Гіалуронова кислота в лікуванні хвороби сухого ока

Хвороба сухого ока (ХСО) являє собою комплексне та виснажливе запальне ураження поверхні ока. Згідно з даними епідеміологічних досліджень її поширеність становить 5-50% (Stapleton et al., 2017), тобто 400 млн – 3,7 млрд осіб у світі страждають на ХСО. Поширеність ХСО збільшується з віком, різке зростання відзначають після 50 років (Vehof et al., 2021). Хвороба асоціюється зі значним фінансовим тягарем як для окремого пацієнта, так і для суспільства загалом через обмеження трудового життя та повсякденної діяльності, збільшення витрат на охорону здоров'я (Stapleton et al., 2017).

ХСО призводить до погіршення стану очної поверхні, дисфункції слізної плівки, слізної системи, повік, кон'юнктиви та рогівки (Bron et al., 2017). Здорова слізна плівка слугує для захисту та змащування поверхні ока, забезпечуючи фізичний, хімічний та імунологічний бар'єри від навколишнього середовища. Слізна плівка складається із внутрішнього слизово-водного та зовнішнього ліпідного шарів, які разом сприяють стабілізації очної поверхні в здоровому оці (Craig et al., 2017).

За етіологією ХСО розподіляють на вододефіцитний, евапоративний і змішаний типи. В разі ХСО незалежно від етіології нестабільність очної поверхні провокує формування хибного кола: запалення, поява ознак загострення та симптомів хвороби, пошкодження поверхні ока (Bron et al., 2017). Порушенню цього хибного кола відводиться важлива роль у лікуванні ХСО.

Штучні сльози є першою лінією лікування ХСО. Вони допомагають відновити та стабілізувати слізну плівку, захищають поверхню ока (Jones et al., 2017). Це допомагає уповільнити або зупинити прогресування ХСО, зменшити ознаки та симптоми, запобігти прогресуванню пошкодження (Nebbioso et al., 2016). На фармацевтичному ринку існує широкий спектр штучних сліз із різноманітними активними інгредієнтами. Одним із них, який має доведену клінічну ефективність і активно використовується, є гіалуронова кислота – ГК (Ang et al., 2017).

ГК являє собою природний нетоксичний (Debbasch et al., 2002) глікозаміноглікан, дисахарид, біополімер (Silvani et al., 2020). ГК виконує кілька важливих функцій у людському організмі, включаючи змащування суглобів і сухожиль (Lin et al., 2019), забезпечення зв'язку між клітинами (Bayer, 2020). Вона використовується в ліках з уповільненим вивільненням (Bayer, 2020), продуктах для догляду за шкірою та філерах, що застосовуються з косметичною й реконструктивною цілями (Vorvolakos et al., 2011). Завдяки доброму профілю безпеки та фізіологічним ефектам ГК є важливою речовиною в офтальмології (Higashide & Sugiyama, 2008).

Зазвичай ГК міститься в слізній плівці, зовнішній рогівці та склоподібному тілі (Posarelli et al., 2019). Найвищі концентрації ГК виявляють як важливий компонент позаклітинного матриксу в м'яких сполучних тканинах (Gudowska-Sawczuk et al., 2017). У фізіологічних умовах ГК приймає форму високогідрофільного, негативно зарядженого біополімеру. ГК властива висока псевдопластичність, вона поводиться як неньютонівська рідина (Chernos et al., 2017). Це означає, що в'язкість рідини змінюється залежно від докладених зсувних зусиль. На поверхні ока в'язкість слізної плівки, яка містить ГК, зменшується під час моргання, що дає їй змогу добре розподілятися. Під час спокою відновлюється вища в'язкість ГК, що подовжує час її перебування на поверхні ока (Lopez-Garcıa et al., 2014).

ГК збагачена гідроксильними групами, які притягують молекули води, сприяючи таким чином потовщенню та стабілізуванню слізної плівки (Kaya et al., 2015), зменшенню механічного травмування поверхні ока лубрикантом (van Setten, 2020), прискоренню реепітелізації (Carlson et al., 2018). ГК зменшує евапорацію з поверхні ока (Tsubota & Yamada, 1992), рушійну силу гіперосмолярності, яка є однією з основних причин запалення та пошкодження поверхні ока при ХСО (Bron et al., 2017).

