

Е. Йо, С. Сільверстейн, США; М. Гійон, Велика Британія; М.-М. Шульце, Канада; Д. Галаррета, Іспанія; С. Сриниванас, В. Манодж, США

Ефективність і безпека зволожувальних очних крапель на основі фосфоліпідної наноемульсії (Systane™ Complete) у веденні різних типів хвороби сухого ока: багаточентрове дослідження IV фази

Хвороба сухого ока (ХСО) – багаточентрове захворювання очної поверхні, яке характеризується втратою гомеостазу слізної плівки, супроводжується дискомфортом в очах і порушенням зору, що негативно впливає на якість життя. ХСО є провідною причиною звернення пацієнтів до офтальмологів і становить значну економічну проблему.

Основа стартової терапії ХСО – препарати штучних сліз (або очні лубриканти), які замінюють та/або доповнюють дефіцитну природну слізну плівку. Більшість наявних на ринку штучних сліз коригують або ХСО, зумовлену недостатньою продукцією водного компонента слізної плівки (aqueous deficient dry eye, ADDE), або ХСО, зумовлену недостатньою продукцією слюзи чи її підвищенням випаровуванням (evaporative dry eye, EDE).

За неможливості виконати обстеження очей із використанням низки відповідних тестів вибір оптимального препарату штучних сліз може бути непростим завданням. Окрім того, 30-70% пацієнтів із ХСО можуть одночасно мати симптоми ADDE й EDE (ХСО змішаного типу); такі хворі для максимального полегшення потребують лікування обох типів захворювання. Отже, існує потреба в препаратах штучних сліз, які можна було би використовувати при всіх типах ХСО. Проте важливими недоліками більшості очних лубрикантів є малий час утримання активних речовин і помутніння зору після інстиляції. Крім того, в пацієнтів з EDE та ХСО змішаного типу існує незадоволена потреба в препаратах штучних сліз на основі ліпідів, здатних оптимально кривати очну поверхню.

Зволожувальні очні краплі Systane™ Complete («Алкон Лабораторі, Інк.», США) – інноваційна наноемульсія пропіленгліколю-гідроксипропілгуару (PG-HPG), створена для одночасного відновлення ліпідного та водного шарів слізної плівки. Пропіленгліколю у складі PG-HPG є активним зволожувальним агентом, фосфоліпідні наночастинки збільшують зону вкриття ліпідами та роблять емульсію прозорішою, а підвищений уміст гідроксипропілгуару подовжує утримання зволожувального агента на очній поверхні. У доклінічному дослідженні наноемульсія PG-HPG забезпечувала ефективне та тривале зволоження, захист, покращення бар'єрної функції клітин і змачування роговкового епітелію, що є необхідним для ведення всіх типів ХСО.

Метою цього дослідження було оцінити клінічну ефективність і безпеку PG-HPG у дорослих пацієнтів із різними типами ХСО.

Матеріали та методи

До 28-денного відкритого одногрупового інтервенційного дослідження IV фази (ідентифікатор clinicaltrials.gov NCT03492541) залучили пацієнтів з усіма типами ХСО (ADDE, EDE, змішаний тип). Набір учасників здійснювали протягом липня 2018 – травня 2019 р. у 6 клінічних центрах Північної Америки та Європи. Дослідження складалося з 2 фаз: скринінгової (дні від -7 до 0),

в якій визначили відповідність пацієнтів критеріям включення, та лікувальної (дні від 1 до 28). Пацієнти отримали першу дозу PG-HPG у день 1 і надали самостійно застосовували препарат 2 р/день протягом 28 днів із запланованими візитами на 14-й і 28-й день; за наявності симптомів ХСО хворим дозволялося застосовувати додаткові дози PG-HPG (за потреби).

Критерії включення: вік ≥ 18 років, показник TF BUT (tear film break-up time, час розриву слізної плівки) ≤ 5 с (щонайменше в одному оці) та корегована гострота зору $\geq 0,6$ обох очей. Окрім того, пацієнти мали відповідати щонайменше 1 із 3 таких критеріїв хоча б в одному оці (за цими критеріями пацієнтів розподіляли на підгрупи):

- оцінка проби Ширмера 1 без анестезії ≤ 9 мм за тривалості проби 5 хв (підгрупа ADDE);
- дисфункція мейбомієвих залоз – оцінка MQS ≥ 1 (за шкалою від 0 до 3) або MES > 1 (за шкалою від 0 до 3) (підгрупа EDE);
- наявність критеріїв (а) та (б) (підгрупа ХСО змішаного типу).

