



Захарова О.А. ✉, Напалкова С.Е.
ООО «Алкон Фармацевтика», Москва, Россия

Слезозаменители: научный подход и алгоритм выбора препарата для лечения различных видов синдрома «сухого глаза»

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Подана: 31.01.2024

Принята: 26.02.2024

Контакты: olga.zakharova@alcon.com

Резюме

В последние годы синдром «сухого глаза» (ССГ) значительно чаще диагностируется специалистами и приобретает все большую практическую значимость. Обилие субъективных жалоб у пациентов связано с факторами внешней среды, поведенческими аспектами, а также медицинскими состояниями. В патогенезе ССГ выделяется ССГ с дефицитом секреции (недостатком водно-муцинового слоя) и увеличением испарения (дефицитом липидного слоя слезной пленки). Слезозаместительная терапия является базовым лечением при ССГ любой степени тяжести. Разнообразие слезозаменителей с различным составом делает выбор препарата сложным даже для специалиста. В статье рассматриваются принципы выбора слезозаместительной терапии в зависимости от вида ССГ, вязкости препарата, наличия или отсутствия консерванта, возможности встроить лечение в рутинную активность пациентов. Если выбор специалиста базируется на результатах научных исследований, то можно ожидать предсказуемость эффекта препарата и безопасность для пациента. Линейка Систейн (Alcon), обладающая эффектом трансформации вязкости, имеет большую доказательную базу и может применяться у пациентов с различными проявлениями ССГ.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», слезозаместительная терапия, искусственные слезы



Olga A. Zakharova ✉, Svetlana J. Napalkova
Alcon Vision Care, Moscow, Russia

Tear Substitutes: Scientific Approach and Algorithm for Choosing a Drug for the Treatment of Various Types of Dry Eye Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the authors contributed equally to the writing of the article.

Submitted: 31.01.2024

Accepted: 26.02.2024

Contacts: olga.zakharova@alcon.com

Abstract

Nowadays, dry eye disease (DED) has been diagnosed much more frequently and is becoming increasingly practical importance. The abundance of subjective patient complaints is related to environmental factors, behavioral aspects, and medical status. In the pathogenesis of DED, can be separated into DED with secretion deficiency (lack of the water-mucin layer) and increased evaporation (deficiency of the lipid layer of the tear film).

Tear-replacement therapy is the basic treatment for DED of any severity. A variety of tear substitutes and lubricants with different composition makes the choice of the drug difficult even for a specialist. In the article the principles of choice of tear-replacement therapy depending on the type of DED, viscosity of medicine, presence or absence of preservative, possibility to integrate treatment into routine activity of patients are considered. If the specialist's choice is based on the results of scientific research, then we can expect predictability of the drug effect and safety for the patient. The Systane family (Alcon), which demonstrate the effect of viscosity transformation has a large base of clinical evidence and can be used in patients with various manifestations of DED.

Keywords: dry eye syndrome, tear-replacement therapy, artificial tears

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром «сухого глаза» (ССГ), по различным оценкам, затрагивает до 80% популяции. ССГ проявляется различными жалобами, такими как сухость, жжение, ощущение инородного тела в глазу, затуманивание зрения, и приводит к значимому снижению качества жизни пациента [1–3]. Традиционно считается, что лица, подверженные повышенному риску, – это женщины и лица старше 40 лет, однако различные факторы, такие как медицинские состояния, воздействие окружающей среды и поведенческие модели, спровоцированные пандемией COVID-19, могут вызвать симптомы у пациентов любого возраста. Согласно статистике:

- 95% пациентов после LASIK имеют симптомы ССГ [5];
- 61% пациентов с глаукомой имеют симптомы ССГ (OSDI >13) [7];
- 81% пользователей КЛ имеют симптомы ССГ [9];

- 26–70% пользователей цифровых устройств имеют ССГ [6];
- 75% пациентов отмечают симптомы ССГ после 8 часов ношения маски [4];
- 58% участников отмечают ухудшение симптомов сухости в сравнении с периодом до пандемии [8].

