

Wpływ fosforanów jako substancji pomocniczych w kroplach doocznych na powierzchnię oka

The impact of phosphates in eye drops on the ocular surface

Dominika Wróbel-Dudzińska

Klinika Diagnostyki i Mikrochirurgii Jaskry, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tomasz Żarnowski



NAJWAŻNIEJSZE

Niezbędne jest zwiększenie świadomości na temat wpływu substancji pomocniczych na powierzchnię oka; wybór preparatu powinien być dostosowany do stanu klinicznego konkretnego pacjenta – skład pomocniczy leku oceniamy z taką samą starannością jak substancję czynną.

HIGHLIGHTS

There is a need to raise awareness about the impact of excipients contained in ophthalmic preparations on the ocular surface. The choice of preparation should be individually tailored to the patient's clinical condition, with excipients evaluated with the same level of scrutiny as the active pharmaceutical ingredient.

STRESZCZENIE

Powierzchnia oka pełni kluczową rolę w utrzymaniu przejrzystości rogówki oraz ochronie narządu wzroku przed czynnikami zewnętrznymi. Jednym z zagrożeń dla jej integralności jest stosowanie miejscowych preparatów okulistycznych zawierających fosforany, które – w przypadku uszkodzenia nabłonka – mogą prowadzić do powstawania złogów fosforanowo-wapniowych i rozwoju keratopatii taśmowatej. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie roli fosforanów jako substancji pomocniczych w kroplach do oczu, ich mechanizmu działania, potencjalnej toksyczności oraz zagrożeń związanych z ich przewlekłym stosowaniem. Szczególną uwagę zwrócono na warunki sprzyjające zwapnieniu rogówki oraz negatywny wpływ fosforanów na procesy gojenia i regeneracji nabłonka. Artykuł podkreśla potrzebę zwiększenia świadomości wśród lekarzy i pacjentów na temat potencjalnych działań niepożądanych fosforanów oraz konieczność ostrożności w ich stosowaniu, zwłaszcza u osób z uszkodzoną powierzchnią oka.

Słowa kluczowe: powierzchnia oka, rogówka, bufor fosforanowy, złogi fosforanowo-wapniowe

ABSTRACT

The ocular surface plays a key role in maintaining corneal transparency and protecting the visual organ from external factors. One of the threats to its integrity is the use of topical ophthalmic preparations containing phosphates, which – when the epithelium is damaged – can lead to the formation of calcium phosphate deposits and the development of band keratopathy. The aim of this article is to present the role of phosphates as excipients in eye drops, their mechanism of action, potential toxicity, and the risks associated with their long-term use. Special attention is given to the conditions that promote corneal calcification and the negative impact of phosphates on epithelial healing and regeneration processes. The article emphasizes the need to raise awareness among physicians and patients about the potential adverse effects of phosphates and the necessity for caution in their use, particularly in individuals with a compromised ocular surface.

Key words: ocular surface, cornea, phosphate buffer, calcium phosphate deposits

WPROWADZENIE

Powierzchnia oka jest niezwykle istotnym elementem układu wzrokowego. Obejmuje ona strukturę oka i jego przydatki, takie jak rogówka, spojówka, rąbek rogówkowo-twardówkowy, powieki, rzęsy, film łzowy, główny gruczoł łzowy i dodatkowe gruczoły łzowe oraz gruczoły Meiboma. Najważniejszym zadaniem tych struktur jest utrzymanie przejrzystości rogówki oraz zapewnienie anatomicznej, fizjologicznej oraz immunologicznej ochrony przed drobnoustrojami, alergenami, toksynami i urazami. Funkcja oraz działanie tych struktur są zintegrowane, podlegają wpływowi układów nerwowego, immunologicznego, hormonalnego i naczyniowego. Prawidłowa struktura i jakość filmu łzowego jest zapewniana przez odpowiedni poziom nawilżenia powierzchni oka. Przejrzysta, gładka i odpowiednio nawilżona – jest ona główną powierzchnią refrakcyjną układu wzrokowego.

