

Е. Ин. А. Кіч. Л. Джонс. Дослідно-навчальний центр (CORE), Школа оптометрії й офтальмології, Університет м. Ватерлоо, Канада

# Зміни осмолярності слюзи після використання зволожувальних очних крапель на основі гідроксипропілгуару

**Гіперосмолярність слізної плівки є «візитівкою» хвороби сухого ока (ХСО). Гіперосмолярність підвищує епітеліальний стрес рогівки й кон'юнктиви, що активує різноманітні запальні процеси, включно із сигнальними шляхами мітоген-активованих протеїнкіназ і ядерного фактора каппа В (NF-κB).**

Гіперосмолярне середовище спричиняє підвищену регуляцію людського лейкоцитарного антигена HLA-DR, експресію прозапальних цитокінів, хемокинів і матричних металопротеїназ, загибель епітеліальних клітин шляхом апоптозу, а також втрату кон'юнктивальних келихоподібних клітин із подальшою дезінтеграцією муцинів глікокаліксу [1]. Ці фактори дестабілізують слізну рідину й посилюють її випаровування, що (особливо в пацієнтів із дефіцитом водяного компонента слюзи) зумовлює подальші періоди гіперосмолярності доти, доки компенсаторні механізми не вичерпаються й осмолярність незворотно залишається в патологічному діапазоні [2]. Розірвати це хибне коло запального сухого ока дають змогу втручання, спрямовані на підвищення стабільності слізної плівки, зменшення запалення очної поверхні та подолання гіперосмолярності [3].

Основним методом ведення ХСО залишається використання зволожувальних очних крапель. Ці продукти розрізняються за своїм складом і можуть містити такі компоненти, як гідроксипропілметилцелюлоза, полівініловий спирт, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь (ПЕГ) і пропіленгліколь [4]. Окрім впливу на гіперосмолярність, важливою характеристикою ефективних зволожувальних крапель є здатність тривало утримуватися на очній поверхні.

Гідроксипропілгуар (ГП-гуар) – компонент зволожувальних крапель з унікальними властивостями; він діє як в'язкий гелеутворювач і отримується з природного гуару галактоманану – водорозчинного полісахариду, обробленого пропіленоксидом [5, 6]. У флаконі ГП-гуар разом із борною кислотою та сорбітолом утворює гелеподібну рідину з нещільними зв'язками, в якій сорбітол запобігає подальшій полімеризації [7]. Після інстиляції крапель розведення сорбітолу та рН слізної плівки дає борній кислоті змогу взаємодіяти з дивалентними іонами (кальцієм, цинком і магнієм), що підвищує полімеризацію ГП-гуару з формуванням на очній поверхні структурованої гелеподібної матриці, котра збільшує час утримання зволожувальних компонентів порівняно з іншими краплями [7-9]. Крім того, молекули ГП-гуару переважно зв'язуються зі зневодненими й uszkodженими гідрофобними регіонами рогівки, завдяки чому захисний шар обмежує подальше uszkodження й надає епітеліальним клітинам час на відновлення [5, 8]. Гелевий шар, утворений ГП-гуаром, діє як мукоімєтик – комплексне дефект муцину в слізній плівці, що також зменшує тертя між повітрям й очною поверхнею під час моргання [9].

Краплі з довшим часом утримання та тривалим зволоженням є високоєфективними в розірванні хибного кола при обох типах ХСО – зі зниженим продукуванням слізної рідини та підвищеним випаровуванням слюзи, котрі хоча й мають різні причини, але обидва зумовлені гіперосмолярністю [2]. Інстиляція зволожувальних крапель тимчасово зменшує осмолярність слюзи й концентрацію запальних медіаторів, забезпечує гладку рефрактивну поверхню, проте лише тривалі лубрикація й адгезія до глікокаліксу слюзи захищають очну поверхню від

подальшого uszkodження епітелію та покращують стабільність слізної плівки.

Метою цього дослідження було визначити осмолярність слюзи після використання зволожувальних очних крапель на основі ГП-гуару з активними інгредієнтами ПЕГ 400 і поліпропіленгліколом (Систейн® Ультра, «Алкон Лабораторі Інк.», США) 4 р/день протягом 3 тиж.

