

Препараты на основе гиалуроновой кислоты в лечении синдрома «сухого глаза»

Ж.Г. Оганезова

РНМУ им. Н.И. Пирогова

Резюме

В данном обзоре обсуждаются этиология и проявления синдрома «сухого глаза» и возможные методы лечения этого заболевания. Особое внимание уделяется препаратам на основе гиалуроновой кислоты. В том числе приведены краткие результаты исследований нового препарата Визмед в различных лекарственных формах.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», гиалуроновая кислота, Визмед.

Abstract

Hyaluronic acid drugs in treatment of dry eye syndrome. Literary review.

Oganezova J.G.

RNIMU named after Pirogov N.I.

Etiology, symptoms of dry eye syndrome and possible methods of treatment are discussed in the review. Particular attention is given to drugs containing hyaluronic acid. General data of clinical research of a new drug Vizmed is presented.

Key words: dry eye syndrome, hyaluronic acid, Vizmed

В последние годы в офтальмологической практике все больше внимания уделяют проблемам диагностики и лечения синдрома «сухого глаза» (ССГ), что связано с неуклонным ростом распространенности данной патологии. Обширных эпидемиологических исследований по распространенности ССГ в настоящее время не существует, но, по некоторым данным, частота встречаемости ССГ составляет от 5 до 25% от числа всех первичных обращений к офтальмологу [1, 2]. У женщин ССГ встречается существенно чаще.

Этиологические факторы, приводящие к развитию ССГ, разнообразны:

- последствия хирургической коррекции зрения;
- длительное ношение контактных линз;
- воздействие негативных факторов внешней среды;
- перенесенные воспалительные заболевания глаз;
- первичный и вторичный синдром Сьегрена: сухой кератоконъюнктивит при первичном синдроме сочетается с нарушением функции слюнных желез, при вторичном – с различными системными заболеваниями;
 - деструкция ткани слезной железы опухолями, саркомами или в результате хронического воспаления (псевдогумор, дистиреоидная офтальмопатия);
 - дисфункция мейбомиевых желез, в результате которой нарушается стабильность слезной пленки;
 - отсутствие слезных желез, врожденное или в результате экстирпации;
 - блокада выводящих канальцев слезных желез в результате рубцевания конъюнктивы;
 - неполное смыкание век или чрезмерное открытие глазной щели в результате рубцового или паралитического поражения различного генеза, офтальмопатии и буфтальма;
 - нарушение иннервации слезной железы при поражениях лицевого нерва, рассеянном склерозе и др.;
 - длительное применение некоторых фармакологических препаратов (α - и β -адреноблокаторов, антидепрессантов, адреномиметиков, оральных контрацептивов и др.), в т.ч. глазных капель (тимолол, дикаин, атропин, гоматропин, скополамин).

Патогенез возникновения ССГ связан с нарушением продукции слезной жидкости. Известно, что 95% слезной жидкости вырабатывается основной слезной железой, также постоянная секреция слезы осуществляется дополнительными слезными железами Краузе и Вольфринга. При открытой глазной щели слезная жидкость образует на поверхности глаза так называемую слезную пленку (СП), толщина которой составляет 6–12 мкм. СП является подвижной структурой, состоящей из 3 слоев. Эпителиальную поверхность роговицы и конъюнктивы покрывает муциновый слой, который вырабатывается бокаловидными клетками конъюнктивы, придает первично гидрофобному эпителию гидрофильные свойства и способствует его прочному соединению с водянистым слоем СП. Второй, водянистый слой занимает 90% толщины всей СП и выполняет функцию снабжения роговицы кислородом, способствует механическому вымыванию инородных тел и отмирающих эпителиальных клеток, а также благодаря содержащимся в нем лизоциму и антителам является важным компонентом антимикробной защиты. Третий, внешний липидный слой, вырабатываемый мейбомиевыми железами, а также, возможно, железистыми клетками Цейса и Моля, служит для создания гидрофобного барьера, препятствующего испарению водного слоя и теплоотдаче. Липидный слой придает гладкость внешней поверхности СП, что способствует правильному преломлению лучей света данной оптической средой [3].

Нарушение механизма нормального функционирования и дестабилизация СП приводят к развитию ССГ, связанного с дефицитом слезы или увеличением ее испарения, что влечет за собой поражение интерпальпебральной поверхности глаза и ассоциируется с симптомами дискомфорта [4]. В современном мире наиболее частыми этиологическими факторами ССГ являются хирургическая лазерная коррекция зрения и длительное ношение контактных линз [5]. У пациентов во время эксимерлазерных операций происходит пересечение нервных волокон роговицы, что приводит к изменению функционирования рефлекторной дуги слезообразования на уровне роговица – тройничный нерв – слезная железа [6].

