

## ВПЛИВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У ПРОТИГЛАУКОМНИХ ОЧНИХ КРАПЛЯХ НА ПОКАЗНИК ЯКОСТІ ЖИТТЯ ЗА КРИТЕРІЄМ ЧАСТОТИ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ

**Ключові слова:** протиглаукомні засоби, очні краплі, допоміжні речовини, якість життя, побічні ефекти

З урахуванням соціально-економічних втрат первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ) є однією з найбільш актуальних проблем офтальмології, яка широко розповсюджена серед населення більшості країн світу. Основною причиною погіршення та втрати зору в Україні є глаукома. Протягом останнього десятиріччя рівень первинної інвалідності від глаукоми та кількість осіб, що перебувають на диспансерному обліку, зросла майже вдвічі [1].

Повне відновлення функції зорового аналізатора при ПВКГ неможливе. Проте, фармакотерапія із застосуванням очних крапель групи S01E – «Протиглаукомні засоби та міотики» дає змогу призупинити прогресування та розвиток ускладнень патологічного процесу.

В умовах зростання загального рівня захворюваності, погіршення умов навколишнього середовища, соціальної та економічної незахищеності населення підвищується попит на ефективні ліки невисокої вартості, здатні забезпечити індивідуальний підхід до хворого. Цього можна досягти у разі врахування не лише особливостей фармакологічної дії лікарських речовин, але й номенклатури допоміжних речовин. Адже згідно з даними біофармацевтичних досліджень встановлено вплив допоміжних речовин на фармакотерапевтичні властивості лікарського препарату за рахунок взаємодії з діючими або іншими допоміжними речовинами, що спричинює зміну властивостей як окремих інгредієнтів, так і лікарської форми в цілому [2].

Проте лікувально-профілактичні засоби для цієї мети часто застосовують нерационально, в результаті чого терапевтичний ефект незначний і виникають побічні ефекти. Тому, метою роботи було вивчення номенклатури, технологічних властивостей, побічних ефектів та впливу допоміжних речовин на якість життя пацієнтів, що впливає на обґрунтування вибору складу лікарського препарату для лікування ПВКГ.

### Матеріали та методи дослідження

Було проаналізовано 247 анкет оцінки якості життя пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою для встановлення частоти виявів побічних ефектів призначеної фармакотерапії [4]. Анкетування здійснювали для жителів Вінницької області, які знаходяться на диспансерному обліку з підтвердженим діагнозом первинної відкритокутової глаукоми, що застосовують протиглаукомні очні краплі понад 6 місяців. Розроблені анкети містили характеристику як зороспецифічних показників, аспектів фізичної та соціальної активності хворого, так і питання, що відображають комплаєнтність лікування. З метою визначення асортименту та призначення допоміжних речовин було виконано маркетинговий та товарознавчий аналіз очних крапель групи S01E – «Протиглаукомні засоби та міотики», наявних на вітчизняному фармацевтичному ринку. Оцінку одержаних результатів здійснювали за допомогою кореляційного аналізу в пакеті програм STATISTIKA 6.0.

## Результати дослідження та обговорення

У технології офтальмологічних лікарських препаратів у формі крапель використовують матеріали та методи, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарського препарату мікроорганізмами та продуктами їхньої життєдіяльності.

Рідкі лікарські форми, призначені для застосування в офтальмології, як і майже всі відомі на сьогодні фармацевтичні препарати, є дисперсною системою, що містить активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини [2].

Особливості будови та функцій органу зору (специфічні механізми всмоктування, розподілення, взаємодія лікарських речовин з тканинами і рідинами ока та ін.) зумовлюють специфіку складу, технології та застосування очних лікарських форм.

Для лікування ПВКГ застосовують очні краплі, до складу яких входять такі групи лікарських засобів: симпатоміметики, парасимпатоміметики, інгібітори карбоангідрази, блокатори бета-адренорецепторів, аналоги простагландинів (табл. 1) [3].

