ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY REVIEW ARTICLE
DOI: 10.24292/01.OT.311222.1

Czy konserwanty poprawiają przepuszczalność powierzchni oka, a tym samym skuteczność terapii?

Do preservatives enhance corneal permeability and thus the effectiveness of ophthalmic drugs?

Marta Misiuk-Hojło, Martyna Tomczyk-Socha

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

NAJWAŻNIEJSZE
Konserwanty zawarte w lekach okulistycznych zwiększają przepuszczalność rogówkową, dzięki czemu mogą wpływać na skuteczność terapii.

HIGHLIGHTS
The preservatives contained in ophthalmological drugs increase the corneal permeability and can affect the effectiveness of therapy.

STRESZCZENIE

Środki konserwujące używane w preparatach okulistycznych to związki chemiczne o działaniu bakteriobójczym. Zapewniają jałowość leku, zapobiegając przypadkowej kontaminacji mikroorganizmami i rozwojowi w opakowaniu drobnoustrojów, które mogą spowodować infekcję tkanek oka, a dodatkowo zmienić właściwości fizykochemiczne substancji czynnej. W okulistyce najczęściej wykorzystywanym konserwantem jest chlorek benzalkonium, który w efekcie działania powierzchniowo czynnego rozszczelnia połączenia między komórkami nabłonka rogówki, ułatwiając penetrację leku. Na znaczące zwiększenie penetracji rogówkowej wskazują wyniki badań z użyciem chlorku benzalkonium na królikach. Badania porównujące tożsamą skuteczność leków bez konserwantów względem leków z konserwantami były już wielokrotnie przeprowadzane i wykazywały w większości przypadków podobne działanie preparatów. Jednak niektóre badania opisują lepsze działanie leków z konserwantami, co zostanie przedstawione w artykule.

Słowa kluczowe: przepuszczalność rogówkowa, konserwanty, penetracja leku, skuteczność terapii

ABSTRACT

Preservatives used in ophthalmic preparations are chemical compounds with an antibactericidal effect. They ensure the sterility of the drug, preventing accidental contamination with microorganisms and the development of microorganisms in the bottle, which may cause infection of the eye tissues, and additionally change the physicochemical properties of the active substance. The most commonly used preservative in ophthalmology is benzalkonium chloride

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 01:12,32

which, by acting as a surfactant, unseals the connections between corneal epithelial cells, facilitating the penetration of the drug. Studies in rabbits using benzalkonium chloride have shown a significant increase in corneal penetration. Studies comparing the same effectiveness of drugs without preservatives in relation to drugs with preservatives have been carried out many times, showing similar effects of preparations in most studies. Some studies, however, describe a better effect of preserved drugs, which will be presented in the article.

Key words: corneal permeability, preservatives, drug penetration, therapeutical efficacy

WSTĘP

Środki konserwujące zawarte w preparatach okulistycznych mają za zadanie utrzymanie jałowości leku i zapobieżenie zanieczyszczeniu oka przez drobnoustroje. Są one niezbędne w opakowaniach wielodawkowych bez sterylnego sposobu dozowania, ponieważ przy wielokrotnym użyciu tego samego leku może dojść do kontaminacji buteleczki przez bakterie, grzyby lub inne mikroorganizmy [1]. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa konserwantów znacząco zwiększa bezpieczeństwo stosowania preparatów do oczu w wielodawkowych opakowaniach i dzięki temu możliwe jest wydłużenie okresu przydatności do użycia preparatu po pierwszym otwarciu [1].

Konserwanty stosowane w okulistyce należą do kilku grup chemicznych, dlatego ich oddziaływania na tkanki i komórki są różne. Cztery główne grupy konserwantów to [2]:

- środki o działaniu powierzchniowo czynnym
- środki zawierające rtęć i alkohole
- środki o działaniu utleniającym
- systemy buforów jonowych.

CHLOREK BENZALKONIUM I ZWIĘKSZANIE PENETRACJI ROGÓWKOWEJ

Najczęściej stosowaną grupą konserwantów są środki powierzchniowo czynne, których głównym przedstawicielem jest chlorek benzalkonium (BAK, *benzalkonium chloride*). Substancje zmniejszające napięcie powierzchniowe wpływają na właściwości fizykochemiczne rogówki i innych tkanek. Przez zrywanie trwałych połączeń międzykomórkowych i zmniejszanie integralności warstw nabłonka rogówki doprowadzają do zwiększenia przepuszczalności nabłonka rogówki. Dzięki temu poprawiają penetrację leku do wnętrza gałki ocznej [3].