Слезная пленка состоит из липидного, водного и муцинового слоев, а также множества других компонентов, которые питают и защищают глазную поверхность (рис. 1). При недостаточном количестве водной составляющей (ССГ с дефицитом водного компонента, или вододефицитный ССГ) или при нарушении липидного слоя (ССГ с повышенным испарением; эвапоративный ССГ) развивается порочный круг воспаления, повреждения клеток и нарушения стабильности слезы, что приводит к ухудшению симптоматики [10].

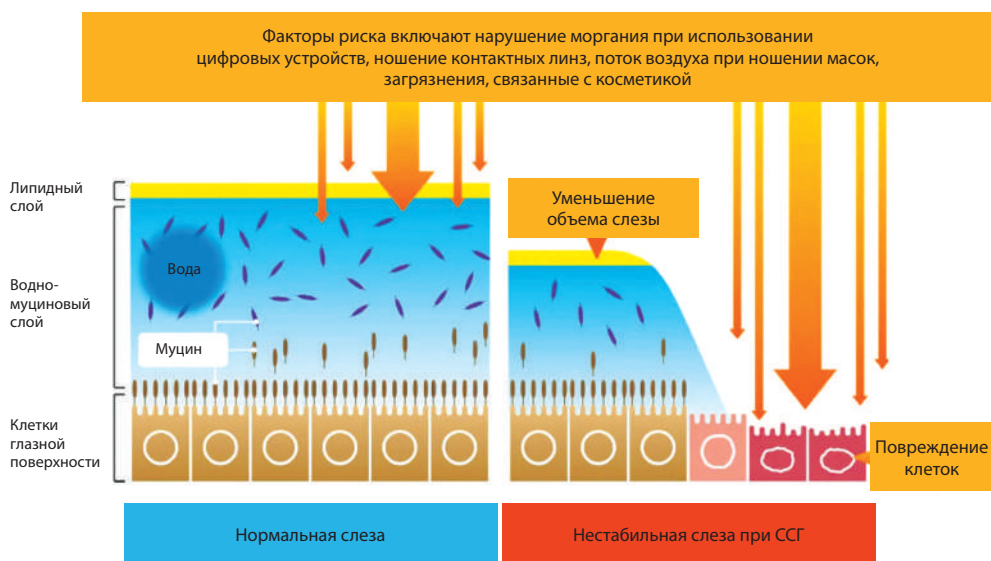


Рис. 1. Полноценная слезная пленка состоит из множества компонентов, которые защищают глазную поверхность. Различные факторы могут изменить качество и количество компонентов слезы, привести к нестабильности слезной пленки, воспалению и повреждению клеток глазной поверхности

Fig. 1. A complete tear film consists of many components that protect the ocular surface. Various factors can change the quality and quantity of tear components, leading to tear film instability, inflammation, and damage to ocular surface cells

Слезозаменители в лечении синдрома «сухого глаза»

В состав слезозаменителей входят активные компоненты (демульценты) и неактивные компоненты. FDA дает определение демульцентов как водорастворимых полимеров для местного применения с целью защиты и смазывания поверхности

слизистой оболочки и устранения симптомов сухости и раздражения. Список одобренных FDA активных компонентов (демульцентов) включает [11]:

- производные целлюлозы – карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза и др.;
- декстран 70;
- желатин;
- полиолы – глицерин, полиэтиленгликоль (300, 400), полисорбат 80;
- полимеры – поливиниловый спирт, поливинилпирролидон (повидон).

В составе слезозаменителей часто применяются вещества, не относящиеся к списку одобренных FDA демульсентов, но оказывающие влияние на доставку, распределение и удержание активных ингредиентов на глазной поверхности. Эти компоненты обычно маркируются как неактивные, но играют не менее важную роль. К ним относятся:

- осмопротекторы – трегалоза, эритрит, левокарнитин;
- гиалуроновая кислота и ее соли;
- гидроксипропил-гуар (ГП-Гуар);
- масла – льняное, касторовое, минеральное.