Т а б л и ц я 1

### Протиглаукомні лікарські засоби у формі очних крапель

Група згідно з АТС-класифікацією		МНН
S01E A	Симпатоміметики для лікування глаукоми	Бримонідин
S01E B	Парасимпатоміметики	Пілокарпін
S01E C	Інгібітори карбоангідрази	Дорзоламід
		Бринзоламід
S01E D	Блокатори бета-адренорецепторів	Тимолол
		Бетаксол
S01E E	Аналоги простагландинів	Травопрост
		Тафлупрост
		Латанопрост

Для виконання аналізу складу з метою визначення асортименту допоміжних речовин було відібрано тільки ті протиглаукомні очні краплі, інструкції до яких містять повну інформацію про повний перелік інгредієнтів. Таким чином, було вивчено та проаналізовано склад 48 протиглаукомних лікарських препаратів (ЛП) у формі очних крапель.

Серед допоміжних речовин, що використовують у технології очних крапель, у тому числі протиглаукомних, відрізняють розчинники, стабілізатори, ізотонуючі речовини, пролонгатори, консерванти, речовини, що регулюють рН середовища та ін. [2]. Деякі допоміжні речовини можуть виконувати різні функції, тобто бути віднесеними одночасно до декількох класифікаційних груп (табл. 2).

Таблиця 2

### Допоміжні речовини у складі протиглаукомних очних крапель

Група	Найменування	Частота застосування	
		абс., шт.	відн., %
Розчинники	Вода для ін'єкцій, вода очищена	48	100
Консерванти	Бензалконію хлорид, кислота борна, ніпагін, поліквад	48	100
Стабілізатори	Динатрію едетат, натрію хлорат, хлору діоксид	11	22,92
Буферні розчини	Тартратний, фосфатний, боратний, цитратний	35	72,92
Регулятори рН	Натрію гідроксид, кислота хлористоводнева	19	39,58
Пролонгатори	Гіпромелоза, натрію кармелоза, спирт полівініловий, метилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, карбомер 974Р, повідон, маніт, бетациклодекстрин, кислота альгінова	25	52,08
Речовини-регулятори осмотичного тиску	Натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид дигідрат, магнію хлорид гексагідрат	19	39,58
Солюбілізатори	Олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована 40, поліетиленгліколь	2	4,17

Як розчинник досліджені препарати містили воду очищену або воду для ін'єкцій (54,17% та 45,83% відповідно).

Зважаючи на те, що упаковкою всіх досліджених проглаукомних очних крапель були багатодозові контейнери, для забезпечення стерильності ЛП після розкриття первинної упаковки до їх складу входили консерванти: бензалконію хлорид, кислота борна, ніпагін та поліквад (рис. 1).

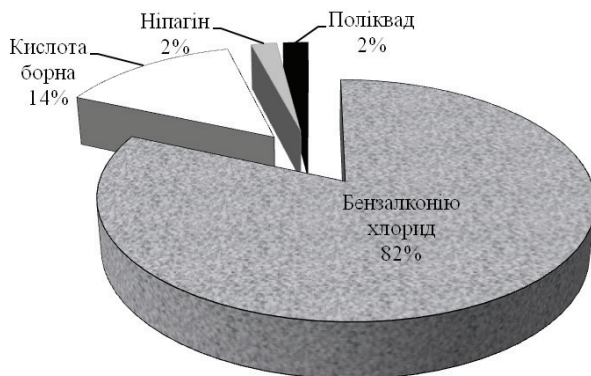


Рис. 1. Консерванти у складі протиглаукомних очних крапель

Будучи найбільш розповсюдженим консервантом у протиглаукомних очних краплях, бензалконію хлорид є водночас одним з найтоксичніших за рахунок впливу на тканини кон'юнктиви та рогівки. Механізм негативного впливу полягає в індукції апоптозу клітин трабекулярного епітелію, що сприяє прискоренню прогресування ПВКГ [5–7].

Стабілізатори в очних краплях виконують функцію підвищення хімічної стійкості, а також забезпечують зменшення подразнювальної дії розчину на слизову оболонку ока. Хімічна стабільність діючих речовин забезпечується переважно додаванням динатрію едетату.

Для створення необхідного рівня рН в розчинах використовують в більшості випадків буферні розчини (рис. 2), а також кислоту хлористоводневу чи натрію гідроксид. Речовини цієї групи забезпечують реалізацію такої вимоги до очних крапель, як комфортність, а також впливають на процеси активації та інгібування дії лікарських речовин.