Rogówka to struktura położona najbardziej powierzchownie, przez co jest bezpośrednio wystawiona na działanie czynników zewnętrznych, co czyni ją podatną na wysychanie, infekcje oraz urazy. W chorobach powierzchni oka dochodzi do uszkodzenia nabłonka pokrywającego spojówkę i rogówkę – powoduje to powstanie bólu, zaczerwienienia, uczucia ciała obcego, dyskomfortu, a przede wszystkim zaburzeń widzenia. Niestety, uszkodzenie może być trwałe i prowadzić do rozwoju keratopatii i owrzodzeń rogówki oraz innych zaburzeń powierzchni oka. Dlatego tak istotne są wczesne rozpoznanie, profilaktyka oraz odpowiednie leczenie.

Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) wskazała pacjentów z chorobami powierzchni oka jako grupę o najwyższym ryzyku rozwoju powierzchownej keratopatii taśmowatej oraz głębszych zwapnień rogówkowych w następstwie stosowania fosforanowych substancji pomocniczych zawartych w miejscowych lekach okulistycznych [1]. Konieczne jest podniesienie świadomości zarówno lekarzy, jak i pacjentów na temat ryzyka tego działania niepożądanego, aby możliwe było jego skuteczne unikanie.

ROLA FOSFORANÓW W KROPLACH OKULISTYCZNYCH

Fosforany – najczęściej w postaci diwodorofosforanów i wodorofosforanów sodu lub potasu – są powszechnie stosowanymi substancjami pomocniczymi w preparatach okulistycznych. Pełnią funkcję buforującą, utrzymując pH roztworu w zakresie zbliżonym do fizjologicznego (6,5–7,5), zwiększając jego stabilność, ułatwiają rozpuszczanie niektórych substancji czynnych oraz poprawiają komfort stosowania kropli do oczu. Z chemicznego punktu widzenia fosforany są dobrze tolerowane przez fizjologicznie zdrową powierzchnię oka. Problem pojawia się jednak, gdy są stosowane u pacjentów z uszkodzoną barierą

nabłonkową rogówki i w przebiegu procesu zapalnego, urazów lub zespołu suchego oka.

FOSFORANY W PREPARATACH OKULISTYCZNYCH

Przegląd literatury potwierdza obecność buforu fosforanowego w wielu preparatach okulistycznych, w tym w:

- kroplach przeciwzapalnych (np. z deksametazonem)
- kroplach przeciwjaskrowych (np. antagoniści receptorów β -adrenergicznych, inhibitory anhidrazy węglanowej, analogi prostaglandyn, antagoniści receptorów adrenergicznych)
- roztworach antybiotyków (np. tobramycyny)
- preparatach nawilżających i sztucznych łzach.

W ostatnich latach coraz więcej badań wskazuje na potencjalnie szkodliwy wpływ fosforanów na dobrostan powierzchni oka, zwłaszcza w przypadku uszkodzenia nabłonka lub przewlekłego stosowania preparatów zawierających te związki.

MECHANIZMY DZIAŁANIA I TOKSYCZNOŚĆ

Etiologia formowania się złogów fosforanu wapnia w rogówce nie została dotąd w pełni wyjaśniona. Powszechnie przyjmuje się, że zwapnienie rogówki może występować w dwóch głównych mechanizmach: pierwszy – związany z zaburzeniami metabolizmu wapnia i fosforanów w surowicy, oraz drugi – wtórny do miejscowego uszkodzenia tkanek (nawet mikrouszkodzenia nabłonka rogówki) na tle przewlekłego procesu zapalnego oka. W warunkach fizjologicznych wapń i fosforan pozostają w równowadze w obrębie filmu łzowego, jednak jej zaburzenie może prowadzić do tworzenia się złogów hydroksyapatytu lub fosforanu wapnia [2, 3].