Консерванты – еще один тип неактивных компонентов, которые несут очень важную функцию – предотвращение контаминации флакона и сохранение стабильности препарата, а следовательно, обеспечивают безопасность пациентов. Негативное отношение некоторых пользователей и специалистов к консервантам в составе слезозаменителей связано с тем, что некоторые широко используемые ранее консерванты, такие как бензалкония хлорид (БАХ), могут повреждать клетки и приводить

Основные действующие компоненты в составе некоторых слезозаменителей, доступных на рынке Республики Беларусь
The main active ingredients in some tear substitutes available on the market of the Republic of Belarus

Название	Вид синдрома «сухого глаза»	Компания-производитель	Активный компонент	Неактивные компоненты			Дополнительные компоненты
				Регуляторы вязкости	Липидные добавки	Консервант	
Систейн Ультра Плюс	Вододефицитный ССГ		ПГ 0,3%, ПЭГ 400–0,4%	ГП-ГУАР2 0,19%, ГК 0,15%		Нет	
Систейн Ультра	Вододефицитный ССГ	Alcon	ПГ 0,3%, ПЭГ 400–0,4%	ГП-ГУАР2 0,19%		Поликвад	
Систейн	Вододефицитный ССГ	Alcon	ПГ 0,3%, ПЭГ 400–0,4%	ГП-ГУАР1 0,2%		Поликвад	
Оптинол Экспресс увлажнение	Вододефицитный ССГ	Ядран		ГК 0,21%		Нет	
Оптинол Глубокое увлажнение	Вододефицитный ССГ	Ядран		ГК 0,4%		Нет	
Оптинол Мягкое восстановление	Вододефицитный ССГ	Ядран		ГК 0,15%		Нет	Декспантенол

Окончание таблицы

Гилан Ком-форт	Вододефи-цитный ССГ	Солофарм		ГК 0,18%		Нет	
Гилан Ультра Комфорт	Вододефи-цитный ССГ	Солофарм		ГК 0,3%		Нет	
Хило-Комод	Вододефи-цитный ССГ	Ursafarm		ГК 0,1%		Нет	
Хило-Кеа	Вододефи-цитный ССГ	Ursafarm		ГК 0,1%		Нет	Декспан-тенол
Хило-Парин	Вододефи-цитный ССГ	Ursafarm		ГК 0,1%		Нет	Гепарин
Артелак Всплеск	Вододефи-цитный ССГ	Bausch&Lomb		ГК 0,24%		Нет	
Артелак Всплеск Уно	Вододефи-цитный ССГ	Bausch&Lomb		ГК 0,2%		Нет	
Систейн Баланс	Эвапоратив-ный ССГ		ПГ 0,6%	ГП-ГУАР2 0,05%	Полярные липиды: ДМ-фосфатидил глицерол Неполярные липиды: мине-ральное масло	Полик-вад	
Катионорм	Эвапоратив-ный ССГ	Santen	Глицерин		Неполярные липиды: мине-ральное масло	Цетал-кония хлорид	
Артелак Липид Уно	Эвапоратив-ный ССГ	Bausch&Lomb		Карбо-мер	Неполярные липиды: тригли-цериды средне-цепочечные	Нет	
Артелак Ночной	Эвапоратив-ный ССГ	Bausch&Lomb		ГК 0,24%	Неполярные липиды: тригли-цериды средне-цепочечные	Нет	

Примечания: ПГ – пропиленгликоль, ПЭГ – полиэтиленгликоль, ГК – гиалуроновая кислота, ГП-ГУАР-гидроксипропил-гуар.

к усилению дискомфорта при длительном или частом использовании [12]. Однако сегодня существует ряд современных биосовместимых консервантов, позволяющих обеспечить безопасность применения без негативного влияния на глазную поверх-ность.

