



ЖсраУ

**ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПОСОБИЕ**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ



Е. Л. Халеева, И. М. Перцев, С. А. Тихонова, А. Ф. Пиминов

**ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

ПОСОБИЕ

Харьков
Издательство НФаУ
2006

УДК 615.457.014.22:614.27:617.751.073.581
X17

*Рекомендовано ЦМК Национального фармацевтического
университета (протокол №6 от 23.06.2005 г.)*

Рецензенты: *И.М. Рыженко*, д-р мед. наук, профессор (Национальный фармацевтический университет); *А.В. Кабачная*, д-р фарм. наук, профессор (Харьковская медицинская академия последипломного образования)

Халеева Е.Л., Перцев И.М., Тихонова С.А., Пиминов А.Ф.

X17 Глазные лекарственные препараты. Медико-биологические и фармацевтические аспекты: Пособие. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 116 с.

В пособии изложены анатомо-физиологические особенности органа зрения, дана классификация глазных лекарственных препаратов, проведен анализ ассортимента импортных и отечественных офтальмологических препаратов на украинском фармацевтическом рынке, дана информация о побочном действии лекарственных препаратов, применяемых в офтальмологической практике, рассмотрены технологические аспекты глазных лекарств, уделено внимание очковой и контактной коррекция зрения.

Пособие разработано для слушателей системы последипломного обучения, практических работников аптечных учреждений, клинических провизоров, интернов, студентов фармацевтических и медицинских вузов, врачей.

УДК 615.457.014.22:614.27:617.751.073.581

© Халеева Е.Л.,
Перцев И.М.,
Тихонова С.А.,
Пиминов А.Ф., 2006
© НФаУ, 2006

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	4
1. Анатомо-физиологические аспекты органа зрения.....	6
2. Классификация глазных лекарственных препаратов.....	16
2.1. Глазные капли.....	16
2.2. Глазные примочки.....	16
2.3. Глазные мягкие лекарственные препараты.....	17
2.4. Глазные вставки.....	17
3. Анализ ассортимента офтальмологических препаратов в виде глазных капель.....	18
3.1. Глазные капли для лечения глаукомы.....	19
3.2. Антикатарактальные глазные капли.....	29
3.3. Клинико-фармацевтическая характеристика основных групп глазных капель для лечения аллергического конъюнктивита.....	32
3.4. Глазные капли для лечения бактериальных инфекций глаз.....	42
3.4.1. Глазные капли с антибиотиками.....	44
3.4.2. Глазные капли, содержащие фторхинолоны.....	50
3.4.3. Глазные капли, содержащие сульфаниламиды.....	51
3.4.4. Глазные капли, содержащие антисептики.....	52
3.5. Глазные капли, применяемые при вирусной патологии глаз.....	53
3.6. Глазные капли, применяемые для диагностических и лечебных процедур и усиления регенерации тканей глаза.....	57
4. Глазные примочки и растворы для орошения.....	61
5. Глазные мягкие лекарственные препараты.....	63
5.1. Лекарственные препараты с антимикробной активностью.....	64
5.2. Лекарственные препараты, обладающие противовирусной активностью.....	65
5.3. Лекарственные препараты с кортикостероидными гормонами.....	65
5.4. Лекарственные препараты с ранозаживляющим действием.....	71
6. Глазные вставки.....	72
7. Очковая и контактная коррекция зрения.....	73
8. Факторы, влияющие на скорость и эффективность всасывания и биодоступность офтальмологических лекарств.....	79

9. Побочное действие офтальмологических лекарственных препаратов	83
10. Технология офтальмологических лекарств.....	89
10.1. Технология офтальмологических растворов.....	90
10.1.1. Стабилизация офтальмологических растворов	90
10.1.2. Изотоничность офтальмологических растворов.....	91
10.1.3. Консервирование офтальмологических растворов	100
10.1.4. Фильтрация офтальмологических растворов	101
10.1.5. Стерилизация офтальмологических растворов.....	103
10.1.6. Особенности приготовления глазных капель с витаминами в условиях аптеки	104
10.1.7. Контроль офтальмологических растворов на механические включения	106
10.1.8. Показатели контроля качества офтальмологических растворов	107
10.2. Технология глазных мазей	107
11. Упаковка офтальмологических лекарств	110
Литература	113

ПРЕДИСЛОВИЕ

Офтальмологические лекарственные препараты представляют собой особую группу лекарств, применяемых с целью фармакотерапии нежного и уникального органа зрения человека. Они имеют, как правило, специфические механизмы всасывания и взаимодействия, а также распределения веществ в тканях и жидкостях глаза. Отсюда жесткие требования к безопасности офтальмологических лекарств, которые обуславливают определенные технологические трудности при разработке и промышленном производстве препаратов, относительно узкую номенклатуру лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенных для использования в составе этих препаратов.

Ассортимент препаратов для лечения глазных заболеваний, выпускаемых в Украине, крайне ограничен. Проведенное изучение ассортимента офтальмологических лекарств показал, что в первую очередь необходимо наращивание мощности по увеличению объема производства глазных лекарств для лечения и профилактики наиболее распространенных офтальмологических заболеваний.

В настоящем издании изложены анатомо-физиологические особенности органа зрения, дана классификация глазных лекарственных препаратов, проведен анализ ассортимента импортных и отечественных офтальмологических препаратов на фармацевтическом рынке Украины, дана информация о побочном действии лекарственных препаратов, применяемых в офтальмологической практике.

Данное пособие будет способствовать интенсификации работы провизора при систематизации офтальмологических лекарств и формировании спроса, повышению качества и эффективности лекарственной помощи населению.

1. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Глазное яблоко имеет ядро (стекловидное тело, хрусталик, жидкость передней и задней камер) и три оболочки – фиброзную, сосудистую и сетчатку (рис. 1.1).

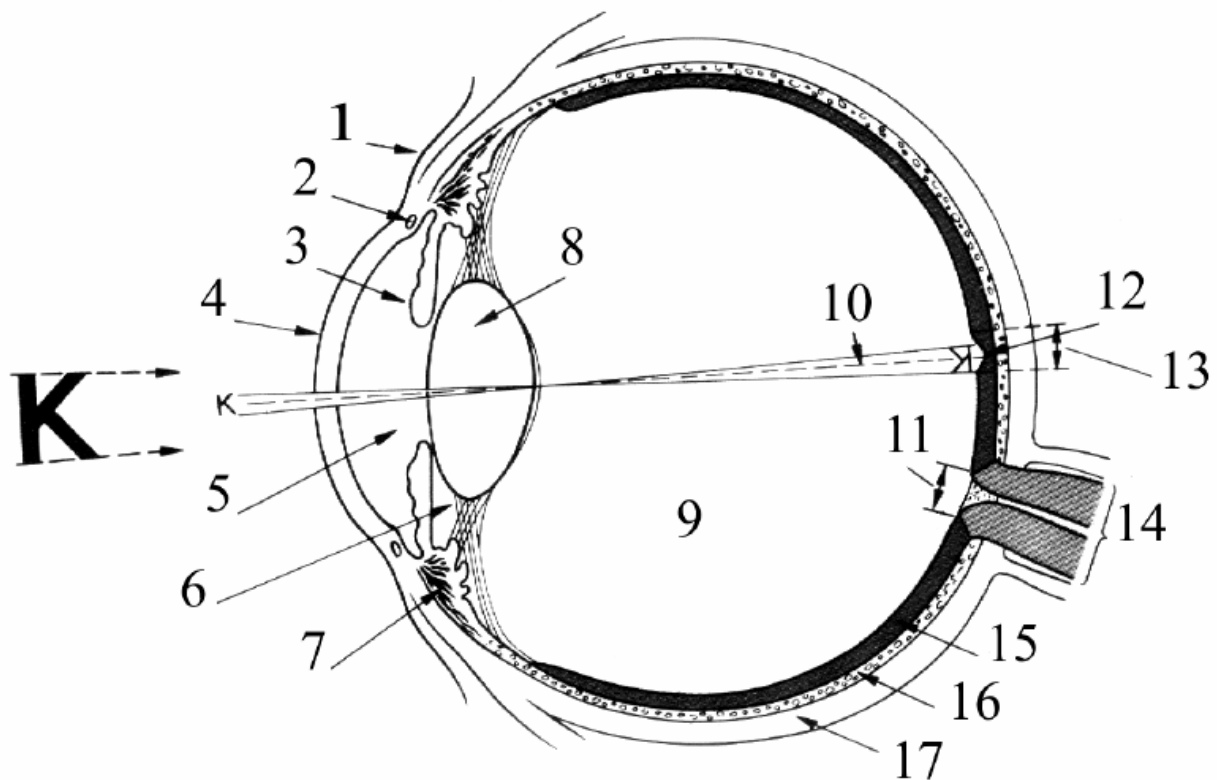


Рис. 1.1. Схема горизонтального разреза правого глаза: 1 – конъюнктива; 2 – слезный канал; 3 – радужная оболочка; 4 – роговица; 5 – передняя камера; 6 – задняя камера; 7 – ресничная мышца; 8 – хрусталик; 9 – стекловидное тело; 10 – зрительная ось; 11 – сосок; 12 – центральная ямка; 13 – желтое пятно; 14 – зрительный нерв; 15 – сетчатка; 16 – сосудистая оболочка; 17 – склера

Фиброзная оболочка является наружной плотной оболочкой глазного яблока. Она делится на *склеру*, белого цвета, и прозрачную *роговицу*. Передняя поверхность роговицы представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием, в нем находятся многочисленные нервные окончания. Задняя поверхность выстлана эндотелием. Между эпителием и эндотелием находится соединительнотканная строма.

Сосудистая оболочка делится на три отдела. Большой задний отдел – *собственно сосудистая оболочка*, *ресничное тело*, представляющее собой утолщение

сосудистой оболочки, *радужная оболочка*, в центре которой имеется отверстие – зрачок. В толще радужной оболочки заложены гладкие мышечные волокна. Одни из них окружают зрачковое отверстие и при сокращении суживают его. Круговая мышца иннервируется парасимпатическими волокнами глазодвигательного нерва. Другие мышечные волокна имеют радиальное направление и при сокращении расширяют зрачок. Радиальная мышца иннервируется волокнами симпатического нерва. Радужная оболочка играет роль диафрагмы для проникающих в глаз лучей. В радужной оболочке имеется пигмент, от количества которого зависит ее окраска (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Вид зрачков: 1 – при обычном освещении; 2 – в условиях сильного внешнего освещения; 3 – при снижении интенсивности внешнего освещения

Сетчатка – рецепторный нервный аппарат глаза. Важнейшими свето- и цветочувствительными элементами сетчатки являются фоторецепторные клетки – палочки и колбочки, которые передают импульсы к нервным клеткам, расположенным в более глубоком слое сетчатки. Отростки нервных клеток сетчатки входят в состав зрительного нерва. Место выхода зрительного нерва (*сосок зрительного нерва*) называется слепым пятном, так как в области соска зрительного нерва нет рецепторных элементов, вследствие чего эта часть сетчатой оболочки нечувствительна к свету.

На несколько мм к наружи от соска зрительного нерва находится *желтое пятно*, в центре которого имеется углубление – *центральная ямка* – место наилучшего видения. Центральная ямка содержит только колбочки. В этом участке сетчатой оболочки получается наиболее ясное и четкое изображение предмета.

Стекловидное тело заполняет внутри глазного яблока пространство между хрусталиком и сетчатой оболочкой. Оно безструктурно, прозрачно, студенистой консистенции, имеет шаровидную форму с небольшим углублением впереди для хрусталика.

Хрусталик имеет форму двояковыпуклой чечевицы, расположен в выемке стекловидного тела позади радужной оболочки, тесно прилегает к ее свободному краю, прикрывая зрачок. Вещество его прозрачно, бесцветно, покрыто капсулой, переходящей по экваториальному краю хрусталика в волокна *цинновых связок*, которые прикрепляются к ресничному телу. Цинновы связки натянуты и их натяжение передается капсуле, что вызывает уплощение хрусталика. Хрусталик принимает участие в аккомодации глаза – способности глаза к ясному видению разноудаленных предметов. Аккомодация осуществляется путем изменения кривизны хрусталика и, следовательно, его преломляющей способности. В механизме аккомодации существенная роль принадлежит *ресничной мышце* – гладким мышечным волокнам, находящимся в ресничном теле. Ресничная мышца иннервируется парасимпатическими волокнами глазодвигательного нерва. Ее сокращение вызывает ослабление тяги цинновых связок и расслабление капсулы хрусталика. Хрусталик вследствие своей эластичности принимает более выпуклую форму, его преломляющая способность увеличивается, и изображение предмета попадает на сетчатку. Чем ближе предмет, тем больше должна быть выпуклость хрусталика (рис. 1.3). Введение в глаз атропина вызывает нарушение передачи возбуждения к ресничной мышце, хрусталик становится плоским, и человек теряет возможность воспринимать близкие предметы (паралич аккомодации). Введение холиномиметика пилокарпина гидрохлорида вызывает возбуждение холинорецепторов ресничной мышцы и ее сокращение (спазм аккомодации).

Впереди хрусталика имеются два пространства, заполненные внутриглазной жидкостью (*водянистой влагой*) – *передняя и задняя камеры глаза*. Передняя находится между роговицей и передней поверхностью радужки и хрусталика, задняя – позади радужки и впереди цинновых связок. Водянистая влага продуцируется отростками ресничного тела. Наряду с активной секрецией определенное значение имеют процессы диффузии и ультрафильтрации. По мере образования она поступает в заднюю камеру, а затем через зрачок – в переднюю камеру. Водянистая влага обеспечивает питание и обмен веществ прозрачных сред глаза – роговицы, хрусталика, стекловидного тела. Пространство радужно-роговичного угла (угол передней камеры) имеет очень важное значение в циркуляции водянистой влаги. Остов угла состоит из сложной системы пластин (*трабекул*) коллагеновой ткани, покрытой с обеих сторон базальной мембраной и эндотелием. Пластины разделены щелями, сообщающимися между собой

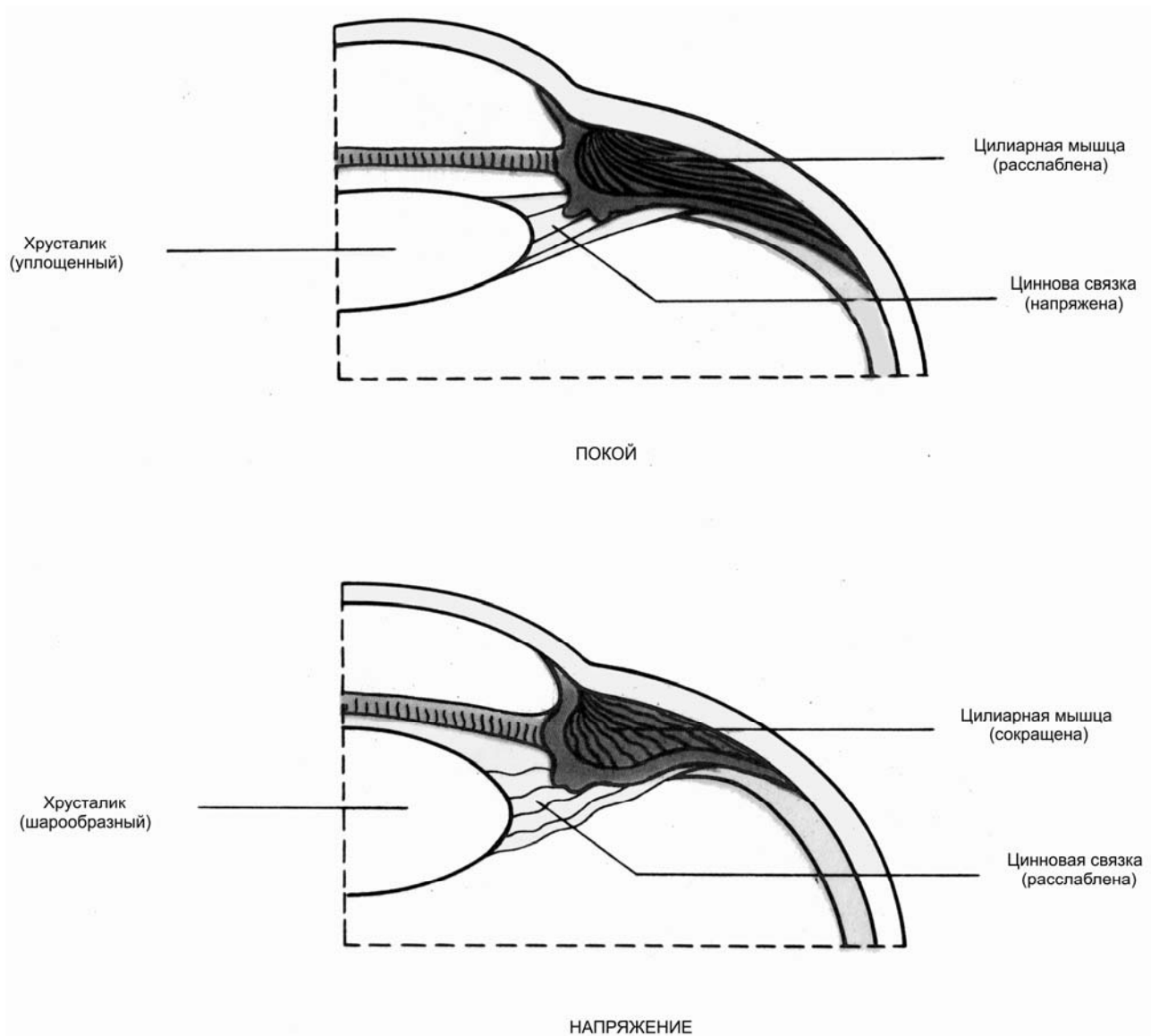


Рис. 1.3. Механизм аккомодации

через отверстия в пластинах. Щели расположены параллельно передней камере. Движение жидкости осуществляется в двух направлениях – поперечном через отверстия в пластинах и продольном по межтрабекулярным щелям. Пластины и межтрабекулярные щели объединены в трабекулярный аппарат, играющий роль фильтра, через который водянистая влага из передней камеры поступает в заложенный в толще склеры круговой сосуд – *шлеммов канал* и далее в систему передних ресничных вен. Трабекулярный аппарат и шлеммов канал составляют *дренажную систему глаза*, через которую оттекает 75-95% водянистой влаги. Кроме основной дренажной системы глаза у приматов и человека сохранился дополнительный путь оттока водянистой влаги – увеосклеральный. Отток водянистой влаги по этому пути осуществляется из передней камеры через передний отдел ресничного тела вдоль волокон ресничной мышцы в супрахорио-

идальное (надсосудистое) пространство, а оттуда водянистая влага оттекает через склеру в венозную систему или всасывается в венозные отделы капилляров сосудистой оболочки. Увеосклеральный отток возможен, когда давление в передней камере превышает давление в супрахориоидальном пространстве не менее, чем на 2 мм рт. ст. У человека по увеосклеральному пути оттекает от 5 до 25% водянистой влаги. Пилокарпина гидрохлорид, вызывая сокращение ресничной мышцы, уменьшает свободные пространства и тем самым блокирует увеосклеральный отток.

Оптическая система глаза состоит из светопреломляющих образований: роговицы, водянистой влаги передней камеры, хрусталика и стекловидного тела. Преломляющую силу оптической системы глаза выражают в диоптриях. Одна диоптрия (Д) – это преломляющая сила линзы с фокусным расстоянием в 100 см. Преломляющая сила оптической системы глаза равна около 59Д при рассмотрении далеких предметов и 70,5Д при рассмотрении близких предметов. Преломляющая сила хрусталика колеблется от 19Д при рассмотрении далеких предметов (покой аккомодации) до 33Д при рассмотрении близких предметов (максимальное напряжение аккомодации). Для нормального глаза дальняя точка ясного видения лежит в бесконечности. Далекие предметы человек рассматривает без всякого напряжения аккомодации (ресничная мышца расслаблена). Ближайшая точка ясного видения находится на расстоянии 10 см от глаза (максимальное сокращение ресничной мышцы). Сила аккомодации равна 10-11,5Д. С возрастом сила аккомодации уменьшается. Хрусталик становится менее эластичным, и при ослаблении цинновых связок его выпуклость или не изменяется, или лишь незначительно увеличивается. Это состояние называется старческой дальнозоркостью, или пресбиопией. Недостаток аккомодации можно исправить с помощью двояковыпуклых линз.

Рефракция глаза – это преломляющая способность глаза при покое аккомодации. В нормальном (эмметропическом) глазе при полностью расслабленной аккомодации главный фокус оптической системы глаза находится на сетчатке. В этой точке собираются после преломления лучи, идущие из бесконечности (параллельно оптической оси).

К аномалиям рефракции относятся близорукость (миопия), дальнозоркость (гиперметропия) и астигматизм (рис. 1.4.).

Близорукость и дальнозоркость, как правило, обусловлены ненормальной длиной глазного яблока (удлиненный или короткий глаз). Близорукость возни-

кает в том случае, когда при покое аккомодации главный фокус находится впереди сетчатки (удлиненный глаз). Коррекция рефракции осуществляется при помощи двояковогнутых линз. Дальнозоркость присуща укороченному глазу. В дальном глазу при покое аккомодации главный фокус находится за сетчаткой. Этот недостаток рефракции может быть компенсирован путем аккомодационного усилия (путем увеличения выпуклости хрусталика). Дальном человек напрягает аккомодационную мышцу не только при рассмотрении близких предметов, но и тогда, когда смотрит вдаль. При большой степени гиперметропии необходима коррекция рефракции путем двояковыпуклых линз.

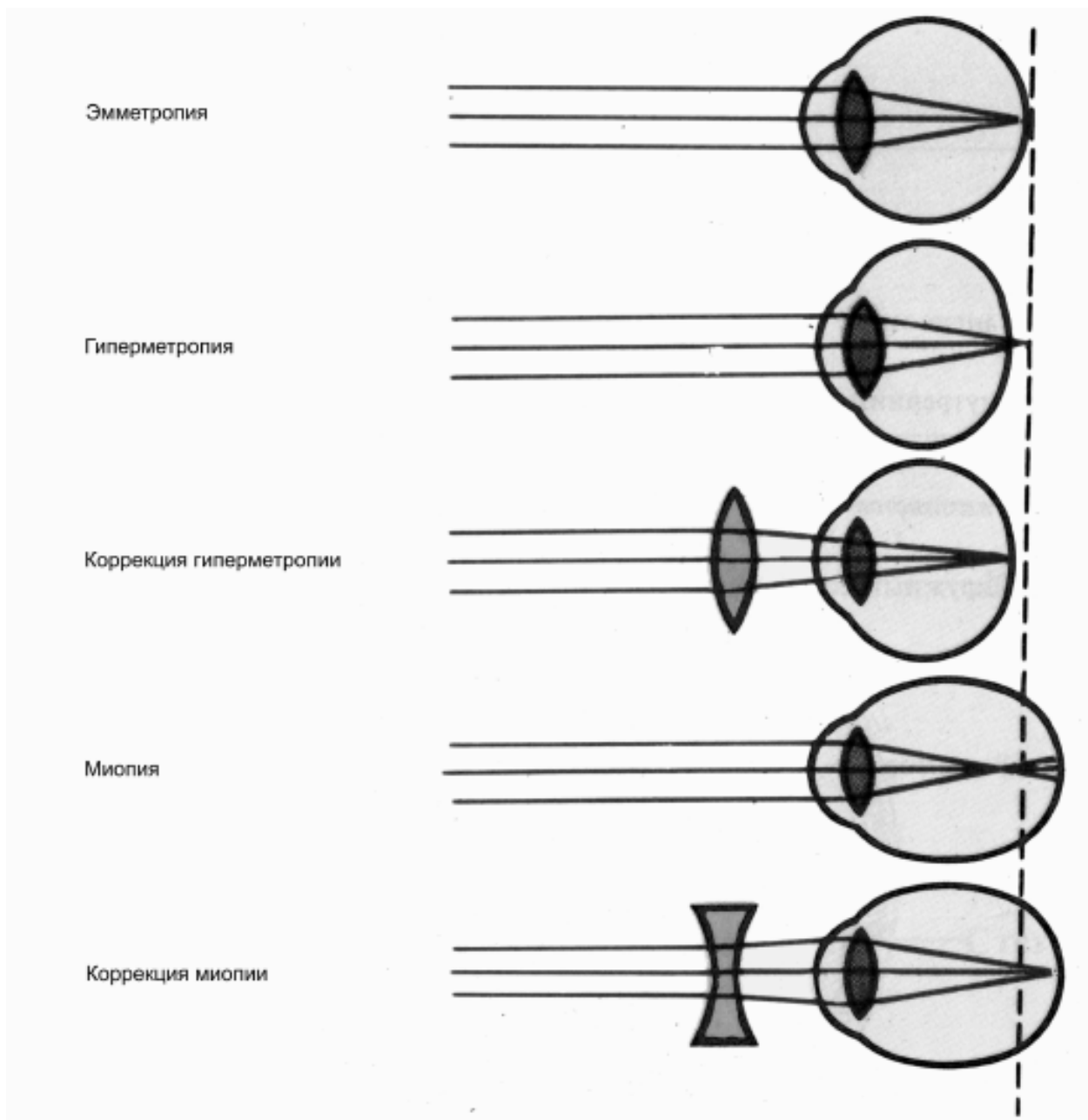


Рис. 1.4. Схема хода лучей через преломляющие среды глаза при покое аккомодации в нормальном глазе, дальном глазе, близоруком глазе

При близорукости и дальнозоркости сила аккомодации остается, как правило, нормальной в отличие от пресбиопии, когда уменьшение ширины аккомодации приводит к развитию дальнозоркости.

Астигматизм – это дефект светопреломляющих сред глаза, связанных с неодинаковой кривизной преломляющих поверхностей.

Роговица не является строго сферической поверхностью: в различных направлениях она имеет различный радиус кривизны. Так, если кривизна поверхности роговицы в вертикальном сечении больше, чем в горизонтальном, изображение на сетчатке не будет четким. Исправляется астигматизм при помощи специальных цилиндрических стекол.

Кровоснабжение глаза осуществляется кровеносными сосудами, которые берут начало от глазничной артерии и подразделяются на две группы, каждая из которых разветвляется совершенно независимо друг от друга, соединяясь между собой только в месте выхода зрительного нерва из глаза. Первая группа сосудов образует *ретиальную сосудистую систему*, снабжающую кровью сетчатку, вторая группа сосудов – *цилиарную систему*, снабжающую кровью сосудистую оболочку и склеру.

Кровоток по сосудам глаза обеспечивает необходимую скорость метаболизма в тканях глаза. Циркуляция крови в сосудах глаза отличается от циркуляции крови в сосудах других органов. Сосуды глаза находятся под воздействием внутриглазного давления, которое значительно выше тканевого давления в других органах. Давление крови в сосудах глаза выше, чем в других периферических сосудах того же калибра. Изменение уровня внутриглазного давления оказывает значительное влияние на гемодинамику глаза. Состояние кровоснабжения сетчатки зависит от разности между диастолическим давлением в центральной артерии сетчатки и уровнем внутриглазного давления. Этот показатель называется балансом питания сетчатки. В норме баланс питания сетчатки должен быть не ниже 20 мм рт.ст. Уменьшение баланса указывает на ухудшение кровоснабжения сетчатки.

Естественной средой для вносимых в глаз лекарственных препаратов является *слезная жидкость*, которая в малых количествах постоянно вырабатывается слезными железами, расположенными в верхнелатеральном углу глазницы. Отсюда по мелким выводным протокам слезная жидкость поступает в конъюнктивальный мешок. Избыток жидкости по носо-слезному каналу стекает в нижний носовой ход.

Состав слезной жидкости здорового глаза

Состав	Количество
<i>Неорганические составляющие (ионы):</i>	
натрий	142-146 ммоль/л
калий	15-29 ммоль/л
фосфор	1,13-10,3 ммоль/л
хлорид	128-135 ммоль/л
гидрокарбонат	26 ммоль/л
<i>Органические составляющие:</i>	
глюкоза	0,14 ммоль/л
протеин	2,5-6,0 г/л
в том числе:	
– альбумин	30-40%
– глобулин	40-45%
– лизоцим	15-30%
аминокислоты	50 мг/л
роговое вещество	5-6,5 ммоль/л
лимонная и аскорбиновая кислоты, амилаза, холинэстераза, кислотные и щелочные фосфаты, плазмин, трансаминаза	3,0 ммоль/л

Слезная жидкость содержит фермент лизоцим (мурамилпептидаза, согласно современной классификации ферментов КФ 3.2.1.17). Фермент образуется макрофагами, гранулоцитами и моноцитами и выделяется в биологические секреты, для глаза – в слезную жидкость. Лизоцим обладает специфической способностью вызывать растворение некоторых микроорганизмов. Наиболее чувствительны к лизоциму грамположительные микроорганизмы. Грамотрицательные микробы, клеточная стенка которых имеет сложное строение, лизируются лизоцимом при снижении их вирулентности. При большинстве заболеваний глаз содержание лизоцима в слезной жидкости снижается, в результате чего глаз оказывается недостаточно защищенным от воздействия микроорганизмов.

Слезная жидкость предохраняет роговицу и конъюнктиву от высыхания и одновременно служит своего рода смазкой между глазным яблоком и веками. Если между веками и глазом попадает инородное тело, то оно раздражает механорецепторы роговицы и конъюнктивы, рефлекторно увеличивается секреция слезной жидкости, что способствует удалению инородного тела из глаза. Слезная жидкость по своему составу близка к ультрафильтрату плазмы крови.

Для нормального функционирования органа зрения большое значение имеют физико-химические показатели слезной жидкости (табл. 1.2). Они учитываются при приготовлении глазных капель.