Do czynników sprzyjających tworzeniu się złogów fosforanu wapnia zalicza się m.in. zwiększoną osmolarność filmu łzowego spowodowaną nadmiernym parowaniem, podwyższone pH wynikające z metabolizmu rogówki oraz podwyższone stężenie wapnia lub fosforanów oraz obecność konserwantów, np. BAK (chlorek benzalkonium), który nasila toksyczność fosforanów przez uszkodzenie nabłonka rogówki.

Głównym mechanizmem odpowiedzialnym za niekorzystne działanie fosforanów jest ich zdolność wiązania się z jonami wapnia naturalnie obecnymi w filmie łzowym oraz w tkankach rogówki. W sytuacji gdy stężenie fosforanów jest podwyższone, a bariera nabłonkowa uległa uszkodzeniu, może dojść do:

- powstawania nierozpuszczalnych soli fosforanu wapnia, w szczególności kryształów hydroksyapatytu – $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
- tworzenia się złogów w różnych warstwach rogówki – nabłonku, błonie Bowmana oraz zrębie rogówki.

Keratopatia taśmowata – obejmująca warstwę Bowmana i przedni zrąb rogówki – najczęściej rozwija się w strefie międzypowiekowej, gdzie zwiększone odparowanie łez prowadzi do powstania bardziej zasadowego środowiska [4]. Z kolei złogi wapienne – obejmujące głębsze warstwy stromy oraz błonę Descemeta – są zazwyczaj związane z uszkodzeniem nabłonka rogówki oraz brakiem warstwy Bowmana. Zarówno keratopatia taśmowata, jak i głębsze zwapnienia rogówki zostały powiązane ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany [5]. Obecność osadów fosforanowo-wapniowych może pogarszać przejrzystość optyczną rogówki, co prowadzi do obniżenia ostrości wzroku oraz potencjalnie do trwałego uszkodzenia powierzchni oka, a w konsekwencji – do zmętnienia rogówki. Często powstałe zmiany są nieodwracalne i wymagają leczenia chirurgicznego, takiego jak keratektomia powierzchniowa lub przeszczepienie rogówki.

Ponadto badania wykazały, że fosforany zaburzają migrację oraz proliferację komórek nabłonka rogówki, co przyczynia się do opóźnienia procesów gojenia i zwiększa ryzyko wtórnych infekcji. Reakcja powstawania złogów zachodzi szczególnie szybko w warunkach uszkodzenia komórek nabłonka, takich jak urazy mechaniczne, oparzenia chemiczne, przewlekłe stosowanie środków konserwujących (np. chlorku benzalkoniowego – BAK), a także w przebiegu stanów zapalnych rogówki. Nawet sama obecność złogów fosforanu wapnia nie pozostaje obojętna dla powierzchni oka i często powoduje dyskomfort, uczucie ciała obcego, łzawienie, pieczenie oraz zaczerwienienie – stany te mogą nasilać istniejący stan zapalny, a tym samym pogarszać komfort życia pacjentów.

Badania przeprowadzone przez Stanleya, Leopolda i Caldeirę wykazały, że stężenie wapnia we łzach mieści się w zakresie 0,0211–0,041 mg/ml, przy podstawowej szybkości wydzielania łez wynoszącej ok. 120–240 ml/h. Oznacza to, że napływ wapnia na powierzchnię rogówki w zdrowym oku wynosi 2,53–9,84 mg/h. Wziąwszy pod uwagę, że w warunkach uszkodzenia oka dochodzi do znacznego zwiększenia produkcji łez, ekspozycja rogówki na wapń może w takich przypadkach istotnie przekraczać wartości fizjologiczne [6–9].

Bufory fosforanowe zawarte w kroplach okulistycznych występują zazwyczaj w stężeniach znacznie przekraczających fizjologiczne wartości obecne w filmie łzowym. Szacuje się, że w warunkach nieograniczonej dostępności fosforanów całkowite zwapnienie rogówki może rozwinąć się w ciągu ok. 20,4 dnia w efekcie interakcji z wapniem obecnym w łzach [10].