Пацієнти мали припинити застосування будь-яких інших препаратів штучних сліз протягом усього періоду дослідження.

Критерії виключення: підвищена чутливість до досліджуваного препарату чи його складників в анамнезі; застосування будь-яких місцевих офтальмологічних препаратів із консервантом бензалконієм хлоридом або іншими продуктами, токсичними для ліпідного шару слізної плівки; гігієнічна терапія повік; встановлення вкладаща в слізну точку за 1 міс до скринінгового візиту; користування контактними лінзами за 1 тиждень до скринінгового візиту; початок застосування будь-яких місцевих офтальмологічних препаратів (окрім штучних сліз / гелів / лубрикантів) ≤ 2 тиж до скринінгового візиту.

Головна мета дослідження – оцінити підвищення стабільності слізної плівки після лікування PG-HPG, ґрунтуючись на зміні TF BUT на 14-й день порівняно з вихідним показником (первинна кінцева точка). Крім того, оцінювали підвищення стабільності слізної плівки на 28-й день, зменшення дискомфорту в очах (за візуальною аналоговою шкалою, ВАШ) на 14-й день і покращення оцінки забарвлення рогівки після лікування на 28-й день лікування PG-HPG порівняно з початковими показниками (вторинні кінцеві точки).

Аналіз первинних і вторинних кінцевих точок проводили для всіх пацієнтів та окремо в підгрупах залежно від типу ХСО (ADDE, EDE, ХСО змішаного типу).

Протягом усього дослідження збирали дані щодо небажаних подій (НП).

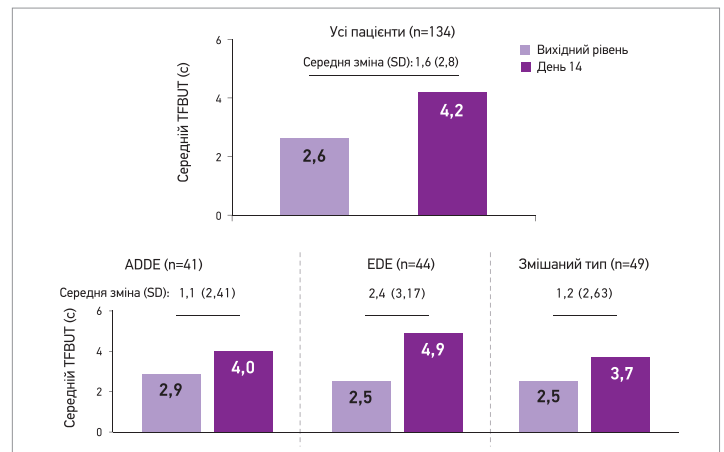


Рис. 1. Зміна часу розриву слізної плівки на 14-й день застосування Systane™ Complete у загальній когорті та залежно від підтипу ХСО

Примітки: ADDE – ХСО, зумовлена недостатньою продукцією водного компонента слізної плівки; EDE – ХСО, зумовлена недостатньою продукцією слюзи або її підвищенням випаровуванням; TF BUT – швидкість розриву слізної плівки; SD – стандартне відхилення.

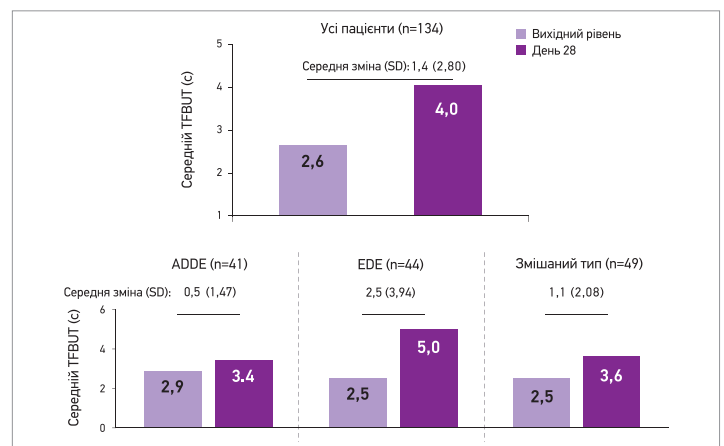


Рис. 2. Зміна часу розриву слізної плівки на 28-й день застосування Systane™ Complete у загальній когорті та залежно від підтипу ХСО

