

Krople z latanoprostem bez dodatku detergentu w leczeniu jaskry

Latanoprost drops without added detergent in the treatment of glaucoma



**Marta Misiuk-Hojło, Małgorzata Mimier-Janczak,
Małgorzata Łątkowska**

Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

NAJWAŻNIEJSZE

W przyszłości należy poświęcić więcej uwagi substancjom pomocniczym zawartym w kroplach do oczu, ponieważ wydaje się, że wywołują one podobne szkodliwe skutki w komórkach rogówki jak środki konserwujące.

HIGHLIGHTS

In the future, more attention should be paid to excipients in eye drops because they appear to have similar deleterious effects on corneal cells as preservatives.

STRESZCZENIE

Przewlekły charakter zarówno jaskry, jak i jej terapii skłania okulistów do wyboru leczenia o najmniejszym ryzyku wywołania niepożądanych reakcji, których przyczynami mogą być substancja czynna lub pomocnicza albo środek konserwujący. Do stosowanych w kroplach okulistycznych detergentów zaliczamy pochodną hydroksystearynianu makrogoliglicerolu 40 (MGHS-40), który w badaniach *in vitro* miał właściwości prozapalne i cytotoksyczne względem komórek nabłonka rogówki, a efekt ten ulegał nasileniu wraz ze wzrostem stężenia i upływem czasu. Analizowane badanie obserwacyjne wykazało, że latanoprost bez dodatku MGHS-40 skutecznie obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe, a czynnikami skłaniającymi lekarzy do wyboru tego preparatu były dobra tolerancja miejscowa oraz prosty skład (bez detergentów, konserwantów i przeciwutleniaczy), co poprawiało *compliance*. W badaniu obserwacyjnym 82,3% pacjentów otrzymywało latanoprost bez MGHS-40, a prawie 60% rozpoczynało leczenie przeciwjaskrowe od tego preparatu.

Słowa kluczowe: leczenie przeciwjaskrowe, substancje pomocnicze, jaskra, cytotoksyczność

ABSTRACT

Chronic nature of both the disease and its therapy forces ophthalmologists to choose the treatment with the lowest potential for adverse reactions, which may be caused by the active substance, excipient or preservative. Detergents used in ophthalmic drops include a derivative of macrogolglycerol hydroxystearate-40 (MGHS-40), which in *in vitro* tests showed pro-inflammatory and cytotoxic

properties towards corneal epithelial cells, and this effect increased with increasing concentration and time. The analyzed observational study showed that latanoprost without MGHS-40 effectively reduces intraocular pressure, and the factors encouraging ophthalmologists to choose this preparation were good local tolerance and a simple composition (without detergents, preservatives and antioxidants), improving compliance. In the observational study, 82.3% received latanoprost without MGHS-40, and almost 60% started antiglaucoma treatment with this preparation.

Key words: glaucoma drugs, excipient, glaucoma, cytotoxicity

WSTĘP

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jaskra z otwartym kątem przesączania (JPOK) jest drugą najczęstszą przyczyną utraty wzroku w krajach wysoko rozwiniętych, a częstość jej występowania cały czas wzrasta. Choroba dotyka głównie pacjentów po 65. r.ż., w przypadku których przestrzeganie zaleceń lekarskich uzależnione jest w dużej mierze od prostej formuły preparatu.

Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, *intraocular pressure*) jest jedyną udokumentowaną metodą leczenia jaskry, a tym samym zapobieżenia nieodwracalnemu uszkodzeniu nerwu wzrokowego i komórek zwojowych siatkówki. Do leków pierwszego rzutu zaliczamy analogi prostaglandyn oraz prostamidy, które są najsilniejszymi miejscowymi lekami przeciwjaskrowymi – obniżają IOP o 25–35% [1]. Oprócz tego ich szerokie zastosowanie w praktyce okulistycznej zawdzięczają brakowi istotnych ogólnych działań niepożądanych oraz łatwemu dawkowaniu. Ich mechanizm działania polega na zwiększeniu odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową. Preparaty z grupy β -blokerów, które również uważane są za leki pierwszego rzutu, tylko nieznacznie słabiej obniżają IOP, lecz wywołują więcej ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Choroba powierzchni oka (OSD, *ocular surface disease*) u pacjentów z jaskrą występuje z dużą częstością, która jeszcze się zwiększa wraz z wiekiem pacjenta i ciężkością jaskry, a wraz ze wzrostem czasu trwania leczenia wydaje się, że OSD się nasila [2]. OSD u pacjentów z jaskrą może przybierać różne formy, w tym powierzchownego punktowego zapalenia rogówki, niestabilności filmu łzowego, alergii, pseudopemfigoidu i suchości oka. Badania wykazują, że u pacjentów z historią choroby powierzchni oka zaostrożenie OSD prowadzi do obniżenia nastroju, nasilenia depresji, a tym samym do niewłaściwego przestrzegania zaleceń i rozwoju jaskry [3]. Przewlekły charakter zarówno choroby, jak i jej terapii skłania okulistów do wyboru leczenia o najmniejszym ryzyku wywołania działań nie-

pożądanych, które mogą być wywołane przez substancję czynną lub pomocniczą albo środek konserwujący [3]. Podanie leku bezpośrednio do worka spojówkowego pozwala na osiągnięcie odpowiedniego stężenia terapeutycznego substancji leczniczych w miejscu docelowym, lecz aby to uzyskać, podane leki muszą mieć odpowiednie właściwości [4]. Najczęstszymi dodatkami w kroplach okulistycznych są zapewniające sterylność konserwanty, substancje nadające kroplom izotoniczność, związki zwiększające rozpuszczalność, buforujące (np. EDTA), stabilizatory i przeciwutleniające [4].

Dodanie konserwantów do kropli okulistycznych związane jest ze słabszym przestrzeganiem zaleceń lekarskich. Istotne jest także monitorowanie zawartości i tolerancji innych dodatków, nie tylko konserwantów. Do substancji pomocniczych używanych w kroplach okulistycznych zaliczamy także substancje zwiększające rozpuszczalność substancji czynnej, czyli detergenty oraz przeciwutleniające. Do stosowanych w kroplach okulistycznych detergentów zaliczamy pochodną hydroksystearynianu makrogollicerolu 40 (MGHS-40), który w badaniach *in vitro* miał właściwości prozapalne i cytotoksyczne względem komórek nabłonka rogówki, a efekt ten nasilał się wraz ze wzrostem stężenia i upływem czasu [5]. Zaobserwowano, że MGHS-40 odpowiada za toksyczny efekt latanoprostu, w którym nie zastosowano konserwantów. Według niektórych autorów makrogol nie powinien być stosowany w preparatach do oczu ze względu na wysoką higroskopijność i wywoływanie bólu w tkankach oka [6, 7]. Obecnie wzrasta świadomość lekarzy w zakresie tolerancji miejscowej i wyboru prostego składu, co potwierdzają badania [7–11].

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Okulistycznego dot. diagnostyki i terapii jaskry analogiczne przesłanki skłaniają do rekomendowania stosowania leków złożonych [1]. Związane jest to z mniejszym odsetkiem działań niepożądanych wynikających z uszkodzenia powierzchni oka, lepszą współpracą pacjenta, a także synergizmem działania substancji czynnych.

Omówienie badania „Kliniczny i terapeutyczny profil pacjentów z jaskrą leczonych latanoprostem bez hydroksysterarynianu makrogoliglicerolu 40 (MGHS-40) – badanie obserwacyjne” [7].

