Гиалуроновая кислота в терапии синдрома сухого глаза: взгляд эксперта

Одним из наиболее часто встречающихся офтальмологических заболеваний является синдром сухого глаза (ССГ). По данным разных исследований, среди больных офтальмологического профиля частота ССГ составляет от 5,2 до 63%, среди больных глаукомой – 55-80%; среди обратившихся к офтальмологу женщин старше 40 лет – 57,3%. На международной офтальмологической конференции Ophthalmic HUB 2019, проходившей 15-16 марта в г. Киеве, особое внимание уделили современным подходам к лечению данной патологии.

Значительным событием Ophtalmic HUB 2019 стало выступление одного из первых разработчиков препаратов искусственной слезы и основоположников применения гиалуроновой кислоты (ГК) в офтальмологии **Wolfgang Mueller-Lierheim (Германия)**. В перерыве между пленарными заседаниями конференции нашему корреспонденту удалось задать несколько вопросов выступавшему.

? Вы не первый раз посещаете Киев. Расскажите, пожалуйста, о Ваших впечатлениях от пребывания в Украине.

– Значительная часть моей жизни проходит в поездках. Много времени я провожу за пределами Германии, что позволило мне достаточно глубоко изучить особенности жизни в некоторых странах. На мой взгляд, чтобы достичь понимания особенностей той или иной страны, необходимо провести в ней достаточно много времени. Для понимания закономерностей, по которым живет общество, нужны годы, а возможно – десятилетия.

К настоящему моменту я провел недостаточно много времени в Украине, чтобы давать какую-либо оценку социальным процессам, которые происходят в этом государстве. Однако могу отметить, что мой город Мюнхен последние 30 лет пребывает в длительном сотрудничестве с Киевом, за время которого происходил постоянный обмен информацией. Партнерство городов началось в 1989 г. после аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Таким образом, на момент провозглашения Украиной независимости наши страны уже находились в сотрудничестве, основой которого было решение проблем здравоохранения, совершенствование диагностики и лечения различных заболеваний.

? Расскажите, пожалуйста, как развивалась Ваша деятельность в сфере офтальмологии. Почему одним из основных ее направлений стало изучение возможностей применения гиалуроновой кислоты при ССГ?

– После окончания школы передо мной стоял выбор между двумя интереснейшими науками, в направлении которых я планировал развиваться, – физикой и медициной. Я выбрал физику и занялся изучением оптики и спектроскопии, а в дальнейшем получил докторскую степень по физике.

В 1977 г. мне поступило предложение о сотрудничестве от крупнейшего производителя контактных линз в Европе. Несмотря на то что на тот момент я никогда не работал в сфере офтальмологии, у меня было огромное желание изучить аспекты данного раздела медицины и необходимая квалификация в области физики. Мне предложили возглавить отдел разработки нового продукта. Уже через 2 года нашей команде удалось получить одобрение Агентства по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США для использования контактных линз. Это были первые мягкие контактные линзы европейского производства, которые получили одобрение для использования в США. Особенно важным событием того времени для меня стало начало сотрудничества и многолетней дружбы с профессором Endre Alexander Balazs, стоявшего у истоков терапевтического применения гиалуроновой кислоты.

В 1980 г. я основал собственную компанию, работа которой была сфокусирована на биологических исследованиях. Мы организовали первую коммерческую лабораторию в Европе, которая осуществляла токсикологические исследования медицинских приборов in vitro. Через несколько лет я стал членом международной ассоциации по стандартизации контактных линз.

В 1989 г. была основана Международная группа по оценке биосовместимости медицинских приборов. Через 6 лет я возглавил эту организацию, что позволило мне изучить практически все технологии, применяющиеся в офтальмологии, и ознакомиться со всеми компаниями, занимающимися разработкой офтальмологических устройств. Я принимал участие в сертификации ГК для применения в офтальмологии и получил возможность разрабатывать глазные капли на основе данного соединения.

? Расскажите подробнее о том, каким образом началось применение ГК в офтальмологии?