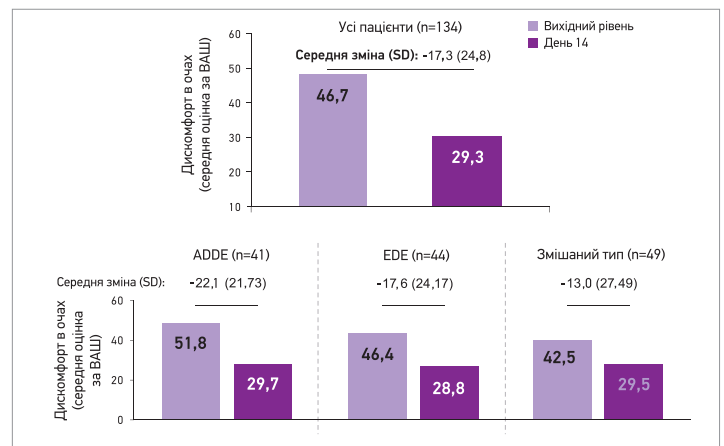


Рис. 3. Зміна оцінки дискомфорту в очах на 14-й день застосування Systane™ Complete у загальній когорті та залежно від підтипу ХСО

Примітка: ВАШ – візуально-аналогова шкала.

Результати

Загалом на можливість узяти участь у дослідженні обстежили 183 пацієнтів, з яких 134 (73,2%) отримали лікування, а 130 (97%) завершили дослідження. Причиничасного виходу з дослідження були НП (2 пацієнти, 1,5%), відмова від участі (1; 0,7%) та інше (1; 0,75%; цьому пацієнту виконали планове втручання на серці; він не мав змоги відвідувати клінічний центр дослідження).

Середній вік учасників – 56,6 року, жінки становили 75,4%. Кількість пацієнтів із кожним типом XCO (ADDE, EDE, змішаним) була схожою.

У загальній когорті пацієнтів середній TFBUT збільшився з початкових 2,6 до 4,2 с на 14-й день (+1,6 с). Результати були подібними в усіх підгрупах XCO (рис. 1).

Збільшення TFBUT, досягнуте на 14-й день, зберігалося до 28-го дня лікування (рис. 2). У загальній когорті середній TFBUT на 28-й день становив 4,0 (+1,4 с порівняно з вихідним показником), при цьому найбільшу зміну TFBUT спостерігали в підгрупі EDE (+2,5 с).

Дискомфорт в очах на 14-й день лікування значно зменшився як у загальній когорті пацієнтів, так і в окремих підгрупах (рис. 3). Так само відзначили значне покращення оцінки забарвлення роگیвки на 28-й день.

Загалом було зафіксовано 19 НП у 9 (6,7%) пацієнтів. Очні НП спостерігали в 6 (4,5%) учасників. В 1 випадку відзначили затуманення зір; ця НП була легкою, минулою й не пов'язаною з досліджуванним препаратом. Інші НП зареєстрували у 8 (6%) пацієнтів: головний біль у 3 (2,2%), назофарингіт у 2 (1,5%) та по 1 випадку грипоподібних симптомів, артрити й м'язово-скелетного болю в грудях (0,7% кожний). 2 пацієнти припинили лікування через очні НП (свербіж в очах і вірусний кон'юнктивіт; по 0,7%). Жодної тяжкої НП протягом дослідження не зареєстровано.

Обговорення

Результати цього клінічного дослідження продемонстрували, що лікування зволожувальними очними краплями на основі наноемульсії PG-HPG (Systane™ Complete) покращує стабільність слізної плівки в пацієнтів із XCO; отже, випробування досягло своєї головної мети. Це покращення зберігалося протягом усього періоду дослідження (28 днів). Лікування PG-HPG також значно зменшувало ознаки та симптоми XCO й добре переносилося.

Зволожувальні краплі на основі наноемульсії PG-HPG – перший продукт родини Systane™, який поєднує переваги гідроксипропілгуару (HPG) і технологію наночастинок (зменшений розмір ліпідних крапель – <100 нм), завдяки чому одночасно відновлює водний і ліпідний компоненти слізної плівки та потенційно є ефективним при всіх типах XCO. Після застосування наноемульсії PG-HPG гідроксипропілгуар і борат формують матрицю, яка діє як захисний бар'єр на епітелії очної поверхні. Цей бар'єр покращує утримання зволожувального агента (пропіленгіколю, PG) на водно-муциновому шарі та підвищує вміст вологи в дефіцитній щодо водного компонента слізної плівки, а також діє як депо для повільного вивільнення ліпідів у слізну плівку й усунення будь-яких проявів ліпідної недостатності. Аніонні фосфоліпіди в складі PG-HPG підтримують структуру полярного ліпідного шару та стабільність слізної плівки, покращуючи взаємодію між зовнішніми неполярними ліпідами й водною фазою. Отже, наноемульсія PG-HPG відновлює структуру всієї слізної плівки, що дозволяє попереджувати загострення XCO та підтримувати здоров'я очної поверхні.

