

Хвороба сухого ока: інновації в діагностиці та лікуванні

За матеріалами з'їзду Європейського товариства офтальмології, 13-16 червня,
м. Ніцца, Франція

Черговий з'їзд Європейського товариства офтальмології став резонансною подією в професійному житті профільних фахівців. Окремі секції заходу були присвячені хворобі сухого ока (ХСО), глаукомі, застосуванню інтраокулярних лінз, міопії, проблемам нейроофтальмології тощо. Сесії конференції, що стосувалися питань ХСО та хвороб поверхні ока, відвідала велика кількість учасників. Це підкреслює, що наукова та клінічна зацікавленість зазначеною галуззю офтальмології зростає.

Доповідачі приділили значну увагу впливу ХСО на якість життя пацієнтів, акцентували на ролі запалення ока в патогенезі ХСО та детально зупинилися на застосуванні топічного циклоспоринолу А (Ікервис, фармацевтична компанія Santen), який нині рекомендується як ключовий елемент протидії запаленню при ХСО. Поряд із цим розглядалися інші топічні засоби для лікування зазначеного патологічного стану; пристрої, здатні покращити функціонування мейбомієвих залоз (МЗ); велику увагу було приділено ролі інфікування кліщем роду *Demodex* у формуванні ХСО та способам його усунення.

У доповіді **Jennifer Hind (Велика Британія)** було представлено результати застосування топічного циклоспоринолу А 0,1% (Ікервис, фармацевтична компанія Santen) при ХСО протягом 12 міс у реальній клінічній практиці. Загалом топічний циклоспорин А ліцензований для лікування тяжкого кератиту в разі ХСО. Більшість ключових досліджень, присвячених цьому препарату, повідомляють дані щодо використання циклоспоринолу в період до 12 міс, тому метою дослідження стало вивчення ефективності топічного циклоспоринолу А 0,1% при тривалому використанні.

У Шотландії Ікервис було схвалено для клінічного застосування у 2015 р. Доповідач ретроспективно проаналізувала випадки тривалої терапії Ікервисом із жовтня 2015 р. до травня 2018 р. з метою визначення типових схем одночасного призначення топічних медикаментів і сумарної кількості лікувальних крапель на день у пацієнтів, які протягом тривалого часу підлягали лікуванню циклоспорином А. У дослідження було включено 23 пацієнти (15 жінок, 8 чоловіків), 18 (78,3%) з яких на момент початку спостереження користувалися топічними кортикостероїдами. Було встановлено, що призначення циклоспоринолу А дозволило зменшити використання останніх.

Медіана тривалості лікування становила 21 міс (від 13 до 34 міс). На момент включення в дослідження кожен учасник у середньому застосовував 3 різні топічні засоби, середня кількість крапель на день дорівнювала 11. Усі пацієнти користувалися топічними зволожувальними краплями 4 р/день. Через 1 рік застосування циклоспоринолу А (препарату Ікервис) середня щоденна кількість крапель зменшилася до 7, хоча число препаратів залишилося на попередньому рівні. Через 2 роки щоденна кількість крапель у користувачів Ікервису продовжувала зменшуватися. Так, 9 (39%)

із 23 осіб зменшили кількість застосовуваних крапель на 58% (з 12 до 5 крапель на день). Упродовж першого року лікування Ікервисом так званої рятівної терапії кортикостероїдами потребували 10 пацієнтів, довготривалої стероїдної терапії – 7 із них. У міру зростання тривалості лікування циклоспорином рятівна терапія була потрібна в меншій кількості випадків: через 2 роки курсу кортикостероїдів потребували лише 3 пацієнти, довготривалої терапії цими засобами – 6 осіб. На момент останнього спостереження (грудень 2018 р.) терапію Ікервисом продовжували 91% (21/23) пацієнтів. Один хворий припинив лікування через 13 міс у зв'язку з клінічним покращенням, ще один – через 22 міс унаслідок незадовільної переносимості препарату.