– ГК впервые применили в офтальмологии с целью защиты эндотелия при хирургическом лечении катаракты в 1978 г. Гель ГК, оставшийся в шприцах после проведения хирургического лечения катаракты, успешно использовался для терапии пациентов с тяжелыми формами ССГ. Использование ГК позволяло улучшить качество жизни таких больных. К сожалению, использование ГК в те годы требовало значительных финансовых затрат: стоимость одного контейнера с ГК объемом 0,4 мл составляла 200 долларов США. Не существовало также коммерческого производства глазных капель на основе ГК. Поэтому только пациенты с очень тяжелыми формами ССГ получали доступ к терапии.

Разработка первых коммерческих глазных капель на основе ГК началась в середине 80-х гг. прошлого века. В 1995 г. фармацевтическая компания «Сантен» получила первое в мире одобрение на применение глазных капель на основе ГК. Следует отметить, что в препарате искусственной слезы компании «Сантен» использовалась ГК с низкой молекулярной массой. Такое ограничение было обусловлено двумя обстоятельствами. Во-первых, во время разработки этого нового препарата исследователи еще не имели точного представления о влиянии размера молекулы ГК на реологические свойства слезной пленки (СП). Во-вторых, технология фильтрации, позволяющая получать стерильный раствор с молекулами ГК нужного большого размера, – крайне сложна, и на то время она еще не была разработана.

? Почему параметры молекулы ГК настолько важны для эффективного лечения ССГ?

– Чтобы ответить на этот вопрос необходимо рассказать о свойствах естественной СП и патогенетических механизмах ССГ. Согласно определению рабочей группы DEWS II, ССГ – это многофакторное заболевание поверхности глаза, которое характеризуется нарушением гомеостаза слезной пленки и сопутствующими офтальмологическими симптомами. Этиологическими факторами этого процесса является нестабильность СП, ее гиперосмолярность, воспаление и поражение глазной поверхности, а также развитие нейросенсорных аномалий.

Патогенез ССГ может быть связан со снижением концентрации муцинов и размера их молекул. Слезная пленка состоит из двух слоев: липидного и водно-муцинового. Мембраносвязанные муцины являются частью гликокаликса. Муцины, растворенные в водно-муциновом слое, обладают меньшей аффинностью с липидным слоем, чем гликокаликс. В связи с этим между липидным слоем и эпителием существует муциновый градиент. Муцины представляют собой протеогликаны, состоящие из белковой цепи, к которой присоединяются гликозаминогликаны (ГАГ). Именно ГАГ обуславливают способность муцинов связывать молекулы воды и защищать белковую цепь от ферментативного воздействия. Текучесть слезной пленки и ее способность к удержанию влаги зависят от концентрации, молекулярной массы и степени гликозилирования растворенных муцинов. Бокаловидные клетки конъюнктивы продуцируют растворимый гелеобразующий муцин MUCSAC – основной фактор вязкости естественной слезной пленки.

Мембраносвязанные муцины также обеспечивают антиадгезионные свойства роговицы и конъюнктивы. Значительное изменение мембраносвязанного муцина при ССГ является одной из причин снижения смачиваемости. Минимальные топографические изменения поверхности глаза, например, у пациентов после оперативного вмешательства, приводят к более высокой скорости сдвига во время моргания, что, в свою очередь, может приводить к повреждению эпителия и образованию рубцов.

Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой ГАГ (250-50000 частиц дисахарида), который является важным компонентом внеклеточного матрикса. Данное вещество обладает водосвязывающей, смазывающей и амортизирующей функциями, а также проявляет способность к мукоадгезии (т. е. может заменить реологические и водосвязывающие свойства муцинов). Вязкоэластические свойства молекулы ГК зависит от ее размера.

Наибольшая сложность в разработке препаратов искусственной слезы на основе ГК заключается в том, что для выполнения своей физиологической функции слезная пленка должна обладать разными свойствами в состоянии покоя и во время моргания. Так, при моргании развивается высокая скорость сдвига и для предупреждения повреждения эпителия роговицы требуется низкая вязкость слезной пленки. В состоянии покоя, когда глаз открыт, напротив, требуется высокая вязкость, позволяющая снизить дренаж жидкости и исключить ранний разрыв СП.