Переваги технології HPG у покращенні відновлення слізної плівки добре задокументовані. Систейн® Баланс («Алкон Лабораторі,

Інк.» США) – краплі на основі HPG і мікроемульсії олій, які оптимізують ліпідний шар дефіцитної щодо ліпідів слізної плівки. Зволожувальні краплі Systane™ і Систейн® Ультра («Алкон Лабораторі, Інк.» США), в яких також використовується технологія HPG, забезпечують стійке полегшення симптомів XCO та довготривалий комфорт для очей.

PG-HPG (Systane™ Complete) містить той самий зволожувальний агент, що і Систейн® Баланс (PG), але має підвищену концентрацію HPG; це дозволяє формувати щільніші зв'язки з боратом. PG-HPG також відрізняє унікальний процес виробництва: зменшення ліпідних крапель до нанорозмірів оптимізує вкриття очної поверхні та робить емульсію прозорошою порівняно з іншими зволожувальними краплями, що зменшує затуманення зору після інстиляції.

При XCO порушується стабільність слізної плівки, яка є необхідною для гомеостазу й нормального функціонування очної поверхні. Визначення TFBUT (інтервалу часу між повним морганням і появою першого розриву слізної плівки) є прямим тестом на стабільність слізної плівки та цінним діагностичним інструментом за XCO. В обговорюваному дослідженні лікування наноемульсією PG-HPG забезпечило збільшення TFBUT на 1,6 с (61%) – до 4,2 пробі вихідних 2,6 с. Раніше було встановлено, що зменшення TFBUT на 1 с може створювати виражений дискомфорт в очах у пацієнтів із XCO. Отже, з огляду на низьке вихідне значення збільшення TFBUT (>1 с), досягнуте вже за нетривалого використання PG-HPG, є клінічно значимим для пацієнтів із XCO.

Варіабельність у зміні TFBUT може бути пов'язана з низкою факторів (залишковим об'ємом слюзи, умовами навколишнього середовища тощо), які впливають на результати вимірювання цього показника. У попередніх дослідженнях було встановлено, що HPG у складі крапель Systane™ завдяки взаємодії з бівалентними іонами та муцином природної слізної плівки формує гелеву матрицю, яка підвищує стабільність слізної плівки. Результати проведеного дослідження демонструють здатність PG-HPG підтримувати стабільність слізної плівки в пацієнтів із XCO, що узгоджується з попередніми дослідженнями з використанням крапель Systane™ і Систейн® Баланс за XCO різних типів.

Після інстиляції PG-HPG значно полегшувалися симптоми XCO – на 14-й день зменшився оцінений за ВАШ дисккомфорт в очах, на 28-й день спостерігали зменшення забарвлення роگیвки в пробі з NaH порівняно з вихідними показниками. Покращення симптомів XCO може завдячувати підвищенню стабільності слізної плівки та корисному ефекту HPG – тривалішому втриманню зволожувального агента, що зменшує тертя між повікою й поверхнею ока. Ліпідні наночастинок в складі препарату покращують вкриття очної поверхні й у такий спосіб зменшують дисккомфорт в очах за XCO. Загалом ці результати свідчать, що наноемульсія PG-HPG забезпечує ефективне полегшення симптомів у пацієнтів із XCO, і добре узгоджується зі спостереженнями в дослідженнях інших продуктів родини зволожувальних очних крапель Systane™.

Результати, отримані в підгрупах пацієнтів із різними типами XCO, були збіговими з такими в загальній когорті хворих. Єдиним винятком була зміна TFBUT на 28-й день у групі з ADDE, яка була менш вираженою. Найбільше показник TFBUT покращився в групі EDE, ймовірно, через те, що PG-HPG (Systane™ Complete) створено за технологією, схожою на таку Систейн® Баланс (зволожувальних очних крапель із відомою ефективністю в пацієнтів з EDE). У попередніх дослідженнях було встановлено, що аніонні фосфоліпіди можуть бути стабільним «містком» між неполярними ліпідами на поверхні слізної плівки та водним шаром, а полярні ліпіди

можуть збільшувати товщину ліпідного шару. Зменшений розмір ліпідних частинок наноемульсії покращує постачання ліпідів на очну поверхню, що допомагає оптимізувати швидкість випаровування слізної плівки.