Таким образом, неактивные ингредиенты определяют поведение капель на глаз-ной поверхности и влияют на эффективность и общее впечатление пациента. В таб-лице представлен состав некоторых препаратов, доступных на белорусском рынке.

Принципы выбора слезозаменителей

Количество увлажняющих капель, представленное на аптечных полках, может вызвать затруднение не только у потребителя, но и у специалиста. Однако можно выделить определенные критерии, которые могут помочь сузить выбор подходяще-го препарата (рис. 2).

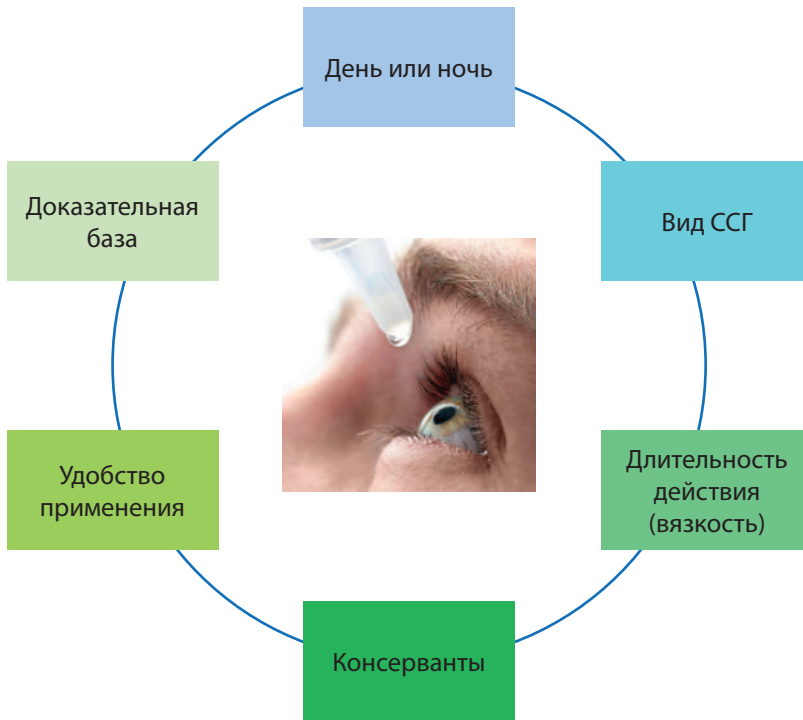


Рис. 2. Важные факторы, которые необходимо учитывать при выборе слезозаменителей
Fig. 2. Important factors to consider when choosing tear substitutes

Вид синдрома «сухого глаза»

При выборе слезозаменителей важно учитывать вид синдрома «сухого глаза». Слезозамещающая терапия в идеале должна обеспечивать доставку недостающих компонентов слезы: при водodefицитном ССГ необходимо восстанавливать объем водной составляющей, а при ССГ с повышенным испарением – реставрировать липидный слой слезной пленки, восполняя дефицит полярных и неполярных липидов (рис. 3).

Исследования показывают, что более 80% пациентов имеют клинические признаки ССГ, связанного с повышенным испарением. При этом большая часть увлажняющих капель, представленных на рынке, предназначены для восполнения дефицита водной составляющей слезной пленки (водodefицитного ССГ) (см. таблицу) [14]. Поэтому правильная диагностика и рекомендации врача очень важны для повышения шансов на успех.