BAK pod względem chemicznym jest kationową, czwartorzędową solą amoniową zawierającą zarówno elementy hydrofilowe, jak i hydrofobowe. Obecny jest w ponad 70% miejscowych leków okulistycznych [4]. Stężenie BAK w kroplach okulistycznych jest bardzo zróżnicowane i wynosi od 0,004% do 0,02%. Konserwant wykazuje wysoką efektywność mikrobiologiczną, zapewniając stabilność kropli, a jednocześnie ma ograniczoną przenikalność przez powłoki oczne. Jest skuteczny zarówno przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, jak i Gram-ujemnym, a także przeciwko grzybom i wirusom [5]. Działanie bakteriobójcze zachodzi w efekcie interakcji BAK z błonami komórkowymi bakterii; powoduje on depolaryzację błon cytoplazmatycznych i wywołuje ich niestabilność, co ostatecznie prowadzi do lizy komórek [4, 5].

W badaniu opublikowanym w 2008 r. przez Majumdar i wsp. dowiedziono, że zastosowanie BAK w preparacie acyklowiru znacząco zwiększyło przepuszczalność rogówkową. Po zastosowaniu BAK o stężeniu 0,01% penetracja rogówkowa zwiększała się ponaddziesięciokrotnie, a przy o połowę mniejszym stężeniu – ponadtrzykrotnie. Badania wykonywano na modelu króliczym rasy nowozelandzkiej. Zastosowanie innych substancji (chitozanu, EDTA) nie zwiększało przepuszczalności rogówkowej [6].

Po opublikowaniu tych wyników fakt zwiększania penetracji rogówkowej przez BAK zaczął być powszechnie opisywany w podręcznikach okulistycznych oraz w wytycznych i oświadczeniach, na przykład Europejskiej Agencji Leków [2, 5]. Również w wielu artykułach poglądowych jest to jedna z podstawowych informacji wstępnych o tym konserwancie [7].

BAK jest często wykorzystywaną substancją nie tylko w preparatach okulistycznych. Używany jest w leczeniu zakażeń gardła i jamy ustnej z towarzyszącym bólem gardła oraz przy nieświeżym oddechu, a miejscowo także w chorobach wypryskowych skóry. W wyższych stężeniach wykorzystuje się go w preparatach dezynfekcyjnych, do odkażania ran, przemywania otarć i drobnych skaleczeń.

SKUTECZNOŚĆ LEKÓW Z KONSERWANTAMI

Przeprowadzono wiele badań klinicznych, w których porównywano pod względem skuteczności leki bez konserwantów z zawierającymi konserwanty. Niektóre z tych badań charakteryzowały się wysokim błędem systematycznym z uwagi np. na brak randomizcji czy zaślepienia. W ciągu ostatnich 20 lat wprowadzono na rynek wiele preparatów niezawierających konserwantów, dzięki zastosowaniu po-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 01:12,32

jemników jednodawkowych lub specjalnych systemów zapobiegających cofaniu się leku do opakowania. Rejestracja tych preparatów była poprzedzona wieloma badaniami klinicznymi. Znacząca większość badań dotyczyła leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe stosowanych w terapii jaskry. Substancjami czynnymi były leki z różnych grup, najczęściej latanoprost – analog prostaglandyn, i/lub tymolol – β-bloker. Latanoprost jest nieaktywnym estrem izopropylowym kwasu latanoprostowego, który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego podczas przechodzenia przez rogówkę uzyskuje aktywność biologiczną.

Hipoteza badawcza była formułowana najczęściej w następujący sposób: leki bez konserwantów są tak samo skuteczne jak leki zawierające środki konserwujące w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Oznacza to, że grupą badaną były osoby stosujące leki bez konserwantów, a grupą kontrolną pacjenci stosujący leki z konserwantami.

Aby udowodnić wyższą skuteczność preparatów, które zawierają konserwanty, należy zatem wnioskować z powyższych badań odwrotnie niż hipoteza badawcza. Jeśli preparaty bez konserwantów (grupa badana) nie działają tak samo dobrze jak te z konserwantami, to wpływa na to właśnie konserwant, gdyż substancja czynna jest ta sama.

W badaniu opublikowanym w tym roku (2022) przez Wirtę i wsp. nie potwierdzono biorównoważności preparatu latanoprostu bez konserwantów i leku zawierającego BAK w stężeniu 0,05% [8]. W tym randomizowanym badaniu pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1 : 1 do grupy bez BAK lub do grupy referencyjnej z BAK. Pacjenci stosowali 1 kroplę leku na noc przez 12 tygodni do chorego oka (oczu). Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było ciśnienie wewnątrzgałkowe mierzone o godzinach 8:00, 10:00 i 16:00, na początku badania oraz w dniach 7., 28., 56. i 84.