Впоследствии изменение профиля роговицы и снижение ее чувствительности приводят к урежению мигательных движений, что вызывает нарушение распределения СП по поверхности глазного яблока, повышает ее испаряемость и нарушает стабильность. Нарушение стабильности СП, связанное с изменением состава слезной жидкости, приводит к появлению после операции эпителиопатий роговицы, которые характеризуются появлением поверхностных точечных участков подсыхания эпителия. В результате происходят снижение остроты зрения, ухудшение субъективных ощущений пациентов в послеоперационном периоде и, соответственно, снижение качества жизни [7, 8].

Другим важным дополнительным фактором развития ССГ является длительное закапывание антибактериальных и противовоспалительных препаратов после оперативного вмешательства. Токсическое действие консервантов, входящих в состав подавляющего количества глазных капель, на СП, с одной стороны, приводит к разрушению липидного компонента, ускоряя испаряемость прекоorneальной пленки, с другой стороны, индуцирует гибель бокаловидных клеток, снижая слезопродукцию [9]. Пациенты с ССГ предъявляют жалобы на ощущение рези, жжения, инородного тела в глазу, плохую переносимость ветра, дыма, кондиционированного воздуха, ухудшение зрительной работоспособности к вечеру, светобоязнь, колебания остроты зрения в течение рабочего дня, ощущение сухости в глазу, также беспокоит болевая реакция при закапывании капель.

Полиэтиологичность ССГ определяет соответствующие подходы к лечению данной патологии, основанные на возможной коррекции факторов, приводящих к дисфункции и дестабилизации СП, и на применении слезозаместительных препаратов. На современном фармацевтическом рынке существует большой выбор препаратов искусственной слезы с содержанием различных активных ингредиентов. Важной проблемой при приеме слезозаместительных препаратов являются возникающие токсико-аллергические реакции, которые вызываются в основном консервантами, входящими в состав большинства глазных капель.

Оптимальный слезозаместительный препарат должен максимально соответствовать физико-химическим свойствам натуральной слезы, не обладая при этом токсическими и/или аллергенными свойствами. Наиболее близки к такому составу препараты гиалуроновой кислоты (ГК). ГК является гликозаминогликаном – веществом, которое входит в состав тканей организма (соединительной, эпителиальной, нервной), выполняет функцию основного компонента внеклеточного матрикса, содержится во многих биологических жидкостях и играет важную роль в гидродинамике многих тканей [10, 11]. ГК синтезируется эпителиальными клетками роговицы и входит в состав слезной жидкости, придавая ей вязкость, эластичность и обеспечивая ее нормальное функционирование [11]. ГК связывает молекулы воды, что способствует замедленному испарению последней из раствора, тем самым удлиняется терапевтический эффект препарата. Также ГК обладает физическим сходством с муцином, что позволяет ей хорошо адгезироваться к муциновому слою прекоorneальной пленки и оставаться там длительное время [12].

Учитывая положительное действие ГК на функционирование СП, слезозаместительная терапия на основе данного вещества является оптимальной. В связи с этим фармацевтической компанией TRB Chemedica (Швейцария – Германия) была разработана серия препаратов-слезозаместителей,

содержащих гиалуронат натрия (ГН) в различной концентрации. Препараты линии Визмед содержат ГН сбалансированной молекулярной массы, полученный в результате бактериальной ферментации и дальнейшей высокотехнологической очистки. Существует 4 лекарственных формы: Визмед, Визмед гель, Визмед лайт и Визмед мульти. Важно отметить, что Визмед (0,18% ГН) и Визмед гель (0,3% ГН) выпускаются в форме монодоз в тубиках-капельницах и не содержат консервантов, которые способны вызывать токсико-аллергические реакции [13]. Визмед создает на поверхности роговицы равномерную, сохраняющуюся в течение длительного времени СП, которая не смывается при моргании и не вызывает снижения остроты зрения. Клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость препаратов линии Визмед в лечении ССГ были подтверждены рядом клинических исследований [14–18].

В одной из таких работ изучалась клиническая эффективность препарата Визмед лайт при профилактике и лечении симптоматического ССГ после интрастромальной эксимерлазерной коррекции [15]. В исследовании приняли участие 58 пациентов (116 глаз) в возрасте от 21 до 46 лет с миопией. Период наблюдения составил не менее 6 мес. 32,7% пациентов пользовались мягкими контактными линзами от 3 до 7 лет. 10 пациентам после снятия линз был назначен Визмед лайт в течение 2 нед. до операции. Исследование слезопродукции проводилось при помощи теста Ширмера, стабильность СП оценивалась посредством пробы Норна. Выраженность роговичного ксероза оценивали с помощью флуоресцеинового теста. Данные диагностические исследования были проведены до операции и в послеоперационном периоде на фоне терапии препаратом Визмед лайт.