METODOLOGIA

Przedstawione badanie przeprowadzono na grupie 7171 pacjentów z JPOK i nadciśnieniem ocznym oraz 270 lekarzy z całego kraju. Było to wieloosrodkowe, obserwacyjne oraz nieinterwencyjne badanie, którego celem była ocena klinicznego i terapeutycznego profilu pacjentów, u których lekarz podjął niezależną decyzję o zmianie terapii lub włączeniu leku zawierającego latanoprost bez MGHS-40.

WYNIKI

W grupie 270 lekarzy, którzy brali udział w badaniu, głównymi czynnikami determinującymi wybór latanoprostu bez MGHS-40 były dobra tolerancja miejscowa oraz prosty skład. Odpowiednio prawie 30% oraz ponad 20% wybrało ten lek z powodu współistniejącej OSD u pacjenta z jaskrą oraz w związku z nietolerancją konserwantów w kroplach do oczu. Najczęściej lekarze przy wyborze latanoprostu bez MGHS-40 oczekiwali obniżenia IOP o 16–20%. Średnie IOP wynosiło 22,6 mmHg, a najczęstszym schorzeniem współistniejącym było wysokie ciśnienie tętnicze. Ponad 70% pacjentów miało czynniki ryzyka JPOK – dodatni wywiad rodzinny i palenie tytoniu. U prawie ⅔ pacjentów latanoprost bez MGHS-40 był pierwszym przepisany przez lekarza lekiem przeciwjaskrowym.

WNIOSKI

Omówione badanie wykazało, że latanoprost bez MGHS-40 skutecznie obniża IOP, co jest nadrzędnym celem leczenia przeciwjaskrowego. Czynnikiem skłaniającym lekarzy do wyboru tego preparatu były dobra tolerancja miejscowa oraz prosty skład (bez detergentów, konserwantów i przeciwutleniaczy), co poprawiało *compliance*. Lekarze objęci badaniem chętnie, bo aż u 60% pacjentów, rozpoczęli leczenie przeciwjaskrowe od latanoprostu bez MGHS-40 w monoterapii. Badania wykazują, że półroczne leczenie

latanoprostem obniżyło IOP o 35%, gdy lek podawano wieczorem, oraz o 31%, gdy lek podawano rano, co przewyższało oczekiwania lekarzy biorących udział w badaniu [12].

PODSUMOWANIE

Dodany środek konserwujący, pomocniczy lub substancja czynna samego leku przeciwjaskrowego mogą powodować lub nasilać OSD. Do postępowania w przypadku współistniejących chorób powierzchni oka zaliczamy unikanie środków konserwujących w lekach przeciwjaskrowych, krople nawilżające bez konserwantów, cyklosporynę stosowaną miejscowo lub całkowite zaniechanie leków miejscowych poprzez wczesną trabekuloplastykę laserową albo małoinwazyjną chirurgię jaskry. Badania wykazują, że dobra tolerancja miejscowa i prosty skład kropli okulistycznych wpływają na lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów i w ten sposób zwiększają skuteczność leczenia.

Latanoprost został wprowadzony na rynek w 1996 r., jest on dobrze przebadany, bezpieczny i przede wszystkim skutecznym lekiem przeciwjaskrowym. Wraz z rozwojem technologii forma dostarczania tej substancji czynnej do worka spojówkowego powinna być udoskonalana i obciążona mniejszą liczbą miejscowych działań niepożądanych, a stosowanie substancji pomocniczych musi być racjonalne i uzasadnione. Rozwój biotechnologii obecnie umożliwia zastosowanie nowoczesnych form dostarczania leku pozbawionego zbędnych substancji dodatkowych. Należy podkreślić, że na tolerancję podawanej substancji czynnej mają wpływ nie tylko choroby współistniejące gałki ocznej, lecz także dodane substancje pomocnicze.

