

Перехресно зв'язана гіалуронова кислота – (р)еволюція в менеджменті хвороби сухого ока

Хвороба сухого ока (ХСО) – це багатофакторне запальне захворювання поверхні ока (ПО). Відповідно до результатів загальносвітових епідеміологічних досліджень поширеність ХСО варіює в діапазоні 5-50% (Stapleton F. et al., 2017). Імовірність розвитку ХСО зростає з віком і є найбільшою в осіб віком понад 50 років (Vehof J. et al., 2021).

У патогенезі ХСО провідну роль відіграють дисфункція слізних залоз, автоімунні хвороби, системне запалення й інші чинники (табл.). За відсутності належного лікування можуть виникати виразки рогівки, які загрожують втратою зору (Mohamed H.B. et al., 2022)

ХСО обмежує працездатність, погіршує якість життя та підвищує витрати на охорону здоров'я (Hunniklejv L. et al., 2022), що зумовлює потребу в її своєчасному виявленні та належному лікуванні.

Першою лінією терапії ХСО та складовою частиною всіх етапів її лікування виступають штучні слюзи (ШС), або слъозозамінники, які сприяють відновленню та стабілізації слізної плівки (СП) і захисту ПО (Jones L. et al., 2017). За хімічною структурою виділяють такі класи ШС, як сольові розчини; гліцерини, моно- й дисахариди; полісахариди; синтетичні полімери; желатини; біологічні рідини; ліпіди (Mugube J. et al., 1998). У наш час призначаються лише деякі з цих класів.

Найчастіше застосовуваними ШС в Європі й Азії є очні краплі з гіалуроновою кислотою – ГК (Vogel R. et al., 2010). ГК – це високомолекулярний природний нетоксичний дисахаридний полімер, який реалізує в організмі низку функцій, включаючи підтримку зволоження суглобів і сухожилків, міжклітинну взаємодію (Debbasch C. et al., 2002; Silvani L. et al., 2020; Lin W. et al., 2019; Bayer I.S., 2020). ГК міститься в різних тканинах ока, включаючи водянисту вологу, трабекулярну сітку та склоподібне тіло. Високий ступінь біосумісності ГК та її унікальна здатність затримувати велику кількість молекул води зумовлюють доцільність її різнопланового використання в офтальмології (у складі штучних сліз, очних крапель, гідрогелів, інтравітреальних ін'єкцій тощо). Важливо також те, що ГК підлягає біодеградації, тому не шкодить довкіллю (Chang W.H. et al., 2021).

Перше офтальмологічне використання ГК відбулося наприкінці 1960-х рр., а застосування її в лікуванні ХСО – в 1982 р. (Chang W.H. et al., 2021).

ГК притаманні три основні властивості, які зумовлюють доцільність її застосування при ХСО:

1. Здатність зв'язувати/затримувати воду (до 1000 разів більше, ніж маса самої ГК) – зволожувати в місці використання.

2. Здатність сприяти проліферації епітеліальних клітин і загоєнню дефектів епітелію (внаслідок як механічних, так і хімічних ушкоджень), створюючи ефект регенерації (Karpecki P.M., 2018).

3. Чинити антиоксидантну та проти-запальну дію (Gomes J.A.P. et al., 2004; Fallacara A. et al., 2017).

Завдяки цим властивостям ГК ефективно усуває симптоми ХСО навіть у постхірургічних пацієнтів, розриваючи хибне коло патогенезу цієї хвороби (Mencucci R. et al., 2015), і демонструє переваги в підвищенні в'язкості та стабільності СП над іншими типами ШС (Posarelli C. et al., 2019). **Метааналіз 19 досліджень підтвердив перевагу очних крапель на основі ГК над штучними слъозами, які не містять цієї кислоти.** (Yang Y.J. et al., 2021).

Застосування ГК покращує стабільність СП (рис. 1), зменшує випаровування води з ПО та рівень запалення ПО (Yu J. et al., 2021; Bron A.J. et al., 2017). Варто зауважити, що застосування ГК доцільне за обох типів ХСО: вододіфіцитному й пов'язаному з випаровуванням (Hunniklejv L. et al., 2022).

