

KONZERVAČNÍ ČINIDLA – DENNÍ DÁVKA BENZALKONIUM- CHLORIDU V LÉČBĚ GLAUKOMU Z POHLEDU PACIENTA

**Výborný P., Sičáková S.,
Veselá Flórová Z.**

Oční klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenská
fakultní nemocnice, Praha,
přednosta doc. MUDr. Jiří Pašta, CSc.,
FEBO

Oční klinika JL, Praha, primář
MUDr. Ján Lešťák, CSc., FEBO

Práce byla přijata k prezentaci na
Congress of European Glaucoma Society
2014.

SOUHRN

Autoři kalkulovali denní dávku benzalkonium chloridu (BAC) v očních kapkách používaných v léčbě glaukomu z pohledu pacienta, tedy podle skutečně aplikovaného množství BAC do spojivkového vaku. Informace o koncentraci BAC v 1 ml neposkytují dostatečný obraz o skutečném stavu, protože velikost kapky, zvláště se zavedením generik do klinické praxe, se u jednotlivých antiglaukomatik výrazně liší. Denní dávka BAC může mít zásadní význam ve snášenlivosti léčby pacientem. Přehled denní dávky BAC po jednotlivých terapeutických skupinách a přípravcích: betablokátory Timo-COMOD 0, Arutimol 2,6, Vistagan 2,8, Timolol-POS 3,0, Arteoptic 3,7, Betoptic S 4,8, Timoptol MSD 6,3, Betoptic 10,0, alfa-mimetika Alphagan 3,5, Luxfen 3,5, Aruclonin 7,1, deriváty prostaglandinu, prostamidy Taflotan 0, Monopost 0, Lumigan 1,4, Unilat 3,1, Travatan 3,9, Latanoprost Apotex 4,3, Rescula 5,8, Latanoprost POS 5,9, Xalatan 6,0, Latanoprost Ratiopharm 6,0, Latanoprost Actavis 6,0, Latanoprost Arrow 6,0, Arulatan 5,4, Latalux 6,0, Glaucotens 6,0, Xaloptic 6,0, Solusin 6,1, inhibitory karboanhydrázy Batidor 3,8, Azopt 4,8, Trusopt 5,4, Oftidor 8,1, fixní kombinace Ganfort 1,4, Dorzolamid/timolol TEVA 2,8, Combigan 3,2, Duotrav 4,3, Cosopt 5,6, Xalacom 6,0, Glaucotima 6,0, Latanoprost/timolol Apotex 6,3, Azarga 6,4, Dorzogen Combi 6,5, Dozotima 8,8 ul.

Klíčová slova: glaukom, konzervativní léčba, benzalkonium chlorid

SUMMARY

Preservative Substances – the Daily Dose of Benzalkonium Chloride in Glaucoma Treatment from the Patient's Point of View

The author calculated the daily dose of Benzalkonium Chloride (BAC) in eye drops used in glaucoma treatment from the patient's point of view, which means the real amount of BAC applied in the conjunctival sac. The information about BAC concentration in 1 milliliter (ml) do not offer sufficient picture about real circumstances, because the size of the drop, especially after the introducing of the use of generic products in clinical practice in specific anti-glaucomatic drugs, differs significantly. The daily dose of BAC may have substantial significance in the patient's treatment tolerance. The overview of BAC daily dose in single therapeutic groups and drugs follows: betablockers: Timo-COMOD 0, Arutimol 2.6, Vistagan 2.8, Timolol-POS 3.0, Arteoptic 3.7, Betoptic S 4.8, Timoptol MSD 6.3, Betoptic 10.0; alpha-mimetics: Alphagan 3.5, Luxfen 3.5, Aruclonin 7.1; derivatives of prostaglandine, prostamides: Taflotan 0, Monopost 0, Lumigan 1.4, Unilat 3.1, Travatan 3.9, Latanoprost Apotex 4.3, Rescula 5.8, Latanoprost POS 5.9, Xalatan 6.0, Latanoprost Ratiopharm 6.0, Latanoprost Actavis 6.0, Latanoprost Arrow 6.0, Arulatan 5.4, Latalux 6.0, Glaucotens 6.0, Xaloptic 6.0, Solusin 6.1; carboanhydrase inhibitors: Batidor 3.8, Azopt 4.8, Trusopt 5.4, Oftidor 8.1; fixed combinations: Ganfort 1.4, Dorzolamid/timolol TEVA 2.8, Combigan 3.2, Duotrav 4.3, Cosopt 5.6, Xalacom 6.0, Glaucotima 6.0, Latanoprost/timolol Apotex 6.3, Azarga 6.4, Dorzogen Combi 6.5, and Dozotima 8.8 µl.