Підсумовуючи дані спостереження, J. Hind зробила висновок, що топічний циклоспорин А 0,1% (Ікервис) добре переносився пацієнтами з ХСО. У цій серії реальних клінічних випадків пацієнти користувалися Ікервисом понад 1 рік поспіль, що дозволило більшості з них зменшити або повністю припинити терапію топічними кортикостероїдами, а також зменшити загальну кількість крапель офтальмопрепаратів.

Stephen Kaufmann (США) відповів на запитання, чи є справді ефективними інноваційні засоби та пристрої для лікування ХСО. Доповідач зауважив, що для досягнення оптимального результату слід точно ідентифікувати причину ХСО, а вже після цього – підібрати відповідну терапію. Так, за умови дисфункції МЗ для виявлення потовщення в повіках можна застосовувати мейбографію. Існують також прилади для лікування дисфункції МЗ. Зокрема, пристрій під назвою Lipoflow, наявний на світовому ринку вже кілька років, чинить легкий тиск на повіки та МЗ; також він містить нагрівальний елемент, що за рахунок теплового впливу на внутрішню поверхню повік дозволяє розріджувати та стимулювати виділення жирового секрету залози, запобігаючи його загусанню. Однак терапія за допомогою цього пристрою обмежена через його високу вартість. Мануальний прилад Iux є новішим, він дає можливість розташувати нагрівальні елементи на внутрішній поверхні повік і застосовує силу ручного тиску. Своєю чергою, TearCare чинить тепловий вплив через накладки, які розташовують на поверхні повік. Усі ці прилади схвалені Управлінням з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) і продемонстрували здатність покращувати оцінку за індексом захворювань поверхні ока (ocular

surface disease index, OSDI), утім, жодних масштабних або порівняльних досліджень із цього питання дотепер не проведено.

Хоча візуалізувати покращення після лікування за допомогою мейбографії досить складно, пацієнти зазвичай повідомляють про позитивну динаміку. Разом із тим у більшості випадків існує потреба в повторному лікуванні. Крім вищезазначених приладів, активно розвивається створення та дослідження пристроїв із використанням інтенсивного пульсуючого світла та радіочастотних приладів.

Важливим елементом ведення пацієнтів із ХСО є ліквідація кліщів роду *Demodex*. З цією метою можуть застосовуватися засоби на основі олії чайного дерева, але нові препарати потребують специфічних досліджень.

Сучасні препарати штучної сльози на олійній/ліпідній основі допомагають відновити ліпідний шар слізної плівки, а також зміцнити або замінити її муциновий шар. Безрецептурні засоби, що містять вітамін А та омега-3 поліненасичені жирні кислоти, допомагають знизити інтенсивність запалення поверхні ока. При цьому великі або порівняльні дослідження на тему застосування таких топічних засобів наразі відсутні. Існують також очні краплі на основі екстракту чи похідних амніотичної мембрани.

Найновішим пристроєм для лікування ХСО, доступним у США, є TrueTear – нейростимулятор, який активує роботу назальних нервів і первинних слізних залоз, що підсилює слезовиділення центральним шляхом. TrueTear має високу вартість, але є ефективним та легким у використанні приладом. Безумовно, потрібні довготривалі дослідження цього приладу, але наявні дані свідчать, що лікування за допомогою TrueTear веде до зростання оцінки за тестом Ширмера. Приладом можна користуватися до 10 разів на день (максимум упродовж 30 хв/добу). Дослідження, проведені в ході підготовки до схвалення пристрою FDA, показали, що покращення слезопродукції утримувалося впродовж 6 міс, але супроводжувалося підвищенням частоти носових кровотеч. Інші побічні ефекти зустрічалися надзвичайно рідко.