На фармацевтичному ринку представлено різні засоби на основі ГК, дієвість яких у лікуванні ХСО є різною та залежить від концентрації, молекулярної маси, хімічних модифікацій і допоміжних речовин (Abatangelo G. et al., 2020; van Setten G.V., 2020), тому перед лікарем постає питання вибору оптимального засобу ШС.

При ХСО ключовим призначенням застосування ГК є зволоження ПО. Ефекти зволоження ГК науковці реалізують через покращення гігроскопічності молекули (скільки ГК може приєднати молекул води) та стабільність молекули (як довго молекула ГК утримує воду та існує до саморуйнування).

Препарати ГК постійно еволюціонують й відповідно до вдосконалення їх можна умовно поділити на **чотири типи: 1) лінійна ГК з уламків молекули** (такі вироби можуть бути різної концентрації та висококонцентрованими включно, але при розгляді під мікроскопом можна побачити лише коротенькі відрізки низької молекулярної маси); ці засоби на основі лінійної ГК недорогі у виробництві, тому вони широко представлені на фармацевтичному ринку; **2) лінійна ГК низької та середньої молекулярної маси;** **3) лінійна ГК високої та надвисокої молекулярної маси (ГК з довгими ланцюгами), яка довше перебуває на поверхні ока, ніж попередні типи; 4) перехресно зв'язана ГК (пзГК), рис. 2; наприклад Окутиарз Гідро+ 0,2%, яка вдвічі важча, оскільки включає два зв'язані між собою високомолекулярні ланцюги. Така пзГК приєднує більше й утримує довше молекули води, а також є більш стійкою до саморуйнування порівно з ГК типів 1, 2, 3. Варто пам'ятати, що показник концентрації**

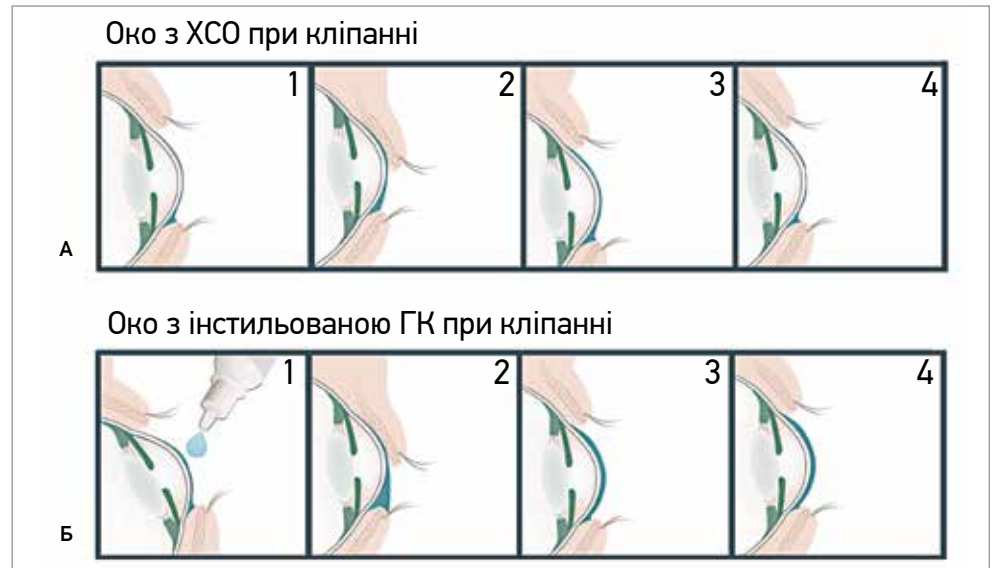


Рис. 1. Підвищення стабільності СП за допомогою ГК

Примітки: А – тонка слізні плівка при ХСО, яка легко розривається; В – збільшення в'язкості та товщини СП після закрапування ГК.