В результате исследования было показано, что хорошая переносимость данного препарата наблюдалась у всех пациентов, аллергических реакций зарегистрировано не было. Исходно симптомы ССГ легкой степени без признаков роговичного ксероза были отмечены у 24 (41,4%) пациентов. Проявления роговичного ксероза в виде сухого точечного кератита были выявлены у 9 (15,5%) пациентов. На фоне лечения препаратом Визмед лайт у пациентов было отмечено улучшение клинической картины уже через 14 дней. Со стороны роговицы улучшение проявлялось в виде уменьшения количества и полного исчезновения участков подсыхания эпителия, исчезновения инъекции конъюнктивы, улучшения показателей слезопродукции (теста Ширмера и стабильности СП) и повышения остроты зрения до $0,91 \pm 0,03$ через 1 мес. после операции. Важным является тот факт, что частота возникновения симптомов легкой степени ССГ у пациентов – носителей мягких контактных линз при профилактическом назначении препарата Визмед лайт до лазерной операции была в 2 раза ниже, чем в группе пациентов, не применявших до операции указанный препарат. Средняя степень ССГ отмечена у 2 пациентов, носящих контактные линзы (3,4%) и не получавших профилактическую терапию препаратом Визмед лайт до операции.

Также были выполнены клинические исследования для оценки эффективности других форм препарата. В одной из таких работ проводилась оценка эффективности применения препаратов Визмед глазные капли в монодозах и Визмед гель в монодозах [14]. В исследовании приняли участие 60 пациентов (средний возраст – 49 лет) с ССГ различной этиологии. Больные были разделены на 2 группы. В группе 1 (30 пациентов) с менее выраженными клиническими проявлениями ССГ применялся 0,18%

Визмед глазные капли в монодозах. В группе 2 (30 пациентов) с более выраженными проявлениями ССГ назначали 0,3% Визмед гель в монодозах.

Наблюдение за больными продолжалось в течение 28 дней. В результате было продемонстрировано, что в обеих группах не отмечались аллергические реакции и побочные эффекты. В первые 3 нед. лечения число больных с субъективными жалобами снизилось (с 98 до 12%). Уменьшились гиперемия и отек век, гиперемия конъюнктивы; средние показатели пробы Ширмера увеличились с $4,2 \pm 0,3$ до $6,3 \pm 0,16$ мм ($p < 0,05$) в группе 1 и с $3 \pm 0,2$ до $7,2 \pm 0,7$ мм ($p < 0,05$) в группе 2. Также увеличились показатели пробы Норна в группе 1 с $3,2 \pm 0,25$ до $4,72 \pm 0,75$ с ($p < 0,05$) и в группе 2 с $2,9 \pm 0,75$ до $5,27 \pm 0,5$ с ($p < 0,05$). Были отмечены динамические изменения степени выраженности ксероза и микроэрозий. В процессе лечения ксерозирование роговицы значительно уменьшилось у всех пациентов.

В ходе лечения врач и пациент оценивали эффективность и переносимость Визмед капель и Визмед геля. Так, врачом эти показатели у обоих препаратов были оценены как отличные в 73 и 87% случаев соответственно. Среди пациентов хорошая оценка переносимости и эффективности преобладала в группе применявших Визмед капли, отличная – в группе применявших Визмед гель. Положительный эффект (уменьшение или исчезновение) субъективных жалоб в среднем в обеих группах зарегистрирован на 7-й день у 53% пациентов, на 14-й день – у 62% и в конце лечения – у 96%.

В другой работе также проводилась оценка эффективности препаратов Визмед глазные капли и Визмед гель в монодозах, однако в исследовании участвовали пациенты после факоэмульсификации катаракты – в этом случае применение Визмеда было необходимо для профилактики возникновения и послеоперационной терапии ССГ [18]. Было обследовано 168 пациентов (средний возраст – $69,2 \pm 5,7$ года), нуждавшихся в оперативном лечении катаракты. В зависимости от наличия ССГ и проводимой слезозаместительной терапии пациенты были распределены на 4 группы. 55 пациентам с ССГ легкой степени (1-я группа) назначили Визмед 0,18% глазные капли за 7 дней до операции и в послеоперационном периоде. 10 пациентам с ССГ средней степени тяжести (2-я группа) назначили Визмед гель 0,3% по той же схеме. Пациенты без признаков ССГ были разделены на 2 группы: из них 50 (3-я группа) в послеоперационном периоде назначили Визмед по 1 капле 3 р./сут, остальные 53 вошли в контрольную группу, им слезозаместительная терапия не проводилась. Срок наблюдения составил 45 сут.