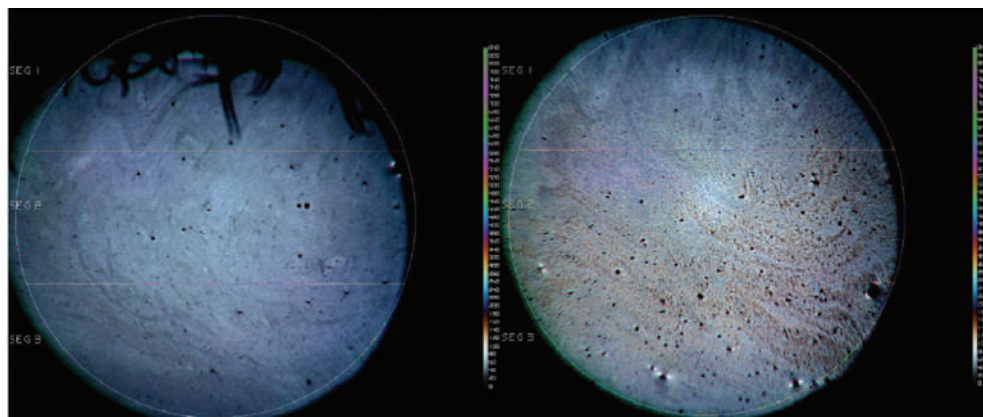


Рис. 3. Улучшение толщины липидного слоя при использовании липидосодержащих увлажняющих капель Систейн: через 15 минут после инстилляций (справа) по сравнению с исходным уровнем (слева). Фотографии любезно предоставлены Дженнифер Свингл Фогт, OD, MS
Fig. 3. Improvement in lipid layer thickness using Systane lipid-containing moisturizing drops: 15 minutes after instillation (right) compared to baseline (left). Photos courtesy of Jennifer S. Fogt, OD, MS

Длительность удержания (вискоэластичность)

Естественная слеза обладает уникальными вязкоупругими свойствами: она достаточно вязкая, чтобы предотвратить быстрое стекание и испарение, но достаточно жидкая, чтобы равномерно распределяться при моргании [15]. Искусственные слезы пытаются воспроизвести это свойство для улучшения распределения и удержания активных веществ. На вязкость препарата могут влиять активные и неактивные компоненты [16]:

- низкая вязкость обеспечивается наличием в составе гиалуроновой кислоты и соединений целлюлозы. Препараты с низкой вязкостью удобны в применении, обеспечивают быстрое облегчение симптомов, но, как правило, менее длительное действие;
- высокая вязкость слезозаменителей в форме гелей достигается за счет карбомера, гелевые препараты менее комфортны в использовании (вызывают затуманивание зрения), но обеспечивают более длительный эффект;
- эффект трансформации вязкости, при котором слезозаменитель превращается из жидкости (во флаконе) в гель на глазной поверхности, позволяет обеспечить комфортное использование и длительный эффект. Механизм гелеобразования обеспечивается высокомолекулярным гидрофильным полимером ГП-Гуаром и регулируется pH слезы, таким образом вязкость геля адаптируется под степень синдрома «сухого глаза». ГП-Гуар имитирует свойства муцинового слоя, способствуя усилению адгезии слезной пленки к глазной поверхности, и способствует удержанию активных компонентов (демульцентов) [17, 18]. Также было показано, что он стабилизирует слезную пленку.

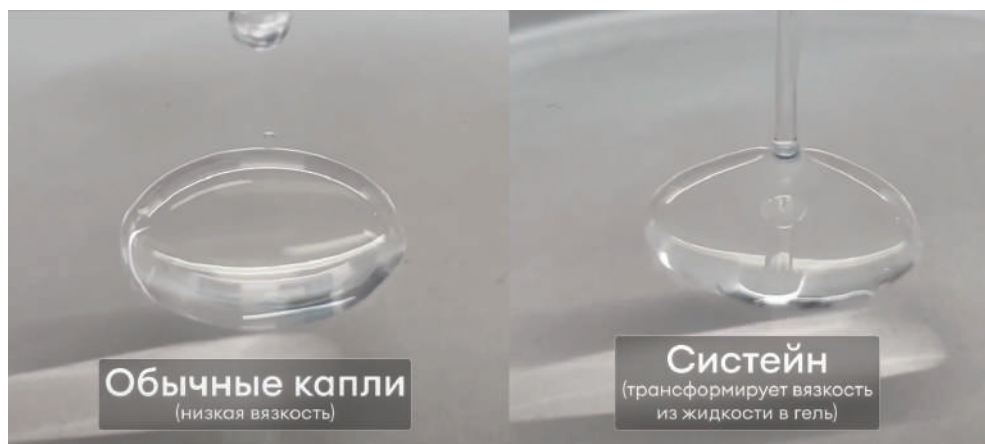


Рис. 4. Демонстрация изменения вязкоупругих свойств капель на основе ГП-Гуара: при сдвиге pH капли Систейн демонстрируют увеличение вязкости (жидкость тянется за пипеткой), а капли на основе гиалуроновой кислоты остаются жидкими