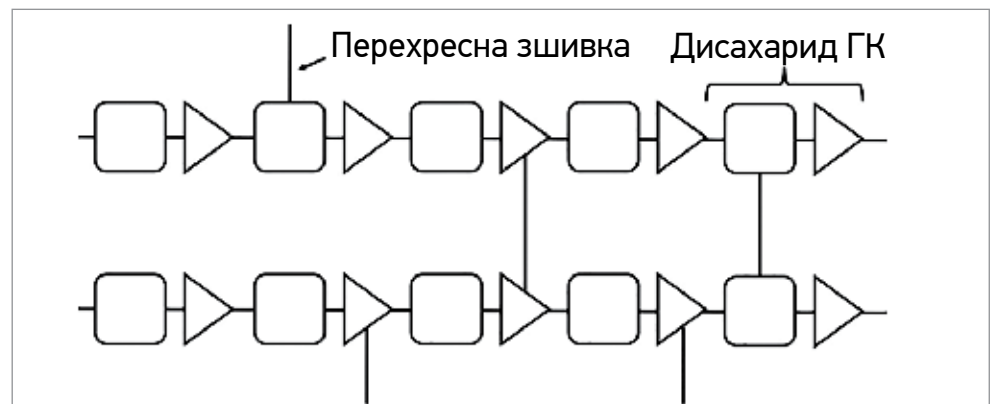


Рис. 2. Схематичне зображення перехресно зв'язаної ГК

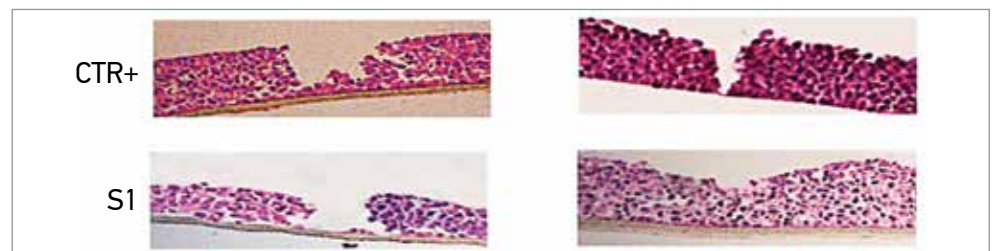


Рис. 3. Відновлення цілісності епітелію рогівки за допомогою ГК

Примітки: зліва – через 48 год, справа – через 72 год; CTR+ – нічим не оброблені ушкоджені клітини; S1 – клітини, оброблені ГК.

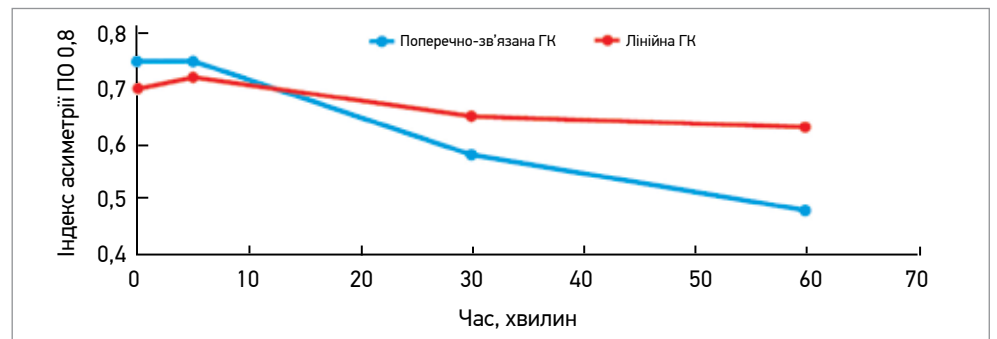


Рис. 4. Індекс асиметрії ПО в пацієнтів, які отримували лінійну ГК та пзГК

ГК не відображає молекулярної маси, тобто препарат може мати високу концентрацію низькомолекулярної ГК (Karpecki P.M., 2018).

F. Guillaumie та співавт. (2010) продемонстрували, що вища молекулярна маса ГК за умови тієї самої концентрації забезпечує триваліше утримання засобу в СП порівняно з низькою молекулярною масою. Загалом високомолекулярна ГК забезпечує краще зчеплення з поверхнею ока та, відповідно, ефективніше зволожує. Інше порівняння препаратів ГК різної молекулярної маси виявило достовірно довший час розриву СП порівняно з різними (0,1 та 0,3%) концентраціями низькомолекулярної. Високомолекулярна ГК забезпечувала достовірно кращий захист рогівки, ніж низькомолекулярна (Kojima T. et al., 2020). Високомолекулярна ГК здатна запобігати апоптозу клітин рогівки,

викликаному впливом бензалконію хлориду й ультрафіолетового випромінювання та хімічними опіками (Pauloin T. et al., 2008, 2009; Wu C.L. et al., 2013).