Key words: glaucoma, antiglaucomatic treatment, preservatives, Benzalkonium Chloride, BAC, daily dose of BAC

Čes. a slov. Oftal., 70, 2014, No. 3, p. 95–97

✉ Do redakce doručeno dne 12. 3. 2014

📄 Do tisku přijato dne 15. 5. 2014

MUDr. Petr Výborný, CSc., FEBO
Oční klinika 1. LF UK a ÚVN –
Vojenská fakultní nemocnice Praha
U Vojenské nemocnice 1200
160 00 Praha 6
e-mail: vyborpet@uvn.cz

ÚVOD

V současné době při indikaci lokální antiglaukomové léčby má lékař možnost volby z několika desítek účinných látek a koncentrací v očních kapkách dostupných na trhu. Výběr podřizujeme indikačním kritériím, průběhu choroby, aktuálnímu

klinickému nálezu, vlastním klinickým zkušenostem, ale také přihlížíme k tomu, jak pacientovi dosavadní medikace subjektivně vyhovovala. Cílem je najít takovou léčbu, která by garantovala zachování zrakových funkcí a zároveň nezhoršovala kvalitu pacientova života. Lék musí být pacientem dobře snášen, nežádoucí celkové nebo lokální účinky nesmí snižovat pacientovu spolupráci v léčebném režimu. Významnou

roli zde sehrává přítomnost a složení pomocných látek, zvláště koncentrace konzervačních činidel. Navazujeme na naše předcházející sdělení, ve kterých jsme kalkulovali denní dávku benzalkonium chloridu v léčbě glaukomu pro dostupná antiglaukomatika. Podáváme přehled aktualizovaný na základě změn terapeutického portfolia.

METODIKA

Přítomnost konzervačních činidel v očních kapkách může mít v závislosti na koncentraci cytotoxický účinek na buňky rohovky a spojivky a způsobovat pacientům subjektivní potíže podložené objektivním nálezem (1, 5, 7, 9, 18).

Velmi zajímavé je proto srovnání koncentrace benzalkonium-chloridu (BAC) v jednotlivých přípravcích používaných v léčbě glaukomu. Nejvýznamnějším kritériem v tomto sledování je kalkulace denní dávky BAC pro jednotlivá antiglaukomatika na základě velikosti kapky a koncentrace BAC v přípravku. Údaje byly získány metodikou popsanou v naší předchozí práci na toto téma (2006, 2011), tedy nejenom s využitím dat uvedených v SPC léku, příbalovém letáku, v materiálech farmaceutické firmy, distributora nebo držitele registrace, ale také pomocí vlastní kalkulace na základě ověření aktuálního průměrného obsahu ve třech baleních očních kapek. S přihlédnutím k oficiálním údajům jsme stanovili denní dávku BAC v léčbě glaukomu podle aktuální situace, tedy kalkulací z pohledu pacienta, který si konkrétní balení léku vyzvedne v lékárně a aplikuje podle doporučeného schématu.

Tak jako před publikací dat v roce 2006 a 2011 jsme i nyní při jejich aktualizaci zvolili nejprve formu konzultace výsledků s distributory nebo držiteli registrace léku. Ani tentokrát nebyla odezva bezproblémová, jak bychom očekávali od subjektů, jejichž reprezentanti průběžně navštěvují lékaře v jejich ordinacích a informují je nejen o aktuální nabídce firmy, ale i o kvalitativních rozdílech mezi konkrétními přípravky, a to ve smyslu předností v porovnání s konkurencí. Jaká je bilance? Reakce oslovených subjektů byla různá – od souhlasu až po nezáměr, v jednom případě jsme dokonce obdrželi útočné stanovisko. Tento stav nás utvrdil v tom, že se jedná o problematiku důležitou, málo sledovanou a v některých případech možná i záměrně opomíjenou.