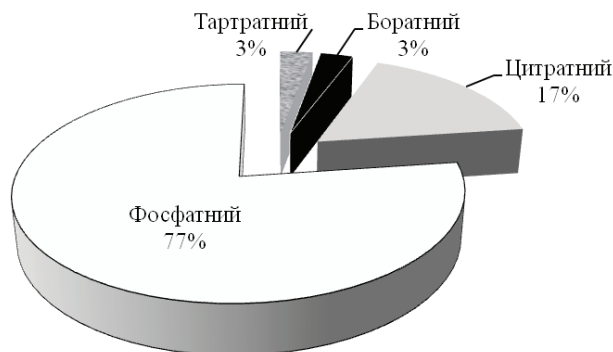


Рис. 2. Буферні розчини у складі протиглаукомних очних крапель

Часті інстиляції очних крапель змивають слізну рідину, яка містить лізоцим, що спричинює розвиток інфекційних процесів. Окрім того, застосування ЛП більше 1 разу на добу значно зменшує рівень комплаєнтності хворих з діагнозом ПВКГ, що в свою чергу може призводити до зниження ефективності призначеного лікування. Для запобігання цьому до складу очних крапель вводять пролонгатори, механізм дії яких полягає у підвищенні в'язкості розчину.

Важливою характеристикою очних крапель є величина осмотичного тиску. Для регуляції його у протиглаукомних очних краплях використовують натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид дигідрат, магнію хлорид гексагідрат (з урахуванням сумісності з діючими речовинами ЛП).

Введення солюбілізаторів (табл. 2) до складу очних крапель дає змогу використовувати важкорозчинні діючі речовини та знижувати концентрацію деяких розчинних речовин за рахунок підсилення їхньої фармакологічної активності.

Наступним етапом було оброблено анкети «Оцінка якості життя пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою» та інтерпретовано частоту виявів побічних ефектів за шкалою від 1 балу – «завжди» до 5 балів – «ніколи». Анкети було розділено на 9 груп залежно від діючої речовини лікарських препаратів, призначених пацієнтам для фармакотерапії глаукоми. У межах кожної групи було встановлено кількість допоміжних речовин у складі кожного лікарського препарату. За даними всіх досліджуваних груп анкет було розраховано коефіцієнти кореляції між кількістю допоміжних речовин, що входять до складу препаратів з однією МНН, та показником частоти виникнення побічних ефектів призначеного лікування за розробленою схемою (рис. 3).

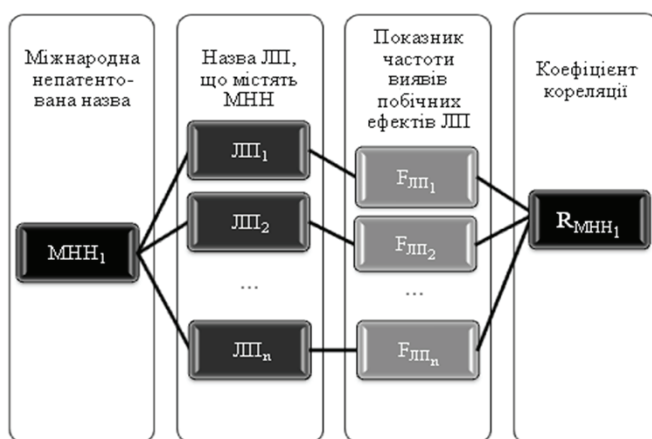


Рис. 3. Блок-схема аналізу кореляцій між кількістю допоміжних речовин у складі протиглаукомних очних крапель та показником частоти виникнення побічних ефектів лікування