## Методи

Дослідження проводили відповідно до керівних принципів Належної клінічної практики та Гельсінської декларації. Усі процедури здійснювали відповідно до протоколу, схваленого Управлінням із питань етики досліджень Університету м. Ватерлоо. Перед залученням до випробування в усіх учасників отримали письмову інформовану згоду.

У проспективному відкритому дослідженні взяв участь 31 пацієнт з ознаками та симптомами ХСО. Критеріями включення були тяжкість симптомів ХСО  $\geq 20$  балів за опитувальником (OSDI; індекс захворювання очної поверхні) й середня осмолярність  $\geq 300$  мОсм/л щонайменше в одному оці, виміряна за допомогою осмометра TearLab™. Критерії виключення: будь-які ознаки інших захворювань очної поверхні; системна патологія чи використання системних або топічних препаратів, які можуть впливати на очну поверхню; поточне використання крапель Систейн® або Систейн® Ультра.

Пацієнтів забезпечили зволожувальними краплями на основі ГП-гуару (Систейн® Ультра, «Алкон Лабораторі Інк.», США) й надали інструкції закрупувати в кожне око по 1 краплі 4 р/день протягом 3 тиж.

На вихідному та контрольному (через 3 тиж) візитах оцінювали такі параметри (табл.):

- осмолярність слюзи за допомогою осмометра TearLab™. З метою контролю якості прилад калібрували щодня з використанням електронних тест-карток. Окрім того, для кожного нового набору карток пристрій перевіряли з використанням тестових розчинів із низькою та високою осмолярністю (відповідно до інструкції). При кожному вимірюванні осмолярності на пробозабірник установлювали нову тест-картку. Для отримання зразка слюзи пацієнта просили спрямувати погляд догори та вбік від дослідника. Дослідник обережно прикладав кінчик тест-картки на нижній слізозвий мєніск у напрямі зовнішнього каналу ока пацієнта, намагаючись уникнути рефлекторної слізотечі. Під дією капілярного тиску в тест-картку відбирали 50 нл слізної рідини; успішній відбір зразка контролювався звуковим сигналом;

- час неінвазивного розриву слізної плівки (non-invasive tear break-up time, NITBUT) визначали за допомогою освітлених кілець Пласідо, проєктованих на слізну плівку, з використанням топографа Eye Map («Алкон Лабораторі Інк.», США). Для кожного вимірювання пацієнта інструктували дивитися прямо в пристрій, коли візерунок із концентричних кілець проєктувався на слізну плівку. Пацієнта просили моргнути тричі, потім – тримати очі відкритими, доки не скаже дослідник (тобто до моменту визначення першого розриву слізної плівки) чи доки пацієнт не відчуже, що більше не може тримати очі відкритими. Для вимірювання часу від останнього моргання до першої деформації візерунка з кілець використовували секундомір. Для кожного ока розраховували середній показник із трьох вимірювань на кожному візиті;

- гіперемію кон'юнктиви оцінювали за допомогою біомікроскопії зі щільною лампою шляхом вивчення кожного квадранта кон'юнктиви з дифузним білим освітленням. Для оцінки почервоніння застосовували 4-бальну шкалу Алсон, де 0 – білий колір кон'юнктиви, 3 – виражена дилатація судин;

- фарбування рогівки й кон'юнктиви оцінювали через 1 хв після інстиляції флуоресцеїну натрію в нижнє склепіння кон'юнктивального мішка. Фарбування спостерігали з використанням біомікроскопії зі щільною лампою в кобальтовому синьому освітленні з фільтром Wratten 12. Для оцінки фарбування застосовували 4-бальну шкалу Алсон, де 0 – немає фарбування, 3 – великі та зливі зафарбовані ділянки.