Інноваційною технологією в офтальмології є застосування пзГК, яка є стійкою до руйнування та протягом тривалого часу утримується на ПО, не викликаючи водночас відчуття розмитості зору (Wirotko B. et al., 2014). Оскільки 90% ГК зі звичайних очних крапель вимивається протягом години (Mochizuki H. et al., 2008), перед науковцями постало питання винайдення нового препарату модифікованої ГК, покликаною подолати низьку біодоступність топічних офтальмологічних препаратів. Серед різних підходів до модифікації молекули ГК увагу привернула процедура крослінкінгу, в ході якої між двома ланцюгами ГК утворюються зшивки (Griffith G.M. et al., 2018; Lee H.J. et al., 2018).

Стан	Приклади
Старіння	Вік понад 50 років; жіноча стать
Зменшення вмісту протективних чинників	Зниження вмісту андрогенів
Офтальмологічні хвороби	Кератит, блефарит, алергічні захворювання
Системні захворювання	Ревматоїдний артрит, автоімунний тиреоїдит, синдром Шегрена
Приєм фармакопрепаратів	Антигістамінні засоби, антидепресанти та протитривожні препарати, антихолінергічні засоби, діуретики, пероральні кортикостероїди, гормонозамісна терапія естрогеном
Втрата чутливості рогівкового нерва	Носіння контактних лінз, тривалий цукровий діабет, лазерна хірургія ока
Інше	Тривала робота за комп'ютером, тривале застосування очних крапель, які містять консерванти, куріння, зменшена вологість доквілля та сильний вітер, дефіцит вітаміну А й ω3-поліненасичених жирних кислот

Ці зшивки роблять молекулу вдвічі важчою, її деструкція сповільнюється, а накопичення води зростає. Водночас пзГК набуває стійкості до руйнування гіалуронідазою та в інших стресових умовах (Posarelli C. et al., 2019).

В експериментальному дослідженні з'ясувалося, що препарат пзГК **достовірно пришвидшує загоєння рани рогівки порівняно з розчином звичайної ГК** (Williams D.L. et al., 2017). Інше експериментальне дослідження виявило, що нанесення на рогівку пзГК забезпечує достовірно вищу реепітелізацію опікового ураження при визначенні на 1-й, 2-й, 4-й і 7-й день після опіку порівняно зі звичайним розчином лінійної ГК. Паралельно в групі пзГК спостерігалася нижча експресія запальних маркерів (матричної металопротеїнази-9 та інтерлейкіну-1 β) (Park S.K. et al., 2022). Оцінка реепітелізаційних властивостей 0,02% пзГК, проведена *in vitro* на клітинах рогівки людини, виявила відсутність цитотоксичності, зменшення прозапальної інтерлейкіну-8 і відновлення цілісності епітелію через 72 год після обробки пзГК (рис. 3) (Fallacara A. et al., 2017).

У дослідженні D.H. Wolsey та співавт. (2017) за участю пацієнтів після двобічної фоторефрактивної кератектомії з епітеліальними дефектами розміром >8 мм пзГК виявилася найефективнішим видом лікування, перевершивши бандажні контактні лінзи в поєднанні з іншими ШС: протягом 3 днів дефекти загоїлись у >83% пацієнтів групи пзГК та лише в 53,8% осіб групи бандажних контактних лінз.

У дослідженні С. Cagini та співавт. (2017) порівнювали стабільність СП після інстиляції очних крапель на основі лінійної ГК та пзГК у пацієнтів із ХСО, зумовленою синдромом Шегрена. З'ясувалося, що пзГК ефективніше впливає на стан ока, виразніше покращуючи індекс асиметрії ПО (рис. 4).

Доклінічні та клінічні дослідження демонструють численні переваги пзГК над лінійною, а саме кращі показники в'язкоеластичності й біодоступності, потужніші регенерувальні властивості та вищу стійкість до дефрагментації. Великий розмір молекули пзГК дає їй змогу утримувати більше води й довше перебувати на ПО, надійно та тривало стабілізуючи СП.

Отже, обираючи препарат ГК, слід орієнтуватися на структуру молекули (перевагу потрібно віддавати пзГК), далі – на молекулярну масу включеної до складу препарату ГК (висока молекулярна маса здатна забезпечити краще зволоження) та на концентрацію засобу (оптимальним показником концентрації є 0,15-0,2%, оскільки при перевищенні цих значень виникає суб'єктивне відчуття злипання очей).