W przedstawionym badaniu głównymi czynnikami determinującymi decyzję lekarza o zastosowaniu latanoprostu bez MGHS-40 były dobra tolerancja miejscowa i prosty skład, a także wystarczające działanie obniżające IOP. W przyszłości należy poświęcić więcej uwagi substancjom pomocniczym zawartym w kroplach do oczu, ponieważ wydaje się, że wywołują one podobne szkodliwe skutki w komórkach rogówki jak środki konserwujące. Obecnie na rynku dostępne są już preparaty z latanoprostem nie zawierające MGHS-40, w formie opakowań jednodawkowych, pozbawione również konserwantów oraz EDTA.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

Katedra i Klinika Okulistyki,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213
e-mail: klo@usk.wroc.pl

ORCID

Marta Misiuk-Hojło – ID – <http://orcid.org/0000-0002-4020-3203>

Małgorzata Mimier-Janczak – ID – <http://orcid.org/0000-0002-7740-2951>

Piśmiennictwo

1. Wytyczne diagnostyki i leczenia jaskry PTO (aktualizacja 2022).
2. Hollo G, Katsanos A, Boboridis KG et al. Preservative-free prostaglandin analogs and prostaglandin/timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: efficacy, safety and potential advantages. *Drugs*. 2018; 78: 39-64.
3. Zhang X, Vadoothker S, Munir WM et al. Ocular surface disease and glaucoma medications: a clinical approach. *Eye Contact Lens*. 2019; 45(1): 11-8.
4. Kluk A, Sznitowska M. Substancje pomocnicze w lekach do oczu. *Technologia postaci leku*. 2010; 66(8): 567-72.
5. Smedowski A, Paterno JJ, Toropainen E. Excipients of preservative-free latanoprost induced inflammatory response and cytotoxicity in immortalized human HCE-2 corneal epithelial cells. *J Biochem Pharmacol Res*. 2014; 2(4): 175-84.
6. Janicki S, Fiebig A, Sznitowska M. *Farmacja Stosowana. Podręcznik dla studentów farmacji. Wydanie IV uzupełnione*. Warszawa 2013.
7. Zdzieszńska M. Clinical and therapeutic profile of patients with glaucoma treated with latanoprost without macroglycerol-40 hydroxystearate (MGHS-40) – observational study. *Ophthatherapy*. 2024; 11(2).
8. Bacharach J, Ahmed IIK, Sharpe ED et al. Preservative-Free versus Benzalkonium Chloride-Preserved Latanoprost Ophthalmic Solution in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: A Phase 3 US Clinical Trial. *Clin Ophthalmol*. 2023; 17: 2575-88. <http://doi.org/10.2147/OPTH.S414015>.
9. Davuluru SS, Jess AT, Kim JSB et al. Identifying, understanding, and addressing disparities in glaucoma care in the United States. *Transl Vis Sci Technol*. 2023; 12(10): 18. <http://doi.org/10.1167/tvst.12.10.18>.
10. Harasymowycz P, Hutnik C, Rouland JF et al. Preserved Versus Preservative-Free Latanoprost for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension: A Post Hoc Pooled Analysis. *Adv Ther*. 2021; 38(6): 3019-31. <http://doi.org/10.1007/s12325-021-01731-9>.
11. Lee JW, Ahn HS, Chang J et al. Comparison of Netarsudil/Latanoprost Therapy with Latanoprost Monotherapy for Lowering Intraocular Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Korean J Ophthalmol*. 2022; 36(5): 423-34. <http://doi.org/10.3341/kjo.2022.0061>.
12. Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8: 1967-85. <http://doi.org/10.2147/OPTH.S59162>.

Wkład autorów:

Marta Misiuk-Hojło –75%; Małgorzata Mimier-Janczak – 20%; Małgorzata Łątkowska – 5%.

Konflikt interesów:

Nie występuje.

Finansowanie:

Brak

Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:

Marta Misiuk-Hojło –75%; Małgorzata Mimier-Janczak – 20%; Małgorzata Łątkowska – 5%.

Conflict of interest:

None.

Financial support:

None.

Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.