Таблица 1.2

**Физические и физико-химические показатели
слезной жидкости здорового глаза**

<i>Показатель</i>	<i>Величина</i>
Объем	0,4-1 мл
Плотность	1,004-1,005 г/см ³
рН	7,3-7,7
Осмотическое давление	730 кПа
Осмолярность	320 мосмоль/л
Осмоляльность	286 мосмоль/кг
Преломление	1,336-1,337
Вязкость	1,02-1,93 сП (при 32°С)
Поверхностное натяжение	46,29 мН·м ⁻¹ (при 32°С)

В настоящее время для характеристики осмотического давления растворов используют современные показатели – *осмоляльность* и *осмолярность*. Осмоляльность – это показатель, позволяющий оценить суммарный вклад различных растворенных веществ в осмотическое давление раствора. Осмоляльность выражается в осмолях на килограмм растворителя – осмоль/кг (на практике обычно используют мосмоль/кг). Осмолярность – показатель, также позволяющий оценить суммарный вклад различных растворенных веществ в осмотическое давление раствора. Единица осмолярности – осмоль/л (обычно выражают в мосмолях/л). Оба показателя аналогичны по смыслу и отличаются различным способом выражения концентрации растворов на единицу массы (моляльная) или на единицу объема (молярная).

Растворы, равные по осмоляльности (осмолярности) 0,9% раствору натрия хлорида, называются изотоничными. Слезная жидкость является изотоничной. Инстилляцией в глаз гипертонического раствора вызывает выход жидкости из клеток и их сморщивание, инстилляцией гипотонического раствора вызывает набухание клеток и может сопровождаться разрывом их оболочки. Значительное сморщивание и набухание клеток вызывает болезненность. На здоровый глаз не оказывают болевых воздействий растворы с осмолярностью, эквивалентной концентрациям натрия хлорида в интервале 0,6-2%, что соответствует 220-680 мосмоль/л.

Глазные капли должны быть изотоничными. ГФ Украины допускает производство глазных капель, осмолярность которых находится в пределах 220-680 мосмоль/л. В отдельных случаях глазные капли могут иметь осмолярность, большую осмолярности 2% раствора натрия хлорида. Физиологическая область рН слезной жидкости равна рН крови (см. табл. 1.2). Глазные капли с таким значением рН наиболее благоприятно переносятся с точки зрения комфортности. Глазные капли с рН от 7 до 9 не оказывают болевого действия. Глазные капли с рН ниже 5,8 и выше 11,4 вызывают раздражение глаза.

При производстве глазных капель нужно учитывать также такие физические показатели слезной жидкости, как вязкость и поверхностное натяжение. Вязкость слезной жидкости может колебаться. Это связано с испарением из нее воды.

Для предупреждения вымывания и увеличения длительности контакта лекарственных веществ с роговицей вязкость глазных капель должна быть 15-30 сП при температуре 32,1°C (средняя температура роговицы). В качестве вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимую вязкость, применяют поливиниловый спирт (ПВС), метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и др. Показатель преломления вязких водных растворов не должен сильно отличаться от показателя преломления слезной жидкости.

Равномерное распределение раствора по роговице обеспечивает поверхностное натяжение глазных капель, близкое $31 \text{ мН} \cdot \text{м}^{-1}$. Снижение поверхностного натяжения раствора способствует лучшему и равномерному распределению глазных капель по роговице и повышению его резорбции. Поэтому лекарства, наносимые на роговицу, должны содержать поверхностно-активные вещества (ПАВ). Однако применение ПАВ вызывает уменьшение размера капли, что должно приниматься во внимание при дозировании глазных капель. Следует учитывать, что общим недостатком большинства ПАВ является их раздражающее действие на глаз.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Согласно определению ГФ Украины глазные лекарственные препараты представляют собой стерильные жидкие, мягкие или твердые лекарственные формы, предназначенные для нанесения на глазное яблоко и/или конъюнктиву или введения в конъюнктивальный мешок.

Глазные лекарственные препараты по виду лекарственной формы могут быть классифицированы на:

- глазные капли;
- глазные примочки;
- глазные мази, гели, кремы;
- глазные вставки.

2.1. ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ

Глазные капли являются наиболее распространенной лекарственной формой в офтальмологии. Они представляют собой стерильные водные или масляные растворы или суспензии, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенных для инстилляции в глаз. Инстиллирование проводится капельным путем на роговицу глаза или в конъюнктивальный мешок нижнего века. В отдельных случаях для обеспечения стабильности глазные капли могут выпускаться в сухой стерильной форме, которая непосредственно перед использованием растворяется или суспендируется в приложенной стерильной жидкости (растворителе).

2.2. ГЛАЗНЫЕ ПРИМОЧКИ

Глазные примочки представляют собой водные растворы, предназначенные для смачивания и промывания глаз, а также для пропитывания материалов, которые накладываются на глаз.

Глазные примочки, предназначенные для использования при хирургических процедурах и для оказания первичной медицинской помощи, не должны содержать антимикробных консервантов и должны выпускаться в контейнерах для одноразового использования. Примочки, выпускаемые в многодозовых контейнерах, должны содержать антимикробные консерванты, за исключением тех случаев, когда сам препарат обладает антимикробным действием. Контей-

неры должны содержать не более 200 мл глазной примочки, если нет других указаний в частной статье.

2.3. ГЛАЗНЫЕ МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Глазные мягкие лекарственные препараты представляют собой стерильные мази, кремы или гели, предназначенные для нанесения на конъюнктиву, содержащие одно или несколько действующих веществ, растворенных или диспергированных в подходящей основе.

Мази – лекарственные системы для местного применения, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения имеет неньютоновский тип течения и высокие значения реологических параметров.

Кремы являются двух- или многофазными дисперсными системами для местного применения, дисперсионная среда которых при установленной температуре хранения, как правило, имеет ньютоновский тип течения и низкие значения реологических параметров.

Гели являются одно-, двух- или многофазными дисперсными системами для местного применения с жидкой дисперсионной средой, реологические свойства которых обусловлены наличием гелеобразователей в сравнительно небольших концентрациях. Гидрофобные гели (олеогели) готовятся на основах, состоящих из гидрофобного растворителя (касторовое масло и др.) и липофильного гелеобразователя (кремния диоксид коллоидный и др.). Гидрофильные гели (гидрогели) готовятся на основах, состоящих из воды и гидрофильного гелеобразователя (производные целлюлозы и др.)

2.4. ГЛАЗНЫЕ ВСТАВКИ

Глазные вставки представляют собой стерильные твердые и мягкие препараты соответствующего размера и формы, предназначенные для вставки в конъюнктивальный мешок. Они обычно состоят из матрицы, в которую включено действующее вещество. В некоторых случаях действующее вещество окружает мембрана, контролирующая скорость его высвобождения. Лекарственное вещество должно быть достаточно растворимо в физиологической жидкости и высвобождаться с определенной скоростью. Глазные вставки увеличивают время контакта лекарственной субстанции с поверхностью глаза, обеспечивают его пролонгированное высвобождение в определенной дозе.

3. АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ВИДЕ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

Потребность в глазных каплях для лечения наиболее распространенных офтальмологических заболеваний – глаукома, катаракта, воспалительная и раневая патология глаза, аллергические, вирусные и другие заболевания – с каждым годом увеличивается. В Украине насчитывается свыше 30 тысяч инвалидов по зрению. При этом ежегодно признают инвалидами по зрению свыше 7 тысяч человек.

Фармацевтический рынок Украины в основном заполнен дорогостоящими импортными глазными каплями. Только 5 фармацевтических производств в Украине выпускают глазные капли, ассортимент которых незначительный и включает лекарственные субстанции шести фармакотерапевтических групп: антибактериальные, противовирусные, антиглаукомные, антикатарактальные, антиаллергические, антиастенопические. Производство глазных капель сосредоточено в основном на 2-х фармацевтических предприятиях – “Опытный завод ГНЦЛС” (г. Харьков) и “Фармак” (г. Киев), которые производят 80% отечественных лекарств для офтальмологии.

Потребность в отечественных глазных каплях достаточно велика. Производство глазных капель является перспективным направлением для фармацевтических фирм Украины. Их могут готовить в аптеках. В справочнике по экстенпоральной рецептуре (под редакцией проф. А.И. Тихонова) приводится 80 прописей глазных капель. Недостаточная информированность специалистов о современном ассортименте глазных капель затрудняет терапию глазных болезней.

На фармацевтический рынок Украины поставляют глазные капли 40 иностранных фирм из 20 стран. Лидерами являются Индия (10 фирм) и Германия (6 фирм). Наибольший ассортимент поставляют фирмы “Alcon-Couvreur” (Бельгия) – 13 офтальмологических препаратов и “Santen” (Финляндия) – 9 препаратов, что составляет 18% всего ассортимента глазных капель. Зарегистрированы глазные капли 3-х фирм ближнего зарубежья: “Эндокринные препараты” (Литва), “ФАО Ферейн” (Россия) и “Белмедпрепараты” (Белорусь). Фирмы стран ближнего зарубежья дублируют составы глазных капель отечественных фирм.

В этой главе проводится анализ глазных капель, зарегистрированных в Украине, с учетом нозологической формы. Это поможет провизору профессионально выполнять роль советника врача в рациональном выборе оптимального лекарственного препарата в конкретной клинической ситуации.

3.1. ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ

Глаукома является одной из основных причин нарушения зрения и слепоты. Инвалидность по глаукоме составляет около 15% среди офтальмологических больных и имеет тенденцию к неуклонному росту. Глаукома характеризуется большим разнообразием клинических форм и трудностью ранней диагностики и лечения. Главнейшими признаками заболевания являются:

- повышение внутриглазного давления;
- изменение зрительных функций (снижение остроты зрения, сужение поля зрения, полная слепота);
- изменения глазного дна (атрофия сосудистой оболочки по краю диска зрительного нерва).

Внутриглазное давление зависит от количества водянистой влаги и кровяного давления в капиллярах глаза. Нормальное внутриглазное давление колеблется в пределах 18-28 мм рт.ст. Утром оно выше, а вечером ниже на 3-5 мм рт.ст. Внутриглазное давление придает правильную сферическую форму главному яблоку, что необходимо для функционирования оптической системы глаза, является движущей силой, обеспечивающей циркуляцию водянистой влаги и обменные процессы между нею и тканевыми структурами глаза, участвует в регуляции кровотока по внутриглазным сосудам и поддерживает их проницаемость на нормальном уровне.

Водянистая влага прозрачна и бесцветна, рН близок к рН крови (7,4). Водянистая влага по своему составу отличается от крови меньшим содержанием белка (белков в крови содержится 7-8%, а в водянистой влаге – только 0,02%), большим содержанием хлоридов, аскорбиновой и молочной кислот, меньшим количеством фосфатов, глюкозы и мочевины. Ее количество составляет 0,3-0,5 мл. Внутриглазное давление сохраняется постоянным, если количество водянистой влаги, выводимое через дренажную и увеосклеральную системы, точно соответствует количеству, образуемому ресничным телом за тот же отрезок времени. Если отток водянистой влаги затруднен и/или увеличена скорость ее образования, то внутриглазное давление повышается. В основе главного проявления глаукомы – повышения внутриглазного давления – лежит нарушение оттока водянистой влаги, значительно реже – слишком интенсивное ее образование. Местом нарушения оттока водянистой влаги при первичной открытоугольной глаукоме является пространство радужно-роговичного угла – угла передней

камеры. Патогенез изменений оттока изучен недостаточно. Препятствия могут возникнуть в результате блокады доступа к путям оттока или за счет изменений в самих путях оттока. Причиной нарушения нормальной циркуляции водянистой влаги может быть сосудистая или сосудисто-нервная патология. Высокое внутриглазное давление вызывает нарушение кровообращения в сосудах зрительного нерва и сетчатки.

Поскольку повышение внутриглазного давления играет важную роль в прогрессирующем снижении зрительных функций, лечение должно быть направлено в первую очередь на устранение глазной гипертензии.

Для лекарственной терапии глаукомы наиболее широко используются лекарства, содержащие *миотики* – лекарственные вещества, которые при местном применении вызывают сокращение гладкой мускулатуры круговой мышцы радужной оболочки глаза и ресничной мышцы, что приводит к увеличению угла передней камеры и расширению межтрабекулярных щелей трабекулярного аппарата и шлеммова канала. Это способствует усилению оттока водянистой влаги из внутренних сред глаза через дренажную систему и уменьшению внутриглазного давления.

К веществам, вызывающим миоз, относятся *ингибиторы холинэстеразы* – фермента, инактивирующего ацетилхолин. Ингибирование холинэстеразы препятствует гидролизу ацетилхолина и вызывает выраженный и продолжительный миоз. Антихолинэстеразные препараты в зависимости от стойкости взаимодействия с холинэстеразой делятся на две группы:

- вещества обратимого действия (физостигмин, прозерин, демекарий бромид и др.);
- вещества необратимого действия (фосфакол, армин).

Капли с антихолинэстеразными веществами готовят в аптеках по экстермпоральной рецептуре. Первая группа препаратов вызывает временное обратимое угнетение активности фермента. После прекращения взаимодействия с ферментом активность его снова восстанавливается. *Физостигмин* в глазной практике применяют в виде соли – физостигмина салицилата, готовят 0,25-1% раствор на 2% растворе борной кислоты, вводят в конъюнктивальный мешок по 1-2 капли 1-6 раз в сутки, сужение зрачка наступает обычно через 5-15 минут и продолжается 2-3 часа. Физостигмин действует при глаукоме сильнее, чем пилокарпин, но иногда вызывает болевые ощущения в глазу и надбровной области вследствие сильного напряжения радужной оболочки и спазма аккомодации (сокращение круговой мышцы радужной оболочки и ресничной мышцы). *Про-*

зерин применяют в виде 0,5% раствора, вводят по 1-2 капли 1-4 раза в сутки. *Демекарий бромид* оказывает сильный и длительный миотический эффект. Его применяют в виде 0,25%, 0,5% или 1% раствора. Действие наступает через 20 минут и достигает максимума через 12-24 часа. Миоз после однократного введения может продолжаться до 2-3 недель. Вводят в конъюнктивальный мешок при острой глаукоме по 1 капле 1 раз в сутки, при хронической глаукоме – по 1 капле 1 раз 2-4 дня. Препарат обладает кумулятивным действием, поэтому инстилляцию не следует повторять через короткие промежутки времени.

Антихолинэстеразные препараты необратимого действия образуют с холинэстеразой стойкий комплекс, и, если не применять специальные реактиваторы, активность фермента не восстанавливается. *Фосфакол* (представитель группы органических эфиров фосфорной кислоты) применяют в виде 0,013% и 0,02% водных растворов. При хронической глаукоме назначают 0,013% раствор по 1-2 капли 2 раза в сутки. При острых приступах глаукомы применяют 0,02% раствор по 1-2 капли 1-2 раза в сутки. По механизму действия близок к фосфаколу *армин*. Его применяют в виде глазных капель в концентрации 0,01% по 1-2 капли 2-3 раза в сутки. Следует помнить, что фосфакол и армин в неразведенном виде сильно ядовиты. При работе с ними следует избегать их попадания на кожу, слизистые оболочки и внутрь.

После каждой инстилляцией капле с антихолинэстеразными веществами необходимо прижать пальцем область слезного мешка (внутренний угол глаза) на 2-3 минуты, чтобы предотвратить попадание раствора в слезный канал и последующее всасывание.

При отравлении антихолинэстеразными веществами необратимого действия используют реактиваторы холинэстеразы: дипироксим, изонитрозин, диэтиксим, алоксим; их применяют в комбинации с холиноблокатором атропином.

К препаратам, вызывающим сужение зрачка, кроме антихолинэстеразных средств, относятся *М-холиномиметики*, оказывающие прямое стимулирующее действие на М-холинорецепторы.

В качестве М-холиномиметика в каплях заводского производства используют *пилокарпина гидрохлорид* (1% и 2%). При инстилляцией в конъюнктивальный мешок глаза капле пилокарпина гидрохлорид возбуждает М-холинорецепторы гладких мышц глаза (круговой мышцы радужной оболочки и ресничной мышцы) и вызывает миоз и спазм аккомодации (установка глаза на ближнее видение). При этом улучшается отток водянистой влаги через дренажную сис-

тому, что способствует снижению внутриглазного давления. Пилокарпина гидрохлорид при местном применении в обычных концентрациях всасывается незначительно и выраженного системного действия не оказывает. Капли применяются для понижения внутриглазного давления при глаукоме, а также для улучшения трофики глаза при тромбозе центральной вены сетчатки, острой непроходимости артерии сетчатки, атрофии зрительного нерва. При субкомпенсированной и некомпенсированной глаукоме применяют пролонгированный лекарственный препарат пилокарпина (1% раствор пилокарпина с метилцеллюлозой).

Препараты, улучшающие отток водянистой влаги, приведены в табл. 3.1.

Снизить внутриглазное давление можно путем уменьшения образования водянистой влаги. С этой целью применяют глазные капли, в состав которых входят β -адреноблокаторы – *тимолола малеат* и *бетаксолола гидрохлорид* (табл. 3.1). Они предупреждают стимулирующее действие на β -адренорецепторы катехоламинов и понижают внутриглазное давление в основном за счет уменьшения образования водянистой влаги. Тимолола малеат и бетаксолола гидрохлорид не обладают внутренней симпатомиметической активностью, не вызывают миоза и спазма аккомодации.

В большинстве случаев препараты, зарегистрированные в Украине, содержат в качестве активного вещества тимолола малеат (0,25% и 0,5% растворы). Тимолола малеат является неселективным β -адреноблокатором, он действует на β_1 - и β_2 -адренорецепторы; назначают больным с хронической открытоугольной глаукомой. При инстилляцией одной капли в конъюнктивальный мешок действие наступает обычно через 20 минут, достигает максимума через 1-2 часа и продолжается около 24 часов. Закапывают по 1 капле 1-2 раза в сутки. При длительном применении капель возможно ослабление эффекта вследствие наступления тахифилаксии (особый случай привыкания). Тимолола малеат может вызывать характерное для неселективного β -адреноблокатора резорбтивное действие: брадикардию (блокада β_1 -адренорецепторов сердца) и бронхоспазм (блокада β_2 -адренорецепторов бронхов). Препарат нужно осторожно применять у больных, склонных к бронхоспазму.

Две фирмы Merck Sharp & Dohme (Нидерланды/США) и Santen (Финляндия) выпускают комбинированные препараты (“Тимпило 2”, “Тимпило 4” и “Фотил”, “Фотил форте”), в состав которых входят тимолола малеат 0,5% и пилокарпина гидрохлорид 2% или 4% (табл. 3.1). Препараты уменьшают секрецию водянистой влаги и улучшают ее отток через дренажную систему.

Таблица 3.1

Глазные капли, применяемые для лечения глаукомы

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Адреналина гидрогартрат	Эпинефрина гидрогартрат 1%	Биолек, Украина Флакон 5 мл	По 1 капле 3 раза в сутки
Азопт TM (глазная суспензия)	Бронзолоамид 1%	Alcon Laboratories, США Флакон 5 мл с дозатором	По 1 капле 3 раза в сутки. Пациентам с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин назначать не рекомендуется
Арутимол	Тимолола малеат 0,25%, 0,5% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид	Ankerpharm, Германия Флакон-капельница 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Бетоптик S [®]	Бетаксолола гидрохлорид 0,25%	Alcon-Southern, Бельгия Флакон-капельница 5 мл	По 1 капле 2 раза в сутки
Изопто [®] -карпин	Пилокарпина гидрохлорид 1%, 2%	Alcon-Southern, Бельгия Флакон-капельница 15 мл	По 1-2 капли 2-6 раз в сутки
Иотим	Тимолола малеат 0,25%, 0,5% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид, натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфат, динатрия этилендиаминтетраацетат, вода очищенная	FDC Limited, Индия Флакон 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Клофелин	Клонидин 0,125%, 0,25%, 0,5%	Фармак, Украина Флакон-капельница 10 мл	По 1 капле 2-4 раза в сутки
Клофелин	Клонидин 0,125%, 0,25%, 0,5%	Эндокринные препараты, Литва Туба-капельница 1,5 мл	По 1 капле 2-4 раза в сутки

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Ксалатан	Латанопрост 0,005% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид, натрия дигидрофосфат, натрия гидрофосфат безводный, натрия хлорид, вода для инъекций	Pharmacia & Upjohn, Бельгия/США Флакон 2,5 мл	По 1 капле 1 раз в сутки, предпочтительнее вечером
Кузимолол	Тимолола малеат 0,25%, 0,5% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид, динатрия фосфат, моносодия фосфат, натрия хлорид, вода очищенная	Alcon Cusi, Испания Флакон-капельница 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Ниолол	Тимолола малеат 0,25%, 0,5%	Ciba Vision Ophthalmics, Франция Флакон-капельница 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Окупресс-Е	Тимолола малеат 0,25%, 0,5%	Sadila Laboratories, Индия Флакон 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Окурил	Тимолола малеат 0,25%, 0,5% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид, буферный водный раствор	Rusan Pharma, Индия Флакон 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Офтан пилокарпин	Пилокарпина гидрохлорид 1%, 2%	Santen, Финляндия Флакон 10 мл	По 1-2 капли 2-6 раз в сутки
Офтан тимолол	Тимолола малеат 0,25%, 0,5%	Santen, Финляндия Флакон 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Пилокарпин	Пилокарпина гидрохлорид 1%, 2%	Ankerpharm, Германия Туба-капельница 1,5 мл, флакон 10 мл	По 1-2 капли 2-6 раз в сутки

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Пилокарпина гидрохлорид	Пилокарпина гидрохлорид 1%	Белмедпрепараты, Белорусь Туба-капельница 1,5 мл	По 1-2 капли 2-6 раз в сутки
Пилокарпина гидрохлорид	Пилокарпина гидрохлорид 1%	Фармак, Украина Флакон-капельница 10 мл	По 1-2 капли 2-6 раз в сутки
Пилокарпина гидрохлорид	Пилокарпина гидрохлорид 1%	Эндокринные препараты, Литва Туба-капельница 1,5 мл	По 1-2 капли 2-6 раз в сутки
Пилокарпина гидрохлорид	Пилокарпина гидрохлорид 1% Метилцеллюлоза	ФАО Ферейн, Россия Флакон 5 мл	По 1-2 капли 1-2 раза в сутки
Раствор пилокарпина гидрохлорида 1% с метилцеллюлозой	Пилокарпина гидрохлорид 1% Метилцеллюлоза	Опытный завод ГНЦЛС, Украина Флакон 5 мл	По 1-2 капли 1-2 раза в сутки
Тимолол	Тимолола малеат 0,5%	Elegant India, Индия Флакон 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Тимолол	Тимолола малеат 0,25%, 0,5%	Genom Biotech, Индия Флакон 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Тимолола малеат	Тимолола малеат 0,25%	Фармак, Украина Флакон-капельница 10 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Тимолол-малеат	Тимолола малеат 0,5%	Eipico, Египет Флакон 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Тимолол-пос	Тимолола малеат 0,25%, 0,5%	Ursapharm, Германия Флакон 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Тимоптик	Тимолола малеат 0,25%	Elegant India, Индия Флакон 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Тимоптик	Тимолола малеат 0,25%, 0,5%	Merck Sharp & Dohme, Нидерланды/США Флакон 5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Тимоптик-депо	Тимолола малеат 0,25%, 0,5%	Merck Sharp & Dohme, Нидерланды/США Флакон 2,5 мл, 5 мл, 7,5 мл	По 1 капле 1-2 раза в сутки
Тимпило 2 (Тимпило 4)	Тимолола малеат 0,5% Пилокарпина гидрохлорид 2% или 4%	Merck Sharp & Dohme, Нидерланды/США Флакон 5 мл	Флакон состоит из 2-х камер. В одной камере – действующие вещества, в другой – растворитель; перед употреблением смешивают. По 1 капле 1 раз в сутки
Траватан	Травопрост 40 мкг	Alcon Laboratories, США Флакон-капельница 2,5 мл	По 1 капле 1 раз в сутки, предпочтительнее вечером
Трусопт	Дорзоламида гидрохлорид 2%	Merck & Co, США Флакон 5 мл	По 1 капле 3 раза в сутки. В комбинации с β-адреноблокаторами по 1 капле 2 раза в сутки
Фотил	Тимолола малеат 0,5% Пилокарпина гидрохлорид 2%	Santen, Финляндия Флакон 5 мл	По 1 капле 2 раз в сутки
Фотил форте	Тимолола малеат 0,5% Пилокарпина гидрохлорид 4%	Santen, Финляндия Флакон 5 мл	По 1 капле 1 раз в сутки

Глазные капли “Бетоптик S” содержат бетаксолола гидрохлорид, который является селективным β -адреноблокатором (влияет на β_1 -адренорецепторы). Резорбтивное действие препарата выражено минимально и встречается крайне редко. Применяется при хронической открытоугольной форме глаукомы. Можно применять у пациентов, склонных к бронхоспазму, так как бетаксолола гидрохлорид не оказывает влияние на β_2 -адренорецепторы, находящиеся в бронхах.

Уменьшают продуцирование водянистой влаги *ингибиторы карбоангидразы* – *бронзоламид* и *дорзоламида гидрохлорид*. Карбоангидраза играет ключевую роль в образовании водянистой влаги клетками ресничного тела. Ингибирование карбоангидразы замедляет образование ионов бикарбоната с последующим ослаблением переноса ионов натрия и воды, что приводит к снижению секреции водянистой влаги. В Украине зарегистрированы два препарата с ингибиторами карбоангидразы: глазная суспензия “Азопт” и глазные капли “Трусопт” (табл. 3.1).

Глазные капли “Клофелин”, в состав которых входит *адреномиметик клонидин*, понижают внутриглазное давление, угнетая продукцию водянистой влаги и ускоряя ее отток по увеосклеральному пути (табл. 3.1). Миоза препарат не вызывает. Действие препарата обусловлено резорбтивным влиянием. При инстилляциях капель клонидин, всасываясь, попадает в кровь, проходит через гематоэнцефалический барьер и вызывает стимуляцию постсинаптических α_2 -адренорецепторов тормозных структур головного мозга, что уменьшает симпатическую импульсацию к клеткам ресничного тела и сосудам склеры и радужной оболочки. Происходит уменьшение секреции водянистой влаги и расширение кровеносных сосудов. Возможно понижение артериального давления, брадикардия, сонливость. При резко выраженном атеросклерозе сосудов головного мозга и выраженной артериальной гипотонии препарат противопоказан.

Для лечения глаукомы, кроме глазных капель, снижающих внутриглазное давление, необходимо применять комплекс препаратов нейропротекторного действия, улучшающих микроциркуляцию, трофику сетчатки и зрительного нерва и вызывающих стабилизацию зрительной функции. К веществам с указанным действием относятся ноотропил, кавинтон, эмоксипин, витамин B₁₂, витамин B₆, кокарбоксилаза.

Кавинтон применяют в виде внутривенных капельных инфузий по 4 мл в 200 мл физиологического раствора 3 раза в течение 10 дней, затем перорально по 0,5 г 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев.

Курс лечения *ноотропилом* составляет 6 недель: в первую неделю – по 2 капсулы 3 раза в сутки, затем – по 1 капсуле 3 раза в сутки.

1% раствор *эмоксипина* вводят парабульбарно по 0,5 мл 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Цианкобаламин (витамин В₁₂), *пиридоксина гидрохлорид* (витамин В₆) и *кокарбоксилазу* вводят внутримышечно ежедневно в течение 15 дней. Курс лечения необходимо проводить 2 раза в год в условиях дневного или обычного стационара. В противном случае, даже на фоне нормального внутриглазного давления нарушение зрения будет прогрессировать.

В настоящее время разработаны фирмой “Pharmacia & Upjohn” (Бельгия/США) препарат “Ксалатан” (активное вещество *латанопрост*) и фирмой “Alcon” (США) препарат “Траватан” (активное вещество *травопрост*) в виде глазных капель, которые обладают одновременно гипотензивным и нейропротекторным действием (табл. 3.1). Латанопрост и травопрост являются синтетическими аналогами простагландина F_{2α}, агонистами FP-рецепторов. С одной стороны, они расширяют сосуды глаза, улучшают микроциркуляцию, активируют дополнительный увеосклеральный отток водянистой влаги, что способствует нормализации внутриглазного давления. С другой стороны, они регулируют клеточный метаболизм, увеличивают содержание в клетках цАМФ, оказывают модулирующее влияние на синаптические процессы, ингибируют агрегацию тромбоцитов, обладают антиадгезивным действием и, тем самым, улучшают трофику тканей глаза. Это позволяет применять препараты простагландинового ряда у больных с открытоугольной глаукомой в виде монотерапии. Назначают препарат 1 раз в сутки. Максимальный эффект достигается в том случае, если он вводится вечером. При более частом закапывании эффективность препарата снижается. Понижение внутриглазного давления начинается примерно через 3-4 часа после введения препарата, максимальный эффект отмечается через 8-12 часов. Продолжительность действия – не менее 24 часов. Среди побочных эффектов препаратов простагландинового ряда отмечается изменение цвета глаз за счет увеличения количества коричневого пигмента в радужной оболочке. Этот эффект проявляется преимущественно у больных со смешанной окраской радужной оболочки (сине-коричневой, серо-коричневой или желто-коричневой). У пациентов с равномерно окрашенными глазами синего, серого, зеленого или коричневого цвета изменения цвета глаз наблюдаются очень редко даже при длительном применении капель. Лечение только одно-

го глаза может привести к постоянной гетерохромии. Препараты содержат бензалкония хлорид, который может адсорбироваться контактными линзами. Перед закапыванием контактные линзы следует вынимать, вставлять их можно только через 15 минут после закапывания. Латанопрост и травопрост обладают аддитивным действием в отношении понижения внутриглазного давления при их применении в комбинации с блокаторами β -адренорецепторов (тимолола малеат), пероральными ингибиторами карбоангидразы (ацетазоламид) и частичным аддитивным действием при применении в комбинации с холиномиметиками (пилокарпин). При назначении комбинированной терапии глазные капли различных препаратов следует вводить с интервалом не менее 5 минут. Хранить препараты следует в защищенном от света холодном ($2-8^{\circ}\text{C}$) месте. После вскрытия флакона его содержимое нужно использовать в течение 4 недель. При этом допускается хранение при температуре, не превышающей 25°C .