Ozalp i wsp. przeanalizowali stężenia fosforanów oraz osmolarność komercyjnie dostępnych, przewlekłe stosowanych kropli do oczu w Turcji. Najwyższe stężenie odnotowano w grupie leków przeciwjaskrowych – 20,3 ($\pm 35,4$) mmol/l, następnie w grupach leków

przeciwhistaminowych – 17,3 ($\pm 17,9$) mmol/l, glikokortykosteroidów 15,2 ($\pm 19,1$) mmol/l, sztucznych łez – 0,8 ($\pm 1,0$) mmol/l oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) – 0,04 ($\pm 0,08$) mmol/l [11].

Podobne badania przeprowadzili w Hiszpanii de Frutos-Lezaun i wsp., którzy analizowali stężenia fosforanów oraz wartość pH w dostępnych na rynku preparatach sztucznych łez. Co istotne, 33,8% spośród 71 przebadanych produktów zawierało fosforany [12]. Z kolei Bernauer i wsp. wykazali, że znaczna część sztucznych łez dostępnych na rynku zawierała fosforany w stężeniach przekraczających wartości fizjologiczne ($>1,45$ mmol/l). Spośród 59 analizowanych produktów 26 (44%) miało podwyższone stężenie fosforanów, w tym 9 preparatów (15%) przekraczało poziom 25 mmol/l, a 3 produkty (5%) zawierały ponad 50 mmol/l fosforanów [13].

W Hiszpanii zidentyfikowano aż 37 preparatów przeciwjaskrowych zawierających fosforany [12], a w Niemczech aż 47% leków przeciwjaskrowych (10 z 21 analizowanych preparatów) zawierało fosforany w stężeniach przekraczających poziom fizjologiczny [14].

Warto wspomnieć, że szkodliwe mogą być nie tylko krople do oczu zawierające fosforany, lecz także roztwory do irygacji okulistycznej zawierające te związki.

W 1982 r. Reim i wsp. na podstawie badań na zwierzętach i obserwacji klinicznych poinformowali, że choć wstępne płukanie powierzchni oka roztworem buforu fosforanowego ma korzystny efekt w leczeniu oparzeń oczu, to może również prowadzić do powstawania nierozpuszczalnych złogów fosforanu wapnia w rogówce [15].

Badania na zwierzętach wykazały, że wielokrotne płukanie powierzchni oka buforem fosforanowym prowadziło do powstania makroskopowo widocznych zwapnień w ciągu zaledwie 4 dni [16]. Porównywalne wyniki uzyskano również w badaniach na ludziach [17].

Taravella i wsp. przeanalizowali przypadki keratopatii taśmowatej związanej ze stosowaniem miejscowych preparatów glikokortykosteroidowo-fosforanowych i zidentyfikowali wiele czynników predysponujących do jej wystąpienia, takich jak uszkodzenia nabłonka, przewlekłe stosowanie kropli do oczu, stany zapalne powierzchni oka, keratoplastyka penetrująca, zakażenie wirusem opryszczki (HSV, *herpes simplex virus*) oraz zespół suchego oka. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy zalecili odstawienie glikokortykosteroidowo-fosforanowych preparatów miejscowych u pacjentów, u których wystąpiła keratopatia taśmowata [18].

W badaniu przeprowadzonym przez Kompę i wsp. dotyczącym występowania zwapnienia rogówki po oparzeniach chemicznych oraz zastosowaniu kropli do oczu zawierających bufor fosforanowy spośród 63 oczu leczonych preparatami z tym składnikiem w 31 oczach (49,2%) odnotowano zwapnienie rogówki w okresie obserwacji. Dla porówna-

nia – w grupie 89 oczu leczonych kroplami niezawierającymi buforu fosforanowego zwapnienie wystąpiło jedynie w 23 przypadkach (25,8%), natomiast pozostałych 66 rogówek pozostało przezroczystych [19].