Fig. 4. Demonstration of changes in the viscoelastic properties of drops based on GP-Guara: with a shift in pH Systane drops demonstrate an increase in viscosity (the liquid is drawn behind the pipette), while drops based on hyaluronic acid remain liquid

В слезозаменителях Систейн используется комбинация ГП-Гуара с активными компонентами (демульценты – полиэтиленгликоль, пропиленгликоль). Действие Систейн Ультра Плюс дополнительно усиливается добавлением гиалуроновой кислоты, а Систейн Баланс содержит микрокапсулы с липидами и фосфолипидами [19]. На рис. 4 показана разница в вязкости между Систейн и обычным слезозаменителем низкой вязкости при имитации контакта со слезой.

Дневное или ночное использование

Знание того, когда пациент намерен использовать продукт, поможет существенно сузить выбор. Пациенты, которые предпочитают использовать капли в течение дня, хотят получить облегчение симптомов, но при этом не хотят ощущать эффект затуманивания зрения после инстилляций. Для пациентов, которым нужна защита на ночь, важно максимально длительное действие, при этом возможное ухудшение зрения после закапывания не представляет проблемы. Поэтому капли, имеющие низкую вязкость, как правило, рекомендуют для дневного применения, а более вязкие составы, такие как гели и мази, часто рекомендуются для применения на ночь, особенно для пациентов с выраженным ССГ или неполным закрытием век во время сна (лагофтальм) [13].

Консерванты

Офтальмологические препараты для местного применения часто содержат консерванты. Это необходимо для предупреждения контаминации открытого флакона при использовании. Доказано, что некоторые консерванты могут вызывать раздражение или повреждение глазной поверхности [20].

Для того чтобы устранить проблемы, связанные с воздействием консерванта, и гарантировать безопасное использование препарата, были разработаны современные безопасные консерванты. Поликватерниум-1 (Поликвад) и целый ряд окислительных консервантов (хлорит натрия; Оксид, OcuPure, перборат натрия). В настоящее время среди вышеупомянутых консервантов Поликвад имеет наибольшую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности при ССГ [21].

Препараты с консервантами выпускаются в многодозовых флаконах, которые большинство пациентов привыкли использовать. Если пациенты нуждаются в формуле без консервантов или предпочитают ее, им доступен широкий выбор бесконсервантных форм: монодозы (одноразовая упаковка) или многодозовые флаконы. Вариант многодозовых флаконов является более экономичным и экологичным, а также более простым в использовании для пожилых пациентов [22, 23].

Клинические данные

Прежде чем принять решение и рекомендовать пациенту увлажняющие капли, специалисту полезно ознакомиться с результатами клинических исследований, чтобы определить эффективность препарата в определенных клинических случаях.

На рис. 5 приведены основные характеристики препаратов линейки Систейн, каждый из которых разработан для различных ситуаций, связанных с синдромом «сухого глаза».



