівки лейкоцитами [71, 81].

У зв'язку з вищесказаним клінічний інтерес становлять препарати Хіло-Кеа, Хіло-Комод, Хіло-Комод Форте, що містять цитратний буфер, не містять консервантів і можуть застосовуватись при тривалому лікуванні. Гепарин, що міститься в препараті Хілопарин, додатково сприяє загоєнню тканин, зв'язуючи токсини й медіатори запалення [8, 9, 20, 50, 52, 82].

Останнім часом популярності набувають боратні й трис-буферні системи. Вони мають антимікробну активність і демонструють добру біосумісність з очною поверхнею, а також низьку токсичну дію [41, 46, 51]. Як показали результати досліджень, при використанні безконсервантних слезозамінних препаратів життєздатність клітин епітелію рогівки залежала, зокрема, від складу буферної системи [3].

У даний час на ринку присутня велика кількість слезозамінних препаратів, і їх кількість постійно зростає. Як показала практика, для лікування ХСО ідеальний слезозамінний препарат повинен бути ізотонічним, мати електролітний склад, ідентичний слізній рідині, і не мати консервантів.

Завданням офтальмолога є вибір найбільш адекватної терапії для лікування, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта, патогенетичний тип, клінічну форму і ступінь тяжкості хвороби сухого ока.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Блинова М.И., Чураков Т.К. Оценка влияния бензалкония хлорида на цитотоксичность глазных капель Неттацин и Тобрекс в условиях *in vitro*. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016. № 3. С. 163-166.
2. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Оценка цитотоксичности слезозаместительных препаратов с использованием системы *in vitro*. *Офтальмология*. 2017. Т. 14(1). С. 59-64.
3. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. Оценка цитотоксичности *in vitro* как критерий рационального выбора слезозаместительных препаратов. *Офтальмология*. 2018. Т. 15(2). С. 167-175.
4. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Синдром «сухого глаза»: болезнь цивилизации. *Окулист*. 2002. № 9(10). С. 8-9.
5. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 464 с.
6. Бржеский В.В. Глаукома и синдром «сухого глаза». М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2018. 228 с.
7. Лебедев О.И., Калиженикова Е.А., Яворский А.Е. Механизмы и результаты действия бензалкония хлорида на ткани глаза. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2013. № 2. С. 63.
8. Смердова А.В. Характеристика протекторного действия гепарина при введении этанола и пчелиного яда экспериментальным животным. Автореф. дис... канд. биол. наук. Нижний Новгород, 2011.
9. Ткаченко Н.В., Астахов С.Ю. Опыт применения «Хилопарина» в клинической практике. *Офтальмологические ведомости*. 2014. № 4. С. 54-62.
10. Шранге Н.Ф. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2015. № 2. С. 129-135.
11. Allen M.J., White G.F., Morby A.P. The response of *Escherichia coli* to exposure to the biocide polyhexamethylene biguanide. *Microbiology*. 2006. Vol. 152. P. 989-1000.
12. Aragona P. et al. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br. J. Ophthalmol.* 2002. Vol. 86 (2). P. 181-184.
13. Bachman W.G., Wilson G. Essential ions for the maintenance of the corneal epithelial surface. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985. Vol. 26. P. 1484-1488.
14. 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. Vol. 82. P. 39-42.
15. Baudouin C. et al. *In vitro* studies of antiglaucomatous prostaglandin analogues: travoprost with and without benzalkonium chloride and preserved latanoprost. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007. Vol. 48. № 9. P. 4123-4128.
16. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008. Vol. 86. № 7. P. 716-726.
17. Baudouin C., Labbe A., Liang H., Pauly A., Brignole-Baudouin F. Preservatives in eye drops: the good, the bad and the ugly. *Prog. Retin. Eye Res.* 2010. Vol. 9. P. 312-334.
18. Baudouin C., Aragona P., Messmer E.M. et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul. Surf.* 2013. Vol. 11. № 4. P. 246-258.
19. Becquet F., Goldschild M., Moldovan M.S., Ettaiche M., Gastaud P., Baudouin C. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneconjunctival surface. *Curr. Eye Res.* 1998. Vol. 17 (4). P. 419-425.
20. Bozac E., Brief G., Margesco F., Munteanu H. Heparin in the treatment of ocular burns caused by bases. *Ann. Ocul. (Paris)*. 1967. Vol. 200(6). P. 693-700.
21. Bron A. Duke-Elder Lecture. Prospects for the dry eye. *Trans. Ophthalmol. Soc.* 1985. Vol. 104. P. 801-826.
22. Bron A.J., De Paiva C.S., Chauhan S.K. et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocular Surface*. 2017. Vol. 15. P. 438-510.
23. Carney L.G., Hill R.M. Human tear pH. Diurnal variations. *Arch. Ophthalmol.* 1976. Vol. 94. P. 821-824.
24. 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. Vol. 12. P. 415-421.
25. Codling C.E., Hann A.C., Maillard J.Y., Russell A.D. An investigation into the antimicrobial mechanisms of action of two contact lens biocides using electron microscopy. *Cont Lens Anterior Eye*. 2005. Vol. 28. P. 163-168.
26. Cohen G.M. Caspases: the executioners of apoptosis. *Biochem J.* 1997. Vol. 326. P. 1-16.
27. Craig J.P., Tomlinson A. Effect of age on tear osmolality. *Optom. Vis. Sci.* 1995. Vol. 72. P. 713-717.
28. Debbasch C., Pisella P.J., Rat P. et al. Cytotoxicity evaluation of three tear substitutes used in the treatment of dry eye syndromes. *J. Fr. Ophthalmol.* 2000. Vol. 23(9). P. 863-869.
29. De Saint Jean M. et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999. Vol. 40. № 3. P. 619-630.