Schrage i wsp. przeanalizowali retrospektywnie 176 oczu u 98 pacjentów z ciężkimi oparzeniami chemicznymi. W swoich analizach zasugerowali, że jednorazowe, początkowe płukanie oka roztworem fosforanowym nie powodowało zwapnienia rogówki ($P = 0,134$). Znaleźli jednak istotne dowody wskazujące na silną korelację między występowaniem zwapnień rogówki a przewlekłym stosowaniem kropli do oczu zawierających bufor fosforanowy ($P < 0,005$). Autorzy zaproponowali mechanizm tłumaczący to patologiczne zjawisko. Zwapnienie rogówki po oparzeniach może być konsekwencją ekspozycji na żrące substancje zawierające wapń lub długotrwałej terapii kroplami fosforanowymi. Jednym z potencjalnych czynników sprzyjających wytrącaniu się złogów jest niedobór białek stabilizujących jony wapnia, takich jak hialuronian czy fetuina. W wyniku uszkodzenia termicznego lub chemicznego dochodzi do denaturacji tych białek, co skutkuje utratą przez nie zdolności wiązania jonów wapnia i wzrostem stężenia wolnego, zjonizowanego wapnia. Po przekroczeniu iloczynu rozpuszczalności jonów wapnia (Ca^{2+}) i fosforanowych (PO_4^{3-}) może dojść do wytrącania się nierozpuszczalnych złogów fosforanu wapnia.

Dodatkowo włókna kolagenowe pozbawione ochronnej warstwy glikozaminoglikanów mogą stanowić początkowe rusztowanie dla formujących się kryształów w sposób przypominający proces mineralizacji w tkance kostnej. W rezultacie na odsłoniętych włóknach kolagenowych dochodzi do odkładania się fosforanu wapnia, co prowadzi do powstania zwapnień rogówki [20].

EMA przeanalizowała 117 zgłoszeń przypadków, w których leki okulistyczne zawierające fosforany (stosowane

zarówno jako bufor, jak i jako element struktury molekularnej substancji czynnej) zostały powiązane z występowaniem zwapnienia rogówki. Uzyskane wyniki potwierdzają istnienie związku między stosowaniem tych preparatów a zwapnieniem rogówki, szczególnie u pacjentów z uszkodzoną powierzchnią oka. Co istotne, szkodliwy wpływ fosforanów obserwowano niezależnie od długości trwania leczenia, częstotliwości stosowania, stężenia fosforanów, dawki leku czy rodzaju zastosowanego układu buforowego. EMA podkreśliła konieczność informowania zarówno lekarzy przepisujących leki, jak i pacjentów (zwłaszcza leczonych z powodu uszkodzeń rogówki) o ryzyku związanym ze stosowaniem preparatów zawierających fosforany [1].

PODSUMOWANIE

Wyniki dotychczasowych badań i doniesienia kliniczne wyraźnie wskazują, że obecność fosforanów w kroplach do oczu (pomimo ich zalet technologicznych) może stanowić istotne zagrożenie dla powierzchni oka, szczególnie u pacjentów z uszkodzeniem nabłonka rogówki lub innymi czynnikami predysponującymi ich do zaburzeń homeostazy powierzchni oka. Należy pamiętać, że trwałe zmętnienie rogówki i obniżona ostrość wzroku są często nieodwracalne i mogą znacząco pogorszyć jakość życia pacjentów.

