



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-83-91>

Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 2)

А.В. Куроедов^{1, 2}, В.В. Бржеский³, З.М. Нагорнова⁴

¹ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны России, ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия

² Кафедра офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

⁴ Кафедра отоларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Шереметьевский проспект, д. 8, Иваново, 153012, Россия

Первая часть обзора [РОЖ 2019; 12(2): 83–95] была посвящена детальному описанию и клинической интерпретации традиционных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии, анализу их преимуществ и недостатков. Вторая часть данного обзора обращает внимание на недостаточно распространенные и незаслуженно забытые методы, а также отдельные возможности доставки лекарственных средств к различным структурам глаза.

Ключевые слова: анатомия и физиология глаза; офтальмологические препараты; глазные капли; адресная доставка лекарственных средств

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Куроедов А.В., Бржеский В.В., Нагорнова З.М. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 2). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 83–91. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-83-91

Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 2)

Alexander V. Kuroyedov^{1, 2}, Vladimir V. Brzesky³, Zoya M. Nagornova⁴

¹ P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, 8a, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia

² N.I. Pirogov National Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³ State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

⁴ Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

akuroyedov@hotmail.com

The first part of the review [ROJ 2019; 12 (2): 83–95] presented a detailed description and clinical interpretation of traditional methods of drug delivery in ophthalmology, and offered an analysis of their advantages and disadvantages. This paper is a second part of the review, which focuses on rarely used and largely forgotten methods, as well as targeted means of drug delivery to the different structures of the eye.

Keywords: anatomy and physiology of the eye, ophthalmic drugs, eye drops, targeted delivery of drugs

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Kuroyedov A.V., Brzhesky V.V., Nagornova Z.M. Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (Part 2). Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 83–91 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-83-91

Адресная доставка лекарственных средств (ЛС) в офтальмологии всегда была одной из наиболее трудных и в то же время самых важных проблем офтальмологии. По авторитетному мнению, «она представляет краеугольный камень всей медикаментозной терапии глазных заболеваний» [1]. Вместе с тем большинство специалистов придерживаются точки зрения, что в ходе лечения заболеваний глаз наиболее предпочтительна именно адресная доставка лекарственных препаратов. По сложившемуся мнению, есть целый ряд непосредственных условий, которые должны выполнить разработчики новых способов доставки ЛС. Во-первых, необходимо четко дозировать дозу ЛС. Во-вторых, следует контролировать использование препаратов (время и точка воздействия, безопасность). В-третьих, нужно повысить биодоступность ЛС путем увеличения времени его контакта со структурами глаза и уменьшения возможности вымывания и др. Наконец, нужно увеличить комфортность применения препарата для повышения приверженности пациента к лечению [2].

Следует заметить, что в настоящее время нет общепринятого мнения относительно единой классификации способов доставки лекарственных препаратов. В ряде случаев обсуждаются общие и

местные пути введения. Некоторые авторы считают корректным группировать их согласно механизму действия. В частности, речь идет о диффузии, осмосе и биоэрозии. Для пациентов с глаукомой, например, представлена классификация, базирующаяся на тканях-мишенях для ЛС: в ней способы их доставки сгруппированы по принципу снижения внутриглазного давления (ВГД) и/или, например, обеспечения нейтропротекторного эффекта [3].

В предыдущей части обзора [4] мы остановились на традиционных способах доставки ЛС при лечении глазных заболеваний, а эта часть обзора посвящена недостаточно распространенным и незаслуженно забытым возможностям доставки ЛС.

В течение многих лет в печати появляются результаты исследований, посвященных изучению эффективности воздействия лекарственных препаратов с использованием магнитного или электрического поля. Такие методы могут применяться у широкой категории пациентов. Например, *магнитофорез* активно применяется у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), атрофией зрительного нерва, травмами глаз (включая гифему и гемофтальм). Его преимущество по сравнению с электро- или фонофорезом — это возможность использования с первых

дней, например, у пациентов с кровоизлияниями. В частности, доказана эффективность магнитофореза со стрептодеказой в лечении внутриглазных посттравматических кровоизлияний [5].