Обрання оптимального очного лубриканта залежить від причини (типу) XCO (ADDE, EDE або змішаний тип) і є критично важливим у веденні цього захворювання. Пацієнти з EDE потребують призначення зволожувальних засобів, які зменшують швидкість випаровування сліз. Окрім впливу на першопринципу сухого ока, для пацієнтів із дисфункцією мейбомієвих залоз важливим є відновлення ліпідного шару слізної плівки. Лікування наноемульсією PG-HPG відновлює ліпідний шар і підвищує стабільність слізної плівки, що зменшує швидкість випаровування сліз у пацієнтів з EDE.

Пацієнти з ADDE мають недостатній об'єм сліз і потребують лікування, яке достатньо гідратує очну поверхню. Зволожувальний агент і технологія HPG наноемульсії PG-HPG зменшують дисккомфорт в очах у таких пацієнтів.

Якщо терапія спрямована лише на одну із двох цих дуже широких категорій XCO (ADDE чи EDE), пацієнти можуть продовжувати страждати від симптомів і залишатися незадоволеними призначеним лікуванням. Зволожувальні очні краплі на основі наноемульсії PG-HPG можна розглядати як технологію повної заміни сліз за всіх типів XCO.

Пацієнти добре переносили лікування наноемульсією PG-HPG. Частка хворих із затуманенням зору після інстиляції крапель була низькою порівняно з іншими краплями Систейн™. Очні краплі з HPG зазвичай спричиняють мінусе затуманення зору, але в цьому дослідженні така НП була розділена як не пов'язана з лікуванням. Це пояснюється дуже малими розмірами

ліпідних частинок в емульсії PG-HPG, що робить її прозорошою. Як і при застосуванні інших крапель родини Systane™, не було зареєстровано жодної тяжкої НП.

Сильними сторонами проведеного дослідження є збір даних у 6 клінічних центрах різних країн. Умовним недоліком можна вважати інвазивність вимірювання TFBUT. Окрім того, у дослідженні була лише одна група, проте з огляду на унікальність поєднання PG-HPG і нанотехнології в Systane™ Complete порівняння з іншими схожими продуктами було недоцільним. Раніше ефективність PG-HPG вивчалася в доклінічному дослідженні з людськими епітеліальними клітинами роگیки; було продемонстровано значно кращі (в 32-40 разів) зволоження, змащувальні властивості та час розриву полімерної плівки (для всіх показників $p < 0,05$) порівняно з контролем (наноемульсія без HPG). Утім, включення групи інших зволожувальних крапель або плацебо може бути доцільним у майбутніх дослідженнях.

Висновки

Результати проведеного дослідження продемонстрували, що зволожувальні очні краплі на основі наноемульсії PG-HPG (Systane™ Complete) підвищують стабільність слізної плівки, зменшують симптоми й ознаки XCO, а також добре переносяться в пацієнтів із XCO незалежно від типу захворювання.


Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Yeu E., Silverstein S., Guillon M. et al. Efficacy and Safety of Phospholipid Nanoemulsion-Based Ocular Lubricant for the Management of Various Subtypes of Dry Eye Disease: A Phase IV, Multicenter Trial. Clin. Ophthalmol. 2020; 14: 2561-2570.


Переклад з англ. Олексій Терещенко





Systane™ COMPLETE
Засіб для зволоження очей


Допомагає відновити усі шари слізної плівки¹



8 годин комфорту

Засіб для зволоження очей Systane™ Complete: Клінічно доведене полегшення симптомів сухості очей протягом **8 годин після застосування¹**

- ◆ Полегшує симптоми сухості очей при будь-якому типі захворювання сухого ока²
- ◆ Значне полегшення симптомів сухості очей протягом 8 годин після застосування (70% пацієнтів підтвердили це дію)
- ◆ Знижує підвищену чутливість очей, пов'язану із сухістю протягом 8 годин після застосування³ (80% пацієнтів підтвердили це дію)



Примітка: 1. Systane Complete, Joseph T. Fisher, Elizabeth The. Visualisation Means Improvement in Symptom Relief Following a Single Dose of Phospholipid Nanoemulsion-Based Ocular Lubricant Eye Drops in Dry Eye Patients. ASCRS Virtual Meeting, May 16-19, 2020. Інформація для відвідувачів: Ця інформація не є метою лікування. Лікування має проводити фахівець у сфері охорони здоров'я в рамках спеціалізованої допомоги, керування та контролю на медичну техніку. Подорожуйте до інформаційного ресурсу Alcon, який надає доступ до найновішої наукової літератури. Збереження. Сторінка відповідності. US FDA 142025-2020-005. У випадку використання будь-якої інформації, яка не була застосована, Alcon не може нести відповідальності за використання. Alcon Pharmaceuticals Ltd. © 2020 Alcon. Alcon Pharmaceuticals Ltd. 142025-2020-005