Окутиарз Гідро+ («Сантен Ой», Фінляндія) є інноваційним рішенням на фармацевтичному ринку України, новим засобом із пзГК у складі і являє собою її 0,2% розчин. **Окутиарз Гідро+ – це «професійна» пзГК, яка має потужну доказову базу переваг над звичайними лінійними формами цієї кислоти. Окутиарз Гідро+ забезпечує виражене зволоження ПО, сприяє інтенсивній регенерації ПО вже на третю добу та покращує стабільність СП.** Застосування Окутиарз Гідро+ сприяє тривалішому й інтенсивнішому зволоженню порівняно з іншими препаратами ГК, а оптимальна концентрація ГК у цьому препараті не викликає відчуття склеювання очей. Окутиарз Гідро+ не містить консервантів, що покращує його переносимість і, відповідно, прихильність до лікування.

Окутиарз Гідро+ є оптимальним препаратом ГК для осіб із підвищеним зоровим навантаженням (офісні працівники, водії, геймери), в яких зменшення частоти кліпання підсилює випаровування водного шару СП; для пацієнтів, які нещодавно почали носити контактні лінзи, оскільки період адаптації нерідко супроводжується підвищеною потребою в додатковому зволоженні; для хворих у післяопераційному періоді після кераторефракційних і катарактальних втручань, оскільки застосування пзГК покращує епітелізацію ушкоджень рогівки.

Багатодозові очні краплі зазвичай містять консерванти, покликані зберегти стерильність і продовжити термін зберігання засобу. Нерідко ці консерванти є цитотоксичними та прозапальними, як-от найпоширеніший із них – бензалконію хлорид. У зв'язку з цим протягом останніх років виробники намагаються створювати монодозові або безконсервантні очні краплі з метою мінімізації ризику токсичних і алергічних реакцій, особливо для тих пацієнтів, які потребують частих інстиляцій (Chang W.H. et al., 2021). Для лікування всіх типів ХСО рекомендовані саме безконсервантні препарати (Gomes J.A.P. et al., 2017). Окутиарз Гідро+ не містить консервантів, що дає йому додаткові переваги над іншими ШС.

Зважаючи на виражений ефект зволоження через тривале утримання Окутиарз Гідро+ на ПО, застосування саме цього засобу має фармакоеконімічну перевагу над іншими типами очних крапель з ГК.

Висновки

1. У наш час ХСО є своєрідною хворобою цивілізації, поширеність якої стрімко зростає паралельно до диджиталізації всіх сфер функціонування суспільства.
2. Першою лінією менеджменту ХСО виступають ШС, однією з провідних молекул у складі яких є ГК – природний зволожувальний засіб із протизапальними, антиоксидантними та цитопротекторними властивостями.
3. Інноваційна технологія крослінкінгу дає змогу зв'язувати між собою ланцюги високомолекулярної ГК, створюючи вдвічі важчі молекули, які більше приєднують молекул води, складніше дефрагментуються й довше утримуються на поверхні ока.
4. Доказова база доклінічних і клінічних досліджень однозначно доводить переваги пзГК над іншими типами молекул ГК без перехресних зшивок.
5. Новим засобом з пзГК в Україні є Окутиарз Гідро+ 0,2% – ефективне і фармакоеконімічно доцільне рішення для менеджменту ХСО.

Підготувала Лариса Стрільчук



ОКУТИАРЗ® ГІДРО+

Перехресно-зв'язана гіалуронова кислота 0,2% для терапії синдрому "сухого ока"