«Ін'єкції клітин та інгібітори Rho-кінази (ROCK): кератопластика при ендотеліальній дисфункції більше не потрібна?» – це провокаційне запитання стало темою виступу **професора Jod Mehta (США)**. Він повідомив, що, незважаючи на нещодавній прогрес у галузі ендотеліальної хірургії, для проведення подібних втручань необхідна дуже висока кваліфікація. Окрім того, доступ до ендотеліальної тканини

високої якості обмежений у всьому світі у зв'язку зі старінням населення. На думку доповідача, в майбутньому пересадка рогівки передбачатиме також клітинну та тканинозамісну терапію.

ROCK – протеїнова/серинова кіназа, задіяна в змінах цитоскелету, регуляції клітинного циклу й апоптозі. Хоча обидва типи цього ферменту експресуються в усіх тканинах, в ендотелії рогівки ROCK 1 типу переважає над ROCK 2. Пригнічення ROCK дозволяє клітинам реплікуватися більш стабільно, полегшуючи перехід з фази G1 до S-фази клітинного циклу. Згідно з дослідженнями, посилення міграції клітин унаслідок пригнічення ROCK, а також ступінь міграції значно відрізняються в різних осіб. Додавання до лікування інгібітора ROCK здатне посилити міграцію клітин з 10 до 80% навіть у донорів рогівки старшого віку. На сьогодні зміни в клітинних і тканинних культурах, у які додано інгібітори ROCK, ретельно вивчаються в тканинно-інженерних дослідженнях.

Введення клітин у передню камеру ока також виглядає привабливим для клінічної практики в порівнянні з простою трансплантацією тканин, оскільки клітинна терапія сприяє приживленню трансплантату. Після трансплантації значно покращувалася гострота зору. Дослідження з використанням транскорнеального заморожування та ROCK-інгібіторів продемонстрували збільшення інтенсивності міграції клітин через трансплантовану десцеметову оболонку та покращення гостроти зору в порівнянні зі стандартними втручаннями. Ця технологія підвищила вікову межу для виконання згаданої операції до 80 років. Таким чином, додавання інгібітора ROCK до тканин трансплантату є багатообіцяючим методом, здатним покращити наслідки для пацієнта і його гостроту зору, а також зменшити час очікування при хірургії рогівки.

Stephen Pflugfelder (США) зробив акцент на необхідності нової галузевої термінології, зокрема нового визначення сухого ока. S. Pflugfelder представив точне визначення ХСО та пояснив, що наявні критерії не є чітко визначеними, тому потрібна більш практична з клінічного погляду дефініція, зокрема, для регуляторних органів, які регламентують впровадження нових медикаментів для лікування ХСО. Доповідач нагадав, що головним критерієм дисфункції слізної плівки є її нестабільність, і саме тип розриву слізної плівки визначає тип ХСО. Нестабільність слізної плівки призводить до запалення, подразнення, болю, зростання частоти кліпання та зниження гостроти зору. Алгоритм лікування ХСО відповідно до положень консенсусу DEWS II ґрунтується на причині та тяжкості хвороби.

Edmar Uribe (Іспанія) присвятив доповідь новітнім інструментам для діагностики та лікування ХСО. Визначення

осмоляльності сльози дає надзвичайно варіабельні результати, є високовартісним і зазвичай застосовується лише в клінічних дослідженнях. Оцінка функціонального стану МЗ використовує стандартизовану процедуру з метою виявлення анатомічних відмінностей, але в окремий проміжок часу зазвичай активна лише половина МЗ. Перевагою мейбографії є її неінвазивність, однак цей метод також дає розбіжності в результатах у зв'язку з відмінностями в анатомічній будові МЗ. Крім того, на точність мейбографії впливають такі чинники, як застосування антиглаукомних крапель чи контактних лінз, наявність алергії та розацеа.

Прилади для кератографії дозволяють оцінювати час неінвазивного розриву слізної плівки та висоту слізного меніска, а також проводити мейбографію. Ці тести можуть проводитися навіть особами без медичної освіти, що економить час і ресурси. Аналіз стану ліпідного шару сльози є неінвазивним, його результати корелюють з оцінкою за індексом захворювань поверхні ока. Також може проводитися конфокальна мікроскопія МЗ.