В результате было показано, что на 3-е сут после операции у всех пациентов было выявлено повышение осмолярности слезы, особенно выраженное у пациентов контрольной группы, – в среднем с 294 до 314 мосм/л. На 7-е сут после операции у пациентов всех групп была отмечена дальнейшая отрицательная динамика, причем в контрольной группе было выявлено достоверное ухудшение исследуемых параметров ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. У пациентов 1-й и 2-й групп осмолярности и показатели слезопродукции восстановились до исходного уровня к 21 сут после операции, а у пациентов 3-й группы показатели даже улучшились по сравнению с дооперационными значениями. У пациентов контрольной группы показатели находились на уровне ниже исходного. К концу наблюдения были выявлены снижение осмолярности и повышение функциональных проб у всех пациентов, однако более заметное повышение регистрировалось у больных, получавших слезозаместительную терапию, в сравне-

нии с контрольной группой, что говорит о более быстром улучшении функционирования СП в послеоперационном периоде на фоне слезозаместительной терапии препаратом линии Визмед.

Таким образом, результаты проведенных клинических исследований препаратов на основе гиалуроновой кислоты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости слезозаместительной терапии препаратом линии Визмед для профилактики и лечения ССГ различной этиологии.

Литература

1. Майчук Ю.Ф. Избранные лекции для практикующих врачей // Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 2002. С. 284–290.
2. D'Arienzo P.A. // *Ophthalmology Times*. 2007. Vol. 5. P. 17–21.
3. Егоров А.Е., Егорова Г.Б. Новый препарат искусственной слезы пролонгированного действия Офтагель для коррекции синдрома «сухого глаза». РМЖ. Рефракционная хирургия. 2001. № 3. С. 123–125.
4. Lemp M.A. // *Int. Ophthalmol. Clin.* 1994. Vol. 34 (1). P. 101–113.
5. Майчук Д.Ю., Кашикова О.А., Кудряшев В.В. Терапия синдрома «сухого глаза» до и после фоторефракционной хирургии // Синдром «сухого глаза». 2002. № 2. С. 12–14.
6. Farah S.G., Azar D.T. Laser in situ keratomileusis: literature review of a developing technique // *J. Cataract Refract. Surg.* 1998. Vol. 24 (7). P. 989–1006.
7. Toda I., Yagi Y., Hata S. Eximer laser photorefractive keratectomy for patients with contact lens intolerance caused by dry eye // *Br J Ophthalmol.* 1996. Vol. 80 (7). P. 604–609.
8. Quinto G.G., Camacho W., Behrens A. Postrefractive surgery dry eye // *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2008. Vol. 19 (4). P. 335–341.
9. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma // *Acta ophthalmol.* 2008. Vol. 86. P. 716–726.
10. Debbasch C., De La Salle S.B., Brignole E et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis.Sci.* 2002. Vol. 11. P. 3409–3415.
11. Fukuda M., Miyamoto Y., Miyara Y. et al. // *Asia-Pacific J. Ophthalmol.* 1998. Vol. 10. P. 20–22.
12. Kaura R., Tiffani J.M. The preocular tear film in health, disease and contact lens wear. Lubback, Texas, 1986. P. 728–732.
13. Wismed / Брошюра производителя препаратов TRB Chemedica, ООО «Робертс Хелскеар». 2006.
14. Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Клиническая оценка препаратов на основе гиалуроновой кислоты. Визмед глазные капли и Визмед гель в монодозах в лечении синдрома «сухого глаза» // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2008. Т. 8. № 4. С. 35–42.
15. Смирная Е.В. Изучение клинической эффективности препарата Визмед лайт при профилактике и лечении симптоматического «сухого глаза» после интрастромальной эксимерлазерной коррекции // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2010. Т. 10. № 2. С. 40–45.
16. Brignole F., Pisella P.-J., Dupas B. et al. Efficacy and safety of 0,18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis // *Graefe's Arch. Clin. Ophthalmol.* 2005. Vol. 243. P. 531–538.
17. Baeyens V., Baudouin C. Efficacy and safety of Wismed in patients with bilateral moderate dry eye syndrome: A double-blind, randomized, saline-controlled, multicentre parallel group phase III study. 2005. Hospital Ambroise-Pare. Boulogne / France-TRB Chemedica int. / Geneva / Switzerland - presented at the ARVO. F.L. USA. 4. P. 25–29.
18. Трубилин В.Н., Седнева Т.А., Капкова С.Г. Слезозаместительная терапия в профилактике и лечении синдрома «сухого глаза» после катарактальной хирургии // Офтальмология. 2010. Т. 7. № 4. С. 55–60.