При растворении в воде цепочки гиалуронана могут спутываться. Чем длиннее цепочки ГК, т. е. чем больше молекулярная масса, тем выше отличия в вязкости в состоянии покоя и при напряжении сдвига. Так, при удвоении длины цепочек ГК происходит 12-кратное увеличение вязкости в состоянии покоя, тогда как при напряжении сдвига вязкость остается неизменной. Только при большом размере молекулы ГК становится возможным достижение низкой вязкости СП при моргании и высокой вязкости СП в состоянии покоя. Следовательно, оптимальный препарат ГК для лечения ССГ должен состоять из молекул ГК с ультравысокой молекулярной массой.

? Какие препараты искусственной слезы обладают необходимым размером молекулы ГК?

– Только гиалуроновая кислота с очень высокой молекулярной массой (приблизительно 3 МДа) в концентрации примерно 0,15% воспроизводит реологические свойства физиологической слезы здорового глаза. На фармацевтическом рынке представлен препарат Окутиарз, в состав которого входит ГК с ультравысокой молекулярной массой приблизительно 3,0 МДа, реологические свойства которого как при моргании, так и в состоянии покоя подобны свойствам естественной слезы. Только производитель Окутиарз обладает технологией фильтрации, позволяющей получать стерильный раствор молекул ГК с ультравысокой молекулярной массой, поэтому другие препараты на рынке в настоящее не могут обеспечить такие же реологические свойства СП, как Окутиарз (рис.).

? Какова роль фосфатного буфера в составе Окутиарз? Почему в Окутиарз используется фосфатный буфер, а не цитратный?

– Роль фосфатного буфера заключается в достижении значений уровня pH препарата искусственной слезы, максимально приближенных к pH естественной слезной пленки. Уровень pH естественной СП составляет около 7,3. Фосфатный буфер, содержащийся в Окутиарз, проявляет свою эффективность при значениях pH 7,3, тогда как цитрат эффективен при значениях ниже 6,5. Следовательно, в препаратах искусственной слезы имеет смысл использовать именно фосфатный буфер, что обеспечивает комфорт при применении.

? Какая концентрация фосфата используется в Окутиарз? Безопасна ли она для человека?

– В первую очередь необходимо отметить, что, как и ГК, фосфат является естественным компонентом, встречающимся в организме человека, в том числе и в составе

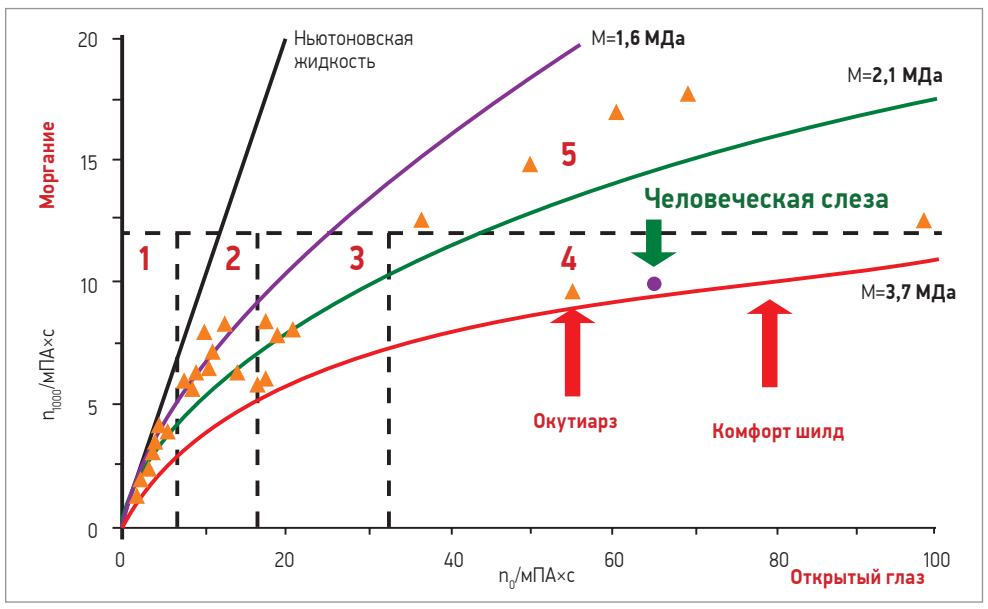

Рис. Реологические свойства коммерческих глазных капель с ГК: отличия по молекулярной массе гиалуронана

слезы. Кроме того, фосфат входит в состав одной из важнейших молекул организма – АТФ. Следовательно, большое значение для безопасности препаратов искусственной слезы имеет концентрация фосфата.