Розроблено низку швидких діагностичних тестів для визначення біомаркерів ХСО (наприклад, тест на визначення матричної металопротеїдази-9 (ММП-9) InflamaDry), проте ці тести зазвичай резервуються для особливих ситуацій. З метою диференційної діагностики вимірюється чутливість рогівки (визначення гіпо- та гіпералгезії), вручну або за допомогою естезіометрів Cochet-Bonnet чи Belmonte.

Професор Elisabeth Messmer (Німеччина) привернула увагу аудиторії до важливості усунення запалення в сухому оці. Не підлягає сумніву, що запалення асоціюється з дисфункцією МЗ та виступає ключовим патогенетичним фактором виникнення та прогресування ХСО.

У розвитку ХСО вагому роль відіграють Т-лімфоцити й антигенпрезентуючі клітини. Гіперосмолярність стимулює запальний каскад та вивільнення нейрогенних факторів, а ферменти та сигнальні молекули на кшталт ММП-9 та інтерлейкіну-1 β індукують руйнування епітеліальних клітин. За умови ХСО спостерігається міграція до поверхні ока CD4 $^{+}$ -клітин та активованих лімфоцитів. Ознаки запалення зазвичай є невиразними та можуть бути навіть субклінічними. Для діагностики та моніторингу перебігу ХСО було запропоновано певні запальні маркери, як-от людський лейкоцитарний антиген гістосумісності (HLA-DR).

У зв'язку з підтвердженням ролі запалення в патогенезі ХСО важливе місце в лікуванні цього стану відведено проти-запальним препаратам, наприклад топічним кортикостероїдам (коротким курсом), циклоспорином А, жирним кислотам та ліфітеграту. Доказова база свідчить, що при лікуванні топічними кортикостероїдами в пацієнтів із синдромом Шегрена та дисфункцією МЗ спостерігається зниження експресії ММП-9 і трансглутамінази-2. Показано також, що лікування циклоспорином А знижує рівень HLA-DR і ММП-9 уже через 1 міс лікування, а також забезпечує покращення за індексом захворювань поверхні ока та забарвленням рогівки. На жаль, навіть під час лікування ХСО прогресує, хоча

лікування циклоспорином А сповільнює прогресування в порівнянні з монотерапією штучними сльозами. За умови відміни циклоспорино А та заміни його на препарат штучної сльози прогресування ХСО пришивиджується.

Професор Kevin Kavanagh (Ірландія) зупинився на абсолютно іншому патогенетичному елементі хвороб поверхні ока – інфікуванні кліщем роду *Demodex*, представивши учасникам заходу нову інформацію щодо зв'язку наявності *Demodex folliculorum* і симптомів сухого ока в осіб з розацеа.

Випадки розацеа з ураженням очей часто пов'язані з великою кількістю кліщів роду *Demodex* на віях. Хоча кліщі не зумовлюють симптомів офтальмологічної розацеа,

їх розглядають як одну з патогенетичних причин цієї хвороби. Живі кліщі, які часто присутні на шкірі та віях, не спричиняють жодної клінічної симптоматики, але в процесі смерті кліща виділяється велика кількість ферментів, бактерій і відходів метаболізму, здатних призвести до розацеа. Дослідження показують, що контакт з білками *Bacillus oleronius*, ізольованої з біоматеріалу кліщів роду *Demodex*, індукує дезорганізаційні процеси в ході загоєння дефектів рогівкового епітелію. При контакті з *B. oleronius* зростає й рівень ММП-9, яка сприяє рухомості клітин і їх відділенню від поверхні ока. Підвищена експресія антимікробних пептидів і прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6, також може бути причиною залучення

до патологічного процесу нейтрофілів і посилення запалення поверхні ока.

