

Д.О. Дерев'ягін
 Медичний центр Святої
 Параскеви, м. Львів

ВІЗІЛОТОН — НОВИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОВЕРХНІ ОКА

Резюме

У статті наведено результати оглядового дослідження, в якому аналізуються можливості нового препарату Візілотон, який було розроблено і зареєстровано компанією «Фармак». Він містить декспантенол, таурин та гіпромелозу. Завдяки такій комбінації кожна крапля забезпечує зволоження, захист і регенерацію тканин поверхні ока. Препарат Візілотон може використовуватись як у монотерапії захворювань очної поверхні, так і в комбінації з іншими краплями (антибактеріальні, протиалергічні) з метою створення ефективної терапевтичної концентрації на поверхні ока протягом тривалішого часу для впливу на етіологічний чинник захворювання.

Ключові слова

Очна поверхня, лікування, декспантенол, таурин, гіпромелоза, Візілотон.

Захворювання поверхні ока є надзвичайно поширеною проблемою в практиці лікаря-офтальмолога. Ця група захворювань включає в себе синдром сухого ока, алергічні та інфекційні ураження, патологічний вплив медикаментів на поверхню ока, пошкодження, спричинені контактними лінзами та поверхневими травмами, хімічні опіки, патологічні стани повік та багато інших порушень. Усі ці стани впливають на продукцію, склад та функцію слізної плівки і проявляються симптомами чи ознаками пошкодження структур поверхні ока, а в подальшому призводять до вираженого подразнення, зниження зорових функцій, хронічних змін структури тканин і, як наслідок, погіршення якості життя [1].

Стабільність слізної плівки — ознака здорової слизової оболонки очей. При виникненні будь-якої з вищеперелічених патологій поверхні ока насамперед порушується стабільність слізної плівки. Це відбувається, коли взаємодія між чинниками, що обумовлюють її цілісність, спотворюється внаслідок зниження продукції сльози, зміни складу і співвідношення компонентів. Запальна реакція на поверхні ока є вторинним проявом. Рефлекторне виділення сльози у відповідь на подразнення поверхні ока являє собою первинний компенсаторний механізм, але згодом запалення приєднується до хронічної секреторної дисфункції, спотворення поверхневої чутливості рогівки погіршує рефлекторну відповідь і призводить до ще більшої нестабільності слізної плівки.

© Д.О. Дерев'ягін

Для ефективного лікування захворювань поверхні ока необхідне визначення етіологічного чинника, на який можна вплинути, забезпечення достатнього зволоження і розподілу слізної плівки по кон'юнктиві та рогівці, створення умов для швидкої регенерації пошкоджених тканин, налагодження профілактики.

Компанією «Фармак» було розроблено і зареєстровано новий препарат, який одночасно діє на кілька із перелічених напрямків лікування. Препарат Візілотон містить декспантенол, таурин та гіпромелозу. Завдяки такій комбінації кожна крапля забезпечує зволоження, захист і регенерацію тканин поверхні ока.

Декспантенол є провітаміном В₅, в організмі швидко перетворюється на пантотенову кислоту, власне вітамін В₅, яка є частиною молекули коензиму А, що, у свою чергу, бере участь у багатьох метаболічних процесах. В офтальмології декспантенол використовується у різноманітних формах (краплі, гелі, мазі) для зменшення болю, запалення рогівки та для лікування синдрому сухого ока. Наведені результати кількох рандомізованих клінічних досліджень підтверджують його дію.

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, проведеному Göbbels та Gross ще у 1996 році, оцінювали ефективність зволожуючих крапель, що містять декспантенол, у лікуванні синдрому сухого ока. Результати показали більш виражене зменшення симптомів та покращення стану рогівки порівняно з аналогічними краплями без декспантенолу [2].

Інше подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Baumeister M. показало швидшу реепітелізацію поверхневих ерозій рогівки у пацієнтів при використанні декспантенолу порівняно з групою плацебо [3].