ГК використовують як віскоеластик у внутрішньоочній хірургії з 1970-х рр. (Higashide & Sugiyama, 2008). Перше дослідження вивчення впливу ГК у разі ХСО опубліковано в 1982 р. (Polack & McNiece, 1982). Через 4 роки Mengher і співавт. (1986) показали, що очні краплі, які містять 0,1% ГК, зменшують час розриву слізної плівки (ЧРСП) у пацієнтів із ХСО. Відтоді ГК стала ключовим компонентом у багатьох штучних слізних рідинах, покращуючи властивості лубриканта та слізної плівки. Кількість комерційних препаратів, які містять ГК і доступні на фармацевтичному ринку, постійно зростає (Salwowska et al., 2016).

Декілька метааналізів і систематичних оглядів підтвердили, що ГК є безпечним та ефективним засобом для лікування ХСО (Doughty & Glavin, 2009). Цей огляд підбиває підсумки й обговорює дані сучасної літератури щодо лікування ХСО штучними сльозами, які містять ГК, а також висвітлює безпечність та ефективність ГК у терапії ХСО.

МЕТОДИ

Пошук літератури проведено в базах даних Embase, PubMed, MEDLINE з використанням термінів «ГК», або «гіалуронан», або «гіалуронат» і «сухе око». Огляди, метааналізи, клінічні випадки, статті на неспоріднені теми не використовували. Відібрані дослідження перевіряли на наявність критеріїв вилучення: вплив ГК на лікування не вивчався; вихідні вимірювання перед початком лікування ГК не проводилися; відсутня належна статистична обробка. Включали в аналіз тільки дослідження, в яких аналізувалося лікування ХСО за допомогою штучних сліз, які містять ГК, зі статистичною оцінкою суб'єктивності/об'єктивності вимірювань порівно з вихідними даними або плацебо.

РЕЗУЛЬТАТИ

Відібрано 53 клінічні дослідження. Остаточний список містив 8 рандомізованих плацебо-контрольованих випробувань, 44 контрольовані дослідження, 6 контрольованих нерандомізованих проспективних лонгітудинальних досліджень і 10 перехресних випробувань. У дослідженнях узяли участь пацієнти із 17 країн Європи, Азії, Північної Америки й Африки, включаючи 5 багатоцентрових досліджень, у яких набирали пацієнтів із понад 1 країни (Condon et al., 1999). Під час аналізу враховували такі важливі чинники, як тип дослідження, розмір вибірки, тяжкість захворювання, концентрація ГК, частота використання крапель, наслідки для пацієнтів згідно з даними останнього огляду.

Зміни суб'єктивних показників порівняно з вихідними даними

Суб'єктивні прояви оцінювали в 45 випробуваннях у 53 досліджуваних групах (ДГ), у яких ефективність лікування ГК порівнювалася з вихідними даними. Найчастіше використовували валідизований запитальник Ocular Surface Disease Index (OSDI) – у 20 випробуваннях. Другою за частотою використання стала візуальна аналогова шкала (8 досліджень). Також застосовували індекс очного комфорту, запитальник Symptom Assessment in Dry Eye (SANDE), глобальний індекс дискомфорту для очних симптомів, запитальник Standardized Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED).

Загалом зафіксовано покращення суб'єктивних оцінок у дослідженнях із коротким і тривалим термінами спостереження. Статистично значуще поліпшення суб'єктивних симптомів у разі використання ГК порівняно з вихідним рівнем продемонстрували 47 із 53 ДГ. В 1 ДГ зафіксовано покращення деяких, але не всіх суб'єктивних параметрів. Тільки в 5 ДГ не визначені статистично достовірні зміни порівняно з вихідними даними. Жодне дослідження не повідомляло про погіршення суб'єктивного стану при застосуванні ГК.