Рис. 5. Линейка слезозаменителей Систейн: действующие вещества и механизм действия
Fig. 5. Systane line of tear substitutes: active ingredients and mechanism of action

**Группа А**

Слезозаменитель на основе ГП-Гуара и ГК 3 р/д за 1 неделю до и в течение 2 мес. после операции

Группа В

Слезозаменитель на основе ГП-Гуара и ГК 3 р/д в течение 2 мес. после операции

Группа С

Без применения слезозаменителей в раннем послеоперационном периоде

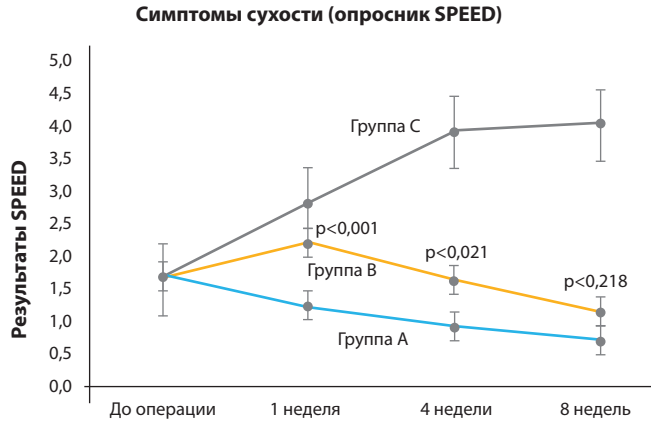


Рис. 6. Эффективность Систейн Ультра Плюс для снижения симптомов дискомфорта и сухости у пациентов после факоэмульсификации катаракты. Максимальное снижение симптомов сухости обеспечивается при назначении слезозаместительной терапии за 1 неделю до операции и сразу после нее на протяжении 2 месяцев

Fig. 6. The effectiveness of Systane Ultra Plus in reducing symptoms of discomfort and dryness in patients after phacoemulsification of cataracts. The maximum reduction in symptoms of dryness is achieved by prescribing tear replacement therapy 1 week before surgery, and immediately after it for 2 months

Для примера рассмотрим две ситуации: какой из препаратов выбрать для пациента после хирургии катаракты, а какой – для пациента с дисфункцией мейбомиевых желез?

Использование в офтальмохирургии. Систейн Ультра Плюс имеет доказательную базу по применению до и после операций на глазах. Клинические исследования показали, что Систейн Ультра Плюс эффективно уменьшает симптомы сухости у пациентов после факоэмульсификации через 1, 4 и 8 недель после операции [24] (рис. 6).

Дисфункция мейбомиевых желез и ССГ, связанный с увеличением испарения. Исследования, оценивающие эффективность Систейн Баланс у пациентов с дисфункцией мейбомиевых желез и эвапоративным ССГ, показывают увеличение толщины липидного слоя, стабильности слезной пленки в течение 2 часов после инстилляций [26, 27]. После 30 дней применения Систейн Баланс исследование показало улучшение состояния мейбомиевых желез и увеличение плотности бокаловидных клеток у пациентов с ССГ, связанным с увеличением испарения [24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое разнообразие предлагаемых на рынке слезозаменителей может затруднить выбор как для пациентов, так и для специалистов. Выявление причин ССГ и понимание потребностей пациента поможет выбрать оптимальный вариант.

При выборе слезозаменителей необходимо учитывать такие факторы, как вязкость препарата, активные и неактивные компоненты, вид консерванта, способность