У 2015 році на конгресі ESCRS було представлено результати дослідження ефективності зволожуючих крапель із декспантенолом для прискорення епітелізації рогівки після фоторефракційної кератектомії (PRK). Епітелізація відбувалась швидше в групі пацієнтів, які отримували в післяопераційному періоді зволожуючі краплі з декспантенолом, ніж у тих, хто отримував зволожуючі краплі без нього [4]. Таким чином, наведені приклади свідчать про декспантенол як про природний стимулятор регенерації та епітелізації рогівки.

Іншим складником препарату Візілотон є таурин. Амінокислота таурин не бере участі у синтезі білків, але дуже поширена у тканинах людини і тварин, виконує фундаментальні біологічні функції від розвитку тканин до цитопротекції. Дефіцит таурину в організмі асоціюється з кардіоміопатією, дисфункцією нирок, аномаліями розвитку, важкою дисфункцією ретинальних нейронів [5].

Усі тканини ока містять таурин. Кількісний аналіз тканин ока показав, що це найпоширеніша амінокислота у сітківці, склистому тілі, кришталіку, рогівці. У досліджах на тваринах чітко доведено, що нестача таурину призводить до швидких дегенеративних змін у фоторецепторах та пігментному епітелії сітківки. Відповідно, і частково з'ясовано механізми, за допомогою яких таурин захищає клітини від оксидантного стресу і глутамат-індукованої цитотоксичності [6].

У 70-х роках минулого століття було багато досліджень стосовно біологічної дії та клінічних ефектів таурину при різних патологічних станах. Останніми роками інтерес до використання таурину виник знову у зв'язку з появою цікавих результатів нових наукових робіт відносно захисту гангліозних клітин сітківки від дегенеративних змін [7-10]. Потрібні подальші спостереження для з'ясування можливостей цієї амінокислоти попереджати пошкодження сітківки у людей при різних захворюваннях сітківки.

Відомо, що і кристалик є дуже вразливою структурою ока до дії вільних радикалів. Наукові дослідження підтверджують антиоксидантний ефект таурину на моделі алоксан-індукованих діабетичних катаракт [11].

У тканинах ока біологічна дія таурину досліджена не тільки в кристалику та сітківці, але й на очній поверхні. У рогівці вміст таурину значно вищий, ніж інших вільних амінокислот, у сльозі здорових дорослих його концентрація складає 1,5 mM (Chenzhou, 2000) [12].

Рогівковий епітелій забезпечує основну бар'єрну функцію у захисті рогівки від несприятливих чинників та інфекційних агентів. За таких умов епітелій рогівки піддається дії гіпертонічного стресу. Вважається, що цей стан є компонентом синдрому сухого ока, оскільки сльоза при цьому має вищу осмолярність. Бар'єрна функція епітелію при цьому порушується за рахунок роз'єднання щільних міжклітинних контактів та зменшення об'єму клітин. Втрата функції призводить до набряку рогівки та порушення її прозорості.

Сучасні підходи до терапії синдрому сухого ока включають боротьбу з гіперосмолярністю як основним чинником пошкодження клітин поверхні ока, за допомогою якого запускається апоптоз клітин кон'юнктиви і рогівки та стимулюється каскад запальних реакцій, що створює ще більше пошкодження, в тому числі втрату муцин-продукуючих клітин кон'юнктиви. Традиційний підхід до усунення гіперосмолярності включає використання гіпотонічних агентів в очних краплях, але вони мають відносно короткий термін перебування на оці. Більш перспективним є використання натуральних осмопротекторів, які наявні у різних типах клітин у природі, що дозволяють клітині відновити об'єм та адаптуватись до гіперосмолярності. Таурин є одним із реальних кандидатів на цю роль [13, 14]. Тому деякі виробники додають таурин до складу багатоцільових розчинів для контактних лінз.

У наукових джерелах описана здатність таурину захищати епітеліальні тканини рогівки від гіпертонічного стресу шляхом осморегуляції, стабілізації мембран, антиоксидантного ефекту. У 2002 році у дослідженні Shioda *in vitro* рогівковий епітелій знаходився у середовищі з осмолярністю 450 mosmol/kg протягом двох діб. Після підрахунку кількості загинувших клітин у середовищі з додаванням таурину їх було 2,6%, а у групі контролю без таурину — 4,7%. Автор на прикладі цієї та інших робіт зробив висновок про наявність у таурину осмопротекторних, мембраностабілізуючих та антиоксидантних властивостей, що допомагають клітинам виживати в умовах гіпертонічного стресу [15].