3.2. АНТИКАТАРАКТАЛЬНЫЕ ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ

Катаракта – заболевание глаза, основным проявлением которого является помутнение хрусталика. Причины развития катаракты многообразны. Механические повреждения хрусталика, особенно связанные с нарушением целостности его капсулы. Ряд физических факторов способен вызывать катаракту, например, ультрафиолетовое и инфракрасное излучения, ионизирующая радиация. Некоторые химические вещества могут вызывать катаракту (профессиональные катаракты). Катаракта может возникать и как порок развития (врожденная катаракта). Выделяют так называемые осложненные катаракты, образующиеся после других патологических процессов в глазу (воспаление сосудистой оболочки, высокая близорукость, пигментная дегенерация сетчатки и др.). Катаракта развивается иногда у больных диабетом, миотонической дистрофией. Наиболее распространена старческая катаракта. Патогенез её развития окончательно не выяснен. Происходит нарушение метаболизма в тканях хрусталика, что ведет к его помутнению.

Большинство лекарственных препаратов для местного лечения катаракты имеют сложный состав (табл. 3.2). Лекарственные вещества этих препаратов способствуют активации энергетических и обменных процессов в хрусталике и роговице, сохраняют электролитный состав цитоплазмы, нормализуют функции клеточных мембран, обеспечивают антиоксидантную защиту, увеличивают продукцию и обмен водянистой влаги, что ускоряет вымывание токсических

Антикатарактальные глазные капли

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Фармакологическое действие и дозирование
Вита йодурол	Калия йодид 1,5%, магния хлорид 0,3%, кальция хлорид 0,3%, натрия аденозинтрифосфат 0,0027%, кислота никотиновая 0,03%, тиамина хлорид 0,3%, цистеин 0,03%, глутатион 0,006%	Ciba Vision Orphthalmics, Франция Флакон-капельница 15 мл	Аденозин способствует вымыванию токсических продуктов распада, стимулирует продукцию и обмен внутриглазной жидкости вследствие расширения сосудов и увеличения кровоснабжения глаза; питает хрусталик и роговицу; уменьшает выраженность воспаления в конъюнктиве, роговице и других тканях глаза; опосредовано влияет на восстановление глутатиона, являясь структурным элементом фермента глутатионредуктазы и восстановленного НАДФ; обеспечивает антиоксидантную защиту. По 2 капли 3-4 раза в сутки
Витафакол	Цитохром С 0,05%, натрия сукцинат 0,06%, аденозин 0,2%, никотинамид 1%	Ciba Vision Orphthalmics, Франция Флакон-капельница 10 мл	Механизм действия препарата основан на окисляющем эффекте цитохрома С в условиях гипоксии. Другие активные компоненты оказывают тонизирующий эффект на усталый, раздраженный глаз, обладают противовоспалительным, увлажняющим действием на поверхность глаза. Аденозин способствует вымыванию токсических продуктов распада, питает хрусталик и роговицу. Никотинамид восстанавливает способность к регенерации эндотелиальных клеток хрусталика.
Офтан кага-хром	Цитохром С 0,0675%, натрия сукцинат 0,1%, аденозин 0,2%, никотинамид 2%	Santen, Финляндия Флакон 10 мл	По 1-2 капли 3 раза в сутки

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Фармакологическое действие и дозирование
Квинакс	Азапентацен полисульфонат натрия 0,015% <i>Прочие ингредиенты:</i> кислота борная, натрия борат, калия хлорид, тиомерсал, кислота хлористоводородная, вода для инъекций, консервант: метилпарабен, пропилпарабен	Alcon-Soucieur, Бельгия Флакон-капельница 15 мл	Действующее вещество обладает способностью preserving сульфгидрильные группы хрусталика от окисления и рассасывает непрозрачные белки хрусталика. По 2 капли 3-5 раз в сутки
Раствор тауфона	2-Аминоэтансульфоновая кислота 4%	Опытный завод ГНЦЛС, Украина Флакон 5 мл №3	Стимулирует репаративные и регенеративные процессы при заболеваниях дистрофического характера и заболеваниях, сопровождающихся резким нарушением метаболизма глазных тканей, способствует нормализации функций клеточных мембран, активации энергетических и обменных процессов, сохранению электролитного состава цитоплазмы за счет накопления ионов калия и кальция, улучшению проведения нервного импульса. По 2-3 капли 2-4 раза в сутки в течение 3-х месяцев. Курс лечения повторяют с месячным перерывом
Тауфон		Белмедпрепараты, Белорусь Флакон 5 мл	
		Биофарма, Украина Флакон 5 мл, 10 мл	
		Фармак, Украина Флакон 10 мл	
		Ферейн ФАО, Россия Флакон 5 мл №4	

продуктов распада, стимулируют репаративные и регенеративные процессы при заболеваниях дистрофического характера и заболеваниях, сопровождающихся резким нарушением метаболизма в тканях глаза, уменьшают выраженность воспаления в конъюнктиве, роговице и других структурах глаза. К таким препаратам относятся: “Тауфон” производства фирм “ОЗ ГНЦЛС”, “Биофарма”, “Фармак” (Украина), “Белмедпрепараты” (Белорусь) и “ФАО Ферейн” (Россия); “Вита йодурол” и “Витафакол” фирмы “Ciba Vision Ophthalmics” (Франция); “Офтан-катахром” фирмы “Santen” (Финляндия). “Квинакс” фирмы “Alcon-Couvreur” (Бельгия) способствует рассасыванию непрозрачных белков хрусталика. Для лечения катаракты кроме указанных препаратов могут использоваться глазные капли с витаминами, которые приготовлены в аптеке.

3.3. КЛИНИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГРУПП ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО КОНЪЮНКТИВИТА

Аллергия – состояние измененной (повышенной) реактивности организма, обусловленное поступлением в организм какого-либо экзогенного фактора (цветочная пыльца, перхоть животных, экскременты клещей, живущих в домашней пыли, и др.) или компонентом собственной ткани. Аллергенами могут быть белки, полисахариды, комплексы белков с полисахаридами, а также любые низкомолекулярные вещества (гаптены), которые в организме конъюгируют с белками, образуя конъюгированные аллергены. На любые аллергены иммунная система организма отвечает образованием антител. Антитела вырабатываются В-лимфоцитами*. Каждый В-лимфоцит запрограммирован на образование антител только одной специфичности. На поверхностной мембране В-лимфоцитов имеются антигенспецифические рецепторы или иммуноглобулины поверхности (slg), обладающие способностью связывать определенные химические детерминанты антигенов. На каждом В-лимфоците экспрессируется около 10^5 таких рецепторов. Антигены соединяются только с теми рецепторами, которые в точности ему соответствуют (по правилу “ключ-замок”), и таким образом отбирают определенные клоны В-клеток. В-лимфоциты, связавшие антиген, получают пусковой сигнал к пролиферации и дифференцировке: образуются плазматические клетки (эффektorные клетки), секретирующие антитела, и В-клетки, обеспечивающие иммунологическую память.

* Термин “В-клетки” образован от первой буквы английского названия костного мозга (bone marrow), где формируются и созревают эти клетки.

В плазматических клетках хорошо развиты сетчатый аппарат Гольджи, рибосомы и эндоплазматический ретикулум – органоиды, которые обеспечивают синтез и секрецию антител. Антитела (Ig-иммуноглобулины), секретируемые плазматической клеткой, идентичны поверхностному рецептору В-лимфоцита и, следовательно, хорошо связываются с антигеном.

Каждая плазматическая клетка образует несколько тысяч антител в секунду. Живут плазматические клетки несколько дней. В-клетки памяти в отличие от плазматических клеток – долгоживущие. При повторной стимуляции антигеном они активируются легче, чем исходные В-клетки, и тем самым обеспечивают быстрый синтез большого количества антител.

Структурное разнообразие иммуноглобулинов (Ig) определяется последовательностью аминокислот и антигенной специфичностью. При первичном контакте с аллергеном образуются IgE иммуноглобулины (анафилактические антитела), молекулы которых имеют конфигурацию, комплементарную аллергену. IgE антитела обладают выраженной способностью связываться с мембранными рецепторами тучных клеток и базофилов, циркулирующих в крови.

Тучные клетки – это большие тканевые клетки, сходные с базофилами по морфологии и функции. Их гранулы содержат гистамин, гепарин, серотонин, факторы хемотаксиса и другие медиаторы аллергии и воспаления, которые расширяют сосуды, повышают проницаемость сосудистой стенки, усиливают проникновение иммунокомпетентных клеток и компонента из кровотока в ткани.

Аллерген при повторном попадании в организм связывается с IgE антителами, фиксированными на поверхности тучных клеток. Комплекс антиген-антитело способствует мобилизации внутриклеточных запасов ионов кальция и увеличению притока ионов кальция в клетки за счет изменения проницаемости клеточной мембраны для этих ионов. Ионы кальция запускают целый ряд ферментативных реакций, вызывающих дегрануляцию тучных клеток. Происходит высвобождение из гранул ранее образованных медиаторов воспаления и аллергии (гистамина, серотонина, факторов хемотаксиса) и выброс новосинтезированных медиаторов – простагландинов и лейкотриенов, которые образуются в результате метаболизма арахидоновой кислоты, высвобожденной из липидного слоя клеточных мембран.

Гистамин является биогенным амином, участвующим в регуляции функций организма. Свою биологическую активность проявляет через H_1 - и H_2 -рецепторы. Возбуждение H_1 -рецепторов вызывает накопление в клетках циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Стимуляция H_2 -рецепторов сопровождается накоплением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). цГМФ и цАМФ вызывают цепные биохимические реакции, которые реализуют физиологическую функцию того или иного типа клеток. Так, возбуждение H_1 -рецепторов сопровождается сокращением гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, сосудов; возбуждение H_2 -рецепторов вызывает усиление желудочной секреции. Гистамин через H_2 -рецепторы по типу обратной связи ингибирует процесс своего выделения. Некоторое количество гистамина содержится в центральной нервной системе и играет роль нейромедиатора. В обычных условиях гистамин находится преимущественно в связанном неактивном состоянии. При аллергических реакциях увеличивается количество свободного гистамина, который обладает высокой активностью. Гистамин является основным медиатором аллергической реакции. Возбуждая H_1 -рецепторы, он вызывает расширение капилляров и повышение проницаемости их стенок, что способствует отечности тканей. Гистамин активирует фермент фосфолипазу А-2 клеточных мембран, необходимый для синтеза простагландинов, стимулирует хемотаксис базофилов и эозинофилов.

В развитии аллергических реакций принимают участие другие активные вещества, такие как серотонин, факторы хемотаксиса, гепарин, простагландины и лейкотриены. Периферическое действие *серотонина* связано с возбуждением серотониновых рецепторов. Серотонин повышает скорость агрегации тромбоцитов, укорачивает время кровотечения, суживает кровеносные сосуды. *Факторы хемотаксиса* способствуют накоплению в очаге воспаления нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов. *Гепарин* вырабатывается тучными клетками. Являясь антикоагулянтом прямого действия, замедляет свертывание крови, активирует фибринолиз, проявляет иммунодепрессивный эффект. *Простагландины* и *лейкотриены* расширяют капилляры, вызывают эксудацию, усиливают фагоцитоз.

Таким образом, при аллергии включается в реакцию система тучных клеток, на циторекцепторах которых происходит реакция антиген-антитело, приводящая к нарушению целостности мембран клеток и выходу медиаторов воспаления, которые вызывают различные проявления аллергических реакций. При взаимодействии

вии аллергена с IgE антителами, фиксированными на поверхности тучных клеток конъюнктивы глаза, высвободившиеся медиаторы вызывают аллергический конъюнктивит, сопровождающийся зудом, слезотечением и светобоязнью.

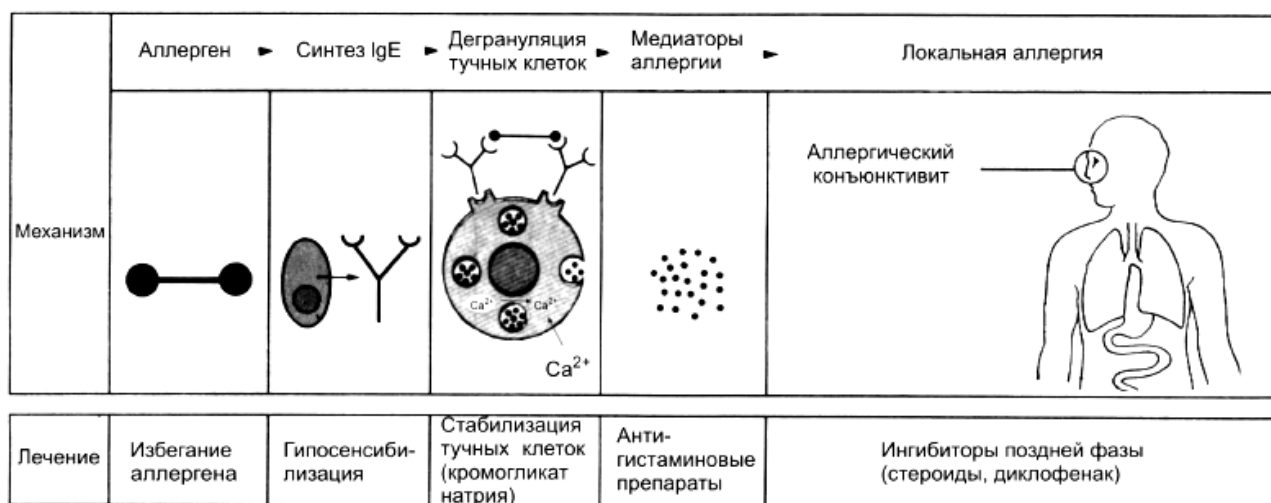


Рис. 3.1. Механизмы локальной аллергии и применяемые методы терапии

Аллергический конъюнктивит может иметь острое, подострое и хроническое течение.

Сезонный аллергический конъюнктивит обостряется при цветении растений (пыльцевая аллергия). Причем отмечается повышенная чувствительность к пыльце растений разных видов, так как пыльца многих растений имеет общие антигены.

Хронический аллергический конъюнктивит чаще всего возникает при длительном контакте с аллергеном (например, домашняя пыль, перхоть животных).

Лекарственный аллергический конъюнктивит – наиболее часто встречающаяся форма глазной аллергии. Для лечения аллергического конъюнктивита применяют глазные капли с действующими веществами, которые можно разделить на четыре фармакотерапевтические группы (рис. 3.2).

Лекарственные вещества мембраностабилизирующего действия (кромоглициевая кислота, лодоксамид) блокируют вход ионов кальция в тучные клетки, что препятствует их дегрануляции и высвобождению медиаторов аллергии и воспаления. Препараты, зарегистрированные в Украине, выпускаются фирмами стран дальнего зарубежья (Бельгия, Великобритания, Германия, Индия, Финляндия). Большинство из них содержат кромоглициевую кислоту в 2% концентрации (табл. 3.3).

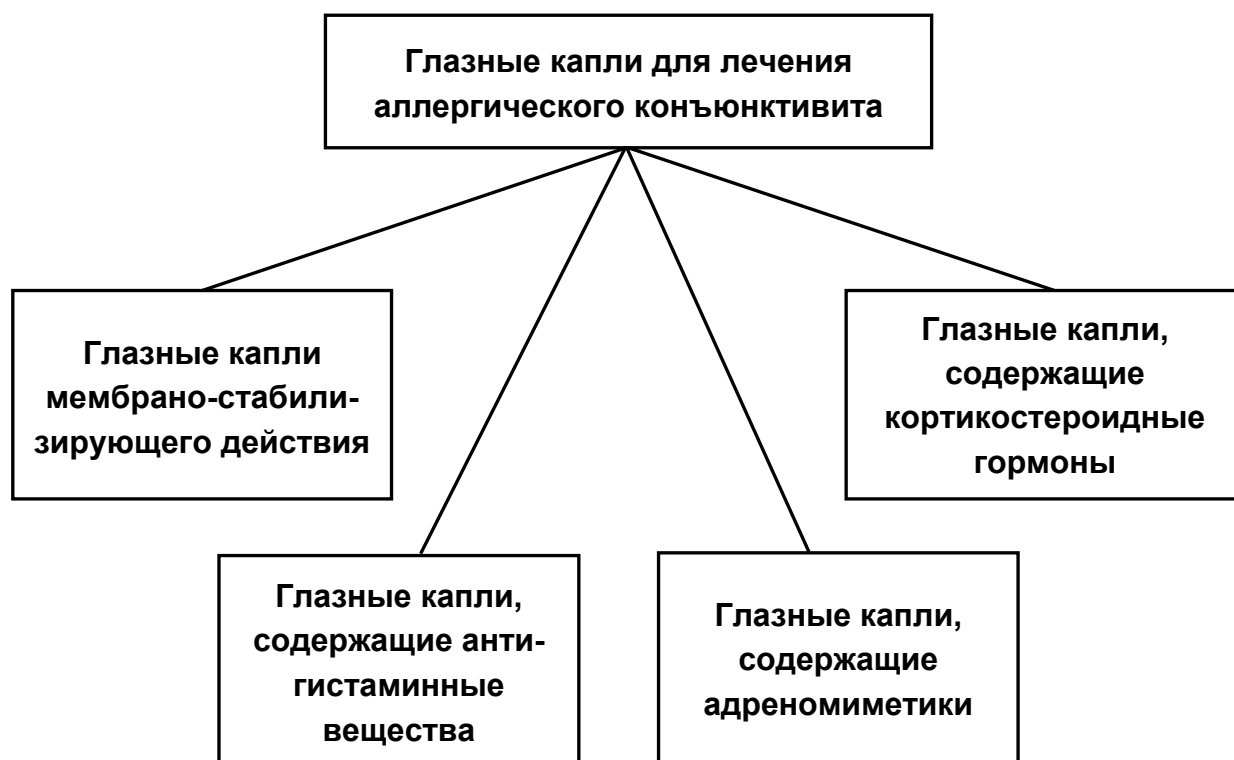


Рис. 3.2. Антиаллергические глазные капли

Комбинированный препарат “Кромозил” содержит кромогликат натрия в 4% концентрации (удвоенная концентрация в отличие от других препаратов) и α -адреномиметик тетризолина гидрохлорид. Глазные капли не оказывают системного влияния и не вызывают помутнения мягких контактных линз. Поэтому при использовании препарата для лечения синдрома “раздраженных глаз” пациент может не отказываться от ношения контактных линз.

Антигистаминные вещества блокируют H_1 -рецепторы (по типу конкурентного антагонизма с гистамином), устраняют чувствительность клеточных мембран к свободному гистамину и тем самым предупреждают развитие аллергического воспаления. В качестве блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов в составе глазных капель используют азеластин (препарат “Аллергодил”), левокабастин (препарат “Гистимет”) – пролонгированного действия, дифенгидрамин (препарат “Бетадрин”), антазолина мезилат (препарат “Санорин-Аналергин”), фениламина малеат (препарат “Нафкон-А”). Три последних препарата комбинированные. В их состав кроме блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов входит α_1 -адреномиметик нафазолин (табл. 3.3). Антагонист гистамина дифенгидрамин вызывает седативный эффект. Это связано с блокированием центральных гистаминовых рецепторов.

Глазные капли, применяемые для лечения аллергического конъюнктивита

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Аллергодил	Азеластина гидрохлорид 0,05% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид, натрия дигидрофосфат, сорбитол, натрия гидроксид, гидроксипропилметилцеллюлоза, вода для инъекций	Asta Medica, Германия Флакон 6 мл, 10 мл	По 1 капле 2 раза в сутки
Аллергокрот	Кромоглициевая кислота 2%	Ursapharm, Германия Флакон 10 мл	По 1-2 капли 4 раза в сутки
Аломид	Лодоксамид 0,1% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид, маннит, гидроксипропилцеллюлоза, натрия цитрат, кислота лимонная, динатрия эдетат, тилоксапол, вода очищенная	Alcon-Souvenir, Бельгия Флакон-капельница 5 мл, 10 мл, 15 мл	По 1-2 капли 4 раза в сутки
Африн окуклер	Оксиметазолина гидрохлорид 0,025%	Schering-Plough, США Флакон-капельница 10 мл	По 1 капле 3 раза в сутки
Бетадрин	Дифенгидрамина гидрохлорид 0,1%, нафазолина нитрат 0,033%, борная кислота 1,9%	Warsaw Pharmaceutical Works "Polfa", Польша Флакон 10 мл	По 1-2 капли 1-3 раза в сутки
Визин	Тетризолина гидрохлорид 0,05%	Pfizer Canada, Канада Флакон 15 мл	По 1-2 капли 2-3 раз в сутки
Гистимет	Левакабастин 0,05%	Janssen, Бельгия/Швейцария Флакон 4 мл	По 1 капле 2 раза в сутки (можно 3-4 раза в сутки). Не рекомендуется пользоваться гидрофильными контактными линзами
Дексаметазон	Дексаметазона фосфат 0,1% <i>Прочие ингредиенты:</i> натрия цитрат 1%, этилен-	Elegant India, Индия Флакон 5 мл	При остром воспалительном процессе по 1-2 капли 4-5 раз в

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Дексаметазон (глазная суспензия)	ендиаминотетраацетат 0,11%, натрия метаби-сульфит 0,48%, натрия гидроксид 0,11%, бен-залкония хлорид 0,02% Дексаметазон 0,1%	Warsaw Pharmaceutical Works "Polfa", Польша Флакон 10 мл	сутки, после его устранения – 3-4 раза в сутки; при хроническом воспалении – 2 раза в сут-ках; длительность – от несколь-ких дней до 3-5-ти недель
Дексаметазона фосфат	Дексаметазона фосфат 0,1%	Концерн "Стирол", Украина Туба-капельница 1 мл №5, №10	
Дексапоз	Дексаметазон 0,1%	Ursapharm, Германия Флакон 10 мл	
Ифирал	Кромогликат натрия 2% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид 0,01%	Unique, Индия Флакон 5 мл	По 1-2 капли 4 раза в сутки
Кромогексал	Кромоглициевая кислота 2% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид, наг-рия хлорид, динатрия эдетат, натрия дигидро-фосфат, натрия моногидрофосфат, сорбитол, вода для инъекций	Hexal AG, Германия Флакон 10 мл	По 1-2 капли 4 раза в сутки
Кромозил	Кромогликат натрия 4%, тетразолина гидрохлорид 0,1%	Tubilux Pharma, Италия Флакон 10 мл	При острой форме аллергичес-кого конъюнктивита – по 2 кап-ли 4 раза в сутки не менее 5-7 дней; при хронической – по 2 капли 1-3 раза в сутки
Лекролин	Кромоглициевая кислота 2% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид, наг-рия хлорид, динатрия эдетат, кислота борная, вода для инъекций	Santen, Финляндия Флакон 10 мл	По 1-2 капли 4 раза в сутки

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Максидекс	<p>Дексаметазон 0,1%</p> <p><i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид, гидроксипропилметилцеллюлоза, полисорбат-80, натрия хлорид, динатрия эдетат, динатрия гидрогенфосфат, кислота лимонная, моногидрат и/или натрия гидроксид, вода очищенная</p>	<p>Alcon-Souvteur, Бельгия Флакон-капельница 5 мл</p> <p>Ahcon Parenterals (India) Limited, Индия Флакон-капельница 5 мл</p>	<p>При остром воспалительном процессе по 1-2 капли 4-5 раз в сутки, после его устранения – 3-4 раза в сутки; при хроническом воспалении – 2 раза в сутки; длительность – от нескольких дней до 3-5-ти недель</p>
Нафкон-А	<p>Фениламина малеат 0,3%, нафазолина гидрохлорид 0,025%</p> <p><i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид, кислота борная, натрия хлорид, натрия борат, трилон Б, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода очищенная</p>	<p>Alcon-Souvteur, Бельгия Флакон-капельница 15 мл</p>	<p>По 1-2 капли через 3-4 часа</p>
Окуклия	<p>Оксиметазолина гидрохлорид 0,025%</p> <p><i>Прочие ингредиенты:</i> изотонический буферный водный раствор натрия хлорида, динатрия эдетат, борная кислота, бензалкония хлорид 0,01%, натрия гидроксид до pH 6,3-6,5</p>	<p>Schering-Plough Labo N.V., Бельгия Флакон-капельница 10 мл</p>	<p>Взрослым и детям старше 6 лет по 1-2 капли 3-4 раза в сутки; курс лечения 7-10 дней</p>
Офтан-Дексаметазон	<p>Дексаметазон 0,05%, 0,1%</p>	<p>Santen, Финляндия Флакон 5 мл</p>	<p>При остром воспалительном процессе по 1-2 капли 4-5 раз в сутки, после его устранения – 3-4 раза в сутки; при хроническом воспалении – 2 раза в сутки; длительность – от нескольких дней до 3-5-ти недель</p>
Преднизолон (глазная суспензия)	<p>Преднизолон ацетат 0,5%</p>	<p>Warsaw Pharmaceutical Works "Polfa", Польша Флакон 10 мл</p>	<p>По 1-2 капли 1-3 раза в сутки; длительность – от нескольких дней до 2-х недель</p>

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Санорин-Аналергин	Антазолина мезилаг 0,5%, Нафазолина нитрат 0,025%	Galea, Чехия Флакон 10 мл	По 1-2 капли 3-4 раз в сутки; после применения в течение 1 недели сделать перерыв на несколько дней
Стадаглицин международный	Кромоглициевая кислота 2%	Stada, Германия Флакон 10 мл	По 1-2 капли 4 раза в сутки
Фармадекс	Дексаметазона фосфата динатриевая соль 0,1% <i>Прочие ингредиенты:</i> кислота борная, натрия тетраборат, натрия эдетат, бензалкония хлорид	Фармак, Украина Флакон-капельница 10 мл	При остром воспалительном процессе по 1-2 капли 4-5 раз в сутки, после его устранения – 3-4 раза в сутки; при хроническом – 2 раза в сутки; длительность – от нескольких дней до 3-5-ти недель
Флуатон ПВС	Флуорометалон (фторметалон) 0,1%	Tubilux Pharma, Италия Флакон 5 мл	
Флюкон (глазная суспензия)	Флуорометалон (фторметалон) 0,1% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид 0,01%, бифосфат натрия, обезвоженный фосфат натрия, полисорбат 80, натрия хлорид, эдетат натрия, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, вода очищенная	Alcon-Souinveur, Бельгия Флакон-капельница 5 мл	Перед употреблением тщательно взболтать; по 1-2 капли 2-4 раза в сутки; на протяжении первых 1-2 суток можно увеличить дозу до 2 капель ежедневно
Хай-кром	Кромоглициевая кислота 2% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид, динатрия эдетат	Norton Healthcare, Великобритания Флакон 10 мл	По 1-2 капли 4 раза в сутки

В терапии аллергических конъюнктивитов используют глазные капли, в состав которых входят только α -адреномиметики: оксиметазолина гидрохлорид (препараты “Африн окуклер” и “Окуклия”) и тетризолина гидрохлорид (препарат “Визин”). Эти лекарственные препараты вызывают сужение сосудов конъюнктивы и вследствие этого уменьшают экссудацию, отечность и гиперемию. Противоаллергические глазные капли из группы адреномиметиков не следует применять более 4-5 дней.

При аллергических конъюнктивитах с затяжным течением хороший терапевтический эффект оказывают глазные капли с глюкокортикостероидами, которые ингибируют все стадии воспалительного процесса – альтерацию, экссудацию и пролиферацию и оказывают антиаллергическое действие.

Ингибирование альтеративной стадии осуществляется путем стабилизации мембран лизосом, что замедляет поступление в цитоплазму лизосомальных ферментов с протеолитической активностью и предупреждает клеточные структуры от разрушения.

Ингибирование экссудации осуществляется путем торможения образования и высвобождения медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, гистамина, серотонина, факторов хемотаксиса, гепарина). Происходит блокирование адгезии и миграции лейкоцитов, уменьшение расширения капилляров и проницаемости их стенок, замедление свертывания крови и процесса фибринолиза. Угнетение пролиферации вызывает замедление репаративных процессов, уменьшение востания капилляров в зону повреждения.

Антиаллергическое действие гормональных препаратов обусловлено торможением высвобождения гистамина, снижением чувствительности H_1 -рецепторов к медиатору аллергии. Кроме того, антиаллергическое действие связано с иммунодепрессивным влиянием глюкокортикостероидов, которое проявляется на разных этапах иммуногенеза: замедление активации системы комплемента, торможение реакции антиген-антитело, снижение активности Т- и В-лимфоцитов, торможение образования антител.

Большинство фармацевтических фирм производят глазные капли, в состав которых входит дексаметазон – фторированное производное преднизолона (табл. 3.3). По сравнению со своим аналогом – преднизолоном – он имеет более высокое сродство к глюкокортикостероидным рецепторам, в 7 раз активнее по силе противовоспалительного и антиаллергического действия, почти не оказывает влияния на обмен электролитов. Глазные капли с дексаметазоном могут

повышать внутриглазное давление, поэтому при их использовании нужно следить за внутриглазным давлением.

Зарегистрированы глазные капли и с другими глюкокортикостероидами: “Преднизолон”, “Флюкон”. В состав препарата “Флюкон” входит фторметалон, который значительно меньше влияет на внутриглазное давление, чем дексаметазон.

Анализ ассортимента глазных капель для лечения аллергических заболеваний глаза, представленных на фармацевтическом рынке Украины, показал, что он включает препараты, оказывающие влияние на различные звенья патогенеза аллергического воспаления и в основном удовлетворяет потребности офтальмологической практики. Однако 95% препаратов являются импортными.

3.4. ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ГЛАЗ

Бактериальные инфекции глаз (блефарит, конъюнктивит, трахома и др.) относятся к наиболее часто встречающейся патологии глаза. Это объясняется обилием и разнообразием флоры в конъюнктивальной полости.