Aby potwierdzić biorównoważność, musiały być spełnione następujące trzy kryteria dla różnic w wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego (CWG) pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną:

1. 95-procentowy przedział ufności średniej różnicy CWG między dwiema grupami obejmuje 0 mmHg dla wszystkich punktów czasowych (czyli parafrazując, różnica w CWG powinna wynosić ok. zera, przedział nie może być przesunięty ani w jedną, ani w drugą stronę).
2. Górna granica 95-procentowego przedziału ufności jest mniejsza niż 1,5 mmHg we wszystkich punktach czasowych.
3. Górna granica 95-procentowego przedziału ufności jest mniejsza niż 1 mmHg w przynajmniej 7 z 12 punktów czasowych.

Kryterium pierwsze zostało spełnione w 7 z 12 pomiarów, warunek drugi był spełniony we wszystkich pomiarach, a trzeci tylko w 4 z 12. Autorzy we wnioskach napisali, że biorównoważność preparatów nie została osiągnięta. Większe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego nastąpiło po zastosowaniu preparatów zawierających BAK, co dowodzi wpływu konserwantu na skuteczność leku [8].

W innym badaniu, które zostało opublikowane w lipcu 2022 r. przez Lee i wsp., ponownie przebadano te same substancje. Autorzy odnotowali podobny efekt hipotensyjny obu preparatów, jednakże latanoprost z BAK był nieco skuteczniejszy w obniżaniu CWG. Różnica nie była istotna statystycznie, ale na przedstawionym przez autorów wykresie widać silniejszy efekt obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego po użyciu preparatów zawierających BAK [9].

W 2021 r. Skov i wsp. opublikowali metaanalizę, w której przeanalizowali badania nad właściwościami hipotensyjnymi β-blokera – tymololu – bez konserwantu względem leku z konserwantem. Beta-bloker był stosowany jako osobny preparat lub w połączeniu z innymi lekami (preparat skojarzony z analogiem prostaglandyny lub inhibitorem anhydrazy węglanowej). Autorzy do metaanalizy włączyli 7 badań klinicznych. Różnica w średniej zmianie CWG między lekami niezawierającymi konserwantów a lekami z konserwantem była statystycznie istotna, ale nieistotna klinicznie (MD [*mean difference*] 0,29 mmHg; 95-procentowy przedział ufności wynosił 0,07–0,51 mmHg; p = 0,010). Nieco niższe CWG występowało w grupach z konserwantem w 6 badaniach na 7 [10].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W opisywanych wyżej badaniach [8, 9], które oceniały skuteczność leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, sprawdzano również bezpieczeństwo preparatu na podstawie oceny liczby działań niepożądanych podczas stosowania preparatów.

W badaniu Wirty i wsp. pacjenci zgłosili ilościowo więcej działań niepożądanych podczas stosowania preparatów bez konserwantów, w tym było znacząco więcej poważnych działań niepożądanych (18 vs 8) [8]. Podobnie w drugim badaniu – więcej działań niepożądanych wystąpiło podczas stosowania preparatów bez BAK (893 vs 827). Z tych informacji można wywnioskować, że konserwanty zawarte w kroplach okulistycznych nie wpływają na bezpieczeństwo i liczbę działań niepożądanych podczas stosowania leku [9].

W metaanalizie poziom dowodów dla wszystkich wyników dotyczących powierzchni oka był niski lub bardzo niski i zgłoszony tylko w kilku badaniach. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w objawach z powierzchni oka [10].

Warto również podkreślić, że zgodnie z obowiązującymi wytycznymi European Glaucoma Society [11] nie wszyscy pacjenci są wrażliwi na obecność środków konserwujących w kroplach do oczu i nie wszystkie działania niepożądane występujące w czasie stosowania kropli można przypisać obecności konserwantów w preparacie, a zatem

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 01:12,32

nie ma konieczności rozpoczynania leczenia od preparatów niezawierających konserwantów u każdego pacjenta.

BARIERA ROGÓWKOWA A WCHŁANIANIE LEKU

Powszechnie wiadomo, że rogówka stanowi istotną mechanicznie i chemicznie barierę dla dostarczania leków. Ze względu na brak badań innych substancji i wpływu konserwantów na ich skuteczność przeanalizowano również sposób wchłaniania rogówkowego. Drenaż łzowy, wchłanianie ogólnoustrojowe i bariery biologiczne (przede wszystkim nabłonek rogówki) powodują, że tylko niewielka część zastosowanej dawki (mniej niż 5%) dociera do tkanek wewnątrzgałkowych [12, 13]. BAK, wpływając na główną barierę ograniczającą wchłanianie leku do oka, jaką jest nabłonek rogówki, zwiększa penetrację rogówkową. Skoro więc niecałe 5% substancji czynnej dociera do wnętrza oka, to każde zwiększenie stężenia leku w komorze przedniej jest wysoce pożądane.