В іншому експерименті Kouyama et al. показали антиоксидантні властивості таурину на прикладі дії на рогівку тварин гіпохлоритної кислоти, де таурин зв'язував іони Cl⁺, суттєво зменшуючи ступінь пошкодження клітин рогівки, що може бути використано в лікуванні пошкоджень поверхні очей різноманітними окислювачами, подібними за дією до гіпохлоритної кислоти [16].

Третім складником очних крапель «Візілотон» є гіпромелоза. Гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза) є напівсинтетичним полімером, який завдяки своїм фізико-хімічним властивос-

тям надзвичайно широко використовується не тільки у фармацевтичній галузі. У харчовій промисловості гіпромелоза виконує роль замітника желатину в продуктах для вегетаріанців, оскільки на відміну від желатину має рослинне походження. Також використовується як замітник глютену у виробництві продуктів для пацієнтів, що потребують безглютенової дієти. У виробництві таблеток та капсул оболонка чи матрикс із гіпромелози дозволяє контролювано вивільнюватись препарату в шлунково-кишковому тракті. Дослідження показали, що гіпромелоза проходить через травну систему і не абсорбується в кишківнику, не трансформується, не має мутагенних і карциногенних властивостей, не має подразнювальних чи сенсibiliзуючих ефектів [17].

Краплі на основі гіпромелози вже дано запатентовані й успішно використовуються як зволожуючі препарати. Численні наукові дослідження довели безпеку та ефективність гіпромелози для зменшення симптомів сухості ока різної етіології [18-20] як за умов зовнішнього середовища, що сприяють підвищеному випаровуванню сльози [21], так і при важких системних проявах при синдромі Sjögren [22]. Очні краплі, що містять гідроксипропілметилцелюлозу в різних концентраціях, у всьому світі є одними з лідерів серед призначень для лікування синдрому сухого ока, переважно легкого та середнього ступеня; для важкого ступеня існують гелі з цим полімером. Ефективність та доцільність призначення гіпромелози обґрунтована і комітетом International Dry Eye Workshop [23]. Завдяки високим водорозчинним властивостям гіпромелоза збільшує й утримує об'єм сльози в кон'юнктивальній порожнині, що зменшує прояви очного дискомфорту. Це підтверджується не тільки результатами клінічних спостережень за пацієнтами із синдромом сухого ока, але й кількісними вимірюваннями об'єму слізного меніска за допомогою оптичного когерентного томографа [24].

Інша позитивна властивість гіпромелози при інстиляції в кон'юнктивальну порожнину — це здатність підвищувати проникність рогівкового епітелію для інших речовин, що було показано у роботі S. Waltman та T. Patrowicz на прикладі флуоресцеїну [25]. Цей ефект найпростіше можна пояснити наступним чином. Око має власний

захисний механізм, який полягає у секреції і відведенні сльози та рефлексу кліпання повік. Цей механізм призводить до зниження концентрації препарату в кон'юнктивальній порожнині протягом 4-20 хвилин після інстиляції. Внаслідок цього створюються субтерапевтичні концентрації препарату на поверхні ока й ефективність лікування знижується. Для покращення ефекту необхідні або більш часті інстиляції, або подовження часу контакту медикаменту з очною поверхнею. Поєднання з гіпромелозою дозволяє стримати елімінацію препарату, а також подовжити час ефективної концентрації.

Саме тому гіпромелоза часто додається до складу офтальмологічних препаратів, коли необхідно подовжити час перебування на кон'юнктиві та рогівці основних діючих речовин крапель без збільшення їх концентрації чи кратності закрапування [17].

Отже, для успішного лікування захворювань поверхні ока, окрім впливу на етіологічний чинник, використання препарату Візілотон забезпечує достатнє зволоження поверхні ока для мінімізації механічного впливу на пошкоджені клітини, що створюється за допомогою гіпромелози. Цей же компонент пролонгує дію інших складників для забезпечення тривалого ефекту. Далі відбувається регенерація пошкоджених клітин як власними можливостями організму, так і пришвидшується за допомогою іншого інгредієнта — декспантенолу. На довершення, таурин регулює осмолярність, виконуючи роль природного осмопротектора, та зменшує оксидантний вплив на епітелій, таким чином попереджаючи виникнення несприятливих умов для клітин на поверхні ока. Зволоження, регенерація та профілактика досягаються лише за допомогою одного препарату.