Факторами, способствующими развитию острого бактериального блефарита и конъюнктивита, являются: попадание в глаз пыли, переохлаждение или перегревание организма, купание в непроточном водоеме (бассейне), острые респираторные заболевания. Острые бактериальные инфекции глаза характеризуются высокой контагиозностью. Основные симптомы: жжение, зуд, светобоязнь, покраснение глаз, слезотечение, слизисто-гнойные выделения, которые, высыхая, могут склеивать веки. Бактериальная инфекция глаз может быть вызвана *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus*, *Escherichia coli* и др., а также патогенными микробами (гонококками, пневмококками, дифтерийной палочкой). В этих случаях они являются проявлениями общего инфекционного процесса.

Особое место среди бактериальных инфекций глаза занимает трахома, вызываемая возбудителем из группы гальпровий (хламидий), занимающих промежуточное положение между вирусами и риккетсиями. Хламидии – облигатные внутриклеточные организмы прокариотной природы. Хламидии содержат два типа нуклеиновой кислоты (ДНК и РНК). Облигатный характер внутриклеточного паразитизма характеризуется как энергозависимый паразитизм. Хламидии не производят собственную АТФ. Поставщиками метаболической энергии являются клетки хозяина. Цикл развития хламидий представлен двумя ос-

новными формами – ретикулярные тельца (вегетативные формы) и элементарные тельца (спороподобные формы). Происходит смена вегетативных репродуцирующих неинфекционных клеток (ретикулярных телец) спороподобными инфекционными клетками (элементарными тельцами).

Морфологически вегетативные формы хламидий сходны с некоторыми грамотрицательными бактериями. Они округлой формы, диаметром до 1-1,5 мкм, окружены клеточной стенкой и цитоплазматической мембраной, имеющей трехслойную структуру. Спороподобные формы не имеют морфологических аналогов среди бактерий, они грамотрицательны и представляют собой мелкие (диаметром 0,25-0,3 мкм) сферические клетки с плотным эксцентричным нуклеотидом. Вегетативные клетки хламидий обладают выраженной метаболической активностью. Спороподобные клетки отличаются слабым метаболизмом.

Заражение происходит при контакте элементарных телец с поверхностью клетки хозяина. Элементарные тельца проникают в цитоплазму путем фагацитоза, преобразуются в ретикулярные тельца, последние делятся, уменьшаются в размере и путем реорганизации внутреннего содержимого превращаются в элементарные тельца нового поколения, которые покидают клетку хозяина.

Трахома – хроническое инфекционное заболевание конъюнктивы и роговицы глаза. Наиболее характерными признаками заболевания являются: воспалительная инфильтрация конъюнктивы, наличие фолликулов и сосочков, которые в последующем замещаются соединительной тканью, птоз, обусловленный поражением хряща верхнего века, кератит в виде точечных поверхностных инфильтратов, массивный панус – сильно васкуляризованный лимфоидный инфильтрат, возникающий под эпителием роговицы, который, замещаясь рубцовой тканью, приводит к значительному снижению зрения. Таким образом, **трахома**, начиная с клинических признаков воспаления конъюнктивы и роговицы, **может вызывать серьезные осложнения и привести к слепоте.**

В глазных каплях для лечения бактериальных инфекций глаз используются антибиотики, фторхинолоны, сульфаниламиды и антисептики.

Перед применением глазных капель для удаления гнойного или слизистого отделяемого необходимо тщательно промыть конъюнктивальную полость раствором фурацилина 1 : 5000 или калия перманганата 1 : 5000.

3.4.1. Глазные капли с антибиотиками

По данным ВОЗ, антибиотики занимают первое место в мире по частоте применения среди других лекарственных препаратов. Широкое использование антибиотиков в медицине требует от провизора и врача глубоких знаний их фармакодинамики, спектра противомикробного действия, механизмов действия.

В глазных каплях, зарегистрированных в Украине, используются левомицетин, антибиотики из групп аминогликозидов (гентамицин, тобрамицин, неомидин) и полимиксинов (полимиксин В сульфат), грамицидин.

Левомицетин – синтетическое вещество, идентичное природному антибиотику хлорамфениколу, являющемуся продуктом жизнедеятельности микроорганизма *Streptomyces venezuelae*. Механизм антимикробного действия левомицетина связан с нарушением синтеза белка. Левомицетин фиксируется на рибосомах микробной клетки и нарушает функцию РНК включать аминокислоты в белковые цепи. Происходит уменьшение синтеза ферментных и структурных белков, что приводит к прекращению деления микробных клеток. Левомицетин оказывает бактериостатическое действие и эффективен в отношении многих грамположительных (стафилококки, стрептококки) и грамотрицательных (гонококки, коккобактерии) бактерий, хламидий. Устойчивость микроорганизмов к левомицетину развивается относительно медленно. Левомицетин угнетает процесс кроветворения в костном мозге человека (особенно при использовании внутрь), поэтому лечение нужно проводить под контролем системы крови. Препараты с левомицетином “Левомицетин” и “Хлорсиг” представлены в табл. 3.4.

Антибиотики-аминогликозиды образуются в природе лучистыми грибами *Actynomycetes* (*неомидин*, *тобрамицин*) и *Micromonospora* (*гентамицин*). Получают их полусинтетическим путем. Механизм антибактериального действия этой группы антибиотиков связан с нарушением рибосом, угнетением фермента ДНК-гидразы, что ингибирует синтез белка, ДНК и РНК, и изменением проницаемости плазматической мембраны, что ведет к потере ионов калия, аминокислот, нуклеотидов. Антибиотики этой группы обладают широким спектром действия, оказывают бактерицидное влияние на грамположительные (стафилококки) и грамотрицательные бактерии (кишечная палочка, палочка синезеленого гноя, протей и др.). Мало активны в отношении стрептококков. Не оказывают влияния на грибы, вирусы и анаэробы. Обладают нефротоксичностью

Глазные капли, оказывающие противомикробное действие

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Бруламицин	Тобрамицина сульфат 0,3%	Biogal, Венгрия Флакон 5 мл	По 1 капле 5 раз в сутки
Гаразон	Гентамицина сульфат 0,3%, бетаметазон натрия фосфат 0,1% <i>Прочие ингредиенты:</i> натрия бифосфат, натрия хлорид, натрия цитрат, натрия борат, натрия фосфат, динатрия эдетат, бензалкония хлорид	Schering-Plough, США Флакон 5 мл	По 1-2 капли 3-4 раза в сутки; в острой стадии чаще – по 2 капли каждые 1-2 часа
Гентамицин	Гентамицина сульфат 0,3%	Elegant India, Индия Флакон 5 мл	По 1-2 капли 2-3 раза в сутки в течение 7 дней
Гентамицина сульфат	Гентамицина сульфат 0,3%	Эндокринные препараты, Литва Туба-капельница 1,5 мл №1, №2, №5	
Гентамицин-Пос®	Гентамицина сульфат 0,5%	Ursapharm, Германия Флакон 5 мл	
Декацилонг	Декаметоксин 0,02%, цинк сульфат 0,25%	Фармак, Украина Флакон полиэтиленовый 10 мл	По 1-2 капли 3 раза в сутки
Дексагентамицин	Гентамицина сульфат 0,5%, дексаметазон 0,1%	Ursapharm, Германия Флакон 5 мл	По 1-2 капли 4-6 раз в сутки в течение 2-3 недель
Дексалон	Декаметоксин 0,02% <i>Прочие ингредиенты:</i> декстран 6%, натрия хлорид 0,9%, натрия эдетат 0,02%	Фармак, Украина Флакон 10 мл	По 2-3 капли 4-6 раз в сутки; для профилактики бленнореи у новорожденных – по 2 кап-

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Дексона	Неомицина сульфат 0,5%, дексаметазон 0,1%	Cadila Laboratories, Индия Флакон 5 мл	ли сразу после рождения и через 2 часа По 1-2 капли 4-6 раз в сутки; курс лечения – до нескольких недель
Левомецетин	Хлорамфеникол 0,25%	Ферейн ФАО, Россия Флакон 10 мл Фитофарм, Украина Флакон 10 мл	По 1-2 капли 4 раза в сутки
Люксомицин	Гентамицина сульфат 0,3%	Tubitex Pharma, Италия Флакон 5 мл	По 1-2 капли 2-3 раза в сутки в течение 7 дней
Макситрол®	Неомицина сульфат 0,5%, полимиксин В 6000 ЕД/мл, дексаметазон 0,1% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид 0,004%, гидроксипропилметилцеллюлоза 0,5%, натрия хлорид, полисорбат 20, кислота хлористоводородная или натрия гидроксид (для корригирования pH), вода очищенная	Alcon-Southeur, Бельгия Флакон-капельница 5 мл	По 1-2 капли 4-6 раз в сутки и более в зависимости от тяжести заболевания
Нормакс	Норфлоксацин 0,3% <i>Прочие ингредиенты:</i> бензалкония хлорид 0,02%	ПРСА, Индия Флакон 5 мл	По 1-2 капли 2-6 раз в сутки; продолжительность лечения – 5-7 дней
Офтадек	Декаметоксин 0,02%	Опытный завод ГНЦДЭС, Украина Флакон 5 мл, 10 мл	По 2-3 капли 4-6 раз в сутки; для профилактики бленнореи у новорожденных – по 2 кап-

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Офтальмо-септонекс	Карбетопендицина бромид 0,02%, кислота борная 1,9%, натрия тетраборат 0,05% <i>Прочие ингредиенты:</i> натрия эдетат	Galena, Чехия Флакон 10 мл	ли сразу после рождения и через 2 часа По 1 капле каждые 1-2 часа при острых воспалительных процессах; по 1 капле 1-3 раза в сутки при хронических воспалительных процессах
Софрадекс	Фрамицетина сульфат 0,5%, граммицидин 0,005%, дексаметазон 0,05%	Russel, Великобритания Флакон 8 мл Авентис Фарма Лимитед, Индия Флакон 5 мл	По 1-2 капли 6 раз в сутки; продолжительность лечения – 7 дней
Софракс TM	Фрамицетина сульфат 0,5%, граммицидин 0,005%, дексаметазон 0,05%	Genom Biotech, Индия Флакон 5 мл	
Сульфанизолон (глазная суспензия)	Натрия сульфациламид 10%, преднизолона ацетат 0,25% <i>Прочие ингредиенты:</i> гидроксипропилцеллюлоза	Warsaw Pharmaceutical Works "Polfa", Польша Флакон 10 мл	По 1-2 капли 3 раза в сутки
Сульфацил натрия	Сульфацил натрия 20%, 30% Сульфацил натрия 30% Сульфацил натрия 20%	Белмедпрепараты, Беларусь Туба-капельница 1,5 мл Флакон 5 мл Одессабакпрепараты, Украина Туба-капельница 1,5 мл, Флакон 5 мл	По 1-2 капли 3 раза в сутки; для профилактики бленнореи у новорожденных детей закапывают по 2 капли 30% раствора непосредственно после рождения и по 2 капли через 2 часа в оба глаза

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
	Сульфацил натрия 20%	Опытный завод ГНЦЛС, Украина	
	Сульфацил натрия 20%, 30%	Туба-капельница 1,5 мл Фармак, Украина	
	Сульфацил натрия 20%, 30%	Флакон-капельница 10 мл Эндокринные препараты, Литва	
Раствор норфлоксацина	Норфлоксацина гидрохлорид 0,3%	Туба-капельница 1,5 мл Опытный завод ГНЦЛС, Украина	По 1-2 капли 2-4 раза в сутки; продолжительность лечения 5-7 дней
Раствор цинка сульфата и кислоты борной	Цинка сульфат 0,25%, 0,5%, кислота борная 2%	Флакон 10 мл Фитофарм, Украина	По 1-2 капли 2 раза в сутки
	Цинка сульфат 0,25%, кислота борная 2%	Эндокринные препараты, Литва	
Раствор ципрофлоксацина	Ципрофлоксацин 0,3%	Туба-капельница 1,5 мл №2 Опытный завод ГНЦЛС, Украина	По 2 капли 2 раза в сутки в течение 7 дней
Тобрекс	Тобрамицин 0,3%	Флакон 5 мл Alcon-Soucieux, Бельгия	По 1-2 капли 2 раза в сутки
Циделон	Цинка сульфат 0,25%	Флакон-капельница 5 мл Опытный завод ГНЦЛС, Украина	По 1-2 капли 2 раза в сутки
Цилоксан	Ципрофлоксацина гидрохлорид 0,35% <i>Прочие ингредиенты: бензалкония хлорид</i>	Флакон 5 мл Alcon-Soucieux, Бельгия	При конъюнктивите – по 1-2 капли каждые 2 часа в течение

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
	рид 0,006%, маннит 4,6%, натрия ацетат, кислота уксусная, динатрия эдегат 0,05%, кислота хлористоводородная или натрия гидроксид (для корригирования рН), вода очищенная		дня (в 1 и 2 сутки), далее 5 дней – по 1-2 капли каждые 4 часа; при язвах роговицы – по 2 капли каждые 15 минут в течение 6-ти часов, затем по 2 капли каждые 30 минут до конца первого дня, на 2-й день по 2 капли каждый час, с 3 по 14 день по 2 капли каждые 4 часа (можно продолжать и дальше, если резпителлизация не наступает)
Ципролет	Ципрофлоксацин 0,3%	Dr. Reddy's, Индия Флакон 5 мл	
Ципрофарм	Ципрофлоксацин 0,3%	Фармак, Украина Флакон 5 мл, 10 мл	
Хлорсинг	Хлорамфеникол 0,5%	Sigma Pharnasutukals, Австралия Флакон 10 мл	По 1-2 капли 4 раза в сутки
Шиброксин	Норфлоксацин 0,3%	Merck Sharp & Dohme, Нидерланды/США Флакон 5 мл	По 1-2 капли 4 раза в сутки

и ототоксичностью (кохлеарной и вестибулярной). Антибиотики, входящие в эту группу, различаются по активности, длительности действия и токсичности. Антибиотики, применяемые в офтальмологии, по степени токсичности могут быть распределены в такой последовательности: тобрамицин, гентамицин, неомицин. Глазные капли с гентамицином – “Гентамицин”, “Гентамицин-Пос” и др., с тобрамицина сульфатом – “Бруламицин”, “Тобрекс” (табл. 3.4). Неомицин, как более токсичный, используется в медицине местно и перорально и не назначается детям. При смешанной инфекции применяют комбинированные препараты, в состав которых входят два антибиотика: неомицин и полимиксина В сульфат, неомицин и грамицидин.

Полимиксина В сульфат представляет собой полипептид с молекулярной массой 1000. Антибиотик нарушает функцию цитоплазматических мембран микробных клеток путем изменения катионного равновесия. Его активность определяется биологическим путем и выражается в единицах действия (ЕД). Полимиксина В сульфат оказывает бактерицидное действие, особенно высокоэффективен в отношении грамотрицательных бактерий. Наиболее ценной особенностью является его эффективность в отношении палочки сине-зеленого гноя.

Грамицидин продуцируется споровой палочкой *Bacillus brevis*. Антибиотик нарушает функцию цитоплазматических мембран бактерий. Проявляет бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении стрептококков, стафилококков, возбудителей анаэробной инфекции.

Применять глазные капли нужно с учетом чувствительности к антибиотикам микрофлоры отделяемого из глаза.

Комбинированные препараты “Гаразон”, “Дексагентамицин”, “Дексона”, “Макситрол”, “Софрадекс”, “Софракс” (табл. 3.4) рекомендуются при воспалительных процессах с аллергическим компонентом, так как в их состав кроме антибиотиков входит глюкокортикостероид. Препараты могут повышать внутриглазное давление, поэтому их применение требует контроля внутриглазного давления.

3.4.2. Глазные капли, содержащие фторхинолоны

По химическому строению фторхинолоны являются производными хинолона, содержащими атом фтора. По количеству атомов фтора в молекуле их делят на монофторхинолоны, дифторхинолоны и трифторхинолоны.

В глазных каплях используются *ципрофлоксацин* и *норфлоксацин*, которые относятся к монофторхинолонам. Фторхинолоны ингибируют фермент ДНК-гидразу (топоизомеразу) бактерий, обеспечивающий суперспирализацию ДНК, и тем самым нарушают биосинтез ДНК, РНК и белков. В результате действия фторхинолонов снижаются вирулентные свойства бактерий, угнетается индукция экзотоксинов и экзоферментов, повышается чувствительность микроорганизмов к фагацитозу. Фторхинолоны обладают широким спектром антимикробного действия. Они оказывают сильное бактерицидное действие на большое количество аэробных грамположительных и особенно грамотрицательных микроорганизмов, активны в отношении внутриклеточной инфекции (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, риккетсии), микобактерий туберкулеза. Не влияют на анаэробы, некоторые виды стрептококков, грибы. Фторхинолоны используются при любой локализации инфекционного процесса, в том числе и в области глаза. Глазные капли с фторхинолонами, зарегистрированные в Украине, приведены в табл. 3.4.

3.4.3. Глазные капли, содержащие сульфаниламиды

Сульфаниламиды – производные сульфаниловой кислоты. Для противомикробной активности необходимо наличие свободной аминной группы (NH_2) в 4-м положении. Механизм действия сульфаниламидов заключается в том, что они обладают конкурентным антагонизмом к парааминобензойной кислоте, необходимой для синтеза фолиевой кислоты, без которой невозможен рост и размножение микробной клетки. Микробная клетка поглощает сульфаниламид вместо парааминобензойной кислоты и тем самым блокирует синтез нуклеиновых кислот. Обязательным условием антимикробного действия сульфаниламида является высокое его содержание в субстратах. В среднем концентрация должна быть в 300 раз выше концентрации парааминобензойной кислоты. Для получения терапевтического эффекта препарат необходимо назначать в дозах, достаточных для предупреждения возможного использования микробами парааминобензойной кислоты, содержащейся в тканях. Прием сульфаниламидных препаратов в недостаточных дозах или слишком раннее прекращение лечения могут привести к появлению устойчивых штаммов возбудителя. Сульфаниламиды оказывают бактериостатическое действие, кроме того они обладают иммунорегулирующим и раноочистительным эффектом. Спектр антимикробной активности сульфаниламидов включает те микроорганизмы, которые синтези-

руют фолиевую кислоту: стрептококки, стафилококки, пневмококки, менингококки, гонококки, кишечная палочка, протей, хламидии и др. С сульфаниламидами не совместимы лекарственные вещества, являющиеся производными парааминобензойной кислоты (анестезин, новокаин).

В глазной практике используют сульфацил-натрий в виде глазных капель (20%, 30% концентрации) при конъюнктивитах, блефаритах, кератитах и других инфекционных заболеваниях. Препарат эффективен при гонорейных заболеваниях глаз. Для профилактики бленореи у новорожденных закапывают в глаза по 2 капли 30% раствора сульфацил-натрия непосредственно после рождения и повторяют инстилляцию через 2 часа в той же дозировке.

При конъюнктивите с аллергическим компонентом можно рекомендовать комбинированную глазную суспензию “Сульфанизолон” (табл. 3.4), которая кроме сульфацила натрия содержит глюкокортикостероид преднизолон.

3.4.4. Глазные капли, содержащие антисептики

Антисептики – противомикробные вещества, которые задерживают рост и развитие микроорганизмов. Они тормозят активность ферментативных систем, что нарушает нормальное протекание биохимических процессов. При этом образуются неблагоприятные условия для размножения микроорганизмов. Антисептики оказывают бактериостатическое действие. Антисептики применяются в основном местно. В глазных каплях используются борная кислота, цинка сульфат и декаметоксин (табл. 3.4).

Борная кислота вызывает денатурацию белка микробной клетки. Кроме антимикробной активности обладает вяжущим и противовоспалительным эффектом.

Цинка сульфат относится к группе тяжелых металлов, которые вызывают денатурацию белка, блокаду сульфгидрильных групп ферментных систем протоплазмы микробной клетки, образование альбуминатов. Цинка сульфат оказывает противомикробное, противовоспалительное и вяжущее действие.

Декаметоксин – соль четвертичных аммониевых оснований – относится к группе детергентов – синтетических веществ, имеющих высокую поверхностную активность. Декаметоксин снижает поверхностное натяжение клеточной оболочки микробной клетки, что нарушает ее проницаемость, осмотическое равновесие, азотный и фосфорный обмен. Кроме того, он активизирует протеолитические ферменты, которые вызывают лизис и гибель бактериальной клетки.

Декаметоксин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжей, нитчатых грибов, может потенцировать действие других антимикробных средств.

3.5. ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВИРУСНОЙ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗ

Вирусная патология глаза составляет 10-12% от общего числа инфекционных заболеваний органа зрения. В настоящее время отмечается тенденция к росту этой патологии. Среди вирусных заболеваний глаза наиболее распространены герпетические и аденовирусные поражения.

Вирусы – это нуклеопротеидные частицы, состоящие из высокополимерного полинуклеотида, представляющего собой молекулу ДНК или РНК, соединенную с основным белком. Инфицирующей частью вируса является ДНК или РНК. Вирус проникает в клетку по механизму эндоцитоза.

Сложность терапии заболеваний глаза вирусной этиологии обусловлена генетическим механизмом паразитирования вирусов, которые являются облигатными внутриклеточными паразитами, способными к репродукции за счет репликативных механизмов клеток хозяина.

Одним из важнейших эндогенных факторов защиты организма от вирусной инфекции являются интерфероны, которые относятся к факторам естественной резистентности. В настоящее время идентифицированы различные типы интерферонов: α -интерфероны (14 видов), которые продуцируются лимфоцитами, β -интерферон – фибробластами, γ -интерферон – Т-хелперами. Интерфероны принадлежат к классу низкомолекулярных белков, стабильны при pH 2-10, разрушаются трипсином и пепсином и не разрушаются дезоксирибонуклеазой, относительно термостабильны: не инактивируются при 30-минутном нагревании при температуре 56-65°C; при кипячении разрушаются; при температуре 4°C не теряют активности в течение многих месяцев.

Инфицированные вирусом клетки активно вырабатывают интерфероны. Интерфероны как система обладают широким биологическим действием:

- нарушают синтез вирусной нуклеиновой кислоты, что вызывает ингибирование репликации вируса;
- предупреждают проникновение вируса в незараженные клетки; интерфероны из клеток, инфицированных вирусом, секретируются в межклеточное пространство, связываются со специфическими рецепторами незараженных клеток; связанный интерферон оказывает противовирусное действие, в ре-

зультате образуется барьер из неинфицированных клеток вокруг очага вирусной инфекции, что ограничивает ее распространение;

➤ обладают иммуномодулирующей активностью.

Вирусы, находящиеся в клетке, уничтожаются механизмами клеточного иммунитета. В специфическом иммунном ответе на внутриклеточную инфекцию принимают участие два типа эффекторных Т-клеток: Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты. Термин Т-клетки образован от первой буквы латинского названия вилочковой железы (тимус), где осуществляется дифференцировка Т-лимфоцитов.

Вирусный антиген экспрессируется на клеточную поверхность зараженной клетки и является ее маркером. Взаимодействие маркера с рецептором Т-хелпера вызывает стимуляцию этих клеток, которая приводит к пролиферации Т-хелперов и секреции ими ряда лимфокинов: γ -интерферон, факторы роста и дифференцировки клеток разных типов, факторы, действующие на макрофаги (фактор хемотаксиса, ингибитор миграции, фактор активации).

γ -Интерферон является многотропным лимфокином: способствует экспрессии вирусного антигена на поверхность эндотелиальных и эпителиальных клеток, что усиливает взаимодействие между иммунными Т-лимфоцитами и нелимфоидными клетками, активирует рост и дифференцировку Т-клеток, повышает их цитотоксичность.

Цитотоксические Т-лимфоциты распознают клетки, зараженные вирусом, прочно связываются с ними и вызывают повреждение клеточной мембраны с последующим коллоидно-осмотическим лизисом зараженной клетки.

О значении клеточного иммунитета для выздоровления от вирусной инфекции свидетельствует тот факт, что дети, страдающие врожденным Т-клеточным иммунодефицитом, не могут с ней справиться, тогда как больные с дефицитом иммуноглобулинов, но обладающие нормальной системой клеточного иммунитета, легко выздоравливают.

Интерфероны способны модулировать активность макрофагов и нормальных киллеров, участвующих в борьбе с вирусной инфекцией.

Макрофаги образуются из промоноцитов костного мозга, которые после дифференцировки в моноциты крови задерживаются в тканях в виде зрелых макрофагов, где формируют систему мононуклеарных фагоцитов. При вирусной инфекции тканевые и циркулирующие макрофаги устремляются в очаг поражения (влияние фактора хемотаксиса), там задерживаются (влияние ингибитора миграции), активируются интерферонами, которые выделяются инфицированными клетками, и фагоцитируют пораженные клетки.

Нормальные киллеры – большие зернистые лимфоциты, являющиеся низкодифференцированными потомками стволовых кроветворных клеток, оказывают неспецифическое токсическое действие на клетки, инфицированные вирусом. Узнавание клетки-мишени и сближение с ней происходит за счет рецепторов нормальных киллеров. Интерфероны усиливают цитотоксичность нормальных киллеров и тем самым способствуют гибели инфицированных клеток.

Таким образом, эндогенные интерфероны угнетают репликацию вируса, ограничивают распространение вирусной инфекции и оказывают влияние на рост, дифференцировку и активность Т-лимфоцитов, макрофагов и нормальных киллеров – клеток, обеспечивающих защиту организма от вирусной инфекции.

Для местной терапии вирусной патологии глаза используется отечественный препарат “Окоферон”, содержащий интерферон альфа-2b (табл. 3.5). Препарат выпускается в виде двух упаковок лиофилизированного порошка и растворителя. Глазные капли проявляют иммуномодулирующую (активация фагоцитоза, стимуляция образования антител и лимфокинов) и противовирусную активность (препятствует нормальной репродукции вируса и его высвобождению). Применяется при различных формах офтальмогерпеса (вирусные кератоконъюнктивиты, кератоувеиты и др.).

Импортный препарат “Офтан иду” (табл. 3.5) содержит идоксуридин, относящийся к группе модифицированных нуклеозидов. Идоксуридин, являясь галогенпроизводным аналогом тимидина, блокирует репродукцию ДНК вируса простого герпеса, включаясь в молекулу ДНК вместо тимидина. При применении препарата возможны раздражение, боль, воспаление и отек век, светобоязнь, точечные поражения на роговице, поверхностный диффузный кератит, замедление заживления ран, закупорка протоков слезных желез. Применяется при кератите, вызванном *Herpes simplex*.

При вирусных заболеваниях глаза рекомендуется гомеопатический препарат “Окулохеель” (табл. 3.5). Препарат оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, противовирусное, противомикробное, обезболивающее, трофическое действие; нормализует тонус гладких мышц при спазме аккомодации и применяется при остром вирусном конъюнктивите, кератите, бактериальном и аллергическом конъюнктивите, весеннем катаре, перенапряжении и раздражении глаз, возрастной катаракте (в составе комплексного пред- и послеоперационного лечения).

Глазные капли, оказывающие противовирусное действие

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Окоферон	Интерферон человека альфа-2b 200000 МЕ/мл (после растворения порошка), стерильный 0,1% раствор нипагина	Биофарма, Украина Флакон №1 с лиофилизированным порошком Флакон №2 с растворителем 5 мл	По 1-2 капли каждые 2 часа на протяжении 7-10 дней
Окулохель	Euphrasia officinalis D5 110,7 мг, Cochlearia officinalis D5 110,7 мг, Jaborandi D5 110,7 мг, Echinacea angustifolia D5 110,7 мг	Heel, Германия Капсулы 0,45 мл №15	По 1-2 капли 3 раза в сутки
Офтан иду	Идоксуридин 0,1% Прочие ингредиенты: бензалкония хлорид, борная кислота	Santen, Финляндия Флакон 10 мл	По 2 капли каждый час в течение дня и через каждые 2 часа ночью

3.6. ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ ПРОЦЕДУР И УСИЛЕНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ ГЛАЗА

Для проведения диагностики и лечебных процедур применяют глазные капли с анестетиками (“Алкаин”) и М-холиноблокаторами (“Раствор атропина сульфата”, “Мидриацил”, “Тропикамид”) (табл. 3.6).

В препарате “Алкаин” в качестве местного анестетика используется проксиметакаин, который за счет мембраностабилизирующего действия снижает проницаемость клеточных мембран для ионов Na^+ и K^+ и тем самым препятствует возникновению потенциала действия в чувствительных нервных окончаниях. Местно-анестезирующий эффект обеспечивается за счет изменения поверхностного натяжения мембранных фосфолипидов, что вызывает закрытие кальциевых каналов и угнетение активности цитохромоксидаз, дегидрогеназ и цитохрома С, изменяющих окислительно-восстановительные процессы в цитоплазме. “Алкаин” применяется для быстрой и кратковременной анестезии глаза при проведении кратковременных диагностических и лечебных процедур.

М-холиноблокаторы в глазной практике применяют для расширения зрачка с диагностической (исследование глазного дна, определение рефракции) и терапевтической целью при острых воспалительных заболеваниях (ирит, иридоциклит, кератит и др.) и травмах глаза для обеспечения функционального покоя, возникающего при расслаблении мышц, что способствует ликвидации патологического процесса. М-холиноблокаторы прекращают взаимодействие медиатора ацетилхолина с холинорецепторами исполнительных органов путем их блокирования. В глазных каплях в качестве М-холиноблокаторов используют атропина сульфат и тропикамид. Мидриатический эффект М-холиноблокаторов возникает в результате расслабления круговой мышцы радужной оболочки. Расслабление ресничной мышцы цилиарного тела ведет к параличу аккомодации. Атропина сульфат является М-холиноблокатором длительного действия. Расширение зрачка и паралич аккомодации при инстилляциях капель с атропина сульфатом сохраняется 8-12 дней. Используют их для лечебных целей. При инстилляциях глазных капель с тропикамидом эффект длится 2-4 часа. Их лучше применять с диагностической целью.