VÝSLEDKY

Autoři stanovili dávku BAC v 1 kapce každého sledovaného přípravku. Při kalkulaci denní dávky bylo přihlédnuto k frekvenci denní aplikace podle SPC. Antiglaukomatika byla rozdělena podle skupin (betablokátory, alfamimetika, deriváty prostaglandinu a dokosanoidy, inhibitory karboanhydrázy a fixní kombinace) a seřazena podle zjištěné denní dávky

BAC. Zjistili významné rozdíly hodnot denní dávky BAC mezi skupinami i mezi jednotlivými antiglaukomatiky v příslušné skupině – betablokátory 0–10,0 ug, alfamimetika 3,5–7,1 ug, prostaglandiny 0–6,1 ug, inhibitory karboanhydrázy 3,8–5,5 ug, fixní kombinace 1,4–8,8 ug (tab. 1).

DISKUSE

BAC sehrává rozporuplnou úlohu při léčbě pacientů s glaukomem. Je nezbytný v léčbě očními kapkami při použití balení pro opakované aplikace, působí však nežádoucí lokální účinky. Balení očních kapek určené k vícenásobné aplikaci bez konzervačních činidel vykazuje známky kontaminace již za 1–2 týdny při aplikaci dvakrát denně (19). BAC se ukládá v očních tkáních a při častém používání způsobuje poškození buněk. Působí toxicky hlavně na rohovku a spojivku – může vyvolat změny povrchu, diskomfort, nestabilitu slzného filmu, záněty spojivek a apoptózu buněk epitelu. Konzervační činidla mohou být příčinou alergické nebo častěji toxické reakce (90 %) – detergentní efekt působí ztrátu stability slzného filmu, přímé poškození epitelu rohovky a spojivky, imunoalergickou reakci. Ovlivněním lipidové vrstvy slzného filmu zvyšují evaporaci, snižují počet pohárkových buněk a sekundárně negativně ovlivňují mucinovou vrstvu slzného filmu. Konzervační činidla mohou ovlivnit proliferaci buněk trámčiny (0,00002% BAC) a buněk epitelu čočky, indukovat apoptózu lidských trabekulárních buněk u zvířete post mortem (expozice po dobu 15 min BAC 0,0001%) (3, 4, 7, 15).

BAC působí apoptoticky, prozánětlivě, způsobuje poškození slzného filmu, emulzifikaci lipidové vrstvy a ztrátu pohárkových buněk (3, 5, 8, 9, 16, 17, 18).

Až 60 % pacientů s glaukomem může být postiženo onemocněním povrchu oka (OSD – ocular surface disease) s projevy negativního ovlivnění kvality života a compliance. K nejčastějším klinickým projevům OSD v souvislosti s glaukomovou léčbou patří keratitis superficialis punctata, nestabilita slzného filmu, alergické projevy, pseudopemfigoid, rekurentní herpes simplex keratitis zvláště po prostaglandinech, dekompenzace rohovky po dorzolamidu.

U zvířat i u člověka byl studiem in vivo prokázán neurotoxický efekt BAC na tkáň povrchu oka – signifikantní pokles denzity stromálních nervových vláken, axonopatie, pokles citlivosti rohovky, poškození DNA (2).

BAC působí komplikace zvláště při dlouhodobé léčbě, a to je právě u glaukomu (11, 14).

Tab. 1 Denní dávka BAC (ug) – frekvence aplikace léčiv dle SPC.