На контрольному візиті спочатку повторно оцінювали тяжкість симптомів ХСО за OSDI й осмолярність слюзи. Згодом (із метою визначення тривалості ефекту крапель на основі ГП-гуару) здійснювали інстиляцію по 1 краплі в кожне око; через 15 хв вимірювали осмолярність слюзи. Затримку в 15 хв обрали для мінімізації ймовірності визначення осмолярності самих інстильованих крапель: за цей час будь-який надлишок крапель усувається з очної поверхні шляхом нормального слізозвідтоку, при цьому можливе розведення чи зниження осмолярності ще можна виміряти.

Після другого визначення осмолярності оцінювали інші параметри очної поверхні. Гірше око (ГО) визначали як око з найвищою осмолярністю слюзи, краще око (КО) – як око з найнижчою осмолярністю, виміряною до початку лікування.

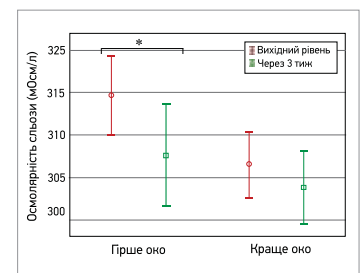
## Результати

До випробування залучили 31 учасника; завершили дослідження 28 пацієнтів (5 чоловіків, 23 жінки; середній вік – 54 роки,

діапазон – від 25 до 83 років); 3 пацієнтів виключили через недотримання процедур дослідження чи наявну на контрольному обстеженні.

## Осмолярність слюзи

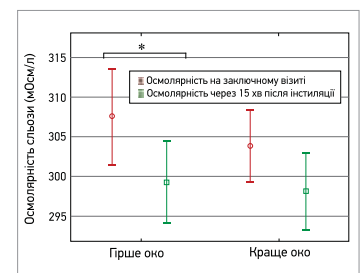
На початку середня осмолярність слюзи в ГО становила  $314,63 \pm 11,0$  мОсм/л. Після 3 тиж використання крапель цей показник зменшився до  $307,7 \pm 15,7$  мОсм/л ( $p < 0,05$ ; рис. 1). У КО середня осмолярність до та після 3 тиж лікування становила  $306,6 \pm 10,1$  та  $303,9 \pm 11,3$  мОсм/л відповідно ( $p = 0,228$ ).



**Рис. 1. Осмолярність слюзи, виміряна за допомогою осмометра TearLab™, у ГО та КО до та після 3 тиж використання крапель (зображені середні та 95% ДІ)**

Примітка: статистично значуще зниження осмолярності слюзи в ГО після 3 тиж використання крапель (\* $p < 0,05$ ).

На заключному візиті було встановлено статистично значуще зниження осмолярності через 15 хв після інстиляції зволожувальних крапель у ГО з  $307,7 \pm 15,7$  до  $299,3 \pm 13,4$  мОсм/л ( $p < 0,05$ ); зниження в КО з  $303,9 \pm 11,3$  до  $298,2 \pm 12,9$  мОсм/л наблизилося до статистичної значущості ( $p = 0,09$ ; рис. 2).



**Рис. 2. Осмолярність слюзи, виміряна за допомогою осмометра TearLab™, у ГО та КО до та через 15 хв після інстиляції крапель на основі ГП-гуару (дослідження на кінцевому візиті; зображені середні та 95% ДІ)**

Примітка: статистично значуще зниження осмолярності слюзи в ГО через 15 хв після інстиляції крапель (\* $p < 0,05$ ).

## Симптоми

До початку лікування середня оцінка OSDI становила  $44,9 \pm 15,2$  бала. Після 3 тиж використання крапель вона значно покращилася до  $28,3 \pm 17,0$  бала ( $p < 0,01$ ).

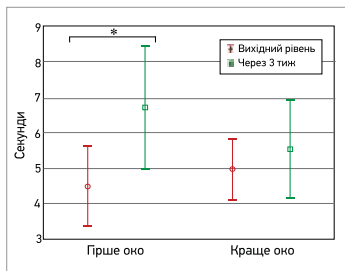
## Клінічні ознаки

Гострота зору, виміряна за допомогою високо- та низькоконтрастних таблиць, не відрізнялася між візитами ( $p > 0,05$ ).