Вместо М-холиноблокаторов для расширения зрачка можно использовать синтетический адреномиметик *мезатон*, который вызывает расширение зрачка за счет сокращения радиальной мышцы радужной оболочки и не влияет на аккомодацию. Капли готовят по экстермпоральной рецептуре:

Rp.: Sol. Mesatoni 1% 10 ml

D.S. По 1-2 капли в конъюнктивный мешок

Применяют глазные капли при травмах, ожоговых повреждениях глазного яблока и хирургических вмешательствах. Они оказывают противовоспалительное действие и способствуют регенерации и эпителизации.

Глазные капли “Наклоф” содержат диклофенак натрия – нестероидное противовоспалительное вещество, основным механизмом которого является ингибирование биосинтеза простагландинов, играющих важную роль в развитии воспаления и болевого синдрома. Препарат применяется как противовоспалительное средство при травматических повреждениях глаза, воспалительных процессах неинфекционной природы, с профилактической целью после операций, связанных с удалением и имплантацией хрусталика. Способность “Наклоф” ингибировать миоз используется хирургами во время операции по поводу катаракты.

Глазные капли “Окубракс” – комбинированный препарат, в состав которого входит диклофенак натрия и антибиотик тобрамицин, применяется для профилактики и лечения воспалительного процесса переднего сегмента глаза после хирургического вмешательства по поводу катаракты, если присоединяется бактериальная инфекция или предполагается риск такой инфекции (табл. 3.6).

“Тиотриазолин” относится к фармакотерапевтической группе антиоксидантов. Его фармакологический эффект обусловлен активацией антиоксидантной системы ферментов и торможением процессов перекисного окисления липидов в ишемизированных участках тканей глаза, что способствует стабилизации структуры и функции клеточных мембран, уменьшению нервно-трофических нарушений, увеличению интенсивности и скорости репаративных процессов, снижению воспалительной реакции тканей, улучшению кровотока в микроциркуляторном русле глаза. Препарат применяют при травмах и ожоговых повреждениях глазного яблока, воспалительных и дистрофических заболеваниях роговицы, вирусных конъюнктивитах и кератитах.

Глазные капли “Сикапротект”, в состав которых входит декспантенол, улучшающий обменные процессы и усиливающий регенерацию, применяют при травмах и ожоговых повреждениях глазного яблока.

“Лакрисин” (вязкий раствор гидроксипропилметилцеллюлозы) применяется для ускорения эпителизации эрозированной роговицы и пролонгирования действия глазных капель, приготовленных на воде очищенной, а также для защиты роговицы от внешних влияний при пониженной секреции слезной жидкости (табл. 3.6).

Глазные капли для проведения диагностических и лечебных процедур, операций и предохранения травмированной роговицы от воздействия внешней среды

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Алкаин	Проксиметакаин 0,5%	Alcon-Southern, Бельгия Флакон-капельница 15 мл	По 1-2 капли непосредственно перед исследованием; при более продолжительных процедурах – по 1-2 капли каждые 10-15 минут до 3-5 раз
Лакрисин	Гидроксипропилметилцеллюлоза 0,6%, борная кислота 0,825%, тетраборат натрия 0,2%	Galena, Чехия Флакон 10 мл	По 1-2 капли 2-3 раза в сутки
Мидриацил	Тропикамид 0,5%, 1%	Alcon-Southern, Бельгия Флакон-капельница 15 мл	См. Тропикамид
Наклоф	Диклофенак 0,1% <i>Консервант:</i> этилгтисалицилат ртути	Siba Vision Ophthalmics, Франция Флакон-капельница 5 мл	Перед операцией – по 1 капле 5 раз в течение 3-х часов до операции, по 1 капле 3 раза в сутки сразу после операции, далее по 1 капле 3-5 раз в сутки; при боли – 1 каплю немедленно после хирургического вмешательства, затем по 1 капле 4-6 раз в сутки до 6 дней; при воспалительном процессе – по 1 капле 4-5 раз в сутки; длительное лечение только после тщательной оценки показаний и офтальмологического обследования

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Дозирование
Окубрак	Диклофенак 0,1%, тобрамицин 0,3%	Alcon Cusi, Испания Флакон-капельница 5 мл	По 2 капли 4 раза в сутки до 21 дня после операции
Раствор атропина сульфата 1%	Атропина сульфат 1%	Опытный завод ГНЦДС, Украина Флакон 5 мл	С лечебной целью назначают по 1-2 капли 2-6 раз в сутки; с диагностической целью – по 1-2 капли каждый час до полного расширения зрачка
Сикапролект	Декспантенол 3%	Ursapharm, Германия Флакон 10 мл	По 1 капле 3 раза в сутки
Тиотриазолин	Тиотриазолин 1%	Опытный завод ГНЦДС, Украина Флакон 5 мл, 10 мл	По 2 капли 3-4 раза в сутки 14-15 дней (можно до 30 дней)
Тропикамид	Тропикамид 0,5%, 1%	Warsaw Pharmaceutical Works "Polfa", Польша Флакон 10 мл	По 1 капле, повторно через 5 минут

4. ГЛАЗНЫЕ ПРИМОЧКИ И РАСТВОРЫ ДЛЯ ОРОШЕНИЯ

Требования к глазным примочкам и их технология аналогичны требованиям к глазным каплям. Глазные примочки могут содержать вспомогательные вещества для обеспечения необходимой вязкости, изотоничности, определенного значения pH, увеличения растворимости лекарственных веществ. Вещества в используемых концентрациях не должны оказывать негативного влияния на действие лекарств и обладать раздражающим действием на ткани глаза. Глазные примочки должны быть прозрачными и практически не должны содержать посторонних механических частиц.

В настоящее время в Украине зарегистрирована глазная примочка “Офтальмосол” (фирма “Биофарма”, Украина). Офтальмосол представляет собой солевой раствор, в 1 мл водного раствора содержится: 6,4 мг натрия хлорида; 0,75 мг калия хлорида; 0,48 мг кальция хлорида; 3,9 мг натрия ацетата; 0,3 мг магния хлорида; 1,7 мг натрия цитрата. Препарат выпускается по 200 мл и 400 мл в одноразовых контейнерах (не содержит консервантов).

Офтальмосол является физиологической ирригационной жидкостью. Он изотоничен и содержит электролиты, необходимые для нормализации функций клеточного метаболизма. Препарат применяется для орошения в процессе ирригации-аспирации передней камеры глаза при операции: экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной оптической линзы. Он также применяется для промывания глаз, наружного слухового прохода и ушной раковины, полости носа и горла перед операциями на этих органах.

Офтальмологические солевые растворы для орошения роговицы и промывания передней камеры глаза при микрохирургической операции могут готовиться в аптеках по экстенпоральной рецептуре, например, солевой офтальмологический раствор следующего состава:

Натрия хлорида 5,30 г

Калия хлорида 0,75 г

Кальция хлорида 0,48 г (в пересчете на безводный) или 0,95 г водного

Натрия ацетата 3,90 г (в пересчете на безводный) или 6,47 г водного

Глюкозы 0,80 г (в пересчете на безводную) или 0,88 г водной

Кислоты хлористоводородной разведенной 0,05 мл

Воды очищенной до 1 л.

Раствор готовят в асептических условиях массообъемным способом. В мерном цилиндре (колбе) в части воды очищенной растворяют рассчитанное

количество натрия хлорида, калия хлорида, кальция хлорида, натрия ацетата, глюкозы. Добавляют разведенную хлористоводородную кислоту и воду очищенную до нужного объема, раствор перемешивают. Проводят полный химический анализ и определяют рН с помощью рН-метра. При удовлетворительном результате анализа раствор фильтруют под давлением столба жидкости или при разрежении. Для фильтрования используют воронки со стеклянными фильтрами ПОР-10 (размер пор 3-10 мкм), ПОР-16 (размер пор 10-16 мкм). Процесс фильтрации сочетается с одновременным разливом (по 200 мл) в стерильные стеклянные флаконы вместимостью 250 мл, затем их укупоривают резиновыми пробками "под обкатку" алюминиевыми колпачками.

Раствор контролируют на отсутствие механических включений, маркируют и стерилизуют 12 минут при температуре 120°C. После стерилизации раствор повторно контролируют на отсутствие механических включений и по всем физико-химическим показателям (1 флакон каждой серии).

В справочнике по экстенпоральной рецептуре приводится несколько прописей глазных примочек, которые рекомендуют использовать при блефаритах, гнойных конъюнктивитах для промывания конъюнктивальной полости, промывания глаз, смачивания тампона с последующим накладыванием на глаз.

Примеры:

Rp.: Zinci sulfatis 1,0

Spiritus camphorati 9 ml

Aq. purificatae 420 ml

M.D.S. Смачивать тампон и накладывать на глаза (глазная примочка Буяльского, используется при блефарите)

Rp.: Sol. Tannini 1% 200 ml

D.S. Промывать конъюнктивальную полость

Rp.: Sol. Hydrargyri oxysyanidi (1:6000) 200 ml

D.S. Для промывания глаз, 3-4 полные пипетки 3 раза в день

Rp.: Sol. Kalii permanganatis (1:5000) 200 ml

D.S. Для промывания конъюнктивальной полости

5. ГЛАЗНЫЕ МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В Украине зарегистрировано свыше 550 наименований мягких лекарственных препаратов (мази, кремы, гели), из них только немногим более 20 используются в офтальмологической практике, что составляет всего 3,6%. Большая часть глазных мазей зарегистрирована фирмами стран дальнего зарубежья (Австрии, Болгарии, Германии, Италии, Польши, Словении, США, Швейцарии) и только несколько мазей – фирмами России и Украины (табл. 5).

Анализ ассортимента глазных мазей показал, что в их состав входят лекарственные вещества, относящиеся к 4 фармакотерапевтическим группам: антибактериальным, противовирусным, антиаллергическим и ранозаживляющим. В отличие от глазных капель мази имеют значительно большую длительность действия, что объясняется большей их вязкостью. Они могут применяться на ночь, а также для аппликаций на веки.

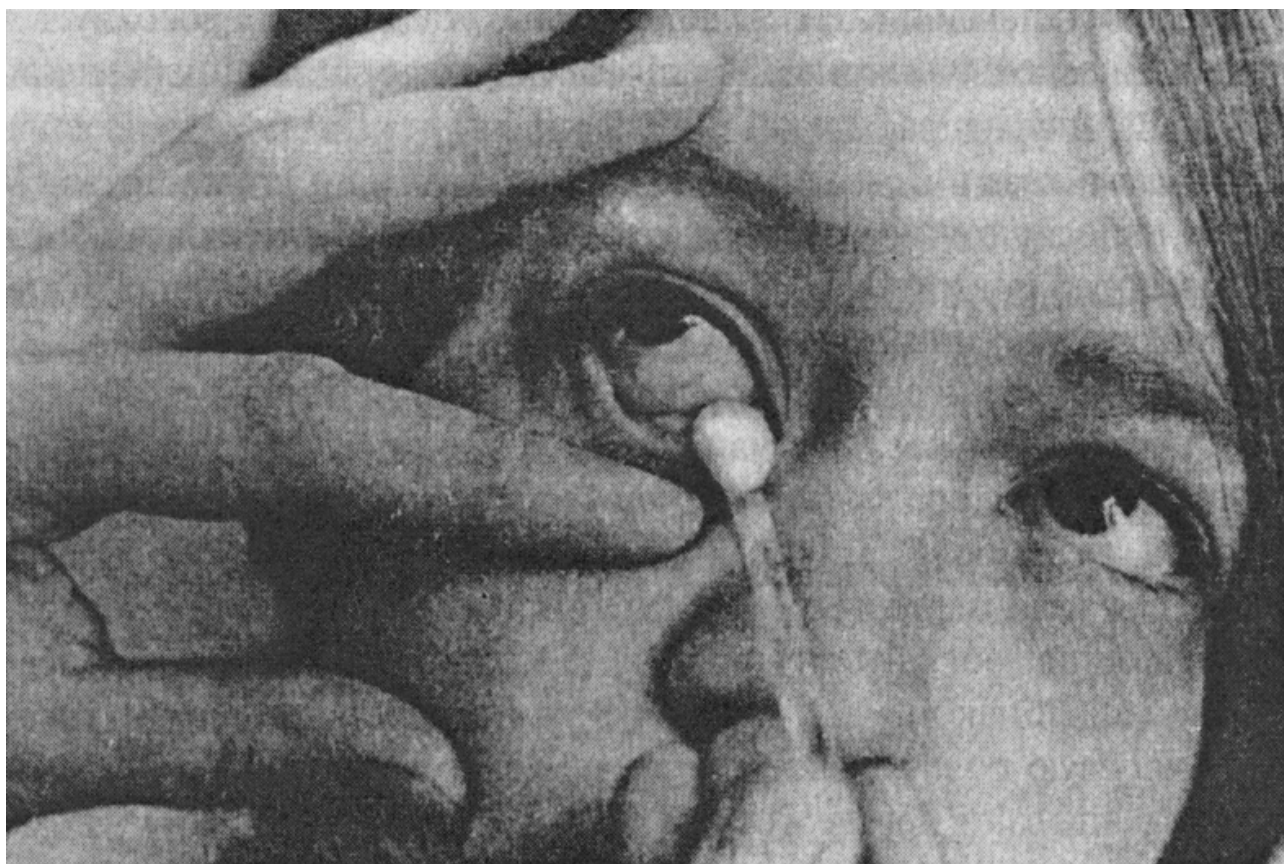


Рис. 5.1. Закладывание мази за нижнее веко глаза

5.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

В состав глазных мазей входят антибиотики: неомицина сульфат (“Неомициновая мазь”), неомицина сульфат и бацитрацин (“Бивацин”), гентамицина сульфат (“Гентамицин”, “Люксомицин”), тетрациклин (“Тетрациклиновая глазная мазь”), хлорамфеникол (“Хлорсинг”), эритромицин (“Эритромициновая мазь”), полимиксина М сульфат (“Линимент полимиксина М сульфата”) (табл. 5).

Антибиотики группы аминогликозидов неомицина сульфат и гентамицина сульфат обладают широким спектром действия, активны в отношении стафилококков, многих грамотрицательных микроорганизмов (палочка сине-зеленого гноя, протей и др.).

Антибиотик тетрациклин накапливается в цитоплазме бактериальной клетки в большой концентрации, так как его молекулы проникают через поверхностную мембрану не только путем диффузии, но и с помощью активного переноса. Антибиотик повреждает механизм синтеза белка на рибосомах, нарушая ферментативные системы микробной клетки путем образования прочных комплексных соединений с Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} и другими микроэлементами. Антибиотик имеет широкий спектр бактериостатического действия. Не действует лишь на вирусы, палочку сине-зеленого гноя и грибы.

Хлорамфеникол угнетает синтез ферментных и структурных белков микробной клетки, что приводит к прекращению деления клеток. Этим объясняется широкий спектр его действия. Антибиотик оказывает действие на хламидии (возбудителя трахомы).

Антибиотик эритромицин – макролид – имеет спектр действия, близкий к пенициллину, проявляет бактериостатическое действие. Эффективен в отношении стрептококков, стафилококков, пневмококков, гонококков и др. микроорганизмов. Связываясь с рибосомами, он предупреждает доступ транспортных РНК к информационным РНК, что приводит к торможению синтеза белка и прекращению деления микробных клеток. Эритромицин способен подавлять размножение микроорганизмов, устойчивых к другим антибиотикам (пенициллину, тетрациклину, левомецетину). Устойчивость микроорганизмов к эритромицину развивается быстро, поэтому его используют в качестве резервного антибиотика.

Полимиксина М сульфат активен в отношении грамотрицательных бактерий, особенно в отношении палочки сине-зеленого гноя. Мазь используют с учетом чувствительности микрофлоры отделяемого из глаз к антибиотикам;

применяют при бактериальных острых и хронических конъюнктивитах, блефаритах, кератоконъюнктивитах, кератитах, для профилактики инфекционных осложнений после операций. *Эритромициновая мазь* и *Хлорсинг* эффективны в отношении возбудителя трахомы.

5.2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

К мазям, оказывающим противовирусное действие, относятся “Виролекс” и “Зовиракс”, содержащие ацикловир, “Виру-Мерц-Серол” с тромантадина гидрохлоридом, оксолиновая и бонафтоновая мази (табл. 5). Применяют для лечения конъюнктивитов и кератитов вирусной этиологии.

Глазные мази как лекарственная форма позволяют использовать нерастворимые в воде противовирусные субстанции.

Ацикловир относится к группе модифицированных нуклеозидов, которые замедляют репликацию вирусной ДНК по принципу антиметаболизма и тем самым подавляют размножение вирусов. Противовирусное действие *Оксолиновой мази* обусловлено химическим взаимодействием субстанции с гуаниновыми остатками нуклеиновых кислот вируса, что нарушает его репродукцию. *Бонафтон* замедляет репликацию вирусной ДНК и тем самым тормозит размножение вируса.

5.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С КОРТИКОСТЕРОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ

Мази с кортикостероидами оказывают противовоспалительное и противоаллергическое действие. К ним относятся препараты “Гидрокортизон”, “Кортинефф”, “Максидекс”, “Флуатон” (табл. 5). Показаниями к применению этих мазей являются негнойные аллергические конъюнктивиты, ириты, блефариты, склериты.

Мазь “*Макситрол*” является комбинированной, в состав которой входит кортикостероид дексаметазон и антибиотики неомицина сульфат и полимиксина В сульфат. Мазь применяется при инфекционно-аллергическом конъюнктивите, блефарите, кератоконъюнктивите.

Противопоказаниями к применению глазных мазей с кортикостероидами являются туберкулез, грибковые и вирусные инфекции, повышенная чувствительность к субстанциям. С осторожностью их назначают пациентам с катарактой и глаукомой. Применение мазей с кортикостероидными гормонами требует контроля внутриглазного давления.

Офтальмологические мягкие лекарственные препараты

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Показания и дозирование
Актовегин (гель глазной)	Децртеинизированный гемодериват из телячей крови с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеиновых кислот 20% <i>Прочие ингредиенты:</i> карбоксиметилцеллюлоза, тиомерсал натрия, сорбитол	Nusomed Austria, Австрия Гель, туба 5 г	Ожог роговицы (кислотами, щелочью, известью), язвы роговицы различного генеза, кератит, дефект эпителия роговицы у пациентов с контактными линзами, профилактика поразений при подборе линз. В пораженный глаз из тубы выдавливают 1 каплю геля 2-3 раза в сутки
Бивацин	Неомицина сульфат 3500 МЕ/г, бацитрацин 250 МЕ/г	Лек, Словения Мазь, туба 3,5 г	Острый и хронический конъюнктивит, кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, профилактика инфекционных осложнений после глазных операций, кератит. Мазь наносят 4-5 раз в сутки на нижнее веко
Бонафтоновая мазь	6-Бром-1,2-нафтохинон 0,05%	Татхимфармпрепарат, Россия Мазь, туба 10 г	Герпетический кератит, аденовирусный кератоконъюнктивит. При заболевании глаз мазь закладывают за веки 3-4 раза в сутки в течение 7-10 дней
Виролекс (глазная мазь)	Ацикловир 3%	KRKA, Словения Мазь, туба 4,5 г	Кератиты и другие поражения глаз, вызванные вирусом простого герпеса. Столбик мази 1 см помещают в нижний конъюнктивный мешок 5 раз в сутки. Курс лечения язвенного кератита – 7-10 дней, интерстициального – 10-12 дней. Лечение продолжают

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Показания и дозирование
Виру-Мерц Серол	Гель: тромангадина гидрохлорид 1% <i>Прочие ингредиенты:</i> лактоза 0,5%, сорбитол (70% некристаллический) 0,7%, метилгидроксibenзоат 0,2%, сорбиновая кислота 0,1%, гидроксиэтилцеллюлоза 3%, вода очищенная 94,5% Мазь: тромангадина гидрохлорид 1%	Merz & Co GmbH, Германия Мазь, туба 5 г	еще 3 дня после исчезновения симптомов заболевания Заболевания глаз, вызванные вирусом простого герпеса. Мазь закладывают за веко 4-5 раз в сутки
Гентамицин (глазная мазь)	Гентамицина сульфат 0,3%	Балканфарма-Разград, Болгария Мазь, туба 5 г	Инфекционно-воспалительные заболевания глаз, конъюнктивит, кератит. Мазь закладывают за нижнее веко 3-4 раза в сутки
Гидрокортизон (глазная мазь)	Гидрокортизона ацетат 0,5% <i>Прочие ингредиенты:</i> метилоксибензоат, вазелин белый	Jelfa, Польша Мазь, туба 3 г	Аллергический конъюнктивит, блефароконъюнктивит, блефарит, ирит, иридоциклит; подавление неоваскуляризации после перенесенных кератитов, химических ожогов; воспаление периферического отдела роговицы при ненарушенном эпителии роговицы и после травм и хирургических вмешательств на глазном яблоке. Мазь вводят в конъюнктивальный мешок 2-3 раза в сутки в течение 2-3 недель

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Показания и дозирование
Зовиракс (глазная мазь)	Ацикловира 3%	Glaxo Wellcome, Великобритания Мазь, туба 4,5 г	См. Виролекс (глазная мазь)
Кортинефф	Флудрокортизона ацетат 0,1%	Jelfa, Польша Мазь, туба 3 г	Аллергический конъюнктивит, блефарит, кератит без дефектов эпителия, склерит, эписклерит, передний увеит, симпатический офтальмит, состояния после трансплантации роговой оболочки, операций и травм глазного яблока (по истечении 7-10 дней с момента операции или травмы). Небольшое количество мази вводят в конъюнктивный мешок 1-3 раза в сутки не более 2 недель
Люксомидин (глазная мазь)	Гентамицина сульфат 0,3%	Тубилюкс Фарма С.П.А., Италия Мазь, туба 5 г	Инфекционно-воспалительные заболевания глаз, конъюнктивит, кератит. Мазь закладывают за нижнее веко 3-4 раза в сутки
Максидекс	Дексаметазон 0,1%	Alcon, США Мазь, туба 3,5 г	Негнойный и аллергический конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит без повреждения эпителия, ирит, иридоциклит, блефарит, эписклерит, склерит, воспалительный процесс после травм и оперативных вмешательств, симпатическая офтальмия. Мазь наносят в конъюнктивный мешок 1-2 раза в сутки; лечение – до 1-2 недель

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Показания и дозирование
Макситрол	Дексаметазон 0,1%, неомицин 3,5 мг/мл, полимиксина В сульфат 6000 ЕД/мл	Алкон, США Мазь, туба 3,5 г	Инфекционно-воспалительные заболевания глазного яблока. Мазь (1-1,5 см столбика) закладывают в конъюнктивальный мешок 3-4 раза в сутки
Неомициновая мазь	Неомицина сульфат 0,5%	ФАО «Ферейн», Россия Мазь, туба 15 г	Конъюнктивиты, кератиты. Мазь закладывают в конъюнктивальный мешок 2-3 раза в сутки
Оксолиновая мазь	Оксолин 0,25% <i>Прочие ингредиенты:</i> вазелин	Лубныфарм, Украина Мазь, банка 10 г, 20 г	Аденовирусный кератоконъюнктивит, вирусный кератит. При аденовирусном кератоконъюнктивите и кератитах, вызванных вирусом простого герпеса и Herpes Zoster, мазь закладывают за веки 3-4 раза в сутки в течение 2-4 недель; при вирусных кератитах с изъязвлением роговицы применяют комбинированное лечение: закапывают по 2 капли 0,1% раствора оксолина (3-4 дня), затем 0,2% раствора оксолина 4-5 раз в сутки, а на ночь за веки закладывают мазь
Полимиксина М сульфата линимент	Полимиксина М сульфат 10000 ЕД/г	Киевмедпрепарат, Украина Линимент, банка 10 г	Заболевания глаз, вызванные синегнойной палочкой и грамотрицательными микроорганизмами. Линимент закладывают в конъюнктивальный мешок 1-2 раза в сутки в течение 7-10 дней

Торговое название	Составные компоненты, концентрация	Фирма-производитель, форма выпуска	Показания и дозирование
Солкосерил (глазной гель)	Депротейнизированный гемодиализат из крови телят 20% <i>Прочие ингредиенты:</i> тимеросал, карбоксиметилцеллюлоза, вода для инъекций	Solco Basel, Швейцария Гель, туба 5 г	Механические, термические и химические повреждения глаз, ожоги, язвы и эрозии роговицы, сухой кератоконъюнктивит, кератит, буллезный кератит, раздражение при ношении контактных линз. Гель закапывают в глаз прямо из тубы 3-4 раза в сутки по 1 капле. Тубу закрывают сразу же после использования
Тетрациклиновая глазная мазь	Тетрацилин 1%	Татхимфармпрепараты, Россия Мазь, туба 3г, 10г	Конъюнктивит, блефарит. Мазь закладывают за нижнее веко 3-5 раз в сутки
Хлорсиг	Хлорамфеникол 1%	Sigma Pharmaceuticals, Австралия Мазь, туба 4 г	Трахома, конъюнктивит, кератит, блефарит, бактериальные инфекции оболочек глаза, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами. Смазывают веко или закладывают в конъюнктивный мешок 3-4 раза в сутки
Эритромициновая мазь	Эритромицин 10000 ЕД/г	Татхимфармпрепарат, Россия Мазь, туба 7 г	Конъюнктивит, блефарит, трахома. Мазь закладывают в конъюнктивный мешок 4-5 раз в сутки. Продолжительность лечения при трахоме 1,5-2 месяца

5.4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

Гели “Актовегин” и “Солкосерил”, содержащие 20% депротеинизированного гемодеривата телячей крови, усиливают трофические процессы, стимулируют и ускоряют регенерацию тканей глаза, оказывают цитопротекторное действие, обеспечивают равномерное и долговременное покрытие роговицы, что способствует непрерывному проникновению препарата в пораженные ткани. Их применяют при ожогах роговицы (кислотой, щелочью, известью), радиационных поражениях роговицы, язвах роговицы различного генеза, кератитах, дефектах эпителия роговицы у пациентов с контактными линзами, с целью профилактики поражений при подборе линз, а также как постоперационное лечение при кератопластике.

В виду того, что номенклатура глазных мазей на рынке Украины очень ограничена, можно готовить мази в аптеках по рецептам, что будет способствовать расширению ассортимента препаратов этой группы и индивидуальному подходу при лечении больного.

В справочнике по экстенпоральной рецептуре приводятся рецептурные прописи более 20 глазных мазей с антибиотиками, противовоспалительными, антиглаукомными и другими субстанциями. Кроме того, имеется крайняя необходимость наладить выпуск отечественных готовых офтальмологических мягких лекарственных препаратов. При разработке мазей следует уделить внимание созданию комбинированных составов, которые влияют на различные звенья патогенетического процесса и тем самым повышают эффективность лечения и существенно снижают риск возможных осложнений.

6. ГЛАЗНЫЕ ВСТАВКИ

Традиционные офтальмологические лекарственные формы для местного применения имеют низкую биодоступность из-за быстрого выведения и адсорбции на конъюнктиве. Альтернативной формой являются офтальмологические дозированные формы, называемые *глазными вставками*. Они представляют собой стерильные твердые или мягкие лекарственные препараты, предназначенные для введения в конъюнктивальный мешок. Их размер и форма специально обусловлены для офтальмологического применения.

Основная задача глазных вставок состоит в увеличении времени контакта между препаратом и конъюнктивой, что улучшает биодоступность и эффективность терапии. Глазные вставки обеспечивают более точное дозирование и пролонгированное действие лекарственных веществ, уменьшают число введений препарата.

Для изготовления глазных вставок используют вспомогательные вещества животного и растительного происхождения (коллаген, желатин, хитин, пектин, агар и др.), крахмалосодержащие производные (ацетилкрахмал, оксиэтилкрахмал, оксиполикрахмал), производные целлюлозы (метилцеллюлоза, оксиэтил- и оксипропилметилцеллюлоза), полиортоэфир, полиортокарбонаты, производные акриловой кислоты, поливинила, оксиэтилена и другие.

Глазные лекарственные вставки из биорастворимого и совместимого с тканями и средами глаза полимера, с включенными в его состав лекарственными веществами, используются как системы доставки офтальмологических лекарств, что позволяет обеспечить необходимую концентрацию лекарственного вещества в тканях глаза без многократного введения в течение суток. Например, при ожогах и поверхностных повреждениях роговицы для предупреждения инфицирования и лучшего заживления можно применять глазные вставки с гамицином, фурацилином, преднизолоном; при глаукоме – глазные вставки, содержащие пилокарпин.

Однако, не все лекарственные вещества могут быть использованы в виде офтальмологических вставок. Так, анестетиками вставки не насыщают, так как они оказывают токсическое действие на эпителий роговицы, задерживают процесс регенерации. Кроме того, технологически трудно получить вставки, которые обеспечивали бы нужное высвобождение лекарственных веществ.

Фармацевтическая промышленность Украины глазные лекарственные вставки не выпускает.

7. ОЧКОВАЯ И КОНТАКТНАЯ КОРРЕКЦИЯ ЗРЕНИЯ

Для коррекции зрения широко используется очковая оптика. Все материалы, применяемые для производства очковых линз, подразделяются на два больших класса: минеральное стекло и органические полимерные материалы.

Линзы из минерального стекла характеризуются широким диапазоном показателя преломления от 1,5 до 1,9, высокой устойчивостью к тепловым, химическим и механическим воздействиям. Такие линзы устойчивы к образованию царапин, не деформируются при высоких температурах, а асферический дизайн позволяет заметно снизить их вес. Очковые линзы из органических полимеров обладают хорошими оптическими свойствами (широкий диапазон показателя преломления 1,5-1,7), меньшим весом по сравнению с линзами из минерального стекла, высокой ударопрочностью. Высокопроизводительные способы производства позволяют получать из органических полимеров качественные линзы различного типа и дизайна. Мягкость полимеров устраняется путем упрочняющего покрытия, который повышает устойчивость к образованию царапин. Такие линзы очень тонкие, легкие, комфортные при ношении и обладают высоким качеством изображения.