Зміни об'єктивних показників порівняно з вихідними даними

Об'єктивні показники стану поверхні ока (тест фарбування поверхні ока – ФПО) порівнювали з вихідними даними в 53 ДГ у 45 випробуваннях, ЧРСП визначали в 48 ДГ у 41 випробуванні, тест Ширмера проводили в 37 ДГ у 31 випробуванні.

Визначення загальних показників ФПО підтвердило статистично достовірне покращення порівняно з вихідними даними в 40 із 53 ДГ. У 2 ДГ зафіксовано покращення деяких (але не всіх) параметрів ФПО; в 11 ДГ не зареєстровані достовірні зміни ФПО. ЧРСП покращився у 29 із 48 ДГ порівняно з вихідними даними. Показники тесту Ширмера покращилися в 15 із 37 ДГ. У жодному дослідженні не відзначали погіршення об'єктивних показників порівняно з вихідними даними.

Зміни в плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях

У 9 ДГ із 8 плацебо-контрольованих досліджень порівнювали ефективність лікування ГК із фізіологічним розчином. У всіх ДГ, за винятком однієї, зафіксовано покращення щонайменше одного суб'єктивного/об'єктивного показника. У 3 із 9 ДГ продемонстровано достовірне статистичне суб'єктивне покращення, в 1 із 9 – певне покращення без змін інших суб'єктивних показників, у 5 із 9 – зміни суб'єктивних показників були відсутні. У 3 із 7 ДГ відзначено покращення ЧРСП. У 5 із 9 ДГ зафіксовано поліпшення ФПО, в 1 із 9 ДГ описано певне покращення одного (але не всіх) із показників ФПО. Тільки у 2 із 8 ДГ зафіксовано покращення тесту Ширмера. У жодному дослідженні не відзначали погіршення стану на тлі лікування ГК порівняно з плацебо.

Безпека й ускладнення

ГК визнана безпечною в усіх проаналізованих дослідженнях. Не було жодних серйозних побічних явищ, пов'язаних із використанням ГК у будь-якому із включених досліджень. У невеликої кількості випробувань згадувалися випадки гіперемії кон'юнктиви, кон'юнктивіту, відчуття печіння та/або дискомфорту під час використання ГК. Два дослідження, в яких використовували 0,15 та 0,18% розчини ГК, повідомили про, відповідно, незначні та тимчасові візуальні зміни після закапування.

ВИСНОВКИ

Майже 30-річний досвід клінічного застосування свідчить, що ГК є необхідним елементом у лікуванні ХСО. Отримані докази підтверджують безпечність та ефективність ГК в широкій популяції пацієнтів із ХСО різних типів і різної тяжкості, а також її відмінну переносимість.

ГК як активна речовина в штучних сльозах у концентраціях 0,1-0,4% є безпечним і ефективним засобом для лікування ХСО. ГК притаманні змащувальні, протизапальні, антиоксидантні та протитоксичні властивості щодо поверхні ока. Терапія ГК нівелювала суб'єктивні ознаки й об'єктивні симптоми ХСО в більшості розглянутих статей.

На ринку України краплі та мазь на основі ГК представлені, зокрема, лінійкою засобів Гілайс®, яка включає розчин Гілайс® і мазь Гілайс® Кеа. Гілайс® – 0,4% офтальмологічний розчин ГН високої молекулярної маси, що завдяки своїм мукоміметичним, мукоадгезивним і в'язкопружним властивостям забезпечує стабільність слізної плівки, а також комфорт поверхні ока та сприяє усуненню симптомів ХСО. Гілайс® Кеа – стерильна офтальмологічна ізотонічна мазь з 0,4% ГН, яка завдяки в'язкій структурі забезпечує тривале утримання на поверхні ока та зволоження й захисну дію навіть під час сну.

Hynnekleiv L., Magno M., Vernhardsdottir R.R., et al. Hyaluronic acid in the treatment of dry eye disease. Acta Ophthalmol. 2022 May 5. doi: 10.1111/aos.15159.

Скорочений переклад ***Тетяни Можиної***