

Tartósítószer tartalmazó szemészeti készítmények hatása a szemfelszínre, a tartósítószer-mentes terápia jelentősége

2021. május 31. 13:52

A lokális szemészeti készítmények, elsősorban a szemcseppek esetében a sikeres gyógyszeralkalmazás nem csupán a megfelelő hatóanyagának a célszervhez – ez esetben a szemfelszínre – történő eljuttatását jelenti.

Az alkalmazott gyógyszer molekulának oldott állapotban is meghatározott időtartamig stabilnak kell lennie, a készítménynek megfelelő védettséggel kell rendelkeznie a befertőződés veszélyével szemben és emellett lehetőség szerint nem szabad sem lokális, sem szisztémás mellékhatásokat okoznia. A fentieknek megfelelően egy szemcsepp esetében a hatóanyagon túl nagy jelentőséggel bírnak és alapvetően befolyásolják a készítmény minőségét a hordozóanyagként alkalmazott vegyületek és a különböző, a szemcsepp hosszú távon biztosított stabilitásáért és sterilitásáért felelős konzerválószer.

Hosszú ideig – akár évtizedeken keresztül tartó – folyamatos szemcsepp alkalmazás krónikus szembetegségek, így elsősorban a glaukóma vagy a száraz szem betegség terápiajában jön szóba. Kísérletes és klinikai vizsgálatok sora igazolta, hogy a lokálisan alkalmazott, tartósítószer tartalmazó készítményekkel történő hosszútávú kezelés különböző mértékű változásokat idézhet elő a szem felszínén, melyek súlyossága a diszkomfort érzéstől és a könnyfilm instabilitástól a kötőhártya gyulladáson át egészen a szubkonjunktivális fibróziséig és az epitelsejt apoptóziséig terjedhet (1-5). A kiváltó mechanizmus lehet allergiás, toxikus vagy gyulladós folyamat. Ezeket az eltéréseket természetesen nem csak az aktív hatóanyag, hanem a szemcsepp bármely összetevője, így a készítmény hosszabb távú eltarthatóságot biztosítani hivatott konzerválószer is kiválthatja.

Benzalkónium klorid (BAK)

A szemcseppekben leggyakrabban alkalmazott tartósítószer a benzalkónium klorid (BAK), mely kémiai szerkezetét tekintve a kvaterner ammónium vegyületek csoportjába tartozik és erőteljes antimikrobás hatással rendelkezik (6,7). Szemcseppekben történő alkalmazása az 1940-es években kezdődött és a különböző szemcsepp készítmények 60-70%-a még jelenleg is ezzel a tartósítószerrel kerül a piacra. A BAK, mint szemcsepp tartósítószer széles körű használatának oka részben a széles spektrumú antimikrobás hatása, részben pedig az a tulajdonsága, hogy alacsony koncentrációban is effektív (szemcsepp készítményekben az alkalmazott koncentráció jellemzően 0.02-0.004%). Hozzájárul szemcseppekben történő gyakori alkalmazásához az a tény is, hogy a BAK – mivel a kornea epitelsejtek intercelluláris juncióját megbontja -, elősegíti a különböző hatóanyagok (antimikrobás készítmények, szemnyomás csökkentő szerek) elülső csarnokba való bejutását, fokozva ezzel a terápiás hatékonyságot (8,9). BAK antimikrobás tulajdonságának hátterében elsősorban sejtmembrán károsító hatása áll, ami a kórokozók pusztulásához vezet. A vegyület azonban a különböző patogén mikrobákon túl egyéb sejtek, így az emlős sejt membránjával is képes interakcióba lépni, ezért a szemfelszín sejtjei (konjunktíva, kornea epitél sejtek) is abszorbeálják. Az utóbbi két évtizedben számos tanulmány hívta fel a figyelmet a BAK tartalmú szemcseppek szemfelszín károsító hatásának veszélyére. A vegyület okozta károsodás hatására kialakuló diszkomfort érzés jelentősen rontja a betegek életminőségét és emellett drasztikusan csökkentheti a betegek terápiás compliance-ét is, ami glaukómás betegeknél irreverzibilis látóideg funkció csökkenéshez vezethet (6, 10-12).