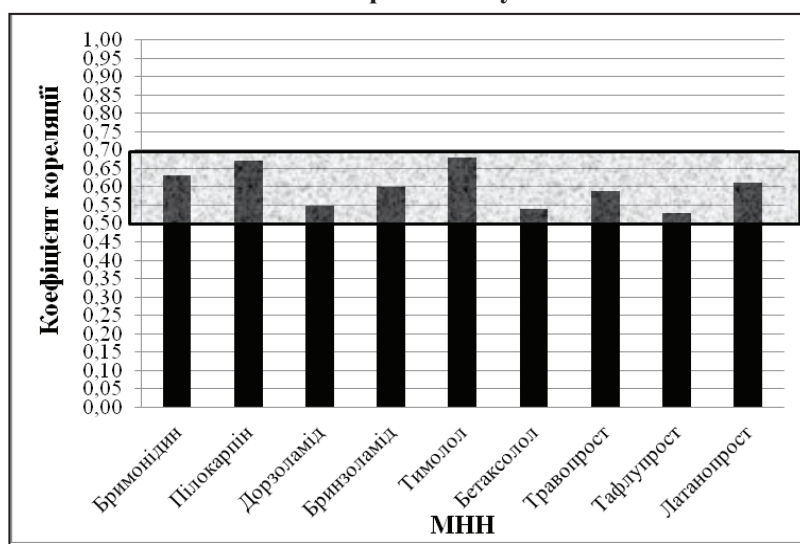


Рис. 4. Кореляція між вмістом допоміжних речовин та частотою виявів побічних ефектів протиглаукомних очних крапель

У результаті аналізу було встановлено прями середньої сили зв'язки (коефіцієнт кореляції від +0,5 до +0,7) між досліджуваними показниками (рис. 4), що свідчить про значний вплив допоміжних речовин на якість життя пацієнтів.

### **Висновки**

1. Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України виявив наявність 48 протиглаукомних ЛПІ у формі очних крапель, до складу яких входять симпатоміметики, парасимпатоміметики, інгібітори карбоангідрази, блокатори бета-адренорецепторів, аналоги простагландинів.

2. У складі препаратів групи S01E – «Протиглаукомні засоби та міотики» як допоміжні речовини використовують розчинники (100%), стабілізатори (22,92%), ізотонуючі речовини (39,58%), пролонгатори (52,08%), консерванти (100%), буферні розчини (72,92%), речовини, що регулюють рН середовища (39,58%), солюбілізатори (44,17%).

3. Найрозповсюдженішим консервантом у протиглаукомних очних краплях є бензалконію хлорид.

4. Хімічну стабільність діючих речовин забезпечують, переважно, додаванням динатрію едату.

5. У результаті аналізу анкет «Оцінка якості життя пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою» було встановлено коефіцієнт кореляції між вмістом допоміжних речовин та частотою виявів побічних ефектів протиглаукомних очних крапель в межах від +0,5 до +0,7, що є свідченням значного впливу допоміжних речовин на якість життя пацієнтів.

Рациональний підхід до фармацевтичної розробки та застосування протиглаукомних препаратів може забезпечити відповідну фармакотерапію та підвищення якості життя хворих.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Глаукома первинна відкритокутова. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/816/816dod4\\_2.doc](http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/816/816dod4_2.doc)
2. Перцев І. М. та ін. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За ред. І. М. Перцева. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Компендиум on-line [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>
4. Кривов'яз О. В. Оцінка якості життя пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою // Мат. VII наук.-практ. інтернет-конференції «Фармакоэкономика в Україні: стан та перспективи розвитку». – Харків: Вид-во НФаУ, 2014. – С. 42–44.
5. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma // Acta Ophthalmol. – 2008. – V. 86, N 7. – P. 716–726.
6. Epstein S. P. et al. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2009. – V. 25, N 2. – P. 113–119.
7. Asada H. et al. Optimization of benzalkonium chloride concentration in 0.0015% tafluprost ophthalmic solution from the points of ocular surface safety and preservative efficacy // Yakugaku. Zasshi. – 2010. – V. 130, N 6. – P. 867–871.

Надійшла до редакції 26. 03. 2015.

О. В. Макаренко<sup>1</sup>, Е. В. Кривовяз<sup>2</sup>, Ю. А. Томашевская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

<sup>2</sup> Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

**ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПРОТИВОГЛАУКОМНЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЛЯХ НА ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПО КРИТЕРИЮ ЧАСТОТЫ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ**

**Ключевые слова:** протиглаукомные средства, глазные капли, вспомогательные вещества, качество жизни, побочные эффекты

### **АННОТАЦИЯ**

В условиях роста общего уровня заболеваемости, ухудшения условий окружающей среды, социальной и экономической незащищенности населения возрастает спрос на эффективные лекарства невысокой стоимости, способные обеспечить индивидуальный подход к больному. Этого можно достичь



при учете не только особенностей фармакологического действия лекарственных веществ, но и номенклатуры вспомогательных веществ.