BETABLOKÁTORY	
Timo-COMOD	0
Arutimol	2,6
Vistagan	2,8
Timolol-POS	3,0
Arteoptic	3,7
Betoptic S	4,8
Timoptol MSD	6,3
Betoptic	10,0
ALFAMIMETIKA	
Alphagan	3,5
Luxfen	3,5
Aruclonin	7,1
DERIVÁTY PROSTAGLANDINU, PROSTAMIDY	
Taflofan	0
Monopost	0
Lumigan	1,4
Unilat	3,1
Travatan	3,9
Latanoprost Apotex	4,3
Rescula	5,8
Latanoprost POS	5,9
Xalatan	6,0
Latanoprost Ratiopharm	6,0
Latanoprost Actavis	6,0
Latanoprost Arrow	6,0
Arulatan	5,4
Latalux	6,0
Glaucotens	6,0
Xaloptic	6,0
Solusin	6,1
INHIBITORY KARBOANHYDRÁZY	
Batidor	3,8
Azopt	4,8
Trusopt	5,4
Oftidor	8,1
FIXNÍ KOMBINACE	
Ganfort	1,4
Dorzolamid/timolol TEVA	2,8
Combigan	3,2
Duotrav	4,3
Cosopt	5,6
Xalacom	6,0
Glaucotima	6,0
Latanoprost/timolol APO	6,3
Azarga	6,4
Dorzogen Combi	6,5
Dozotima	8,8

Snížení nežádoucího působení glaukomové léčby na tkáň oka a zlepšení pacientovy compliance může být dosaženo převedením z léčby obsahující konzervační činidla na léčbu bez konzervačních činidel, anebo přechodem na taková konzervační činidla, která jsou k oku šetrnější. Nelze také opominout fakt, že dobrý výsledek operací glaukomu závisí nejen na operatérovi, ale také na lokální léčbě v předcházejícím období. Při mnohočetné a dlouhodobé lokální léčbě jsou nežádoucí zánětlivé projevy častější a tendence k hojení znehodnocujícím efektu filtrační operace vyšší. Zánětlivé projevy musí být sníženy na minimum – pak je vyšší šance dosáhnout dobrého efektu chirurgického zákroku.

V prospektivní epidemiologické studii za účasti 249 oftalmologů a 4107 pacientů při sledování očních symptomů glaukomové léčby s konzervačními činidly a bez nich byla zjištěna nižší prevalence subjektivních potíží a nežádoucího působení na povrchové struktury oka při použití očních kapek bez konzervačních činidel. Většina nežádoucích účinků při léčbě kapkami s konzervačními činidly vymizela po přerušení jejich aplikace. (12)

Je třeba rozlišovat pojmy „tolerance glaukomové léčby“ a „tolerance konzervačních činidel“. Snášenlivost očních kapek ovlivňuje mnoho složek do nich přidávaných – činidla ovlivňující pH, viskozitu, ale také konkrétní účinná látka. Při obměnách ve složení již používaných antiglaukomových léků lze se změnou konzervačního činidla dosáhnout lepší tolerance léku. Příkladem je Alphagan P 0,1%. Reformulací konzervačního činidla na Purite (stabilizovaný oxychlorový komplex) a zvýšením pH na 7,8 bylo dosaženo lepší penetrace léku, a tak bylo možné snížit koncentraci brimonidinu na 50 %. Výsledkem v klinické praxi je výrazné zlepšení bezpečnosti a snášenlivosti léčby (6).

Odstranění BAC z Travatanu umožnilo vznik Travatanu Z, kde pH a koncentrace léku zůstala shodná, účinnost léků a snášenlivost ekvivalentní. Pouhá změna konzervačního činidla (SofZia – pufr obsahující borát, sorbitol, polyetylen, glykol a zinek namísto BAC) zde však nemá výrazný efekt na celkovou snášenlivost léku (10). Při použití polyquadu nebo SofZia náhra-

dou za BAC je procentuální zastoupení živých buněk rohovky a spojivky signifikantně vyšší (1). Latanoprost s BAC však vykazuje výrazně vyšší antimikrobiální ochranu než travoprost (SofZia) (13).

K velkému počtu antiglaukomatik jsou v zahraničí k dispozici modifikované šetrnější varianty léků, u nás však registrovány nejsou. Na tuto diskrepanci v možnostech léčby v zahraničí a v ČR lze nahlížet jako na určitý dluh farmaceutických firem a distributorů.