Забезпечує виражене зволоження поверхні ока^{1*}



Сприяє інтенсивній регенерації очної поверхні вже на 3 добу^{2,3}



Покращує стабільність слізної плівки^{1,4}**



Робота пов'язана з підвищеним зоровим навантаженням



Носять контактні лінзи нещодавно



Після кераторефракційних та катарактальних втручань

Інструкція для використання медичного виробу (скорочена) ОКУТИАРЗ® ГІДРО+ 0,2%
 Що таке ОКУТИАРЗ® ГІДРО+? ОКУТИАРЗ® ГІДРО+ – це зволожуючий стерильний офтальмологічний розчин 10 мл (мл) у флаконі, який не містить консервантів. У складі входить перехресно-зв'язаний натрію гіалуронат (0,2%) для якого спрямована на усунення симптомів сухого ока, дискомфорт очей, а також на захист рогівки. Не є лікарським засобом. Виріб медичного призначення. Склад: Перехресно-зв'язаний натрію гіалуронат, динатрію гетеробіт деканат, кислота борна, натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Для чого застосовують ОКУТИАРЗ® ГІДРО+? ОКУТИАРЗ® ГІДРО+ призначений для профілактики симптомів сухого ока, дискомфорту очей, а також для захисту рогівки від злипання сліз, забезпечуючи тривале зволоження. Може застосовуватися також при носінні контактних лінз для зволоження очей. ОКУТИАРЗ® ГІДРО+ – тривало діючий зволожуючий засіб, який викликає тривале зволоження поверхні очей, тривале періоду цифрового екрану, контакту з електронними засобами. ОКУТИАРЗ® ГІДРО+ може також допомогти полегшити дискомфорт після зорової операції на очі. Як застосовувати ОКУТИАРЗ® ГІДРО+? Для закачування в очі. Не ковтати. Рекомендований режим дозування по 1-2 краплі в кожне око або декілька разів на добу відповідно до рекомендацій вашого лікаря або фармацевта. Протипоказання: не застосовувати при виникненні алергічної реакції або при підвищеній чутливості до будь-якого компонента ОКУТИАРЗ® ГІДРО+. Побічні ефекти: як у випадку застосування інших очних крапель, можливо виникнення слабкого тимчасового дискомфорту, пов'язаного з інстиляцією продукту. У ВИПАДКУ виникнення будь-яких ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ПОВІДОМТЕ ПРО НИХ ЛІКАРЮ АБО ФАРМАЦЕВТУ. Умов зберігання: зберігати при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати. Захистити від впливу світла, прямих сонячних променів та вологи. Не застосовувати, якщо упаковка пошкоджена. Зберігати у недоступному для дітей місці. Термін придатності: 24 місяці. Використати протягом 90 днів після відкриття флакону. Форма випуску: 1 флакон об'ємом 10 мл (мл) з інструкцією із застосування в картонній коробці.

Виробник: ОФФХЕЛС С.П.А., Віа Гіованні Пасієлло, 10, 50144, Флоренція (Фл), Італія. На заводі: С.С.С. Фармацутці С.Р.Л., Віа Модена 15, 40019, Сант'Агата Болоньезе (Бол), Італія. Дистрибутор: Сантен Ой, Фінляндія. (04) Ліцензований представник виробника в Україні: Представництво «Сантен Ой» в Україні за адресою 04090, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корпус 7; вулиця «В», офіс 12; Тел: (044) 200-68-85; e-mail: ua.santen@santen.com
 *Ефективність Окутиарз® Гідро+ в 10 разів вища порівняно з лінійною ГК.
 **Достовірно краще, ніж лінійна ГК, знижує ІАОП (індекс асиметрії очної поверхні).
 1. Cagini C. et al. Team Film Stability in Sjogren Syndrome Patients Treated with HA Versus Crosslinked HA-Based Eye Drops, 2017.
 2. Williams D. Intraocular Tear Replacement. Therapeutic Advances in Ophthalmology, 2017.
 3. Fallacara A et al. Novel Artificial Tears Containing Cross-Linked Hyaluronic Acid in Vitro Re-Epithelialization Study, 2017.
 Перед використанням обов'язково ознайомитися з рекомендаціями щодо застосування виробу медичного призначення Окутиарз® Гідро+ 0,2% 10 мл флакон. Сертифікат відповідності Окутиарз® Гідро+ в Україні № UA TR 098 039722, дієний до 29.07.2027р.
 Повідомити про небажане явище, що виникло в період використання, чи поскаржитися на якість продукту медичного призначення Ви можете за адресою чи телефоном Представництва чи на e-mail: riv@zdravstar.ua. Представництво «Сантен Ой» в Україні: м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7, В, офіс 12. Тел.: (044) 200-68-85. E-mail: ua.santen@santen.com
 Промо номер OCUTEA-UA-230003. Дієний до 30.06.2026.