Таким чином, ХСО дедалі частіше зустрічається в щоденній клінічній практиці лікарів-офтальмологів, що зумовлює важливість формування точної термінології та розроблення чітких діагностично-лікувальних алгоритмів цієї хвороби. Оскільки патогенетичною основою ХСО є запалення поверхні ока, застосування топічного циклоспорино А (Ікервис, фармацевтична компанія Santen,) дозволяє запобігти прогресуванню змін органа зору та зменшити вираженість відповідної клінічної симптоматики.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



ІКЕРВИС®
Очні краплі по 1 мг/мл циклоспорино, емульсія

Santen

Інноваційна технологія Novasorb® для застосування один раз на день



**Разрывает
«порочный круг» воспаления
поверхностных тканей глаза**

**ІКЕРВИС® розриває «порочне коло»
запалення при синдромі сухого ока,
завдяки чому істотно знижується
пошкодження рогівки.¹⁻³**



Коли сльозозамісної терапії недостатньо, може допомогти ІКЕРВИС®

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ікервис®

Склад: 1 мл емульсії містить 1 мг циклоспорино. **Показання до застосування.** Лікування тяжкого кератиту у дорослих пацієнтів із синдромом сухого ока при відсутності покращення на тлі терапії препаратами штучної сльози. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Інфекції очей чи прилеглих тканин або підозра на них. **Особливості застосування.** Застосування лікарського засобу ІКЕРВИС® у пацієнтів з герпетичним ураженням очей в анамнезі не вивчали, тому його слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам. Є обмежений досвід застосування препарату ІКЕРВИС® пацієнтам з глаукомою. Слід з обережністю застосовувати ІКЕРВИС® таким пацієнтам одночасно з іншими препаратами, особливо з бета-адреноблокаторами, які, як відомо, знижують сльозовиділення. **Вплив на імунну систему.** Лікарські засоби, що впливають на імунну систему, в тому числі циклоспорино, можуть знизити захист організму хазяїна щодо інфекцій і зловисокісних новоутворень. Одночасне застосування препарату ІКЕРВИС® з очними краплями, що містять кортикостероїди, може посилити дію препарату ІКЕРВИС® на імунну систему. **Вагітність.** Лікарський засіб ІКЕРВИС® не рекомендується застосовувати у період вагітності, якщо тільки можлива користь для матері не перевищує потенційний ризик для плода. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослі.** Рекомендована доза становить 1 краплю препарату ІКЕРВИС® один раз на добу в уражене око перед сном. Ефективність лікування слід оцінювати не рідше 1 разу на 6 місяців. **Діти.** Відсутній достатній досвід застосування препарату ІКЕРВИС® дітям (віком до 18 років) для лікування тяжкого кератиту із синдромом сухого ока при відсутності покращення на тлі терапії препаратами штучної сльози. **Побічні реакції.** У більшості випадків небажані явища при застосуванні лікарського засобу ІКЕРВИС® у клінічних дослідженнях мали локальний характер і були легкого або помірного ступеня тяжкості. Еритема повік, збільшення сльозотечі, гіперемія, розмитий зір, набряклість повік, гіперемія кон'юнктиви, подразнення очей, біль в очах. Біль у місці застосування. Подразнення, еритема, сльозотеча у місці застосування. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C. Не заморозувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. н. МОЗ України: № UA/17100/01/01.

Література:

1. Baudouin C et al. Br J Ophthalmol 2014;98:1168–1176.
2. DEWS (International Dry Eye Workshop). Ocul Surf 2007;5(2): 65–204.
3. Leonardi A et al. Eur J Ophthalmol 2016;26(4):287–296.

Даний матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну довідкову інформацію, призначений для персонального використання і/або наданий за запитом.

Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника щодо застосування препарату. SANTEN не рекомендує застосовувати продукти з метою, що відрізняється від тих, які описані в інструкції для застосування даної продукції. Даний матеріал призначений лише для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах. Виготовлений: серпень 2019 р. Дійсний до: серпень 2021 р.

Представництво «Сантен Ой» в Україні: м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7-В, офіс 15. Тел.: +38 044 200 68 85.