Важливо, що усі ці ефекти створюються компонентами органічного походження без ризику виникнення передозування, токсичних, канцерогенних ефектів чи інших побічних дій очних крапель. Препарат Візілотон може використовуватись як в монотерапії захворювань очної поверхні, так і в комбінації з іншими краплями (антибактеріальні, протиалергічні) з метою створення ефективною терапевтичної концентрації на поверхні ока протягом тривалішого часу для впливу на етіологічний чинник захворювання.

Список використаної літератури

1. American Optometric Association — *Care of the Patient with Ocular Surface Disorders. Reference Guide for Clinicians. Revised.* — 2010.
2. Göbbels M., Gross D. *Clinical study of the effectiveness of a dexpanthenol containing artificial tears solution (Siccaprotect) in treatment of dry eyes // Klin. Monbl. Augenheilkd.* — 1996 Aug. — Sep. — V. 209 (2-3). — P. 84-8.
3. Baumeister M., Bühren J., Ohrloff C., Kohnen T. *Corneal re-epithelialization following phototherapeutic keratectomy for recurrent corneal erosion as in vivo model of epithelial wound healing // Ophthalmologica.* — 2009. — V. 223 (6). — P. 414-8.
4. Milicic N., Dukic A. *Corneal epithelialization after PRK using sodium hyaluronate / dexpanthenol preservative-free eye drops. ESCRS.* — 2015.
5. Oja S.S., Saransaari P. *Pharmacology of taurine // Proc. West Pharmacol. Soc.* — 2007. — V. 50. — P. 8-15.
6. Ripps H., Shen W. *Review: taurine: a «very essential» amino acid // Mol. Vis.* — 2012. — V. 18. — P. 2673-86. Epub. — 2012 Nov. — V. 12. Review.
7. Froger N., Moutsimilli L., Cadetti L., Jammoul F., Wang Q.P., Fan Y., Gaucher D., Rosolen S.G., Neveux N., Cynober L., Sahel J.A., Picaud S. *Taurine: the comeback of a nutraceutical in the prevention of retinal degenerations // Prog. Retin. Eye Res.* — 2014 Jul. — V. 41. — P. 44-63.
8. Froger N., Jammoul F., Gaucher D., Cadetti L., Lorach H., Degardin J., Pain D., Dubus E., Forster V., Ivkovic I., Simonutti M., Sahel J.A., Picaud S. *Taurine is a crucial factor to preserve retinal ganglion cell survival // Adv. Exp. Med. Biol.* — 2013. — V. 775. — P. 69-83.
9. Froger N., Cadetti L., Lorach H., Martins J., Bemelmans A.P., Dubus E., Degardin J., Pain D., Forster V., Chicaud L., Ivkovic I., Simonutti M., Fouquet S., Jammoul F., Léveillard T., Benosman R., Sahel J.A., Picaud S. *Taurine provides neuroprotection against retinal ganglion cell degeneration // PLoS One.* — 2012. — V. 7 (10). — P. e42017.
10. Jammoul F., Dégarin J., Pain D., Gondouin P., Simonutti M., Dubus E., Caplette R., Fouquet S., Craft C.M., Sahel J.A., Picaud S. *Taurine deficiency damages photoreceptors and retinal ganglion cells in vigabatrin-treated neonatal rats // Mol. Cell Neurosci.* — 2010 Apr. — V. 43 (4). — P. 414-21.
11. Hsu Y.W., Yeh S.M., Chen Y.X., Chen Y.C., Lin S.L., Tseng J.K. *Protective effects of taurine against alloxan-induced diabetic cataracts and refraction changes in New Zealand White rabbits // Exp. Eye Res.* — 2012 Oct. — V. 103. — P. 71-7.
12. ChenZhou L., Murube J., Latorre A., Martin del Rio R. *Differential presence of amino acids in human tears of normal and dry eyes // Cornea.* — 2000. — V. 19. — P. S80.
13. Thimons J.J. *Examining Taurine's Role in Ocular Biochemistry and in Contact Lens Wear. Contact Lens Spectrum.* — 2004 Apr.