30. Elder D., Crowley P. *Antimicrobial Preservatives Part One: Choosing a Preservative System*. American Pharmaceutical Review. 2012. URL: [http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/38886-Antimicrobial Preservatives-Part-One-Choosing-a-Preservative-System/](http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/38886-Antimicrobial-Preservatives-Part-One-Choosing-a-Preservative-System/).
31. Epstein S.P. et al. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 25. № 5. P. 415-424.
32. Fassihi A.R., Naidoo N.T. Irritation associated with tear-replacement ophthalmic drops. A pharmaceutical and subjective investigation. *S. Afr. Med J.* 1989. Vol. 75. P. 233-235.
33. Freeman P., Kahook M. *Preservatives in Topical Ophthalmic Medications: Historical and Clinical Perspectives*. Expert Review of Ophthalmology. 2009. Vol. 4(1). P. 59-64.
34. Gobbels M., Spitznas M. Influence of artificial tears on corneal epithelium in dry-eye syndrome. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1989. Vol. 227. P. 139-141.
35. Grant W.M. New treatment for calcific corneal opacities. *Arch. Ophthalmol.* 1952. Vol. 48. P. 681-685.
36. Grant W.M., Schuman J.S. *Toxicology of the eye*. 4th Edition. Springfield, IL, USA: Charles C. Thomas Publisher Ltd, 1993. P. 167.
37. Grant R., Ajello M., Vlass E. Salt water or high tech? A look at two new rinsing solutions for contact lenses. *Optician.* 1996. Vol. 212. P. 38-41.
38. Haddox J.L., Pfister R.R., Yuille Barr D. The efficacy of topical citrate after alkali injury is dependent on the period of time it is administered. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989. Vol. 30. P. 1062-1068.
39. Hamano T., Horimoto K., Lee M., Komemushi S. Sodium hyaluronate eye drops enhance tear film stability. *Jap. J. Ophthalmol.* 1996. Vol. 40 (1). P. 62-65.
40. Herreras J.M., Pastor J.C., Calonge M., Asensio V.M. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology.* 1992. Vol. 99. P. 1082-1088.
41. Houlshby R., Ghajar M., Chavez G. Antimicrobial activity of boratebuffered solutions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1986. Vol. 29. P. 803-806.
42. Jones L., Downie L.E., Korb D. et al. TFOS DEWS II Management and therapy report. *Ocular Surface.* 2017. Vol. 15. P. 575-628.
43. Kahook M.Y., Noecker R.J. 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. Vol. 27(3). P. 339-343.
44. Kaštelan S., Tomić M., Salopek-Rabatić J. et al. Diagnostic procedures and management of dry eye. *Biomed. Res. Int.* 2013. Art. 309723.
45. Labbe A., Pauly A., Liang H., Brignole-Baudouin F., Martin C., Warnet J.M., Baudouin C. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 22. P. 267-278.
46. Lehmann D., Cavet M., Richardson M. Nonclinical safety evaluation of boric acid and a novel borate-buffered contact lens multi-purpose solution, Biotrue™ multipurpose solution. *Cont. Lens Anterior Eye.* 2010 Dec.
47. Li J. Apoptosis in an interleukin-2-dependent cytotoxic T lymphocyte cell line is associated with intracellular acidification. *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. P. 3203-3211.
48. Liang H. et al. Reduction of quaternary ammonium-induced ocular surface toxicity by emulsions: an in vivo study in rabbits. *Mol. Vis.* 2008. Vol. 31. № 14. P. 204-216.
49. Masschelein W.J. Chlorine Dioxide, Chemistry and Environmental Impact of Oxychlorine Compounds. *Ann Arbor (Ed.)*. MI, USA: Science, 1979. P. 50-55.
50. Michels R., Michels S., Kaminski S. Effect of combined topical heparin and steroid on corneal neovascularization in children. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2012. Vol. 43(6). P. 452-458.
51. Mueller-Lierheim. Traenenersatz- und Kontaktlinsenbenetzungsloesungen. Köln Biermann, ed. Aktuelle Kontaktologie. 2015. P. 8-15.
52. Nikolic L., Friend J., Taylor S., Thoft R.A. Inhibition of vascularization in rabbit corneas by heparin: cortisone pellets. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1986. Vol. 27(4). P. 449-456.
53. Parker A.V., Williams R.N., Paterson C.A. The effect of sodium citrate on the stimulation of polymorphonuclear leukocytes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985. Vol. 26. P. 1257-1261.
54. Patel S. The management of dry-eye problems. *Optician.* 2001. Vol. 221. P. 26-32.
55. Paterson C.A., Williams R.N., Parker A.V. Characteristics of polymorphonuclear leukocyte infiltration into the alkali burned eye and the influence of sodium citrate. *Exp. Eye. Res.* 1984. Vol. 39. P. 701-708.
56. Pauly A., Brignole-Baudouin F., Labbe A. et al. New tools for the evaluation of toxic ocular surface changes in the rat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007. Vol. 48. P. 5473-5483.
57. 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. Vol. 32. P. 3-8.
58. Pisella P.J., Debbasch C., Hamard P. et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004. Vol. 45. P. 1360-1368.
59. Purite, Package insert. Bio-Cide International Inc. OK, USA, 1998. P. 1-3.
60. Rapisarda A., Battaglia F., Mauceri F. Evaluation of the ocular tolerability and efficacy of a monodose hypotonic viscoelastic tear substitute (SVS20), in comparison with a commercially available artificial tear based on hydroxypropylmethylcellulose and Dextran 70 (HPMC) in patients with keratoconjunctivitis sicca or Sjogren's syndrome (a study of the osmolarity of the lachrymal film). Syracuse, Italy: Ophthalmology Department Ospedale Civile "Umberto I"; 1994 Oct. 24. Report No.: SVS20-01.02.
61. Rolando M., Brezzo V., Giordano G., Campagna P., Burlando S., Calabria G. The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. Van Bijsterveld O., Lemp M., Spinelli D. (Eds.). *The Lacrimal System*. Amsterdam: Kugler and Ghedini Publications, 1991.
62. Rolando M. Evaluation of the ocular tolerability and efficacy of a monodose hypotonic viscoelastic tear substitute (SVS20), in comparison with a commercially available artificial tear based on hydroxypropylmethylcellulose and Dextran 70 (HPMC), in patients with keratoconjunctivitis sicca or Sjogren's syndrome. Genova, Italy: Ophthalmology Clinic of the University of Genova, 1994.
63. Rosenthal R., Henry C., Stone R., Schlech B. Anatomy of a regimen: consideration of multipurpose solutions during non-compliant use. *Cont. Lens Anterior Eye.* 2003. Vol. 26(1). P. 17-26.
64. Rimmer S. An open, non-comparative, exploratory trial on the performance profile of a contact lens lubricant (SVS20) after single instillation in symptomatic contact lens wearers: University of Wales, Cardiff. Dept of Optometry and Vision Sciences; 2000 July 26. Report No.: SVS20-98-01.