PODSUMOWANIE

W opisanych wyżej badaniach przedstawiono argumenty świadczące o zwiększeniu penetracji rogówkowej przez zawarte w lekach konserwanty oraz zaprezentowano badania, w których leki z konserwantami były nieco bardziej skuteczne. Opisane badania dotyczą leków działających hipotensyjnie stosowanych w terapii jaskry. Istnieje silna potrzeba przeprowadzenia podobnych badań na innych preparatach okulistycznych. Wpływ konserwantów powinien być oceniony podczas zastosowania antybiotyków, glikokortykosteroidów oraz innych leków podawanych miejscowo w okulistyce.

Ze względu na podobną lub mniejszą liczbę działań niepożądanych podczas stosowania preparatów z konserwantami oraz nieco lepszą skuteczność wskazane jest rozpoczynanie terapii okulistycznej od preparatów z konserwantami. Dopiero w przypadku nietolerancji leku z konserwantem wskazana jest zmiana leczenia. Reakcje niepożądane związane z narządem wzroku są najczęściej przemijające oraz występują tylko w trakcie podania.

Być może nieco większa skuteczność preparatów z konserwantami przyczyni się do lepszych efektów leczenia. I niezależnie od tego, czy stosujemy antybiotykoterapię, glikokortykosteroidoterapię, czy też terapię hipotensyjną, zwiększenie stężenia substancji czynnej we wnętrzu gałki ocznej w efekcie zwiększenia penetracji rogówkowej dzięki zawartości konserwantów w leku jest niezwykle pożądane.

ADRES DO KORESPONDENCJI
prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło
Katedra i Klinika Okulistyki,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny 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
Martyna Tomczyk-Socha – ID – http://orcid.org/0000-0002-1472-4996

For non-commercial use only

Piśmiennictwo

1. Steven DW, Alaghband P, Lim KS. Preservatives in glaucoma medication. Br J Ophthalmol. 2018; 102(11): 1497-503.
2. Wpływ środków konserwujących na tkanki oka. In: Prost M (ed). Kliniczna farmakologia okulistyczna. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013.
3. Freeman PD, Kahook MY. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. Expert Rev Ophthalmol. 2009; 4: 59-64.
4. EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use (EMEA/622721/2009).
5. Baudouin C, Labbé A, Liang H et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res. 2010; 29: 312-34.
6. Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka MA. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. Int J Pharm. 2008; 348: 175-8.
7. Rupankar S. Effects of preservatives used in ocular medications on the eye: a comparative review. Ophthalmol J. 2021; 6: 44-52. http://doi.org/10.5603/OJ.2021.0009.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 01:12,32

8. Wirta D, Malhotra R, Peace J et al. Noninferiority Study Comparing Latanoprost 0.005% Without Versus With Benzalkonium Chloride in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Eye Contact Lens. 2022; 48(4): 149-54. http://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000860.
9. Shen Lee B, Malhotra R, Sall K et al. Open-Label Extension Study Comparing Latanoprost 0.005% Without vs With Benzalkonium Chloride in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Clin Ophthalmol. 2022; 16: 2285-93. http://doi.org/ 10.2147/OPTH.S367756.
10. Skov AG, Rives AS, Freiberg J et al. Comparative efficacy and safety of preserved versus preservative-free beta-blockers in patients with glaucoma or ocular hypertension: a systematic review. Acta Ophthalmol. 2022; 100(3): 253-61. http://doi.org/10.1111/aos.14926.
11. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th ed. Br J Ophthalmol. 2021; 105(suppl 1): 1-169. http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines.
12. Moiseev RV, Morrison PWJ, Steele F et al. Penetration Enhancers in Ocular Drug Delivery. Pharmaceutics. 2019; 11(7): 321. http://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070321.
13. Jarvinen T, Jarvinen K. Prodrugs for improved ocular drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 1996; 19(2): 203-24.

For non-commercial use only

Wkład autorów:
Marta Misiuk-Hojło: projekt badawczy, analiza i interpretacja danych, krytyczna recenzja artykułu; ostateczne zatwierdzenie artykułu.
Martyna Tomczyk-Socha: zbieranie i kompletowanie danych; analiza i interpretacja danych; pisanie artykułu.

Konflikt interesów:
Nie występuje.

Finansowanie:
Nie występuje.

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

Authors' contributions:
Marta Misiuk-Hojło: research concept and design, critical revision of the article; final approval of article.
Martyna Tomczyk-Socha: collection and assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article.

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.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 09.08.2025; 01:12,32