A BAK hatása a szemfelszínre

BAK-ot tartalmazó szemcseppek a hosszabb távú alkalmazás során számos szemészeti panaszt és szemfelszíni patológiás eltérést okozhatnak. A szubjektív tünetek között leggyakrabban a BAK tartalmú szemcsepp becseppentése után jelentkező diszkomfort, égő-, törő-, idegentest érzés, a szemhéjszél viszketése, könnyezés fordul elő. A vegyület károsítja a kötőhártya kehelysejtjeit, csökkentve ezzel a preokuláris könnyfilm mucin tartalmát, amely a könny stabilitásának csökkenését eredményezi. Detergens hatása révén megbontja a preokuláris könnyfilm lipid rétegét, provokálva vagy súlyosbítva az evaporatív száraz szem betegséget. Gyakran diagnosztizálható kötőhártya hiperémia, amely ugyancsak a szemfelszíni epitelsejtek károsodására utal. A szaruhártya epitélium érintettsége szuperficiális punkált keratitisben nyilvánulhat meg (2, 13-15).

BAK-ot tartalmazó szemcseppek hosszabb ideig történő használata esetén a szemfelszínre kifejtett, kumulálódó citotoxikus hatás igen jelentős lehet. A károsító hatás a BAK koncentrációjától, valamint az expozíció idejétől függ. Kifejezetten nagy veszélynek vannak kitéve azok a betegek, akik éveken-évtizedeken keresztül napi több alkalommal csepegtetnek BAK tartalmú szemcseppeket, különösen abban az esetben, ha könnyfilm rétegük már egyébként is károsodott (pl. primer vagy szekunder száraz szem betegségben szenvedő glaukómások). Száraz szem betegség estében tehát a BAK tartalmú szemcseppek hosszabb távú használata mindenképpen kerülendő.

A BAK mindezen nemkívánatos szemészeti hatásai-mellékhatásai miatt igen széleskörű gyógyszerfejlesztési erőfeszítések irányulnak alternatív, a szemfelszínt lehetőség szerint nem károsító tartósítószerrel illetve a tartósítószerrel mellőzhetővé tevő technológiák kifejlesztésére.

A BAK alternatívái – újabb fejlesztésű tartósítószer

Az újabb fejlesztésű konzerváló szerek különböző fiziko-kémiai úton fejtik ki antimikrobás hatásukat. A következőkben – a teljesség igénye nélkül – néhány korszerűbb tartósítószer legfontosabb jellemzőit részletezzük. A polyquaternium-1 (Polyquad®, Alcon Inc, Forth Worth, TX) a BAK-hoz hasonlóan szintén quaterner ammónium származék, azonban lényegesen nagyobb molekula mérete miatt (megközelítőleg 27-szer nagyobb méretű molekula, mint a BAK) nem internalizálódik, ezért kevésbé citotoxikus. Lényegesen kisebb a korneális endotéliumot károsító hatása, hosszabb használat után azonban a kötőhártya kehelysejt denzitása, és így következményesen a könnyfilm mucin tartalma csökken. Elsősorban kontaktlencse ápoló folyadékokban, illetve műkőny készítményekben alkalmazzák (16,17). Egy másik, szemészeti készítményekben - elsősorban műkőnyekben - alkalmazott tartósítószer a nátrium-perborát, egy oxidatív típusú vegyület. Vízzel érintkezve hidrogén-peroxiddá, egy rendkívül hatékony antimikrobás vegyületté konvertálódik, amely a mikrobák sejtfalát oxidációs mechanizmussal károsítja. A szemfelszínre kerülve a nátrium-perborát viszonylag gyorsan eliminálódik, mert a szemfelszínen található kataláz enzim vízzé és oxigénné bontja a hidrogén-peroxidot. A nátrium-perborát alacsony koncentrációban is effektív, a BAK-hoz viszonyítva szemfelszín károsító hatása lényegesen kisebb (9,18,19). Ennek ellenére nátrium-perborát tartalmú szemcsepp becseppentése után is kialakulhat csípő-égő érzés. Az utóbbi időben kifejlesztésre került néhány antimikrobás hatású, több komponensű tartósítószer rendszer. Az egyik ilyen készítmény többek között cinket, kloridot, borátot, propilén-glikolt és szorbitolt tartalmaz (Sofzia®, Alcon Inc, Forth Worth, TX), hatása oxidációs mechanizmuson alapul. Elsősorban a citokróm-oxidáz és kataláz hiányos struktúrákat károsítja, így - mivel minden emlős sejt tartalmaz citokróm-oxidázt és