восполнять дефицит водной, муциновой или липидной составляющей слезы. Кроме того, важно изучить данные клинических исследований, чтобы убедиться в том, что препарат обладает необходимой эффективностью.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stapleton F., Alves M., Bunya V.Y., et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):334–65.
2. US Census Bureau. Projected age groups and sex composition of the population. *Projections for the United States: 2017–2060.*
3. Morthen M.K., Magno M.S., Utheim T.P., et al. The vision-related burden of dry eye. *Ocul Surf.* 2022;23:207–15.
4. Aksoy M., Simsek M. Evaluation of Ocular Surface and Dry Eye Symptoms in Face Mask Users. *Eye Contact Lens.* 2021;47(10):555–8.
5. Edward Y., Leung A., Rao S., Lam D.S. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology.* 2000;107(12):2131–5.
6. Fjaervoll H., Fjaervoll K., Magno M., et al. The association between visual display terminal use and dry eye: a review. *Acta Ophthalmol.* 2021.
7. Lajmi H., Chelly Z., Choura R., et al. Relationship between OSDI score and biomicroscopic ocular surface damages in glaucomatous patients treated with preserved antiglaucomatous eye drops. *J Fr Ophthalmol.* 2021;44(9):1326–31.
8. Saldanha I.J., Petris R., Makara M., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on eye strain and dry eye symptoms. *The ocular surface.* 2021;22:38–46.
9. Zhao P.F., Zhou Y.H., Hu Y.B., et al. Evaluation of preoperative dry eye in people undergoing corneal refractive surgery to correct myopia. *Int J Ophthalmol.* 2021;14(7):1047–51.
10. Willcox M.D.P., Argueso P., Georgiev G.A., et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):366–403.
11. Food and Drug Administration Ophthalmic drug products for over-the-counter human use; final monograph 21 CFR parts 349 and 369. *Fed. Regist.* 1988;53:7076–7093.
12. Walsh K., Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1409–25.
13. Jones L., Downie L.E., Korb D., et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):575–628.
14. Lemp M.A., Crews L.A., Bron A.J., et al. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea.* 2012;31(5):472–8.
15. Tiffany J.M. *Viscoelastic properties of human tears and polymer solutions. Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes.* Boston, MA: Springer, 1994.
16. Kathuria A., Shamloo K., Jhanji V., Sharma A. Categorization of Marketed Artificial Tear Formulations Based on Their Ingredients: A Rational Approach for Their Use. *J Clin Med.* 2021;10(6):1289. doi: 10.3390/jcm10061289.
17. Ubels J., Clousing D., Van Haitsma T., Hong B.S., Stauffer P., Asgharian B., Meadows D. Pre-clinical investigation of the efficacy of an artificial tear solution containing hydroxypropyl-guar as a gelling agent. *Curr. Eye Res.* 2004;28:437–444. doi: 10.1080/02713680490503787
18. Rangarajan R., Kraybill B., Ogundele A., Ketelson H.A. Effects of a hyaluronic acid/hydroxypropyl guar artificial tear solution on protection, recovery, and lubricity in models of corneal epithelium. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2015;31:491–497. doi: 10.1089/jop.2014.0164.
19. Benelli U. Systane® lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:783–790.
20. Walsh K., Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1409–25.
21. Srinivasan S., Manoj V. A Decade of Effective Dry Eye Disease Management with Systane Ultra (Polyethylene Glycol/Propylene Glycol with Hydroxypropyl Guar) Lubricant Eye Drops. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:2421–2435.
22. Dietlein T.S., Jordan J.F., Luke C., et al. Self-application of single-use eyedrop containers in an elderly population: comparisons with standard eyedrop bottle and with younger patients. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(8):856–9.
23. McDonald M.B. Eye care moving toward multidose preservative free bottles for medications, tears. *Ocular Surgery News.* Available at: <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20190502/eye-care-moving-toward-multidose-preservative-free-bottles-for-medications-tears2019>; v. 2021.
24. Aguilar A.J., Marquez M.I., Albera P.A., Tredice J.L., Berra A. Effects of Systane® Balance on noninvasive tear film break-up time in patients with lipid-deficient dry eye. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:2365–72. doi: 10.2147/OPTH.S70623.
25. Ketelson H.A., Davis J., Meadows D. Characterization of an anionic lipid stabilized ocular emulsion containing HP-guar. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;43:Abstract D892.
26. Korb D.R., Blackie C.A., Meadows D., Christensen M.T., Tudor M.R. Evaluation of extended tear stability by two emulsion based artificial tears. *6th International Conference on the Tear Film and Ocular Surface: Florence, Italy, September 22–25, 2010.*
27. Foulks G., Sindt C., Griffin J. Efficacy evaluation of a novel emulsion based, anionic phospholipid containing artificial tear in meibomian gland dysfunction (MGD) subjects. *6th International Conference on the Tear Film and Ocular Surface, Florence, Italy, September 22–25, 2010.*