Середній показник NITBUT на початку становив  $4,5 \pm 2,9$  та  $5,0 \pm 2,3$  с (ГО та КО відповідно); після 3 тиж лікування він покращився до  $6,7 \pm 4,6$  та  $5,6 \pm 3,6$  відповідно (ГО  $p < 0,05$ ; КО  $p = 0,46$ ; рис. 3).

**Таблиця. Параметри очної поверхні**

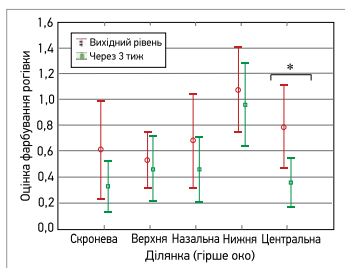
Параметр	Інструмент / шкала оцінки
Осмолярність слюзи	Осмометр TearLab™
Гіперемія кон'юнктиви	Кільця Пласідо
Фарбування рогівки	Рейтингова шкала Алсон: від 0 (фарбування відсутнє) до 3 (великі та зливі зафарбовані ділянки)
Фарбування кон'юнктиви	Рейтингова шкала Алсон: від 0 (фарбування відсутнє) до 3 (великі та зливі зафарбовані ділянки)



**Рис. 3. Час розриву слізної плівки до та після 3 тиж використання крапель (зображені середні та 95% ДІ)**

Примітка: статистично значуще покращення стабільності в ГО після 3 тиж використання крапель (\* $p < 0,05$ ).

Покращення фарбування рогівки на кінцевому візиті спостерігалося в усіх квадрантах обох очей. Утім, покращення досягло статистичної значущості лише в центральних ділянках обох очей ( $p < 0,00001$ ; рис. 4).



**Рис. 4. Фарбування рогівки до та після 3 тиж використання крапель (ГО; зображені середні та 95% ДІ)**

Примітка: статистично значуще покращення фарбування рогівки після 3 тиж використання крапель у центральній ділянці ГО (\* $p < 0,01$ ).

Також відзначили зменшення фарбування й гіперемії кон'юнктиви обох очей, але ці зміни були статистично не значущими ( $p > 0,05$ ).

### Обговорення

Зволожувальні очні краплі залишаються головною терапевтичною опцією для осіб із ХСО. Проведене дослідження продемонструвало, що в пацієнтів із ХСО (визначеною за гіперосмолярністю слюзи), котрі дотримувалися фіксованого режиму використання очних крапель на основі ГП-гуару, після 3 тиж лікування спостерігалися зниження осмолярності слюзи, значне покращення симптомів, стабільності слізної плівки та фарбування рогівки.

За своєю природою вплив гіперосмолярності слюзи є багатфакторним і циклічним. Гіперосмолярність спричиняє цикл запалення, ушкодження очної поверхні та дискомфорт, які часто супроводжують ХСО [2, 10]. Розрив цього циклу шляхом збільшення водної фази слізної плівки, що досягається за допомогою інстиляції зволожувальних крапель, тимчасово знижує гіперосмолярність [11-13]. Гіпотонічні краплі здатні знижувати осмолярність слюзи лише на 1-2 хв, натомість у цьому дослідженні після інстиляції крапель на основі ГП-гуару зниження осмолярності зберігалося щонайменше протягом 15 хв. Наскільки відомо авторам, це єдине дослідження, в якому досягнуто таке тривале зниження осмолярності після інстиляції крапель.

Зниження осмолярності слюзи після 3 тиж використання крапель було найбільшим у ГО (тобто в оці з найвищою осмолярністю до лікування). У ГО також більше покращувалися такі параметри, як NITBUT і центральне фарбування рогівки. У КО теж відзначили зниження осмолярності й покращення NITBUT, але ці зміни були менш вираженими та не досягли статистичної значущості. Зниження осмолярності та підвищення стабільності слізної плівки після 3 тиж лікування є важливим результатом з огляду на циклічне ушкодження, що може зумовлювати гіперосмолярність. Покращення цих обох параметрів захищає епітеліальні клітини рогівки від ушкодження, про що свідчить зменшення

рівнів фарбування в усіх квадрантах рогівки на кінцевому візиті. Хоча в цьому дослідженні зменшення фарбування кон'юнктиви після використання крапель на основі ГП-гуару було достовірним, у попередній роботі встановлено статистично значуще зменшення цього показника порівняно з контролем [5].