65. Samar K. Basak *Preservatives and Ocular Surface Diseases. Kerala Journal of Ophthalmology*. 2016. Vol. 18(4). P. 311-316.
66. Schrage N., Frentz M., Reim M. Changing the composition of buffered eye-drops prevents undesired side effects. *Br. J. Ophthalmol*. 2010. Vol. 94. P. 1519-22.
67. Schrage N., Frentz M., Spoeler F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite-preserved versus unpreserved eye drops. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2012 Sep. Vol. 250(9). P. 1333-1340.
68. Sengor T. et al. Contact lens related dry eye and ocular surface changes in long term soft contact lens wearers. 9th Congress the international society of dacryology and dry eye. 16–18 May 2008, Istanbul. P. 53-54.
69. Sjogren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. Keratitis filiformis bei hypofunktion der Tranendrusen. *Acta Ophthalmol*. 1933. № 11. Suppl. 2. P. 1-151.
70. Sjogren H. Keratoconjunctivitis sicca — ein Teil symptom eines grosseren Symptomenkomplexes. *Ber. Versammlung Deutsch. Ophthalm. Gesellschaft*. 1936. Vol. 51. P. 122-127.
71. Teping Ch., Bischoff G. Treatment of sicca syndrome — effective and well-tolerated also with contact lenses. *Drug Report: Hyaluronic acid*. 2010. Vol. 4(2). 15 p.
72. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul. Surf*. 2007. Vol. 5. № 2. P. 75-92.
73. Dry Eye WorkShop. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul. Surf*. 2007. Vol. 5. P. 93-107.
74. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul. Surf*. 2007. Vol. 5. № 2. P. 163-178.
75. Tiffany J.M. Viscoelastic properties of human tears and polymer solutions. *Adv. Exp. Med. Bio*. 1994. Vol. 350. P. 267-270.
76. Tripathi B.J., Tripathi R.C. Cytotoxic effects of benzalkonium chloride and chlorobutanol on human corneal epithelial cells in vitro. *Lens Eye Toxic. Res*. 1989. Vol. 6. P. 395-403.
77. Tomlinson A., Trees G.R. Effect of preservatives in artificial tear solutions on tear film evaporation. *Ophthalmic. Physiol. Opt*. 1991. Vol. 11. P. 48-52.
78. Tu E. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J. Ophthalmol*. 2014. Vol. 28(3). P. 182-187.
79. Whitson J., Petroll W. Corneal epithelial cell viability following exposure to ophthalmic solutions containing preservatives and/or antihypertensive agents. *Adv. Ther*. 2012. Vol. 29. P. 874-88.
80. 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. Vol. 59. P. 667-669.
81. Wolffsohn J.S., Arita R., Chalmers R. et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocular Surface*. 2017. Vol. 15. 539-574.
82. Yeh S., Song X.J., Farley W. et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003. Vol. 44. P. 124-129.
83. Yoon S.Y., Kim J.Y., Kim E.S., Kim S.Y., Kim M.J., Tchah H. Subconjunctival injection of low-molecular-weight heparin-taurocholate 7 inhibits corneal neovascularization. *Cornea*. 2013. Vol. 32(11). P. 1488-1492.
84. Yoshimura H., Hosokawa K. Studies on the mechanism of salt and water secretion from the lacrimal gland. *Jpn. J. Physiol*. 1963. Vol. 15. P. 303-318.