katalázt - kíméletes a kötőhártya és a kornea epitélsejtjeihez. A szemfelszínre cseppentve az összetevők non-toxikus komponensekre bomlanak, minimalizálva ezzel a szemfelszín károsodás lehetőségét. Jelenleg elsősorban antiglaukómás szemcseppekben alkalmazzák (15,20). A „stabilizált oxikloro komplex” néven szabadalmaztatott tartósítószer rendszer (Purite®, Allergan Inc, Irvine, CA) szintén oxidatív hatású, a szemfelszínre cseppentve kloridra, nátrium ionra, oxigénre és vízre bomlik (21,22).

Az oxidatív típusú tartósítószer rendszerek tehát ugyan lényeges kíméletesebbek a szemfelszínnel, mint a BAK, enyhe szemfelszín károsító hatással potenciálisan ezek a készítmények is rendelkezhetnek.

Tartósítószer-mentes szemcsepp készítmények

A tartósítószeres potenciális szemfelszín károsító hatása non-prezervált szemcseppek használatával védhető ki maradéktalanul. Számos ún „switch” (azaz a terápia váltás hatásait tanulmányozó) klinikai vizsgálat támasztja alá azt a megfigyelést, hogy a BAK-okozta szubjektív tünetek (égő érzés, idegentest érzés) igen gyorsan megszűnnek vagy jelentősen csökkennek tartósítószer-mentes készítményre való váltás esetén, javítva a páciensek életminőségét, terápiás compliance-ét. A szemfelszín károsodás objektív jeleinek javulása több időt vehet igénybe, függően a már kialakult károsodás mértékétől, fennállásának idejétől (2-4,13). Összességében megállapítható, hogy BAK tartalmú antiglaukómás cseppet használók körében a tartósítószer-mentes készítményre történő váltás mind a szubjektív tüneteket, mint a szemfelszín érintettség objektív jeleit jelentős mértékben javítja.

A tartósítószeres eliminálásának egyre növekvő igénye megoldandó kérdéseket vetett fel az elmúlt években. A használni kívánt szemcsepp befertőződését mindenképpen meg kell akadályozni, ugyanakkor – a betegbiztonság maximális szem előtt tartásával – a szemfelszín tartósítószer okozta károsodását is meg kell előzni.

A tartósítószer-mentes készítmények esetén fennálló kontaminációs veszélyt az fejlesztők vagy egyadagos szemcsepp kiszérelés alkalmazásával, vagy – multidózis kiszérelés esetén – speciális, szelepes/filteres szemcsepp tartályok alkalmazásával próbálják elérni (7, 20,23). Az egyadagos szemcseppek általában magasabb ár kategóriát képviselnek, idős emberek esetén kinyitásuk is nehézségekbe ütközhet. Veszélyt hordozhat magában az a jelenség is, hogy a költség-hatékonyság növelése céljából a betegek az egyszeri használatra szánt ampullák tartalmát több alkalommal is szeretnék felhasználni (az egyadagos ampulla folyadék tartalma általában lényegesen több mint amennyit a betegek egy becseppentéssel felhasználnak). Az egyadagos ampullák következő cseppentésre történő „raktározása” a mikrobiális kontamináció jelentős veszélyt hordozhatja magában. A speciálisan kialakított, a levegő visszaáramlását gátolni és a mikropartikulumok palackba jutását megakadályozni képes szelepes multidózis-flakonok alkalmazása gazdaságosabb ugyan, de általában jellemző, hogy a belőlük történő cseppentés technikailag nehezebb lehet az idősebb korosztály számára.