Полимерные материалы, используемые для производства органических линз, классифицируют в зависимости от величины показателя преломления света: стандартные (показатель преломления равен 1), среднеиндексные (показатель преломления равен 1,56) и высокоиндексные (показатель преломления больше 1,59). В настоящее время появились сверхвысокоиндексные полимеры с очень высоким показателем преломления (1,74).

Для изготовления органических линз применяют полимер CR-39, который относится к классу термоактивных (реактопластов) полимеров. Реактопластами называют материалы, которые способны отверждаться под воздействием тепла и УФ-излучения, нерастворимы в органических растворителях и неспособны изменять свою форму при последующем тепловом воздействии. CR-39 был получен в 1940-х гг. специалистами компании Columbia Corporation – филиала химической компании PPG Industries. Это был 39 по счету полимер, который проходил испытания для нужд авиационной промышленности. Он получил название Columbia Resin №39, сокращенно CR-39. В настоящее время из CR-39 изготавливают примерно 2/3 всех органических линз, которые, в свою очередь, занимают около 80% всего рынка очковой оптики. Это объясняется удачным сочетанием в полимере

высоких оптических свойств (линзы CR-39 имеют очень высокий коэффициент пропускания света – 90%, при толщине 4 мм) и замечательных физических свойств: легкость, безопасность, хорошая ударопрочность, устойчивость к образованию царапин, к УФ-излучению, химическим и физическим воздействиям, легкость в обработке, включая простоту вставки в безободковую оправу. Этот полимер самый дешевый из всех полимеров, которые используются для изготовления органических линз. Линза из CR-39 вдвое легче обычной линзы из стекла. Ее малый вес делает ношение очков комфортным и удобным.

Особое значение имеют линзы, изготовленные из полимерного материала поликарбоната. Эти линзы отличаются от обычных полимерных высокой ударопрочностью (в 10 раз выше, чем у CR-39), эффективной защитой от УФ-излучения и легкостью. Прочность поликарбонатных линз делает их приоритетными в выборе для детей, спортсменов и в тех ситуациях, где предъявляются особые требования к безопасности очков. Вследствие высокой устойчивости к ударным нагрузкам такие линзы предотвращают тяжелые последствия травм глаз.

Большой популярностью пользуются фотохромные линзы. Основное отличие фотохромных линз от обычных заключается в том, что на свету они темнеют, а при помещении в темноту становятся опять прозрачными. Этот эффект обусловлен наличием в материале линзы молекул фотохромного вещества. Первые фотохромные линзы были изготовлены в 1964 г. из минерального стекла компанией Corning. Первые фотохромные пластмассовые линзы появились в 1986 г. (компания Transitions). С тех пор технология изготовления полимерных линз с фотохромным эффектом остается популярной. Новые фотохромные материалы компании Corning (Photogray, PhotoBrown) отличаются повышенной скоростью затемнения. Новинкой этой же компании является сверхконтрастное фотохромное минеральное стекло (Think & Dark), которое обладает способностью более интенсивно проявлять фотохромные свойства при высоких уровнях освещенности. К тому же они легче линз из обычного стекла и тоньше. Фотохромные линзы обеспечивают отличный зрительный комфорт, особенно тем, кто проводит много времени на открытом воздухе. Кроме того, они прекрасно защищают от вредного воздействия УФ-лучей.

Большой интерес на рынке очковой оптики вызывают “прогрессивные” линзы, которые значительно потеснили бифокальные и трифокальные линзы. Отрицательным моментом является лишь высокая цена. Современная прогрессивная линза – это цельная линза, кривизна поверхности которой непрерывно

изменяется сверху (зона для зрения вдаль) вниз (зона для зрения вблизи). Непрерывно, без каких-либо резких скачков, изменяется от одной зоны к другой и оптическая сила такой линзы. Прогрессивные линзы готовятся из полимерных материалов и минерального стекла. Прогрессивные линзы снискали достойную популярность на рынке коррекции зрения Америки и Европы.

Однако очки не всегда обеспечивают комфортность и полную видимость окружающего мира, оправа очков ограничивает боковое зрение, форма и размеры предметов могут казаться искаженными, линзы очков запотевают при изменении температуры и влажности окружающей среды. В последнее время для коррекции зрения используют *контактные линзы*, которые в связи с их комфортностью пользуются большой популярностью. Они способны корригировать рефракционные недостатки глаза и, тем самым, обеспечивать улучшение остроты зрения. Контактные линзы относятся к классу нерастворимых глазных вставок. Они накладываются на роговицу и удерживаются капиллярным притяжением. В сравнении с очками контактные линзы имеют преимущества: улучшают темновую адаптацию, восстанавливают бинакулярное зрение, увеличивают аккомодационные резервы глаза. Контактные линзы могут быть единственным средством при коррекции зрения глаз, отличающихся своими параметрами.

В мировой офтальмологической практике методу контактной коррекции, особенно при близорукости, придается большое значение. Сейчас примерно 100 млн человек в мире используют контактные линзы, что составляет 5% от общего количества пользователей очковой оптикой. В развитых странах это количество увеличивается до 20%. Различают жесткие, полужесткие, эластомерные, мягкие гидрофильные и биполимерные контактные линзы. Жесткие контактные линзы из полиметакрилата не пропускают кислород, что вызывает нарушение метаболизма роговицы и ее прозрачности. Используются также мягкие контактные линзы, изготовленные из полигидроксиэтилметакрилата, который обеспечивает обмен газов и поглощение воды. Количество кислорода и оксида углерода (IV), проникающее через мягкую линзу, зависит от содержания в ней воды и толщины линзы. Мягкие контактные линзы по сравнению с жесткими отличаются большей комфортностью.

Перспективными являются традиционные мягкие контактные линзы однодневного пользования. Такие линзы не вызывают осложнений. Разработки специальных технологий позволили снизить их себестоимость и сделать доступными по цене большей части пользователей контактных линз. Традиционные линзы могут использоваться в пролонгированном режиме.

В последнее время появились линзы плановой замены, которые рекомендуются к длительному ношению. Так, например, линзы, содержащие силикон-гидрогели, можно носить до 30 дней. Линзы плановой замены нужно снимать на ночь и очищать в растворах.

В Украине разработаны и серийно выпускаются стандартные наборы отечественных линз для коррекции близорукости в широких пределах ее значения. Однако, примерно 60% используемых контактных линз – импортные. Ведущее место на рынке занимают такие компании: Baush Lomb, Optic Plus, Cooper Vision, Ocular Sci, Ocular Instrument, Wesley Jessen (США); Polycontact (Финляндия); Cl-Tinters (Италия); Sauflon (Англия) и др.

Лидером мягких специальных контактных линз является американская фирма “Wesley Jessen”. Она выпускает линзы дневного ношения, линзы плановой замены. Линзы фирмы “Sauflon” оснащены блоком защиты от ультрафиолетовых лучей. Фирма “Ocular Instrument” выпускает линзы для выполнения хирургических манипуляций в периферических отделах полости стекловидного тела. Большой популярностью пользуются мягкие контактные линзы “Soflens 66” производства компании “Baush Lomb”. Их преимуществом является большая влагопоглощаемость и высокая проницаемость для кислорода, что обеспечивает возможность длительного ношения и максимальную комфортность.

Контактные линзы требуют тщательного систематического, ежедневного ухода. Неправильный уход приводит к целому ряду осложнений:

- присоединение инфекции;
- иммунные реакции (папиллярный конъюнктивит);
- гипоксия роговицы;
- повреждение эпителия роговицы;
- поверхностные инфильтраты роговицы;
- язвенный кератит;
- гиперемия конъюнктивы;
- адгезия бактерий к биопленке контактной линзы;
- взаимодействие средств ухода с материалом контактных линз.

Успех применения контактных линз обязан развитию такого важного направления, как создание средств ухода за контактными линзами. Средства ухода за контактными линзами должны быть безвредными для глаз, химически нейтральными, не вступать в реакцию с другими растворами, которые одновременно применяются при использовании контактных линз, не влиять на ма-

териал, из которого сделаны контактные линзы, соответствовать показателям слезной жидкости. Типичная процедура ухода за контактными линзами состоит из механической очистки, полоскания, дезинфицирования и хранения их в специальном растворе ночью.

Растворы для ухода за контактными линзами выпускаются стерильными в полимерных флаконах разной емкости. Средства ухода за контактными линзами характеризуются такими же критериями качества, как глазные лекарственные средства в форме растворов.

Поиски эффективных методов дезинфицирования контактных линз продолжаются до настоящего времени, несмотря на создание большого количества защищенных патентами композиций, содержащих вещества, удаляющие остатки неорганических и органических отложений на линзах, и консерванты с бактерицидными и фунгицидными свойствами. Подбор достаточно эффективных композиций чрезвычайно труден, так как микрофлора имеет низкую чувствительность к антисептикам, в то время как эпителий роговицы легко повреждается при химическом воздействии. Чаще всего используют синергизм антимикробного действия катионных детергентов и солей тяжелых металлов. Для ухода за контактными линзами раньше широко использовали хлоргексидина биглюконат, бензалкония хлорид, алкилтриэтанол аммония хлорид, водорода пероксид (H_2O_2), мертиолят, имидазолдинилмочевину, триметоприм, хлорбутанол, борную, сорбиновую и аскорбиновую кислоты.

Однако, в последнее время появилось много сообщений о невозможности использования в растворах для ухода за линзами хлоргексидина биглюконата, бензалкония хлорида и тиомерсала, так как они взаимодействуют с материалом линз – полигидроксиэтилметакрилатом. Основным консервантом, который сейчас используется в растворах для ухода за контактными линзами, является Polyquad. Целый ряд антисептических растворов для контактных линз содержит ферменты, которые способствуют удалению с линз органических отложений.

В процессе длительного ношения контактных линз молекулы денатурированного белка с помощью ионов кальция соединяются друг с другом и прикрепляются к поверхности линз. Для удаления таких отложений необходим дополнительный ферментный очиститель. Наиболее эффективны составы, содержащие папаин, панкреатин и протеазы микробного происхождения. Перспективным считается введение в антисептические растворы сиаловой кислоты и нейраминидазы, которые уменьшают адгезию бактерий на контактных линзах и эпителии роговицы.

Применение дезинфицирующих растворов снизило риск инфекционных офтальмологических болезней, но возник ряд проблем, связанных с их отрицательным влиянием на материал контактных линз и оболочку глаза. 10-15% пациентов не переносят химических систем ухода за контактными линзами. Установлено, что 8-10% населения имеют повышенную чувствительность к мертиоляту, что связано с широким использованием этого соединения как консерванта в косметических средствах и вакцинных препаратах. Консерванты хлорбутанол, спирт бензиловый и серебра фенилнитрат взаимодействуют с материалом контактных линз. Есть сведения о возникновении аллергических реакций на средства ухода за контактными линзами, содержащие ферменты.

В настоящее время несколько американских фирм выпускают многофункциональные растворы "все в одном флаконе" ("Multison" (Henson), "Opti-Free Express" (Alcon), "ReNuMultiplus" (Baush & Lomb), "SOLO-care Plus" (CIBA Vision). Эти растворы, как правило, содержат химические дезинфектанты и дополнительные ингредиенты для увлажнения и очищения контактных линз. Основным компонентом таких растворов являются полигексанид и полоксамин. *Полигексанид* – это мембраноспецифические молекулы с многочисленными активными участками, которые обеспечивают эффективное антимикробное действие при низкой концентрации и не оказывают токсического влияния на плазматические мембраны клеток человека. *Полоксамин* – неионный поверхностно-активный очиститель, обволакивающий липидные и белковые отложения, которые затем легко смываются с поверхности линз.

"ReNuMultiplus" – самое популярное средство из серии растворов "все в одном флаконе". Им пользуются около 120 млн человек 80 стран мира. В нем перечисленные ключевые ингредиенты дополняются *гидронатом*, полифункциональные молекулы которого имеют четыре отрицательно заряженных участка, благодаря которым гидронат взаимодействует с ионами кальция, связывающими молекулы протеина одна с другой и соединяющими их с поверхностью линзы. Гидронат разрывает эти связи и вызывает рассеивание протеина в растворе. В качестве средства ухода за мягкими контактными линзами можно использовать раствор водорода пероксида, стабилизированный соответствующими стабилизаторами, например, диэтилентриаминпентаметилефосфоной кислотой.

Таким образом, украинский рынок оптических товаров в основном расширяется за счет импортных фирм. Фармацевтическая промышленность Украины не освоила в достаточном объеме выпуск контактных линз и совсем не производит средства по уходу за ними.

8. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СКОРОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВСАСЫВАНИЯ И БИОДОСТУПНОСТЬ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВ

При введении глазных капель или глазной мази в конъюнктивальный мешок лекарственные вещества смешиваются со слезной жидкостью и транспортируются через роговицу. Передний эпителиальный и задний эндотелиальный слои роговицы проницаемы для свободных оснований, липофильных соединений и недиссоциированных молекул и являются препятствием для электролитов в форме солей. Строма проницаема для электролитов. Ткани глаза способны пропорционально распределять лекарственные вещества, за исключением стекловидного тела и хрусталика, которые не имеют кровеносных сосудов.

Обильное кровоснабжение тканей глаза и наличие дренажной системы способствуют быстрому всасыванию лекарственных веществ и их распространению по всему организму. Например, через 30 минут после обычной инстилляцией радиоактивного кортикостероида в глаз кролика в тканях глаза оставалось только 1,6% введенного лекарственного вещества, остальное его количество поступило в ткани других органов.

Существенное влияние на абсорбцию, распределение и эффективность действия лекарственных веществ в глазной среде оказывают химический состав и конвекция водянистой влаги. Химический состав водянистой влаги отличается от состава плазмы крови. Водянистая влага практически почти не имеет белка, в ней отсутствуют ферменты и антитела. Установлено, что эпителий ресничного тела транспортирует органические ионы из водянистой влаги в кровь по механизму секреции почечных канальцев. Низкое содержание белка во внутриглазной жидкости обуславливает высокую активность лекарственных веществ, так как исключается возможность образования неактивных в фармакологическом отношении комплексных соединений лекарственных веществ с белками.

Некоторые вещества концентрируются во внутриглазной жидкости, что указывает на их важность в обеспечении нормального функционирования органа зрения. Так, уровень аскорбиновой кислоты во внутриглазной жидкости во много раз превышает ее концентрацию в крови. При назначении перорально она в достаточном количестве накапливается в водянистой влаге. Высокая скорость поступления в жидкости глаза характерна для моносахароз (особенно

пентоз и гексоз), в то время как дисахариды проникают через капиллярную мембрану медленно, а полисахариды совсем не проникают.

Значительная роль в процессах активации или ингибирования лекарственных веществ принадлежит таким факторам, как рН, осмотическое давление, константа диссоциации и др. Так, рН глазных капель может оказывать влияние на проницаемость роговицы и терапевтическую активность. С возрастанием рН раствора с местными анестетиками (прокаином, тетракаином, тутокаином) наблюдается увеличение глубины их проникновения в роговицу глаза. 0,5% раствор пилокарпина при рН 6,5 в 8 раз эффективнее, чем при рН 4.

В офтальмологической практике могут применяться вещества, влияющие на проницаемость клеточных мембран, с целью улучшения прохождения через них лекарственных веществ, для которых мембраны глаза являются труднодоступным барьером. Например, инстилляцией 0,25-0,5% раствора дикаина в 6-10 раз повышают проникновение веществ через роговицу, что может быть использовано для насыщения глаза лекарственными веществами после окончания действия дикаина. Ускоряет проникновение лекарственных веществ в ткани глаза фермент гиалуронидаза, которая, расщепляя гиалуроновую кислоту и снижая ее вязкость, ускоряет проникновение в ткани лекарственных веществ, введенных в глаз в виде раствора или суспензии. Особенно эффективно влияет гиалуронидаза на проникновение в ткани глаза левомецетина, тетрациклина, анестетиков, сульфаниламидов, противовирусных средств. Ускорить всасывание многих лекарственных веществ можно при помощи диметилсульфоксида.

С целью замедления всасывания лекарственных веществ в кровяное русло рекомендуется комбинировать их с адреналина гидрохлоридом или применять микрокристаллические суспензии, которые отличаются пониженной скоростью всасывания. Глазные капли имеют низкую биодоступность из-за абсорбции их на конъюнктиве и вымывания слезной жидкостью.

Для продления терапевтического действия глазных капель применяют водные растворы гидрогелевого типа, в которых используют биорастворимые полимерные материалы. Растворы гидрогелей увеличивают время контакта лекарственного вещества с роговицей, препятствуют его вымыванию слезной жидкостью, обеспечивают более длительное действие капель, что позволяет сократить число инстилляций и тем самым уменьшить вероятность дополнительного инфицирования больного глаза и его мацерации. В глазных каплях в качестве биорастворимого полимера используют *метилцеллюлозу*. Растворы метил-

целлюлозы в концентрации 0,5-2% имеют высокую вязкость и коэффициент преломления (1,336), близкий воде (1,334), что имеет существенное значение для обеспечения нормального зрения. Увеличение вязкости глазных капель удлиняет время контакта со слизистой глаза. С использованием метилцеллюлозы разрешено готовить растворы: пилокарпина гидрохлорида (1%), скополамина гидробромида (0,25%), платифиллина гидротартрата (1%), эфедрина гидрохлорида (1%) и др. Метилцеллюлоза имеет ряд отрицательных свойств: задерживает процессы регенерации эпителия роговицы, при субконъюнктивальном введении приводит к срастанию соединительной ткани. В связи с этим используют растворы других производных целлюлозы: *натрий-карбоксиметилцеллюлозы*, *метилоксипропилцеллюлозы* и др. Эти высокомолекулярные соединения хорошо растворимы в воде и легко смешиваются со слезной жидкостью.

Значительные преимущества по сравнению с производными целлюлозы имеет *поливиниловый спирт* (ПВС). Вязкость его растворов в аналогичных концентрациях ниже, чем у производных целлюлозы. Это способствует образованию на поверхности глаза более тонкой пленки, что положительно сказывается на зрении. Поверхностное натяжение растворов ПВС почти вдвое ниже, чем у воды, что способствует лучшему и равномерному распределению раствора по роговице и повышению его резорбции. ПВС не раздражает слизистую оболочку глаза, не нарушает целостности эпителия роговицы, ускоряет эпителизацию эрозированной роговицы. Растворы ПВС в концентрации 1,4% и 5-10% без других лекарственных веществ могут быть использованы для лечения ожогов, кератитов и других заболеваний роговицы, а также в послеоперационном периоде. Растворы ПВС совместимы с большим количеством лекарственных веществ, применяемых в офтальмологии (антибиотиками, сульфаниламидами, алкалоидами, цинка сульфатом и др.). В то же время, некоторые вещества (резорцин, борная кислота, натрия тетраборат) могут вызывать гелеобразование ПВС и делать невозможным его применение. Использование 5-10% растворов ПВС для получения глазных капель с антибиотиками обеспечивает кроме пролонгированного действия высокую скорость проникновения антибиотиков в жидкую среду глаза, что имеет значение для терапевтической эффективности препаратов. Такие растворы не оказывают раздражающего действия на ткани глаза при многократных инстилляциях, а также сохраняют активность нестабильных антибиотиков. Глазные капли 10% и 20% концентрации сульфацилмидазин-натрия готовят на 5% или 7% растворах ПВС соответственно.

Разработана технология глазных капель с глюкозой, рибофлавином, калия йодидом на 1,5% растворе ПВС, которые стабилизируют трилоном Б (0,03%). Капли стерилизуют 30 минут при 100 °С во флаконах, укупоренных "под обкатку". Срок годности таких капель один год.

Хорошим растворителем для получения глазных капель пролонгированного действия является 25% раствор *полиэтиленоксида 400*, который позволяет получить устойчивые на протяжении 18 месяцев растворы местных анестетиков (дикаина, новокаина и др.) после их 8 минутной стерилизации в автоклаве.

Используют 1% раствор полиакриламида для изготовления глазных капель пилокарпина гидрохлорида, атропина сульфата, дикаина, скополамина гидробромида и др. Полиакриламид способствует выработке интерферона, не нарушает процесс регенерации, не оказывает токсического влияния.

Таким образом, биорастворимые полимеры синтетического происхождения достаточно широко применяются при изготовлении офтальмологических растворов пролонгированного действия.

На биологическую доступность лекарственных веществ глазных мазей существенное влияние оказывает мазевая основа. Оптимальное сочетание носителя и лекарственной субстанции обеспечивают стойкий и необходимый терапевтический эффект при минимальной дозе действующего вещества. Мазевая основа может способствовать или наоборот препятствовать высвобождению лекарственных веществ.

Гидрофобная основа – сплав вазелина (9 частей) и ланолина (1 часть), используемая в глазных мазях, обеспечивает необходимую вязкость и высвобождение лекарственных веществ. Вещества, растворимые в воде, лучше высвобождаются из гидрофильных основ (гидрогели, гели на основе полиэтиленоксидов) и эмульсий типа м/в. Такие мази нужно закладывать в конъюнктивальный мешок чаще, чем мази на гидрофобной основе.

Всасывание лекарственных веществ значительно возрастает при наличии в основе веществ, повышающих всасывание (диметилсульфоксид, поверхностно-активные вещества). Однако, влияние поверхностно-активных веществ в каждом конкретном случае проявляется по-разному в зависимости от природы и концентрации поверхностно-активных веществ, характера их взаимодействия с различными компонентами мази.

Приготовление эффективной глазной мази возможно только после комплекса биофармацевтических исследований.

9. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лекарственные вещества, введенные в конъюнктивальный мешок, легко всасываются в кровь и могут вызывать помимо периферических эффектов резорбтивное действие.

Антихолинэстеразные средства (фосфакол, демекарий бромид, физостигмин) вызывают миоз, понижение внутриглазного давления, спазм аккомодации и могут оказывать резорбтивное действие: повышение секреции бронхиальных желез, брадикардию, снижение артериального давления, усиление перистальтики желудка и кишечника, усиление секреции пищеварительных и потовых желез, подергивание мышц языка и скелетных мышц.

М-холиномиметик (пилокарпин) вызывает миоз, понижение внутриглазного давления, спазм аккомодации, может вызывать бронхоспазм, повышение секреции бронхиальных желез, брадикардию, снижение артериального давления, усиление перистальтики желудка и кишечника, усиление секреции пищеварительных и потовых желез.

М-холиноблокаторы (атропин, тропикамид), парализуя влияние парасимпатического нерва на глаз, вызывает мидриаз, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации. М-холиноблокаторы уменьшают спазм бронхов и секрецию бронхиальных, слезных и пищеварительных желез (сухость во рту), вызывают тахикардию, расслабляют гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта.

Адреномиметик (адреналин) вызывает мидриаз, расслабление мускулатуры бронхов и кишечника, сужение сосудов брюшной полости, кожи и слизистых оболочек, повышение артериального давления, усиление и учащение сердечных сокращений, однако, в связи с рефлекторными изменениями из-за повышения артериального давления происходит возбуждение центра блуждающих нервов, оказывающих на сердце тормозящее влияние, в результате этого сердечная деятельность может замедляться. Адреналин усиливает тканевой обмен.

β -Адреноблокаторы (тимолола малеат – β_1 - и β_2 -адреноблокатор и бетаксолол – β_1 -адреноблокатор) уменьшают образование водянистой влаги и тем самым снижают внутриглазное давление. Тимолола малеат может вызвать бради-

кардию и бронхоспазм. Бетаксолол может вызвать брадикардию, не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов.

Ингибитор карбоангидразы (дорзоламида гидрохлорид) уменьшает секрецию водянистой влаги, что способствует снижению внутриглазного давления, может вызвать брадикардию, понижение артериального давления, изменение электролитного равновесия, развитие ацидоза.

В таблице, разработанной отделом фармакологического надзора Государственного фармакологического центра МОЗ Украины, представлена информация о побочном действии основных лекарственных препаратов, применяемых при функциональных заболеваниях органа зрения: холиномиметических лекарственных средств (пилокарпин, карбахолин); антихолинэстеразных лекарственных средств (фосфакол, тосмилен); симпатолитиков (гуанетидин); симпатомиметиков (адреналин, Д-эпинефрин); β -адреноблокаторов (тимолола малеат, бетаксолол); лекарственных средств со смешанным действием (апраклонидин, метакопрост); ингибиторов карбоангидразы (дорзоламид, ацетазоламид). В таблице отражены сведения об офтальмологических побочных эффектах, побочном действии на центральную нервную систему, систему дыхания, сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, систему крови, урогенитальную систему и другие (табл. 9).

Эффективность и переносимость офтальмологических препаратов, характер и выраженность осложнений в значительной мере зависят от вида патологии, индивидуальной реакции организма больного на лекарственное вещество или группу веществ и других факторов.

Таблица 9

Побочное действие глазных капель

Лекарственные средства	1. Офтальмологические побочные эффекты								Ломота, тяжесть в глазах	Подергивание век
	Миоз	Усиление секреции слезных желез	Боль в области ладьи глаза, надбровной области	Стойкий спазм цилиарной мышцы	Фолликулярный конъюнктивит	Раздражение конъюнктивы, инъеция сосудов, отек конъюнктивы	Ломота, тяжесть в глазах	Подергивание век		
Пилокарпин	+	+	+	+	+	+	+	-	-	
Карбахолин	+	+	+	+	+	+	+	-	-	
Ацеклидин	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
Атропина сульфат	-	-	*	-	+	+	+	**	-	
Демекария г/х (тосмилен)	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
Фосфакол	-	+*/*	+	-	-	-	-	+	-	
Нибуфин	+	-	+	-	-	-	-	-	-	
Тимолол	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
Бетаксол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Дорзоламида г/х	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Фотил	+	-	+	-	-	-	-	+	-	
Фотил форте	+	-	+	-	-	-	-	+	-	
Проксофелин	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
Тимоптик-дело	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
Ацетазоламид (диакарб)	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
Арутимол	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
Гуанетидин (октадин)	-	+	-	-	-	-	-	+	-	
Адреналин	-	+	-	-	-	-	-	+	-	

(+) – эффект наблюдается

(-) – эффект не наблюдается

+*/* – эффект незначительный

* – повышение внутриглазного давления

** – повышение fotocувствительности

Лекарственные средства	2. Побочное действие на ЦНС					3. Побочное действие на систему дыхания		
	Головная боль, головокружение	Депрессия, чувство страха, галлюцинации, дезориентация, повышенная утомляемость	Общая слабость, чувство жара	Подергивание языка и скелетных мышц	Бронхоспазм	Повышение секреции бронхиальных желез	Затруднение дыхания	
Пилокарпин	+	-	-	-	+	+	-	
Карбахолин	+	-	+	-	+	+	-	
Ацелидин	+	-	-	-	+	+	-	
Атропина сульфат	-	***	+	-	-	-	-	
Демекария г/х (госмилен)	-	-	+	-	-	+	-	
Фосфакол	+	-	-	+	-	+*/*	-	
Нибуфин	-	-	+	-	-	+	-	
Тимолол	+	-	+	-	+	-	-	
Бетаксолол	+	-	+	-	+	-	-	
Дорзоламида г/х	+	-	+	-	+	-	-	
Фотил	-	-	-	-	-	-	-	
Фотил форте	-	-	-	-	-	-	-	
Проксофелин	-	-	-	-	-	-	-	
Тимоптик-депо	+	-	-	-	-	-	-	
Ацетазоламид (диакарб)	-	-	+	+	-	-	-	
Арутимол	+	+	+	-	+	-	-	
Гуанетидин (октадин)	-	-	-	-	-	-	-	
Адреналин	-	-	-	-	-	-	+	

(+) – эффект наблюдается

(-) – эффект не наблюдается

+*/* – эффект незначительный

*** – галлюцинации, гипертермия

Лекарственные средства	4. Побочное действие на сердечно-сосудистую систему				5. Гастроэнтерологические побочные эффекты		
	Замедление ЧСС, расширение периферических сосудов	Понижение артериального давления	Спазм коронарных сосудов, тахикардия, приступ стенокардии	Усиление перистальтики желудка и кишечника (понос, тошнота)	Сокращение мускулатуры желчного пузыря	Усиление секреции пищеварительных желез, слюнотечение	
Пилокарпин	+	+	+	+	+	+	
Карбахолин	+	+	+	+	+	+	
Ацелидин	+	+	+	+	+	+	
Атропина сульфат	-	-	+	αα		α	
Демекария г/х (тосмилен)	-	-	-	+	-	+	
Фосфакол	-	-	-	-	-	+*/*	
Нибуфин	-	-	-	+	-	-	
Тимолол							
Бетаксолол	+	+	-	-	-	-	
Дорзоламида г/х	+	+	-	-	-	-	
Фотил	-	-	-	-	-	-	
Фотил форте	-	-	-	-	-	-	
Проксофелин	-	-	-	-	-	-	
Тимоптик-депо	-	-	-	-	-	-	
Ацетазоламид (диакарб)	-	-	-	-	-	-	
Арутимол	+	+	-	-	-	-	
Гуанетидин (октадин)	-	-	-	-	-	-	
Адреналин	-	**"	+	+*/*	+*/*	-	

(+) — эффект наблюдается

(-) — эффект не наблюдается

+*/* — эффект незначительный

**" — незначительное повышение АД

α — уменьшение секреции слюны

αα — замедление перистальтики желудка и кишечника

Лекарственные средства	6. Побочное действие на урогенитальную систему			7. Побочное действие на кровь			8. Другие побочные эффекты	
	Сокращение мышц матки	Сокращение мышц мочевого пузыря	Транзиторная гематурия и/или глюкозурия	Угнетение костно-мозгового ветвления	Гемолитическая анемия	Лейкопения	Ацидоз	Усиление секреции почечных желез (потливость)
Пилокарпин	+	+	-	-	-	-	-	+
Карбахолин	+	+	-	-	-	-	-	+
Апеклидин	+	+	-	-	-	-	-	+
Атропина сульфат	-	ααα	-	-	-	-	-	+
Демекария г/х (тосмилен)	-	+	-	-	-	-	-	+
Фосфакол	-	-	-	-	-	-	-	+*/*
Нибуфин	-	+	-	-	-	-	-	+
Тимолол	+	-	-	-	-	-	-	-
Бетаксолол	+	-	-	-	-	-	-	-
Дорзоламида г/х	+	-	-	-	-	-	-	-
Арутимол	+	-	-	-	-	-	-	-
Фотил	-	-	-	-	-	-	-	-
Фотил форте	-	-	-	-	-	-	-	-
Проксофелин	-	-	-	-	-	-	-	-
Тимоптик-депо	-	-	-	-	-	-	-	-
Ацетазоламид (диакарб)	-	-	+	+	+	+	+	-
Гуанетидин (октадин)	-	-	-	-	-	-	-	-
Адреналин	+*/*	+*/*	-	-	-	-	-	-

(+) – эффект наблюдается ααα – понижение тонуса мочевого пузыря и скорости мочевыделения

(-) – эффект не наблюдается

+*/* – эффект незначительный

10. ТЕХНОЛОГИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВ

Среди офтальмологических лекарственных форм наибольший удельный вес занимают капли и мази.