Краплі на основі ГП-гуару, використані в цьому дослідженні (Систейн® Ультра), містять два гідрогель-полімерні зволожувальні компоненти (0,4% ПЕГ 400 та 0,3% пропіленгліколь). Після інстиляції ГП-гуар полімеризується з формуванням на очній поверхні структурованої гелеподібної матриці, котра довше утримує зволожувальні компоненти [7, 8]; цей захисний шар переважно зв'язується зі зневодненими й ушкодженими ділянками рогівки [5] та діє як кокоміметик, зменшуючи тертя між повікою й очною поверхнею під час моргання [9].

Гідрофільні муцини (слиз) у складі слізної плівки відповідають за її стабільність завдяки зменшенню поверхневого натягу, що дає слізній плівці змогу легко розподілитися очною поверхнею. Гіперосмолярність слюзи зумовлює втрату келихоподібних клітин –

визначної патогенетичної ланки ХСО, як продукцію гелеподібних муцинів [3, 10]. Мооп і співавт. установили, що штучні слюзи на основі ГП-гуару значно збільшують товщину слизового шару слізної плівки протягом 30 хв після інстиляції порівняно з контролем [14]. Використання крапель на основі ГП-гуару покращує адгезивність і подовжує утримання препарату штучної слюзи, підвищує стабільність і зменшує випаровування слізної плівки, знижує осмолярність слюзи й висушування рогівки, покращує симптоми, надаючи довготривалі переваги для пацієнтів із ХСО.

У проведеному дослідженні пацієнтів інструментально робили інстиляції крапель на основі ГП-гуару 4 р/день протягом 3 тиж. Наразі доведено, що хронічна експозиція консервантів, як-от бензалконію хлорид (БАХ), у пацієнтів із ХСО спричиняє токсичність і патологічні зміни очної поверхні [15-17]. Переконливі докази свідчать, що пацієнтам із тяжкою ХСО, котрі потребують частих інстиляцій зволожувальних крапель, слід уникати використання очних лубрикантів із БАХ. Сучасна консервувальна система з полікватернієм-1 (Poliquad® / Поліквад®, «Алкон Лабораторіс Інк.», США),

що входить до складу крапель на основі ГП-гуару, використаних у випробуванні, переноситься краще та є м'якшою для очної поверхні, ніж БАХ [18].

**Отже, результати дослідження свідчать про значне зниження осмолярності слюзи після інстиляції крапель на основі ГП-гуару (Систейн® Ультра, «Алкон Лабораторіс Інк.», США) 4 р/день протягом 3 тиж. Ця схема лікування також ефективно зменшувала симптоми ХСО та покращувала параметри очної поверхні, як-от стабільність слізної плівки й фарбування рогівки. Значне зниження осмолярності слюзи після інстиляції крапель на основі ГП-гуару зберігається щонайменше 15 хв – значно довше порівняно з іншими препаратами штучної слюзи.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Ng A., Keech A., Jones L. Tear osmolarity changes after use of hydroxypropyl-guar-based lubricating eye drops. Clin. Ophthalmol. 2018; 12: 695-700.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**

**ВАШІ ОЧІ ПРАЦЮЮТЬ ДЛЯ ВАС**

Потурбуйтеся про них та дозвольте собі полегшення відчуття печіння та подразнення, викликаних сухістю ока разом із засобом для зволоження очей **СИСТЕЙН® Ультра**.

**ПОЛЕГШЕННЯ ВІДЧУТТЯ ПЕЧІННЯ ТА ПОДРАЗНЕННЯ, ВИКЛИКАНИХ СУХІСТЮ ОКА**

Реклама медичного виробу. Перед використанням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інформацією щодо застосування. У разі виникнення будь-яких небажаних явищ при застосуванні продуктів компанії Алкон просимо повідомити про це за електронною адресою: QA.Complaints@alcon.com. Сертифікат відповідності: UA.TR.101-15-2015.

UA-SYU-2000001

**Alcon**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я