Podsumowując, istnieje silne naukowe i kliniczne uzasadnienie dla ograniczenia stosowania fosforanów w kroplach do oczu, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka. Niezbędne jest zwiększenie świadomości okulistów i lekarzy innych specjalności przepisujących preparaty okulistyczne na temat wpływu, jaki substancje pomocnicze mogą mieć na powierzchnię oka, a wybór kropli do oczu powinien uwzględniać indywidualny miejscowy stan kliniczny oraz pełny skład preparatu (w tym substancje pomocnicze), a nie tylko substancję aktywną, ze względu na bezpieczeństwo pacjenta.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. i n. o zdr. Dominika Wróbel-Dudzińska

Klinika Diagnostyki i Mikrochirurgii Jaskry,

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

(Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1)

20-400 Lublin, ul. Chmielna 1

e-mail: [dwrobel@dudzinska@interia.pl](mailto:dwrobel@dudzinska.interia.pl)

ORCID

Dominika Wróbel-Dudzińska – ID – <https://orcid.org/0000-0002-1325-6692>

Piśmiennictwo

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Questions and Answers on the Use of Phosphates in Eye Drops. European Medicines Agency. 2012. EMA/CHMP/753373/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/12/WC500136247.pdf.
2. Daly M, Tuft SJ, Munro PM. Acute corneal calcification following chemical injury. *Cornea*. 2005; 24: 761-5.
3. Schlotzer-Schrehardt U, Zagórski Z, Holbach LM. Corneal stromal calcification after topical steroid-phosphatetherapy. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: 1414-8.
4. Jhanji V, Rapuano CJ, Vajpayee RB. Corneal calcific band keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011; 22: 283-9.
5. Popiela MZ, Hawksworth N. Corneal calcification and phosphates: do you need to prescribe phosphate free? *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014; 30(10): 800-2.
6. Schrage NF, Frentz M, Reim M. Changing the composition of buffered eye-drops prevents undesired side effects. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(11): 1519-22.
7. Stanley JA. Water permeability of the human cornea. *Arch Ophthalmol*. 1992; 87: 568e73.
8. Leopold IH, Lieberman TW. Chemical injuries of the cornea. *Fed Proc*. 1971; 30: 92e5.
9. Caldeira JA, Sabbaga E, Ianhez LE. Conjunctival and corneal changes in renal failure. Influence of renal transplantation. *Br J Ophthalmol*. 1970; 54: 399e404.
10. Schrage NF, Schlossmacher B, Aschenbrenner W. Phosphate buffer in alkali eye burns as an inducer of experimental corneal calcification. *Burns*. 2001; 27: 459-64.
11. Özalp O, Atalay E, Alataş İÖ et al. Assessment of Phosphate and Osmolarity Levels in Chronically Administered Eye Drops. *Turk J Ophthalmol*. 2019; 49(3): 123-9.
12. de Frutos-Lezaun M, Martínez-Soroa I, Ostra Beldarrain M et al. Determination of phosphate concentration and pH in artificial tear drops. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016; 91(8): 372-8.
13. Bernauer W, Thiel MA, Langenauer UM et al. Phosphate concentration in artificial tears. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006; 244(8): 1010-4.
14. Bernauer W, Thiel MA, Rentsch KM. Phosphate concentrations in antiglaucoma medication. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2007; 224(4): 249-51.
15. Reim M, Schmidt-Martens FW. Treatment of chemical burns and erosions. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1982; 181(1): 1-9.
16. Schrage NF, Schlossmacher B, Aschenbrenner W et al. Phosphate buffer in alkali eye burns as an inducer of experimental corneal calcification. *Burns*. 2001; 27(5): 459-64.
17. Kompa S, Schareck B, Tympner J et al. Comparison of emergency eye-wash products in burned porcine eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240(4): 308-13.
18. Taravella MJ, Stulting RD, Mader TH et al. Calcific band keratopathy associated with the use of topical steroid-phosphate preparations. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(5): 608-13.
19. Kompa S, Redbrake C, Dunkel B et al. Corneal calcification after chemical eye burns caused by eye drops containing phosphate buffer. *Burns*. 2006; 32(6): 744-7.
20. Schrage NF, Kompa S, Ballmann B et al. Relationship of eye burns with calcifications of the cornea? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243(8): 780-4.

Konflikt interesów:

Brak.

Finansowanie:

Brak.

Etyka:

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

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.