Производство офтальмологических лекарств является самостоятельным разделом фармацевтической технологии, что обусловлено их применением. Офтальмологические лекарства должны быть стерильными, изотоничными, стабильными при хранении и использовании, иметь точную концентрацию лекарственных веществ, не иметь механических включений, должны проявлять максимальную терапевтическую активность, в ряде случаев оказывать пролонгированный терапевтический эффект, не должны обладать токсическим и раздражающим действием, должны отпускаться в удобной для использования упаковке.

Согласно требованиям ГФ Украины при изготовлении офтальмологических лекарств необходимо уделять внимание асептике на протяжении всего технологического процесса.

Основным источником микробного загрязнения при их производстве является окружающий воздух, персонал, занятый в сфере производства, исходные компоненты лекарственных и вспомогательных веществ, используемое оборудование.

Изготовление офтальмологических лекарств осуществляется в специальных стерильных блоках, в которые подается очищенный воздух. Осуществляется мониторинг окружающей среды и проводится контроль на промежуточных стадиях производства. Подготовка воздуха для стерильного блока связана с большими затратами. Сейчас прослеживается тенденция к ограничению объемов зон с очищенным воздухом, что не только повысит качество обрабатываемого воздуха, но и целесообразно с экономической точки зрения.

Необходима тщательная обработка рук персонала с последующим поочередным применением дезинфицирующих средств через определенные промежутки времени. Стерильная техническая одежда должна храниться под бактерицидным облучением. Оборудование, которое используется для производства и контроля качества лекарственных средств, должно легко очищаться и стерилизоваться, своевременно подвергаться метрологической проверке.

Исходные лекарственные и вспомогательные вещества должны быть разрешены к медицинскому применению, отвечать требованиям государственных

и отраслевых стандартов, быть зарегистрированными на Украине, проходить полный входной контроль.

К производству офтальмологических лекарств привлекается квалифицированный персонал, который имеет хорошую подготовку, включая биологическую.

10.1. ТЕХНОЛОГИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ

В производстве офтальмологических растворов могут использоваться вспомогательные вещества для обеспечения изотоничности, вязкости, поверхностного натяжения, определенного значения рН, обеспечения стерильности и стабильности, увеличения растворимости лекарственных веществ. Вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного влияния на активность лекарственных веществ и вызывать раздражающее действие.

Растворы офтальмологического назначения готовят в массо-объемной концентрации. Маленький объем растворителя и низкая концентрация лекарственного вещества (0,01-0,1%) требуют точной концентрации (точность взвешивания, использование концентрированных растворов).

10.1.1. Стабилизация офтальмологических растворов

В производстве офтальмологических растворов используют стабилизаторы – вещества, которые обеспечивают основные физико-химические и фармакологические свойства раствора в течение определенного времени. Выбор стабилизатора определяется, главным образом, механизмом реакции, которая протекает в данном растворе, и в каждом конкретном случае осуществляется экспериментально.

В глазных каплях и примочках в качестве растворителей и одновременно стабилизаторов лекарственных веществ используют буферные растворы: боратный (1,9% раствор борной кислоты и 2,68% раствор натрия тетрабората), боратно-ацетатный (1,9% раствор борной кислоты и 1,5% раствор натрия ацетата), боратно-пропионатный (1,9% раствор борной кислоты и 2% раствор натрия пропионата) и фосфатный (2,55% раствор натрия фосфата однозамещенного и 1,85% раствор натрия фосфата двузамещенного). Выбор буферного растворителя для приготовления глазных капель проводится экспериментально, его состав и рН должны обеспечивать стабильность лекарственного вещества в лекарственной форме, терапевтическую эффективность препарата и макси-

мально уменьшать чувство дискомфорта в области глазного яблока. Буферные растворы, в состав которых входит борная кислота, можно использовать для приготовления офтальмологических растворов: платифиллина гидротартрата, пилокарпина гидрохлорида, дикаина, мезатона и др.

Для стабилизации растворов можно использовать ПАВ, способные к мицеллообразованию, высокомолекулярные соединения, которые образуют более сложные комплексные соединения и др. Стабилизация легкоокисляющихся веществ (аскорбиновая кислота, адреналина гидротартрат и др.) основывается на знании механизма их окисления. Применяют различные методы, замедляющие процесс окисления:

- использование ингибиторов окислительного процесса – веществ, способных разрушать гидроперекиси;
- применение комплексообразователей (трилон Б), способных связывать катионы металлов переменной валентности, катализирующие образование гидроперекисей;
- использование хлористоводородной кислоты или буферных смесей с целью уменьшения рН среды, поскольку ионы гидроксила катализируют скорость реакции окисления;
- уменьшение концентрации кислорода в растворителе и над раствором. С этой целью используют свежепрокипяченную воду очищенную;
- устранение иницирующего действия света на окислительный процесс лекарственного вещества за счет использования темной, светонепроницаемой тары.

Стабилизация офтальмологических растворов может осуществляться введением нескольких стабилизирующих веществ (комплексный метод стабилизации). Такой комплекс может быть представлен сочетанием различного типа стабилизаторов, например, комплексообразователем (трилон Б) и веществом, обеспечивающим рН среды.

10.1.2. Изотоничность офтальмологических растворов

Для изотонирования офтальмологических растворов согласно рекомендациям ГФ Украины используют натрия хлорид, натрия нитрат, натрия сульфит, кислоту борную, глюкозу и другие вспомогательные вещества, которые должны быть совместимы с лекарственными средствами, входящими в состав раствора. Количество изотонирующего агента должно составлять $0,9 \pm 0,2\%$ в пере-

счете на натрия хлорид. В табл. 10.1 представлены изотонические эквиваленты для наиболее употребляемых в офтальмологии лекарственных препаратов. Изотонический эквивалент – это количество используемого для изотонирования вспомогательного вещества, которое создает в тех же условиях осмотическое давление, одинаковое с осмотическим давлением 1,0 г лекарственного вещества.

Например, 1,0 г новокаина эквивалентен 0,18 г натрия хлорида, 0,27 г натрия нитрата, 0,78 г натрия сульфата, 1,00 г глюкозы, 0,34 г кислоты борной.

Таблица 10.1

Изотонические эквиваленты лекарственных веществ

Лекарственное вещество	Эквивалент (г) по				
	натрия хлориду	натрия нитрату	натрия сульфату	глю- козе	кислоте борной
Адреналина гидротартрат	0,17	0,26	0,74	0,96	0,32
Адреналина г/х	0,27	0,41	1,17	1,50	0,51
Акрихин	0,11	0,17	0,48	0,61	0,21
Амизил	0,19*	0,29	0,83	1,06	0,36
Аминазин	0,10*	0,15	0,44	0,56	0,19
Аммония хлорид	1,13	1,71	4,91	6,28	2,13
Анальгин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34
Антипирин	0,13	0,20	0,57	0,72	0,15
Апоморфина г/х	0,14*	0,21	0,61	0,78	0,26
Атропина сульфат	0,10*	0,15	0,44	0,56	0,19
Ацеклидин	0,20*	0,30	0,87	1,11	0,38
Ацетилхолина хлорид	0,32	0,48	1,38	1,70	0,60
Барбамил	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47
Барбитал натрия	0,29	0,44	1,26	1,61	0,55
Бемегрид	0,20	0,30	0,87	1,11	0,38
Бензилпенициллина калиевая соль	0,16	0,24	0,70	0,89	0,30
Бензилпенициллина натриевая соль	0,15	0,23	0,65	0,83	0,28
Ганглерон	0,15	0,23	0,65	0,83	0,28
Гексаметилентетрамин	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47
Гексенал	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43
Глицерин	0,35	0,53	1,52	1,94	0,66
Глюкоза безводная	0,18*	0,27	0,78	1,00	0,34

Лекарственное вещество	Эквивалент (г) по				
	натрия хлориду	натрия нитрату	натрия сульфату	глю- козе	кислоте борной
Гоматропина гидробромид	0,16*	0,24	0,70	0,89	0,30
Дикаин	0,18*	0,27	0,78	1,00	0,34
Димедрол	0,20*	0,30	0,78	1,11	0,38
Дипразин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34
Дитилин	0,11	0,17	0,48	0,61	0,21
Изониазид	0,42	0,64	1,83	2,33	0,79
Имизин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34
Калия иодид	0,35*	0,53	1,52	1,94	0,66
Калия лактат	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47
Калия нитрат	0,55	0,83	2,39	3,06	1,04
Калия перманганат	0,39	0,59	1,70	2,14	0,74
Калия фосфат однозамещенный	0,43	0,65	1,87	2,39	0,81
Калия хлорид	0,76*	1,15	3,30	4,22	1,43
Калия цитрат	0,32	0,48	1,37	1,75	0,60
Кальция глюконат	0,16	0,24	0,70	0,89	0,30
Кальция лактат	0,20	0,32	0,90	1,15	0,38
Кальция хлорид	0,36*	0,55	1,57	2,00	0,68
Карбахолин	0,32	0,48	1,39	1,78	0,60
Квасцы алюмокалиевые	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26
Кислота аминокапроновая	0,27*	0,41	1,17	1,50	0,51
Кислота аскорбиновая	0,18*	0,27	0,78	1,00	0,34
Кислота борная	0,53	0,80	2,30	2,94	1,00
Кислота винно-каменная	0,12	0,28	0,52	0,69	0,23
Кислота глутаминовая	0,39	0,59	1,70	2,17	0,71
Кислота карболовая	0,32	0,49	1,39	1,78	0,60
Кислота лимонная	0,17*	0,26	0,75	0,96	0,32
Кислота никотиновая	0,25*	0,38	1,09	1,39	0,47
Кодеина фосфат	0,12	0,18	0,52	0,67	0,23
Кокаина гидрохлорид	0,14*	0,21	0,61	0,78	0,26

Лекарственное вещество	Эквивалент (г) по				
	натрия хлориду	натрия нитрату	натрия сульфату	глю- козе	кислоте борной
Коразол	0,42	0,64	1,83	2,33	0,79
Кофеин	0,08	0,12	0,35	0,44	0,15
Кофеин-бензоат натрия	0,23*	0,35	1,00	1,28	0,43
Ксикаин	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40
Лактоза	0,07	0,11	0,30	0,39	0,13
Левомецетин	0,097	0,15	0,42	0,54	0,18
Лидокаин	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40
Лобелина гидрохлорид	0,14*	0,21	0,61	0,78	0,25
Магния сульфат	0,14*	0,21	0,61	0,78	0,26
Магния хлорид	0,42	0,64	1,83	2,34	0,79
Меди сульфат	0,23*	0,20	0,57	0,72	0,25
Мезатон	0,28*	0,42	1,22	1,56	0,53
Морфина гидрохлорид	0,15*	0,23	0,65	0,83	0,28
Мочевина	0,54	0,82	2,34	3,00	1,02
Натрия арсенат	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47
Натрия ацетат	0,46*				
Натрия бензоат	0,40*	0,61	1,74	2,22	0,76
Натрия бисульфит	0,60*	0,91	2,61	3,33	1,13
Натрия бромид	0,62*	0,94	2,70	3,44	1,17
Натрия гидрокарбонат	0,65*	0,99	2,83	3,61	1,23
Натрия иодид	0,38*	0,58	1,65	2,11	0,72
Натрия метабисульфит	0,65*	0,99	2,83	3,61	1,23
Натрия нитрат	0,66	1,00	2,87	3,76	1,25
Натрия нитрит	0,83*	1,26	3,61	4,61	1,57
Натрия парааминосалицилат	0,27*	0,41	0,17	1,50	0,51
Натрия салицилат	0,35*	0,53	1,52	1,94	0,66
Натрия сульфат	0,23*	0,35	1,00	1,28	0,33
Натрия тетраборат	0,34*	0,52	1,58	1,89	0,64
Натрия тиосульфат	0,30*	0,46	1,30	1,67	0,57
Натрия фосфат (двузамещенный)	0,40*	0,61	1,74	2,22	0,76
Натрия фосфат безводный	0,46	0,70	2,00	2,56	0,87

Лекарственное вещество	Эквивалент (г) по				
	натрия хлориду	натрия нитрату	натрия сульфату	глю- козе	кислоте борной
Натрия хлорид	1,00*	1,52	4,53	5,56	1,89
Натрия цитрат (для инъекций)	0,30*	0,46	1,30	1,67	0,57
Неомицина сульфат	0,11	0,17	0,48	0,61	0,21
Никотинамид	0,20*	0,30	0,87	1,11	0,38
Новокаин	0,18*	0,27	0,78	1,00	0,34
Новокаинамид	0,22*	0,33	0,96	1,22	0,42
Норадреналина гидротартрат	0,17	0,26	0,74	1,96	0,32
Норсульфазол натрия	0,19	0,29	0,83	1,06	0,36
Оксациллина натриевая соль	0,22	0,33	0,96	1,22	0,43
Оксатетрациклина г/х	0,13	0,20	0,57	0,72	0,25
Папаверина г/х	0,10*	0,15	0,44	0,56	0,19
Пилокарпина г/х	0,22*	0,33	0,96	1,22	0,42
Пиридоксина г/х	0,28	0,42	1,22	1,56	0,53
Полимиксина сульфат	0,09	0,14	0,39	0,50	0,17
Платифиллина гидротартрат	0,13*	0,20	0,57	0,72	0,25
Прозерин	0,19*	0,29	0,83	1,06	0,36
Промедол	0,22*	0,33	0,96	1,22	0,42
Пропазин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34
Протаргол	0,17	0,26	0,74	0,94	0,32
Резорцин	0,27	0,41	1,17	1,50	0,51
Ртути дихлорид	0,13	0,20	0,57	0,72	0,25
Ртути цианид	0,15	0,23	0,65	0,83	0,28
Сахар	0,08	0,12	0,35	0,44	0,15
Серебра нитрат	0,33*	0,50	1,44	1,83	0,62
Скополамина гидробромид	0,11*	0,17	0,48	0,61	0,21
Сорбутол	0,19*	0,29	0,83	1,06	0,36
Стрептомицина сульфат	0,07	0,11	0,30	0,39	0,13
Стрептоцид	0,20	0,30	0,87	1,11	0,38
Стрихнина нитрат	0,12*	0,18	0,52	0,67	0,23
Сульфадиазин-натрий	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40

Лекарственное вещество	Эквивалент (г) по				
	натрия хлориду	натрия нитрату	натрия сульфату	глю- козе	кислоте борной
Сульфацил-натрий	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43
Танин	0,03	0,05	0,13	0,17	0,06
Теofilлин	0,04	0,06	0,18	0,22	0,08
Тетрациклина г/х	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26
Тиамин бромид	0,24	0,36	1,04	1,33	0,45
Тиамин хлорид	0,21*	0,32	0,91	1,17	0,40
Тиопентал-натрий	0,26	0,39	1,13	1,44	0,49
Тиофосфамид	0,16	0,24	0,70	0,89	0,30
Тифен	0,16	0,24	0,70	0,89	0,30
Тримекаин	0,21*	0,32	0,91	1,17	0,40
Трифтазин	0,16	0,24	0,70	0,89	0,30
Уретан	0,31	0,47	1,35	0,72	0,59
Фенамин	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43
Фенобарбитал	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43
Фенобарбитал-натрий	0,24	0,36	1,04	1,38	0,45
Физостигмина салицилат	0,16*	0,24	0,70	0,89	0,30
Флоримицин	0,08	0,12	0,35	0,44	0,15
Флюоресцеин растворимый	0,31*	0,47	1,35	1,72	0,59
Хинина гидрохлорид	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26
Хинина дигидрохлорид	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43
Хинозол	0,15	0,23	0,65	0,83	0,28
Цинка сульфат	0,12*	0,18	0,52	0,67	0,23
Цистеин	0,28*	0,42	1,22	1,56	0,53
Эметин гидрохлорид	1,10*	0,15	0,44	0,56	0,19
Этаминал-натрий	0,24	0,36	1,04	1,33	0,45
Этилморфина г/х	0,15*	0,23	0,65	0,83	0,28
Эуфиллин	0,17*	0,26	0,74	0,94	0,32
Эфедрин гидрохлорид	0,28*	0,42	1,22	2,56	0,53

Примечание.

* – Изотонические эквиваленты по натрию хлориду представлены в ГФ XI (ч. 2, с. 134).

При расчетах изотонических концентраций растворов удобно пользоваться данными табл. 10.2, которые позволяют провизору быстро ориентироваться в необходимости изотонирования определенного водного раствора.

**Изотонические концентрации некоторых
лекарственных веществ в водных растворах**

<i>Лекарственное вещество</i>	<i>Изотоническая концентрация раствора, %</i>
Адреналина гидротартрат	5,30
Адреналина гидрохлорид	3,34
Амизин	4,75
Анальгин	5,0
Атропина сульфат	9,03
Ацеклидин	4,52
Ганглерон	6,02
Глицерин	2,58
Глюкоза (безводная)	5,0
Дикаин	5,0
Димедрол	4,51
Дипразин	6,95
Калия фосфат (однозамещенный)	2,10
Калия иодид	2,58
Калия хлорид	1,19
Кальция хлорид	2,51
Карбохолин	2,82
Квасцы алюмокалиевые	6,45
Кислота аскорбиновая	5,0
Кислота глютаминовая	2,32
Кислота борная	1,70
Левомецетин	9,31
Мезатон	3,23
Меди сульфат	6,95
Натрия гидрокарбонат	1,39
Натрия иодид	2,37
Натрия нитрат	1,37
Натрия парааминосалицилат	3,34
Натрия сульфат	3,93
Натрия тетраборат	2,65
Натрия тиосульфат	3,01
Натрия фосфат (двузамещенный)	2,0
Натрия хлорид	0,90
Натрия цитрат	3,01

<i>Лекарственное вещество</i>	<i>Изотоническая концентрация раствора, %</i>
Никотинамид	4,51
Новокаин	5,0
Новокаинамид	4,10
Норсульфазол-натрий	4,75
Оксациллина натрий	4,10
Пилокарпила гидрохлорид	4,10
Пиридоксина гидрохлорид	3,23
Платифиллина гидротартрат	6,95
Прозерин	4,75
Промедол	4,10
Пропазин	5,0
Серебра нитрат	2,74
Скополамина гидробромид	8,21
Стрептомицина сульфат	12,9
Стрептомицина хлорид	5,31
Тиамина бромид	3,76
Тиамина хлорид	4,30
Тифен	5,64
Тримекаин	4,30
Трифтазин	5,64
Физостигмина салицилат	5,64
Хинина гидрохлорид	6,45
Цинка сульфат	7,52
Этилморфина гидрохлорид	6,02

Рассчитать необходимое количество вспомогательного вещества для изотонирования водного раствора можно по такой формуле:

$$X = K [0,009 \times V - (M_1 E_1 + M_2 E_2 + M_n E_n)],$$

где: X – количество вспомогательного вещества, необходимое для изотонирования, г;

K – коэффициент, который для натрия хлорида составляет 1,0; натрия сульфата – 4,35; натрия нитрата – 1,52; глюкозы – 5,56; борной кислоты – 1,89;

V – объем раствора, мл;

M₁, M₂, M_n – масса отдельных лекарственных веществ, г;

E_n – изотонические эквиваленты лекарственных веществ по натрию хлориду.

Пример. Необходимо рассчитать количество глюкозы, которое требуется для изотонирования глазных капель по следующей прописи:

Раствора аскорбиновой кислоты 0,3% – 10 мл

Глюкозы – 0,3 г

Изотоническая концентрация кислоты аскорбиновой и глюкозы составляет 5% (см. табл. 10.1). Поэтому суммарное количество ингредиентов в растворе не обеспечивает его изотоничности. Изотонические эквиваленты по натрию хлориду для обоих ингредиентов составляют 0,18 г. Подставляем данные в формулу и определяем необходимое количество глюкозы:

$$X = 5,56 \times 0,009 \times 10 - (0,03 \times 0,18 + 0,3 \times 0,18) = 0,172 \text{ г.}$$

Для приготовления изотонического раствора по прописи необходимо дополнительно взять 0,17 г глюкозы безводной. Если использовать глюкозу кристаллическую с содержанием влаги 9,8%, то ее общее количество для данной прописи составит $0,47 \times 100 / (100 - 9,8) = 0,52$.

Если лекарственные вещества прописаны в малых количествах (сотая доля грамма на 10 мл раствора), то они практически не влияют на осмотическое давление глазных капель и поэтому не принимаются во внимание при расчетах. Например, антибиотики, цитраль и другие вещества в глазных каплях прописываются в очень малых количествах, поэтому такие капли следует готовить на изотоническом растворе натрия хлорида или изотоническом растворе другого агента, совместимого с лекарственным веществом.

Необходимо помнить, что раствор этакридина лактата несовместим с натрия хлоридом, поэтому его изотонируют борной кислотой (1,9%). Цинка сульфат в присутствии натрия хлорида образует цинка хлорид, который потом превращается в основную соль, плохо растворимую в воде и приводящую к помутнению раствора. Изотонирование раствора цинка сульфата борной кислотой позволяет вводить в его состав хлористоводородные соли новокаина и др. Растворы протаргола и колларгола не изотонируют, так как вещества, которые используются с этой целью, сильные электролиты и вызывают коагуляцию коллоидов. Не изотонируют также растворы, которые являются гипертоническими, например, растворы, предназначенные для быстрого антимикробного действия – норсульфазол-натрия (10%, 20%), сульфацил-натрия (10%, 20%, 30%), а также димексид (10-20%).

10.1.3. Консервирование офтальмологических растворов

В технологии офтальмологических растворов используют консерванты. Консерванты должны иметь широкий антибактериальный спектр действия, не проявлять токсического и раздражающего действия на макроорганизм, быть совместимыми с лекарственными и вспомогательными веществами, обеспечивать стабильность при хранении и применении глазных капель.

Метод определения и критерии эффективности консервантов должны отвечать требованиям ГФ Украины.

Из консервантов неорганической природы чаще всего используют борную кислоту в концентрации 1,9-2%. К консервантам органической природы относятся эфиры пара-оксибензойной кислоты – нипагин (0,05-0,25%), нипазол (0,03-0,08%) и их смесь (нипагина 0,18%, нипазола 0,02%). Нипагин и нипазол необходимо растворять в горячей воде при 80-90°C, энергично взбалтывая. Эти консерванты совместимы практически со всеми лекарственными веществами, за исключением натрия гидрокарбоната, натрия тетрабората и серебра нитрата. Нипагин и нипазол имеют низкую антимикробную активность. Одновременное введение в препарат нипагина и нипазола усиливает бактерицидное действие. В глазных каплях в качестве консервантов используют соли четвертичных аммониевых оснований – бензалкония хлорид, этония хлорид, цетилпиридиния хлорид, декаметоксин (в концентрациях 0,005-0,01%). Зарубежные фирмы в глазных каплях в качестве консерванта используют бензалкония хлорид. Цетилпиридиния хлорид в воде приобретает большую пенообразующую способность. Растворять его нужно в небольшом количестве воды без интенсивного помешивания. Этония хлорид обладает низкой антибактериальной активностью и оказывает раздражающее действие на глаз. В качестве консерванта можно использовать хлоргексидин, который имеет высокую антимикробную активность. Его активность значительно снижается в присутствии органических веществ.

При выборе консерванта следует учитывать не только совместимость консерванта с лекарственным веществом, но и возможность использования его при том или ином патологическом процессе в органе зрения. Консерванты добавляют в лекарственную форму перед стерилизацией раствора. Использование консервантов повышает срок применения глазных капель до 30 суток. Если глазные капли не содержат антимикробных консервантов, то они должны выпускаться в одноразовых контейнерах.

10.1.4. Фильтрация офтальмологических растворов

Фильтрация – одна из основных операций технологического процесса в производстве офтальмологических растворов. При фильтрации жидкость, пройдя через большое количество пор фильтрующего слоя, освобождается от механических частиц. Частицы задерживаются в том случае, если силы их адгезии к фильтрующему материалу больше сил отрыва, возникающих при гидродинамическом воздействии потока. Фильтры должны иметь хорошую проницаемость для фильтрующейся жидкости, максимально задерживать частицы из фильтруемых сред, иметь небольшое гидравлическое сопротивление. Материал фильтра должен обладать механической прочностью (выдерживать давление или разрежение при фильтрации раствора), биологической безвредностью, химической индифферентностью, тепловой стойкостью (при необходимости выдерживать термическую стерилизацию), достаточной износостойкостью, не должен выделять в фильтрат волокон или частичек.

С учетом специфических свойств и механизма фильтрования фильтры делят на два типа: глубинные и мембранные. Структура глубинных фильтров неоднородна и в большинстве случаев они имеют непостоянный размер пор. Задержание частиц происходит по всей толщине (глубине) фильтра в местах пересечения волокон. Они характеризуются сложным механизмом задержания (ситовым, адсорбционным, инерционным). К глубинным фильтрам относят фильтрующие слои из фильтровальной бумаги, марли, шелка, бязи, фильтрующие пористые перегородки в виде патронов, дисков, плит, представляющие собой прочно связанные частицы из стекла, металла, керамики (стеклянные, металлические, металлокерамические фильтры). Стеклообразные фильтры готовят сваркой стеклянных зерен. Для фильтрации офтальмологических растворов используют фильтры №3 и №4 (величина пор 15-40 и 5-15 мкм соответственно). Стеклообразные фильтры можно стерилизовать в автоклаве, регенерировать хромовой смесью с последующей обработкой водой очищенной до отсутствия кислой реакции. Металлический фильтр представляет собой металлическую воронку с мелкопористым дном из металлической сетки. Металлокерамические фильтры образуются путем спекания порошков металлов (бронзы, никеля, серебра, титана, нержавеющей стали) с керамическим порошком. Такие фильтры обладают большой механической плотностью, теплостойкостью, высокой фильтрующей способностью, могут задерживать частицы размером до 1 мкм. Мембранные

фильтры представляют собой пористые среды, тонкие пластинки из пластмасс (эфиров целлюлозы, лавсана, капрона) и содержат сравнительно меньшее число пор. В зависимости от способа получения мембраны различаются по своей микроструктуре (ячеистые, сетчатые, ядерные). Основным способом удержания частиц – механический (ситовой).

В процессе фильтрации растворов мембраной задерживаются частицы, размер которых больше размеров пор мембраны. Частицы, меньше размеров пор, могут задерживаться в результате капиллярного эффекта и явления адсорбции, а также взаимодействия частиц с матрицей в результате электростатических и ван-дер-ваальсовых сил. Диаметр пор может устанавливаться (косвенно) методикой, основанной на определении "точки пузырька". Вода или другая жидкость в порах фильтра удерживается силой поверхностного натяжения. Для того, чтобы воздух вытеснил воду из пор фильтра, необходимо приложить избыточное давление (чем меньше поры фильтра, тем давление должно быть больше). Минимальное давление, при котором образуется пузырек воздуха, принято называть "точкой пузырька".

Различают следующие виды фильтрации:

- грубая, при которой задерживаются частицы, видимые при визуальном контроле (размеры частиц 50 мкм и более);
- тонкая, при которой задерживаются частицы размером 1-50 мкм;
- ультратонкая (стерилизующая), при которой задерживаются микроорганизмы и вирусы.

Наиболее распространены три способа фильтрации: самотеком, под давлением и с помощью вакуума (в приемном сосуде создается разрежение при помощи вакуумного насоса). На процесс фильтрации оказывают влияние давление, температура раствора, пористость фильтра. С увеличением давления и пористости скорость фильтрации увеличивается. Однако с увеличением пористости качество фильтрата ухудшается. С увеличением температуры вязкость фильтрующейся жидкости уменьшается, при этом скорость фильтрации увеличивается.

Одним из путей повышения качества офтальмологических растворов является использование мембранной микрофильтрации, которая позволяет получить растворы, свободные от механических частиц размером до 0,2 мкм и микроорганизмов.

Мембранная микрофльтрация требует подбора соответствующих условий производства, фильтрационного оборудования, его правильного комплектования и подготовки к эксплуатации. Для микрофльтрации небольших объемов можно применять фильтр аналитический (ФА-25), в комплект которого входит шприц и набор фильтров-насадок, представляющих собой ядерные мембраны (размер пор 0,2 мкм). Для мембранной микрофльтрации могут быть использованы мембраны "Владипор" (МФА-А №1, размер пор 0,2 мкм). Мембранная микрофльтрация может применяться для стерилизации глазных капель с термолabileльными лекарственными веществами. Полная стерилизация может быть достигнута, если фльтрация и разлив растворов во флаконы будут проводиться в асептических условиях с использованием стерильных мембранных фильтров величиной пор 0,2 мкм и стола-бокса с ламинарным потоком стерильного воздуха.

10.1.5. Стерилизация офтальмологических растворов

В технологическом процессе приготовления офтальмологических растворов стерилизация рассматривается как одна из важнейших операций, обеспечивающих их качество.

Стерилизация – это процесс умерщвления в объекте или удаление из него микроорганизмов всех видов, находящихся на всех стадиях развития.