Összefoglalás

A BAK jól ismert, és jelentős incidenciával kialakuló szemfelszín károsító hatása miatt krónikus szemcsepp használók esetében lehetőség szerint kerülni kell a BAK-kal tartósított készítmények

hosszú távú alkalmazását. Az új típusú tartósítószeres kéményesebbek a szemfelszín számára, de - egyéni érzékenységtől függően - nem teljesen védik ki a károsodás lehetőségét. Alapvető irányelvként fogalmazható meg a konzerválószer-mentes szemcseppek (műkönyvek, antiglaukómás készítmények) használatának priorizálása, különösen azoknál a betegeknél, akik krónikus szemészeti betegség miatt állandó szemcsepp használók (glaukóma, száraz szem betegség).

Irodalom

1. Ramli N, Supramaniam G, Samsudin A et al. Ocular surface disease in glaucoma. *Optom Vis Sci* 2015; 92(9): e222-6.
2. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17(3):341-349.
3. Lester M, Telani S, Frezzotti P et al. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; 30(6): 476-481.
4. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2010 88(3):329-336.
5. Clouzeau C, Goderfroy D, Riancho L et al. Hyperosmolarity potentiates toxic effects of benzalkonium chloride on conjunctival epithelial cells in vitro. *Mol Vis* 2012; 18: 851-863.
6. DeSaintJean M, Brignole F, Bringuier AF et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 619-630.
7. Freedman PD, Kahook MY. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol* 2009; 4(1): 59-64.
8. Seven DW, Alagband P, Lim KS. Preservatives in glaucoma medications. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(11): 1497-1503.
9. Kaur IP, Lal S, Rana C et al. Ocular preservatives: associated risks and newer options. *Cutan and Ocul Toxicol* 2009; 28(3): 93-103.
10. Gassett AR. Benzalkonium chloride toxicity to the human cornea. *Am J Ophthalmol* 1977; 84(2): 169-171.
11. Zhang R, Park M, Richardson A et al. Dose-dependent benzalkonium chloride toxicity imparts ocular surface epithelial changes with features of dry eye. *Ocul Surf* 2020; 18: 158-169.
12. Zhang X, Vadoothker S, Munir WM et al. Ocular surface disease and glaucoma medications: a clinical approach. *Eye Contact Lens* 2019; 45(1): 11-18.
13. Pisella PJ, Pouliquen P, Baucouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserves and preservative free glaucoma medications. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(4): 418-423.
14. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008; 17(5): 350-355.
15. Actis AG, Rolle T. Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: a review. *Open Ophthalmol J* 2014; 8: 67-72.
16. Colding CE, Maillard JY, Russell AD. Aspects of the antimicrobial mechanisms of action of a polyquaternium and an amidoamine. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(5): 1153-1158.

17. Labbe A, Pauly A, Liang H et al. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006; 22: 267-278.
18. Grant R, Ajello M, Vlass E. Salt water or high tech? A look at two new rinsing solutions for contact lenses. *Optician* 1996; 212(5567): 38-41.
19. Cristaldi M, Olivieri M, Lupo G et al. N-hydroxymethylglycinate with EDTA is an efficient eye drop preservative with very low toxicity: an in vitro comparative study. *Cuan Ocul Toxicol* 2018; 37(1): 71-76.
20. Baudouin C, Labbe A, Liang H et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(4): 312-334.
21. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001; 18(5): 205-215.
22. Oyejide A, Matsumoto S, Chang J et al. Comparative ocular histopathological effects of eye drops containing Purite® (Oxychloro Complex) or benzalkonium chloride preservatives in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(13): 1365
23. Asbell PA. Increasing importance of dry eye syndrome and the ideal artificial tear: consensus views from a roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11): 2149-2157.

Dr. Tóth-Molnár Edit, *Szegedi Tudományegyetem, Szemészeti Klinika*