Отримано/Received 03.07.2019

Рецензовано/Revised 21.07.2019

Прийнято до друку/Accepted 30.07.2019 ■

Косу́ба С.И., Тутченко Л.П., Туманова О.В., Скворон М.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

Влияние буферных систем и консервантов в составе глазных капель на безопасное и длительное лечение пациентов с болезнью сухого глаза

Резюме. В статье освещены особенности различных составляющих офтальмологических препаратов, зависимость эффективности и переносимости терапии болезни сухого глаза от свойств и характеристик глазных капель. Основу медикаментозной терапии в течение последних лет составляют препараты искусственной слезы, или слезозаменители. В их состав входят различные буферные системы и консерванты. Подробно освещены вопросы влияния консервантов, буфер-

ных систем на глазную поверхность и возможность применения альтернативных средств. Приведены данные доклинических и клинических исследований, подтверждающие преимущества исключения консервантов из состава глазных капель и наличие риска возникновения осложнений при длительном применении препаратов с консервантами.

Ключевые слова: болезнь сухого глаза; консервант; буферные системы

S.I. Kosuba, L.P. Tutchenko, O.V. Tumanova, M.V. Skovron

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Effect of buffer systems and preservatives in the composition of eye drops on safe and long-term treatment of patients with dry eye disease

Abstract. During the last years, tear substitutes have been considered as a basic drug treatment for dry eye disease. Their effect is directed to compensation of watery component of the tear and increase of the tear film stability. Main focus is made on preservatives and buffer systems. The questions of preservatives effect on ocular surface and the possibility of using alter-

native means are highlighted. Data of preclinical and clinical researches are presented to prove the advantages of the exclusion of preservatives from eye drops and the level of risk of the complications if the drug containing preservative is instilled for a long period.

Keywords: dry eye disease; preservative; buffer systems