Целью работы было изучение номенклатуры, технологических свойств, побочных эффектов и влияния вспомогательных веществ на качество жизни пациентов.

Проанализировали 247 анкет оценки качества жизни пациентов с первичной открытоугольной глаукомой для установления частоты проявления побочных эффектов назначенной фармакотерапии. С целью определения ассортимента и назначения вспомогательных веществ провели маркетинговый и товароведческий анализ глазных капель группы S01E – «Противоглаукомные средства и миотики», которые представлены на отечественном фармацевтическом рынке.

Маркетинговый анализ фармацевтического рынка Украины выявил наличие 48 противоглаукомных лекарственных препаратов в форме глазных капель, в состав которых входят симпатомиметики, парасимпатомиметики, ингибиторы карбоангидразы, блокаторы бета-адренорецепторов, аналоги простагландинов.

Вспомогательными веществами в препаратах группы S01E – «Противоглаукомные средства и миотики» являются растворители (100%), стабилизаторы (22,92%), изотонирующие вещества (39,58%), пролонгаторы (52,08%), консерванты (100%), буферные растворы (72,92%), вещества-регуляторы pH среды (39,58%), солюбилизаторы (44,17%).

Наиболее распространенным консервантом в противоглаукомных глазных каплях является бензалкония хлорид. Химическую стабильность действующих веществ обеспечивают, преимущественно, добавлением динатрия эдтата.

В результате анализа анкет «Оценка качества жизни пациентов с первичной открытоугольной глаукомой» был установлен коэффициент корреляции между содержанием вспомогательных веществ и частотой проявлений побочных эффектов противоглаукомных глазных капель в пределах от +0,5 до +0,7, что свидетельствует о значительном влиянии вспомогательных веществ на качество жизни пациентов.

*O. V. Makarenko<sup>1</sup>, O. V. Kryvoviaz<sup>2</sup>, Y. O. Tomashevsk<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»

<sup>2</sup> Pirogov Vinnytsya National Medical University

INFLUENCE OF EXCIPIENTS IN ANTIGLAUKOMA EYE DROPS ON QUALITY OF LIFE INDEX BASED ON CRITERIA OF SIDE EFFECTS FREQUENCY

**Key words:** antiglaucoma agents, eye drops, excipients, quality of life, side effects

#### ABSTRACT

Following the growth of overall morbidity, environmental degradation, social and economic vulnerability of the population, the demand for the effective and cheap medicines, which can provide an individual approach to the patient, is increasing. This can be achieved by taking into account not only peculiarities of the pharmacological action of medicines, but also the nomenclature of excipients.

The aim of this article was to study the nomenclature, technological properties, side effects and the influence of excipients on the quality of patients' life.

There were analyzed 247 questionnaires assessing the quality of patients' life with primary open-angle glaucoma to determine the frequency of side effects from the drug therapy. In order to determine the range and purpose of excipients, the marketing and merchandising analysis of eye drops S01E group – «Antiglaucoma agents and miotiks» available at the domestic pharmaceutical market were conducted.

Marketing analysis of the Ukrainian pharmaceutical market had shown the presence of 48 antiglaucoma medicines in the form of eye drops, which contain sympathomimetics, parasympathomimetics, carbonic anhydrase inhibitors, beta-adrenergic blockers, prostaglandin analogs.

The adjuvants for group S01E – «Antiglaucoma agents and miotiks» are solvents (100%), stabilizers (22.92%), isotonicizing agents (39.58%), prolongators (52.08%), preservatives (100%), buffers (72.92%), substances - pH regulators (39.58%), solubilizers (44.17%).

The most common preservative in antiglaucoma eyedrops is benzalkonium chloride. The chemical stability of the active ingredients is provided mainly by the addition of disodium edetate.

As a result of the analysis of forms «Quality of life in patients with primary open angle glaucoma» it has been set, that the correlation coefficient between the contents of auxiliary substances and frequency of side effects of antiglaucoma eyedrops ranges from 0.5 to 0.7, indicating a significant excipients impact on quality of patients' life.

*Електронна адреса для листування з авторами: SK16124@rambler.ru*