Как известно, еще одной ключевой функцией фосфата является его участие в формировании костной ткани. Это вещество способно связывать кальций. В эпителиальных клетках роговицы также присутствует определенное количество кальция, регулирующего плотность эпителия роговицы. Если на поверхность глаза попадет слишком большое количество фосфата, произойдет связывание значительного количества кальция, в результате чего произойдет нарушение структуры роговицы.

Верхняя граница нормальной концентрации фосфата для слезной жидкости составляет 1,45 мосмоль/л, а концентрация фосфата в Окутиарз – 1,2 мосмоль/л. Применение фосфатного буфера в Окутиарз является абсолютно безопасным, поскольку концентрация фосфата в искусственной слезе является физиологической и не приводит к потере кальция эпителиоцитами поверхности глаза.

Таким образом, в состав глазных капель Окутиарз входят только вещества, присутствующие в органе зрения в норме. Окутиарз обладает превосходной переносимостью сразу после инстилляции, может применяться лицами, склонными к аллергическим реакциям и атопии. Наиболее красноречивым свидетельством безопасности Окутиарз является отсутствие каких-либо медицинских жалоб у миллионов пациентов в 40 странах на протяжении 20-летнего опыта применения.

Насколько долго Окутиарз сохраняет эффективность на поверхности глаза после проведения инстилляции?

– К сожалению, очень сложно провести клинические исследования, позволяющие ответить на этот вопрос с высокой точностью. Как уже было отмечено, молекула ГК обладает способностью к мукоадгезии. Следовательно, независимо от размера молекулы, любой препарат искусственной слезы на основе ГК будет сохраняться на поверхности глаза в течение некоторого времени.

Молекулы ГК, которые входят в состав Окутиарз, обладают ультравысокой молекулярной массой. После инстилляции образованная слезная пленка обеспечивает высокую вязкость в состоянии покоя и может удерживаться на поверхности глаза долгое время. В настоящее время известно, что через 65 мин после инстилляции Окутиарз около 50% ГК остается на поверхности глаза. Имеются также непрямые данные, позволяющие судить о продолжительности действия ГК в составе Окутиарз. Так, в 2000 г. мы получили отчет о клиническом случае: у новорожденной девочки отсутствовал мигательный рефлекс; уже после первых недель жизни у ребенка наблюдалось повреждение роговицы; требовалось интенсивное лечение препаратами искусственной слезы. В качестве лечения были назначены частые инстилляции препарата, содержащего ГК с высокой молекулярной массой. Терапия привела к полному восстановлению роговицы в течении 2 недель. После этого частоту инстилляций начали постепенно сокращать. Минимальная комфортная частота инстилляций составила 5 раз в сутки. Данный клинический случай позволяет сделать вывод, что даже при полном отсутствии мигательного рефлекса у пациента, получающего терапию глазными каплями с ГК ультравысокой молекулярной массой, они могут сохранять эффективность на поверхности глаза в течение 5 часов.

Какими дополнительными свойствами обладает Окутиарз?

– ГК обеспечивает миграцию эпителиоцитов: как только одна клетка умирает, на ее месте появляется новая. В норме в межклеточном матриксе эпителия находится достаточное количество ГК с очень высокой молекулярной массой, которая обеспечивает достаточное увлажнение и эффективное обновление клеток. Однако при различных патологических состояниях, либо при естественном старении организма, этот баланс может нарушаться. Использование препаратов на основе ГК может восстанавливать нормальный процесс обновления клеток. На основании данного механизма ГК получила широкое применение в дерматологии. По-видимому, аналогичные эффекты ГК осуществляются и на поверхности роговицы, которая также состоит из эпителиальных клеток. ГК может быть регулятором обновления клеток роговицы и обладать противовоспалительным действием. Лабораторные исследования на модели культуры клеток эпителия роговицы человека показали, что растворы гиалуроновой кислоты могут существенно увеличить миграцию эпителиальных клеток. Увеличение миграции клеток может способствовать ускорению заживления поверхностных повреждений роговицы.