14. Baudouin C., Aragona P., Messmer E.M., Tomlinson A., Calonge M., Boboridis K.G., Akova Y.A., Geerling G., Labetoulle M., Rolando M. *Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting // Ocul. Surf.* — 2013 Oct. — V. 11 (4). — P. 246-58.
15. Shioda R., Reinach P.S., Hisatsune T., Miyamoto Y. *Osmosensitive taurine transporter expression and activity in human corneal epithelial cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2002 Sep. — V. 43 (9). — P. 2916-22.
16. Koyama I., Nakamori K., Nagahama T., Ogasawara M., Nemoto M. *The reactivity of taurine with hypochlorous acid and its application for eye drops // Advances in experimental medicine and biology.* — 1996. — V. 403. — P. 9-18.
17. Ghosal K., Chakrabarty S., Nanda A. *Hydroxypropyl methylcellulose in drug delivery // Der. Pharmacia. Sinica.* — 2011. — V. 2 (2). — P. 152-168
18. Kangari H., Abedini-Talemi A., Akbarzadeh-Bagheban A., Rahmani S. *Comparison of Two Marketed Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) Based Artificial Tear Drops in Young Patients with DES // Novel Biomed.* — 2015. — V. 3 (4). — P. 193-9.
19. Prabhasawat P., Ruangvaravate N., Tesavibul N., Thewthong M. *Effect of 0.3% Hydroxypropyl Methylcellulose/Dextran Versus 0.18% Sodium Hyaluronate in the Treatment of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients: A Randomized, Double-Blind, and Controlled Study // J. Ocul. Pharmacol. Ther.* — 2015 Jul. — Aug. — V. 31 (6). — P. 323-9.
20. Moshirfar M., Pierson K., Hanamaikai K., Santiago-Caban L., Muthappan B., Passi S.F. *Artificial tears potpourri: a literature review // Clinical Ophthalmology.* — 2014. — V. 8. — P. 1419-33.
21. Koroloff N., Boots R., Lipman J., Thomas P., Rickard C., Coyer F. *A randomised controlled study of the efficacy of hypromellose and Lacri-Lube combination versus polyethylene / Cling wrap to prevent corneal epithelial breakdown in the semiconscious intensive care patient // Intensive Care Med.* — 2004 June. — V. 30 (6). — P. 1122-6.
22. Toda I., Shinozaki N., Tsubota K. *Hydroxypropyl methylcellulose for the treatment of severe dry eye associated with Sjögren's syndrome // Cornea.* — 1996 Mar. — V. 15 (2). — P. 120-8.
23. Lemp M.A., Foulks G.N. *The definition & Classification of Dry Eye Disease: Guidelines from the 2007 International Dry Eye Workshop. The Ocular Surface.* — 2007.
24. Garcia-Lázaro S., Belda-Salmerón L., Ferrer-Blasco T., Cerviño A., Montés-Micó R. *Comparison of two artificial tear formulations for dry eye through high-resolution optical coherence tomography // Clin. Exp. Optom.* — 2011 Nov. — V. 94 (6). — P. 549-56.
25. Waltman S., Patrowicz C. *Effects of hydroxypropyl methylcellulose and polyvinyl alcohol on intraocular penetration of topical fluorescein in man Investigative Ophthalmology.* — 1970 Dec.

Надійшла до редакції 10.03.2016

VISILOTON — THE NEW EYE DROPS FOR TREATMENT OF EYE SURFACE DISORDERS

D.O. Derevyagin

Summary

This article describes the eye drops Viziloton (Dexpanthenol, Taurine, Hydroxymethyl cellulose) for mono- and combined therapy of eye surface disorders. It contains the review of the scientific literature regarding the impact of drug ingredients on the cornea and tear film. Understanding these mechanisms can reduce the side effects of treatment due to natural components.

Keywords: optical area, dexpanthenol, taurine, hypromellose, Viziloton