Официально приняты и введены в ГФ Украины следующие методы стерилизации: паровая (автоклавирование), сухожаровая, радиационная, газовая, фльтрация. Производство стерильной продукции в зависимости от способа достижения стерильности GMP ВОЗ подразделяет на следующие категории:

- производство, при котором препараты окончательно стерилизуются в укупоренной (герметизированной) первичной упаковке;
- производство, при котором препараты стерилизуются фльтрацией;
- производство в асептических условиях из стерильного исходного сырья и материалов.

Для стерилизации офтальмологических растворов чаще всего используют термические методы и стерилизацию фльтрацией.

В зависимости от стойкости к термическому воздействию лекарственные вещества в растворах делят на три группы. В первую группу входят лекарственные вещества, водные растворы которых выдерживают стерилизацию на протяжении 30 мин при 100°C без добавления стабилизаторов. Это растворы

атропина сульфата 0,25-1%, ацеклидина 2-5%, дикаина 0,5%, интермедина 5%, кальция хлорида 3%, кислоты аскорбиновой 0,2%, кислоты никотиновой 0,2%, натрия иодида 3%, прозерина 0,5-1%, скополамина гидробромида 0,1%, тиамин хлорида 0,2% и др. Во вторую группу – лекарственные вещества, водные растворы которых выдерживают стерилизацию 15-30 мин при 100°C или 8 мин при 120°C с обязательным добавлением стабилизаторов. В третью группу – лекарственные вещества, водные растворы которых не выдерживают тепловой стерилизации (дезоксирибонуклеаза, лидаза, колларгол, протаргол и др.). К этой группе лекарственных веществ следует отнести резорцин и цитраль, которые добавляют в асептических условиях в стерильные офтальмологические растворы без последующей стерилизации. Офтальмологические растворы, содержащие термолабильные вещества, могут быть простерилизованы методом стерилизующей фильтрации.

Испытания лекарственного средства на стерильность проводят в асептических условиях, например, в ламинар-боксе класса А, расположенного в чистом помещении класса В. Используют метод прямого высевания и метод мембранной фильтрации. Инкубацию посевов и оценку результатов проводят согласно требованиям статьи ГФ Украины "Стерильность" (2.6.1).

10.1.6. Особенности приготовления глазных капель с витаминами в условиях аптеки

Часто применяют глазные капли с кислотой аскорбиновой в виде однокомпонентного раствора или в смеси с другими витаминами. Кислота аскорбиновая в водных растворах нестойкая. Процесс деструкции происходит под влиянием света, кислоты, температуры, ионов металлов. Концентрированные растворы более стабильные, чем разведенные. Для растворения кислоты аскорбиновой используют воду очищенную, предварительно прокипяченную в течение 15 мин (для удаления кислорода), а затем быстро охлажденную до комнатной температуры. Предварительное кипячение воды очищенной не требуется, если она хранилась при температуре выше 80°C, так как содержание кислорода в ней незначительно. Материал для фильтрации не должен содержать ионов тяжелых металлов. Можно использовать фильтры бумажные, обеззоленные, стеклянные, мембранные (микропористые из ацетата целлюлозы или ядерные из лавсановой пленки).

На стабильность растворов кислоты аскорбиновой влияет также температура. При хранении раствора в холодильнике процесс окисления замедляется. Растворы кислоты аскорбиновой необходимо нейтрализовать. Рекомендуется добавлять натрия гидрокарбонат (0,05 г на 0,1 г кислоты аскорбиновой). Раствор кислоты аскорбиновой можно стабилизировать добавлением натрия метабисульфата (0,1%) или натрия сульфита безводного (0,2%).

Глазные капли, в состав которых входят витамины, имеют достаточно сложные прописи, что обуславливает определенные затруднения и особенности их технологии.

Пример.

Раствора кислоты аскорбиновой 0,1% 10 мл

Рибофлавина 0,001 г

Кислоты никотиновой 0,005 г

Глюкозы 0,03 г

Раствор следует готовить в 20-кратном количестве от того, что прописано. В 200 мл воды очищенной при нагревании растворяют 0,02 г рибофлавина. После охлаждения раствора добавляют 1,63 г натрия хлорида, 0,2 г кислоты аскорбиновой и 0,6 г глюкозы. Фильтруют и стерилизуют 30 мин при 100°C. К охлажденному раствору в асептических условиях добавляют 0,1 г кислоты никотиновой. Фильтруют во флаконы по 10 мл и укупоривают «под обкатку».

Иногда вместо кислоты никотиновой в пропись входит тиамин бромид, который вводят в состав раствора аналогично кислоте никотиновой.

Пример.

Кислоты аскорбиновой 0,05 г

Рибофлавина 0,001 г

Калия иодида 0,3 г

Кислоты никотиновой 0,005 г

Тиамина бромида 0,005 г

Глюкозы 0,3 г

Раствора цитраля 0,01 % 10 мл

Раствор готовят в 20-кратном количестве. Трудности при приготовлении этих капель заключаются в том, что тиамин бромид в растворах может разрушаться никотиновой кислотой; рибофлавин ускоряет реакцию окисления тиамина кислородом воздуха на свету; при тепловой стерилизации раствора аскорбиновой кислоты в присутствии калия иодида наблюдается изменение цвета раствора.

В связи с этим рекомендуется следующий способ приготовления раствора: в 198 мл воды очищенной растворяют при нагревании 0,02 г рибофлавина, раствор охлаждают, далее растворяют 0,1 г кислоты аскорбиновой, 6 г глюкозы. Полученный раствор фильтруют и стерилизуют 30 мин при 100°C. После полного охлаждения раствора в асептических условиях добавляют по 0,1 г тиамин бромид и никотиновой кислоты, 6 г калия иодида. Раствор фильтруют и в последнюю очередь в асептических условиях добавляют 2 мл 1% спиртового раствора цитраля. Раствор разливают во флаконы по 10 мл, укупоривают «под обкатку».

Важной проблемой офтальмологических растворов, в состав которых входят витаминные препараты, является унификация их составов. Это позволяет предложить методы их стабилизации, увеличить срок хранения и безопасность применения.

10.1.7. Контроль офтальмологических растворов на механические включения

Одним из основных показателей качества офтальмологических растворов является отсутствие механических включений. В ГФ Украины включены три статьи, которые регламентируют условия контроля лекарственных веществ на механические включения: "Механические включения: невидимые частицы" (2.9.19); "Механические включения: видимые частицы" (2.9.20); "Механические включения: метод микроскопии" (2.9.21). Статьи гармонизированы с соответствующими статьями Европейской фармакопеи. В них предусматривается как визуальное определение видимых частиц, так и инструментальные способы определения невидимых частиц с использованием счетчика, основанного на принципе светоблокирования, и метода микроскопии. Инструментальные методы позволяют определить количество и размер частиц. Для визуального просмотра растворов специально оборудуется рабочее место, где устанавливается устройство с двумя экранами (матовый черный и матовый белый), укрепленными вертикально.

Провизор проводит визуальную оценку раствора на наличие механических включений путем просмотра невооруженным глазом на черном и белом фонах, освещенных электрической матовой лампой или лампой дневного света. Офтальмологические растворы должны быть прозрачными и не иметь видимых частиц.

Механические включения в глазных каплях в форме суспензий определяют при помощи инструментальных методов. Необходимое количество суспензии вносят в счетную камеру или с помощью микропипетки наносят на предметное стекло и просматривают под микроскопом, снабженным микрометрической сеткой площадью, соответствующую 10 мкг твердой фазы. Сначала образец просматривают под малым увеличением, потом под большим увеличением. Допускается не более 20 частиц максимального размера более 25 мкм, из них не более двух частиц максимального размера более 50 мкм. Не допускается наличие частиц размером более 90 мкм (ГФ Украины "Глазные капли").

10.1.8. Показатели контроля качества офтальмологических растворов

Глазные капли контролируют по следующим показателям качества:

- описание;
- идентификация;
- прозрачность;
- цветность;
- pH;
- сопровождающие примеси;
- объем содержимого контейнера (для многодозовых контейнеров);
- стерильность;
- механические включения;
- количественное определение;
- в масляных растворах дополнительно контролируют кислотное и перекисное числа, в суспензиях – размер частиц;
- в глазных каплях, содержащих загущающие вещества, определяют вязкость.

10.2. ТЕХНОЛОГИЯ ГЛАЗНЫХ МАЗЕЙ

Глазные мази должны обладать способностью образовывать при нанесении на конъюнктиву глаза ровную, сплошную, тончайшую пленку, обеспечивать хороший контакт с глазом, не вызывать слипания век.

В технологии мазей большое значение имеет выбор мазовой основы, которая, вступая в сложное взаимодействие с введенным в ее состав лекарственным веществом, оказывает влияние на стабильность лекарственной системы, высвобождение лекарственного вещества, фармакологическую активность и терапев-

тическую эффективность. Для большинства действующих веществ мазевые основы подбирают экспериментально.

Ассортимент мазевых основ, применяемых для приготовления глазных мазей, небольшой и расширяется очень медленно. Причина прежде всего заключается в неудовлетворительной переносимости тканями глаза современных вспомогательных веществ.

В аптеках при приготовлении мазей по экстенпоральной рецептуре используют мазевую основу, состоящую из 10 частей ланолина безводного и 90 частей вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ. Такая основа достаточно стабильна при тепловой обработке.

Пригодность жиров ограничивается их нестабильностью при тепловой стерилизации. Исключение составляют некоторые растительные масла, например, касторовое масло, которое обладает достаточной стабильностью при тепловой обработке, не оказывает раздражающего и аллергизирующего действия. Оно может быть использовано в качестве гидрофобного растворителя.

Важным критерием в технологии приготовления глазных мазей является консистенция. Глазные мази должны быть мягкими и в области температур 15-50°C проявлять стабильную вязкость. При температуре 30°C вязкость должна составлять 0,3-1 Па·с. В связи с этим кроме гидрофобных мазей разрабатываются гидрофобные гели с кремния диоксидом коллоидным в качестве гелеобразователя.

В производстве мазей могут использоваться гидрофильные основы, такие как гидрогели, сплавы полиэтиленоксидов, эмульсии типа масло/вода. Мази на гидрофильных основах могут вызывать неприятное чувство "песка" и имеют склонность после высыхания склеивать веки. Время их нахождения в конъюнктивальном мешке меньше, чем у гидрофобных мазей, что уменьшает продолжительность действия. Применение мазей на полиэтиленоксидной основе ограничено из-за ее раздражающего действия, обусловленного высокой осмолярностью. Переносимость эмульсионных мазей типа масло/вода зависит от степени раздражающего действия используемых эмульгаторов.

Глазные мази должны готовиться при строжайшем соблюдении правил асептики соответственно требованиям статьи ГФ Украины "Методы приготовления стерильных продуктов" (5.1.1).

Водорастворимые вещества (соли алкалоидов, новокаин, серебра нитрат, цинка сульфат, резорцин и др.) растворяют в минимальном количестве воды

очищенной и после этого вводят в состав основы. Нерастворимые или трудно-растворимые вещества (висмута нитрат основной, цинка окись и др.) вводят в основу в виде наитончайшего порошка после дополнительного тщательного растирания с небольшим количеством жидкого парафина, глицерина, воды или растительного масла в зависимости от того, какого состава основа будет применена для приготовления мази.

Для получения или стабилизации определенного значения рН применяют фосфорнокислые соли натрия, лимонную кислоту и др.

В качестве antimicrobных консервантов используют бензалкония хлорид, соли хлоргексидина и др. Эффективность antimicrobного консервирующего действия должна быть подтверждена экспериментально соответственно методам и критериям оценки, приведенным в статье ГФ Украины "Эффективность antimicrobных консервантов" (5.1.3).

В глазных мазях, содержащих дисперсные твердые частицы, определяют количество и размер частиц методом микроскопии (ГФ Украины "Механические включения: метод микроскопии", 2.9.21). Пробу, которая содержит 10 мкг твердого действующего вещества, наносят тонким слоем на предметное стекло и просматривают под микроскопом, снабженным микрометрической сеткой, всю площадь образца сначала под малым, затем под большим увеличением. В каждой пробе должно быть не более 20 частиц с максимальным размером больше 25 мкм, из них не более 2 частиц с максимальным размером больше 50 мкм. Не допускается наличие частиц с максимальным размером больше 90 мкм.

11. УПАКОВКА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВ

При изготовлении офтальмологических лекарств для местного применения большим затруднением является разработка современной, удобной для применения упаковки. Основной функцией упаковки является обеспечение стабильности и стерильности в течение определенного срока хранения, дозированного применения, контроля первого вскрытия, удобства пользования. Упаковка должна соответствовать требованиям технологии и быть экономичной.

Для глазных капель используются мелкоемкостные стеклянные флаконы, а для глазных примочек – стеклянные флаконы емкостью 250 мл. Для их изготовления используют стекло марки НС-1 и НС-2. Физико-химические свойства стекла могут влиять на качество офтальмологических растворов. Возможно взаимодействие ингредиентов раствора со стеклом. Переход составных частей стекла в жидкую фазу вызывает деструкцию внутреннего слоя стекла и образование включений.

На стабильность растворов оказывают влияние укупорочные средства, качество которых зависит от физико-химических свойств материала, из которого они изготовлены (твердость, модуль, остаточная деформация сжатия и др.). Поверхность укупорочного средства упаковки для офтальмологических растворов медленно изменяется. В пробках при комнатной температуре осуществляются химические процессы, которые способствуют образованию поперечных сшивок. В результате увеличивается модуль и твердость, уменьшается остаточное удлинение, предел прочности и остаточная деформация сжатия. Нагревание способствует появлению в резине добавочных поперечных сшивок, а также укорочению, перемещению и разрыву существующих. Это приводит к уменьшению твердости и прочностных показателей. Таким образом, процесс производства и последующее хранение препарата изменяет свойства эластомерного материала, что может привести к нарушению герметичности упаковки и изменению качества раствора. Кроме того, необходимость проведения целого цикла дополнительных операций перед использованием стеклянных флаконов и укупорочных средств (мойка, сушка, стерилизация) удлиняет технологический процесс.

В настоящее время для офтальмологических растворов используют емкости из полимерных материалов. Наиболее перспективными для отечественной фармацевтической промышленности являются полиэтилен, поливинилхлорид и полипропилен. Полимеры должны быть химически инертны и нейтральны, устойчивы к действию щелочей, кислот, окислителей, восстановителей и других агрессивных сред, должны обладать повышенной химической индифферентностью

к факторам окружающей среды, газо- и паронепроницаемостью, стойкостью к температурным воздействиям, барьерной устойчивостью к микроорганизмам, способностью выдерживать режим стерилизации. По сравнению со стеклом полимерные материалы при удовлетворительной механической прочности, жесткости и поверхностной твердости обладают меньшей хрупкостью или вовсе ее лишены. Положительным свойством многих полимеров является прозрачность.

Из полимерных материалов могут производиться новые конструкции упаковок. Формирование упаковок из термопластичного гранулята, их дозированное наполнение раствором, герметизация осуществляются в автоматическом режиме в асептических условиях в течение одного технологического цикла. Такая технология имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами асептического заполнения предварительно изготовленных и простерилизованных емкостей: отсутствие цикла подготовки емкостей перед наполнением, надежная защита раствора от микробной контаминации, сохранение стерильности в процессе производства и хранения, в ряде случаев, когда гарантируются асептические условия производства, исключение необходимости проведения стадии окончательной термической стерилизации раствора в упаковке, что экономит энергоресурсы.

При использовании полимерных упаковок возникает необходимость проведения токсикологических исследований, подтверждающих безопасность применения. Нужно иметь гарантию, что компоненты полимерной емкости, которые могут попасть в раствор, являются безвредными. Требуется экспериментальное подтверждение, что полимер не поглощает активные ингредиенты, стабилизаторы или другие составные части лекарственной формы и не изменяется в условиях технологического процесса производства. Особое внимание обращается на способность паров и газов проникать через полимеры, поскольку при этом возникает опасность загрязнения растворов при хранении веществами и микробами, находящимися в окружающей среде.

Упаковки для офтальмологических лекарств должны отвечать требованиям статей ГФ Украины "Материалы, используемые для производства контейнеров"(3.1 и подразделы) и "Контейнеры" (3.2 и подразделы).

Глазные капли выпускаются обычно в многодозовых стерильных воздухо- непроницаемых контейнерах, с контролем первого вскрытия и приспособлением, позволяющим дозировать каплями. Контейнер должен вмещать не более 10 мл препарата. Для специального назначения допускается выпуск глазных капель в однодозовых контейнерах. Глазные примочки выпускают в контейнерах, содержащих не более 200 мл раствора.

Для упаковки глазных мазей используют стерильные необоротно стиснутые мелкочастотные тубы, вмещающие не более 5 г препарата. Лучше использовать металлические тубы с внутренним лаковым покрытием и защитной мембраной для контроля первого вскрытия. Могут быть использованы и другие виды упаковки, соответствующие указаниям ГФ Украины. Тубы должны быть укомплектованы аппликаторами. Глазные мази для специального назначения могут выпускаться в однодозовых контейнерах.

Для глазных мазей проводят *определение герметичности контейнера* по следующей методике: отбирают 10 туб с препаратом и тщательно вытирают их наружные поверхности фильтровальной бумагой, тубы помещают в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживают в термостате при температуре $60 \pm 3^\circ\text{C}$ в течение 8 часов; на фильтровальной бумаге не должно быть потеков препарата ни с одной из туб. Если потеки наблюдаются только с одной тубы, то определение проводят дополнительно еще с 20 тубами. Если при этом потеки наблюдаются более, чем из одной тубы, результаты определения считаются неудовлетворительными. Результаты определения считаются удовлетворительными, если не наблюдалось потеков с первых 10 туб или наблюдались потеки только из одной из 30 туб.

При выпуске офтальмологических мазей в металлических тубах проводят *определение металлических частиц*: содержимое каждой из 10 туб помещают в 10 чашек Петри, поверхность которых не имеет видимых царапин; чашки закрывают крышками и нагревают при температуре 85°C в течение 2 часов до полного расплавления препарата; чашки Петри помещают на ровную поверхность и охлаждают при комнатной температуре до загустения, снимают крышку, переворачивают вверх дном и рассматривают под микроскопом, снабженным микрометрической сеткой, при увеличении $\times 30$; исследуют все дно каждой чашки Петри на наличие металлических частиц; подсчитывают количество металлических частиц, размер которых превышает 50 мкм; допускается не более 50 таких частиц в 10 тубах и лишь в одной тубе допускается более 8 таких частиц; если результаты не соответствуют этим требованиям, испытания повторяют с содержимым 20 туб; испытание считается удовлетворительным, если количество металлических частиц размером больше 50 мкм в 30 тубах не превышает 150 и не более, чем в 3-х тубах допускается больше 8 частиц в каждой.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акберова С.И.* Модифицированные нуклеозиды в лечении офтальмогерпеса // Вестник офтальмологии. – 1997. – №4. – С. 45-48.
2. *Аллергия и экология* / Н.В. Васильев, Ю.Л. Волянский, В.А. Адо и др. – Х.: Основа, 1994. – 257 с.
3. *Андрюкова Л.Н.* К вопросу об осмолярности при разработке офтальмологических и инфузионных препаратов // Фармаком. – 1996. – №1-2. – С. 13-15.
4. *Бегунова Н.В., Алмакаева Л.Г.* Использование первичных полимерных упаковок в производстве парентеральных лекарственных средств // Фармаком. – 2001. – №4. – С. 47-52.
5. *Бездетко П.А., Бездетко Н.В.* Фармакоэкономические аспекты применения Ксалатана для медикаментозного лечения глаукомы // Провизор. – 2001. – №24. – С. 34-36.
6. *Белогубко Е.И.* Патогенетические подходы к лечению заболеваний глаз вирусной этиологии // Офтальм. журн. – 1991. – №4. – С. 193-194.
7. *Беседина И.В.* Разработка научно обоснованных рекомендаций по подбору фильтров и методики фильтрования при изготовлении стерильных растворов // Фармация. – 1997. – №4. – С.37-38.
8. *Взаимодействие* лекарств и эффективность фармакотерапии: Справочное пособие для врачей и фармацевтов / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова; Под ред. проф. И.М. Перцева. – Х.: Изд-во "Мегаполис", 2002. – 784 с.
9. *Винслейд Н.Е., Стренд Л.М., Пагсли Д.А.* Практические функции, необходимые для осуществления фармацевтической опеки // Pharmacotherapy. – 1996. – №16. – P. 889-898.
10. *ВОЗ* о роли фармацевта // Фарматека. – 1996. – №4. – С. 3-5.
11. *Глазные болезни* / Под ред. Г.Д. Жибоедова, Н.М. Сергиенко. – К., 1999. – 307 с.
12. *Гребенюк В.С.* Рынок стерильных изделий медицинского назначения в Украине // Провизор. – 2000. – №14. – С. 32-35.
13. *Гуцин И.С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: Фармарус-Принт, 2001. – 154 с.
14. *Державна фармакопея України.* – 1-е вид. – Х.: Рірег, 2001. – 556 с.
15. *Деякі тенденції вдосконалення технологій одержання особливо чистої води для ін'єкцій та нові критерії оцінки* / В.М. Сухінін, Л.Г. Фаст, Ю.Є. Долгополов та ін. // Фармаком. – 1999. – №5. – С. 25-27.
16. *Долгих В.Т.* Основы иммунопатологии. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 204 с.

17. *Дроговоз С.М., Страшний В.В.* Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту: Підручник-довідник. – Х.: Издательский центр ХАИ, 2002. – 479 с.
18. *Еволюція вимог до вмісту механічних включень в парентеральних розчинах / В.Г. Доля, Н.М. Асмолова, Ф.А. Конєв та ін.* // Фармаком. – 1999. – №2. – С.42-45.
19. *Ермакова В.Н.* Клиническая оценка эффективности клофелина при лечении глаукомы // Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация. – 1982. – №3. – С. 2-8.
20. *Ершов Ф.И., Новохватская А.С.* Интерферон и его индукторы. – М.: Медицина, 1980. – 176 с.
21. *Єршомін В.О.* Стан розробки та організації виробництва в Україні препаратів для офтальмології // Фармаком. – 1994. – №4. – С. 25-26.
22. *Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А.* Клиническая иммунология: Руководство для врачей. – С.Пб: Питер, 2001. – 576 с.
23. *Зупанец І.А., Бездетко Н.В., Бездетко П.А.* Фармацевтическая опека: симптоматическое лечение конъюнктивита // Провизор. – 2002. – №17. – С. 22-27.
24. *Информационное сообщение отдела фармакологического надзора ГФЦ МОЗ Украины №279* О побочном действии основных лекарственных средств, применяемых в офтальмологии // Провизор. – 2001. – №1. – С.30-31.
25. *Исследование влияния растворов для инъекций на физико-механические свойства резин / Е.В. Рыжкова, А.И. Артемьева, Л.З. Шенфиль и др.* // Фармация. – 1993. – №2. – С. 18-20.
26. *Інструкція по санітарно-протиєпідемічному режиму аптек / Затв. наказом МОЗ України №139 від 14.06.1993 р.* – К., 1993. – 51 с.
27. *Каспаров А.А.* Офтальмогерпес. – М.: Медицина, 1996. – 224 с.
28. *Компендиум 2003 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.* – К.: Морион, 2003. – 1388 с.
29. *Контроль качества и производство мягких лекарственных средств в свете требований Государственной фармакопеи Украины / И.М. Перцев, С.А. Гуторов, Е.Л. Халеева и др.* // Провизор. – 2002. – №8. – С. 29-31.
30. *Кореняк Г.В., Чередниченко Л.П.* Биологические покрытия в лечении язвенных поражений роговицы // Офтальм. журн. – 1997. – №3. – С. 205-209.
31. *Краснов М.М., Каспаров А.А., Каспарова Е.А.* Клинические особенности и иммунотерапия осложненных форм аденовирусного кератоконъюнктивита // Вестник офтальмологии. – 1998. – №9. – С. 23-28.
32. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2-х т. – Изд. 13-е, новое. – Х.: Торсинг, 1997. – Т. 1. – 560 с.; Т. 2. – 592 с.

33. *Настанова* 42-01-2001. Руководство. Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика. Разработчики: Н.А. Ляпунов, В.П. Георгиевский, Е.П. Безуглая и др. – Изд. официальное. – К.: МЗ Украины, 2001. – 82 с.
34. *О контроле* качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках / Приказ МЗ СССР №96 от 03.04.1991 г. – М., 1991. – 70 с.
35. *Обработка* посуды и укупорочных средств для стерильных растворов в аптеках / И.В. Беседина, С.А. Валевко, В.В. Карчевская и др. // Фармация. – 2000. – №4. – С. 55-56.
36. *Осмоляльность*, осмолярность, изотоничность как характеристики осмотического давления растворов / Л.Н. Андрюкова, М.Г. Левин, И.С. Терно и др. // Фармаком. – 1999. – №6. – С. 36-39.
37. *Пат.* 4906467 США, МКИ⁴ А 61 L 9/00; А 61 К 33/40. Способ дезинфекции мягких контактных линз раствором перекиси водорода, стабилизированным диэтилентриаминпентаметилефосфорной кислотой / Tsaο Fupao; Ciba-Geigy Corp. (США). – 2 с.
38. *Перцев И.М.*, Гриценко И.С., Чуешов В.И. Мази в современной фармакотерапии // Вісник фармації. – 2002. – №2. – С. 3-5.
39. *Перцев И.М.*, Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева Е.Л. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003.– 288 с.
40. *Перцев И.М.*, Халеева Е.Л., Пиминов А.Ф. О фармакопейной статье "Мягкие лекарственные средства для местного применения" // Вісник фармації. – 2002. – №2. – С. 71-72.
41. *Перцев И.М.*, Халеева Е.Л., Сафиулина З.Р. Значение дисциплины клинической фармации в формировании специалиста-провизора // Історія та перспективи розвитку післядипломної освіти лікарів: Тези доп. наук.-практ. конф. (Одеса, 24-25 квітня 2002 р.). – Одеса: Одеський державний медичний університет, 2002. – С. 187-188.
42. *Пидевич И.Н.* Фармакология серотонинореактивных структур. – М.: Медицина, 1977. – 280 с.
43. *Противовирусные* средства в офтальмологии: достижения и перспективы / Л.Н. Андрюкова, Е.А. Красичкова, Е.Г. Фетисова и др. // Фармаком. – 1999. – №2. – С. 3-8.
44. *Реєстр* лікарських засобів України: Офіц. вид. / Голов. ред. О.В. Стефанов. – К.: Авіцена, 2001. – 792 с.
45. *Роземблум Ю.З.* Основные тенденции развития оптической коррекции зрения // Российский медицинский журн. – 2000. – 31. – С.40-44.

46. *Ройт А.* Основы иммунологии / Пер. с англ. – М.: Мир, 1991. – 328 с.
47. *Рябцева А.А., Мохамед Х.Р.Ш.* Некоторые современные гипотензивные препараты для лечения офтальмогипертензии и глаукомы // Клиническая офтальмология. – 2001. – № 2. – С.70-73.
48. *Сергеев П.В., Шимановский Н.Л.* Рецепторы физиологически активных веществ. – М.: Медицина, 1987. – С. 161-188.
49. *Современная офтальмология* / Под ред. В.Ф. Даниличева. – С.Пб: Питер, 2000. – 672 с.
50. *Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А.* Интерферон в теории и практике медицины. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1981. – 400 с.
51. *Справочник экстремпоральной рецептуры* / Р.В. Богатырева, А.И. Тихонов, В.П. Черных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. – К.: Морион, 1999. – 496 с.
52. *Усенко В.А.* Роль провизора и фармацевта в современной системе здравоохранения // Клін. фармація. – 2000. – Т.4, №4. – С. 22-30.
53. *Фармакологические аспекты иммуномодулирующей терапии* / А.И. Квитчатая, А.Ф. Пиминов, С.А. Тихонова и др. – Харьков-Донецк, 2002. – 100 с.
54. *Фармацевтическая опека – важнейший аспект клинической фармации* / И. Зупанец, В. Черных, С. Попов и др. // Провизор. – 2000. – №11. – С. 6-7.
55. *Фармацевтическая опека* / Под ред. И.А. Зупанца., В.П. Черных. – Х.: Изд-во НФАУ, 2000. – 60 с.
56. *Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: Учеб. для слушат. ин-тов, фак-тов повыш. квалиф. спец. фармации: В 2-х т.* / И.М. Перцев, И.А. Зупанец, Л.Д. Шевченко и др.; Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. – Х.: Изд-во НФАУ, 1999. – Т. 2. – С. 186-222.
57. *Халеева Е.Л., Сафиулина З.Р., Перцев И.М.* Офтальмологические мази на фармацевтическом рынке Украины // Вісник фармації. – 2002. – №2. – С. 73-74.
58. *Цинн У., Соломон Г.* Зрение, очки и контактные линзы. – С.Пб.: Питер Пресс, 1997. – 137 с.
59. *Черкасов А.Н., Пасечник В.А.* Мембраны и сорбенты в биотехнологии. – Л.: Химия, 1991. – 154 с.
60. *European Pharmacopoeia*, 2d ed. – Sainte-Ruffine, 1980. – Part 1. – V. 2.1.1. V. 2.1.4.

Навчальне видання

Халєєва Е.Л.

Перцев Іван Матвійович

Тихонова Світлана Олександрівна

Пімінов Олександр Фомич

**ОЧНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ.
МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІ
АСПЕКТИ
ПОСІБНИК**

Російською мовою

Відповідальний за випуск *О.М. Котенко*

Підписано до друку 15.09.2006. Формат 60×84¹/₁₆. Папір офсетний. Гарнітура Times ET.
Друк ризо. Умов. друк. арк. 7,25. Обл.-вид. арк. 8,15. Тираж 500 прим.

Видавництво Національного фармацевтичного університету.
Україна, 61002 Харків, вул. Пушкінська, 53.
Свідоцтво серії ДК № 33 від 04.04.2000.

Віддруковано з оригінал-макету на ПП “Петрова”.
Україна, 61144 Харків, вул. Гвардійців Широнінців, 79в, к. 137.