Из опубликованных литературных источников известно, что отличие по молекулярной массе гиалуроновой кислоты определяет ее иммуномодуляторные свойства. Механизм здесь следующий. ГК подвергается непрерывному метаболизму: ежедневно половина всей ГК внеклеточного матрикса эпителия разлагается (катаболизируется) и из образовавшихся материалов вновь формируется ГК.

ГК с большой молекулярной массой ГК (3-4 МДа) обладает противоангиогенными и иммуносупрессивными свойствами. И, напротив, ГК с низкой молекулярной массой характеризуется воспалительными, иммуностимулирующими и ангиогенными свойствами. При хроническом воспалении повышенная ферментативная активность, реактивные формы кислорода и радикалы реактивного азота вызывают уменьшение средней молекулярной массы ГК. Фрагменты ГК выступают также в роли медиаторов воспаления, привлекая клетки, ответственные за реакцию воспаления.

Нанесение на глазную поверхность глазных капель Окутиарз® с ГК с очень высокой молекулярной массой позволяет предупредить дальнейшее прогрессирование воспаления и поддержать восстановление физиологического гомеостаза даже при тяжелой степени сухости глаз.

В настоящее время проходит клиническое исследование, целью которого является изучение эффективности Окутиарз у пациентов с тяжелой формой ССГ по сравнению со стандартной терапией. Исследование будет завершено в этом году. Предварительные результаты показали, что в контрольной группе наблюдается улучшение показателей Индекса заболеваний поверхности глаза (OSDI) на 4 балла, тогда как показатели пациентов с тяжелым ССГ, получающих Окутиарз, улучшились на 15 баллов. Столь значительная разница между группами может свидетельствовать о том, что Окутиарз не только обеспечивает эффективную защиту и смачивание, а также оказывает непосредственное противовоспалительное действие при тяжелых формах ССГ.

Подготовил ***Игорь Кравченко***

*Ясное зрение для жизни

1. Бржеский В.В. Алгоритм выбора слезозаместительной терапии у пациентов в амбулаторной практике. Клиническая офтальмология, 2018, № 1.
2. Инструкция по использованию средства медицинского назначения Окутиарз®.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Офтагель®.
4. Инструкция по применению средства медицинского назначения Катионорм®.

Краткая инструкция по применению препарата Офтагель®. Категория отпуска: без рецепта. Рс. МЗ Украины № UA/6605/01/01 от 12.06.2017. Показания: симптоматическое лечение сухого кератоконъюнктивита и синдрома сухого глаза. Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Побочные реакции: сразу после закапывания может наблюдаться временная нечеткость зрения, незначительное жжение, кратковременное чувство покалывания или местное раздражение глаз. Были сообщения о боли в глазах, гиперемии, местных реакциях гиперчувствительности. Производитель: Сантен Ой/Santen Oy. Местонахождение производителя и его адрес ведения деятельности: Нииттихаанкату, 20, 33720 Тампере, Финляндия/Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland.

Этот материал не является рекламой лекарственного средства, содержит исключительно научную и медицинскую справочную информацию, предназначен для персонального использования и/или предоставлен по запросу. Перед назначением любого препарата, упомянутого в настоящем материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции изготовителя по применению препарата. SANTEN не рекомендует использовать продукты в целях, которые отличаются от описанных в инструкции по применению данной продукции. Настоящий материал предназначен только для медицинских специалистов и для распространения во время специализированных медицинских мероприятий. Изготовлен: август 2018. Годен до: август 2020.

Представительство «Сантен Ой» в Украине: 04050, Украина, г. Киев, ул. Пимоненко, 13, корпус 7В, оф. 15 www.santen.com

PP-DED-UA-0001