ZÁVĚR

Denní dávka BAC je jedním z faktorů, které mohou hrát důležitou roli ve snášenlivosti dlouhodobé léčby glaukomu. Údaje nejsou běžně dostupné. Koncentrace BAC v 1 ml přípravku uváděná v materiálech o léku nevypovídá dostatečně o množství BAC, které si pacient skutečně aplikuje do spojivkového vaku v denním terapeutickém režimu.

LITERATURA

1. **Ammar, D.A., Noecker, R.J., Kahook, M.Y.:** Effects of benzalkonium chloride-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Advances in Therapy*, 27; 2010: 837–845.
2. **Anvar, Z., Wellik, S.R., Galor, A.:** Glaucoma therapy and ocular surface disease. *Curr Opin Ophthalmol*, 24; 2013: 136–143.
3. **Baudoin, C.:** Side effects of antiglaucomatous drugs on the ocular surface. *Curr Opin Ophthalmol*, 7; 1996: 80–86.
4. **Baudoin, C., Abbé, A., Liang, H., et al.:** Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*, 29; 2010: 312–334.
5. **Brasnu, E., Brignole-Baudoin, F., Riancho, L. et al.:** In vitro effects of preservative-free tafluprost and preserved latanoprost, and bimatoprost in a conjunctival epithelial cell line. *Curr Eye Res*, 27; 2008: 303–312.
6. **Cantor, L.B., Liu, C.C., Batoosingh, A.L., et al.:** Safety and tolerability of brimonidine purite 0,1% and brimonidine 0,15%: a meta-analysis of the phase 3 studies. *Curr Med Res Opin*, 25; 2009: 1615–1620.
7. **Hopes M, Broadway D.:** Preservative-free treatment in glaucoma is a sensible and realistic aim for the future. *European Ophthalmic Review*, 4, 2010: 23–28.
8. **Kahook, M.Y., Noecker, R.:** Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drugs. *Adv Ther*, 25; 2008: 743–751.
9. **Karhanová, M., Mlčák, P., Fryšák, Z., et al.:** Účinnost a snášenlivost tafluprostu 0,0015% bez konzervačních látek v léčbě glaukomu a oční hypertenze. *Čes a Slov Oftal*, 68; 2012: 150–155.
10. **Lewis, R.A., Katz, G., Weiss, M.J., et al.:** Travoprost 0,004% with and without benzalkonium chloride: a comparison of safety and efficacy. *J Glaucoma*, 16, 2007: 98–103.
11. **Noecker, R., Miller, K.V.:** Benzalkonium chloride in glaucoma medications. *Ocul Surf*, 9; 2011: 159–162.
12. **Pisella, P. J., Pouliquen, P., Baudoin, C.:** Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*, 86; 2002: 418–423.
13. **Ryan, G. Jr., Fain, J.M., Lovelace, C., et al.:** Effectiveness of ophthalmic solution preservatives: a comparison of latanoprost with 0,02% benzalkonium chloride and travoprost with the sofZia preservative system. *BMC Ophthalmology*, 21, 2011, 11:8, doi 10.1186/1471-2415-11-8, dostupné na <http://www.biomedcentral.com/1471-2415/11/8>.
14. **Tressler, C. S., Beatty, R., Lemp, M.A.:** Preservative use in topical glaucoma medications. *Ocul Surf*, 9; 2011: 140–158.
15. **Valente, C., Iester, M.:** Impact of glaucoma medication on ocular tissue. *Expert Rev Ophthalmol*, 5; 2010: 405–412.
16. **Výborný, P., Sejková, L.:** Antiglaukomatika – obsah konzervačních látek a spolupráce pacienta v léčebném režimu. *Čes a Slov Oftal*, 62; 2006: 270–274.
17. **Výborný, P., Sičáková, S.:** Denní dávka benzalkonium chloridu – významné kritérium v léčbě glaukomu. *Čes a Slov Oftal*, 67; 2011: 63–66.
18. **Výborný, P., Sičáková, S., Dohnalová, P., et al.:** Terapie glaukomu – aktuální přehled dat a informací. *Čes a Slov Oftal*, 69; 2013: 118–126.
19. **Yee, R.W.:** The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Current Opinion in Ophthalmol*, 18; 2007: 134–139.