Не менее востребованным, но также относительно мало распространенным является введение ЛС с использованием постоянного электрического тока низкого напряжения (*электрофорез, гальванизация*). *Электрофорез* — сочетанное (одновременное) воздействие постоянного тока, чаще гальванического, и поступающего с ним в организм небольшого количества ЛС или коктейля, состоящего из нескольких препаратов. Интерес к электрофорезу обусловлен возможностью получить более продолжительный фармакологический эффект при малой дозе и значительно меньшей концентрации ЛС, чем при приеме внутрь или других способах его введения. В офтальмологии электрофорез оказался более перспективным, чем в других областях медицины, что связано с физиологическими особенностями глазного яблока. Так, роговица является идеальной полупроницаемой мембраной, через которую ионы понижают внутрь глаза: под влиянием гальванического тока проницаемость гематоофтальмического барьера повышается, в том числе и для медикаментов, состоящих из сложных комплексов и смесей [6]. Используется у пациентов с травмами глаз, кератитами (например, эпителиальные формы герпетического кератита), с ПОУГ, с нисходящими атрофиями зрительного нерва и др.

В офтальмологии в основном применяются *ванночковая и эндоназальная методики*, а также *методика «через веки» (по Бургиньону)* и, наконец, инвазивная методика прямого электрофореза. Гальванизация в офтальмологии локально не применяется. В этом случае с лечебной целью осуществляется воздействие постоянным током низкого напряжения (до 80 В) при его небольшой силе (до 50 мА). Электрофоретический метод введения ЛС уже долгие годы применяется при лечении самого широкого спектра заболеваний глаз. Следует также обратить внимание и на его успешное использование при врастании эпителиальных клеток в интрастромальное пространство (интерфейс), являющемся редким, но достаточно серьезным осложнением отдельных кераторефракционных операций. В частности, при лечении таких пациентов помимо основной терапии, включающей поверхностную брахитерапию в проекции зоны дислокации эпителиальных образований, авторы применяли курс ванночкового электрофореза с коллализином ежедневно в количестве 10 сеансов, который также способствовал уменьшению плотности эпителиальных клеток [7]. В клинической практике использовали эндоназальный электрофорез с пептидными биорегуляторами при лечении пациентов с сухой формой возрастной макулодистрофии (ВМД) и разными стадиями глаукомы. В первом случае (сухая форма ВМД, I–III стадия согласно многоцентро-

вому исследованию возрастных заболеваний глаз, Age-related eye disease study, AREDS) отмечено повышение остроты зрения и уменьшение количества абсолютных и относительных скотом, уменьшение индекса отечности, стабилизация толщины сетчатки и площади отложения липофусцина, повышение функциональной активности наружных и внутренних слоев сетчатки в виде увеличения амплитуды волн А и В в макулярной области, а также улучшение регионарного кровоснабжения (коэффициента по Янтчу). У больных с начальной и развитой стадией глаукомы было обнаружено достоверное повышение остроты зрения и уменьшение количества абсолютных скотом (%), увеличение средней толщины ретинальных нервных волокон и увеличение толерантности зрительного нерва к повышенной нагрузке. В обоих случаях эффекты носили статистически достоверный характер и сохранялись на протяжении 6 мес после окончания курса лечения [8].

Некоторое время назад для лечения пациентов с оптическим невритом воспалительной и токсико-аллергической этиологии, некоторыми формами атрофии зрительного нерва и ПОУГ был популярен *интраназальный путь введения* нейропептида, обладающий доказанным нейрометаболическим, нейропротекторным, антиоксидантным и антигипоксическим действием (семакс, Институт молекулярной генетики, Россия). В частности, проводилось сравнение различных способов его применения: инстилляций капель в нос и эндоназального электрофореза у больных с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы [9]. Авторы выделили три группы: 1-я группа (62 пациента) получала препарат методом эндоназального электрофореза, затем — его интраназальным закапыванием и дополнительной базисной терапией, включающей применение витамина В₁₂, трентала, эмоксипина, тауфона, аспирина, коринфара и антиоксикапса; 2-я группа (50 пациентов) получала только базисную терапию; пациентам (30 больных) 3-й группы (контроль) в силу различных причин нейропротекторное лечение не проводилось. Во всех группах больных наблюдалось улучшение изучаемых параметров (острота зрения, количество относительных и абсолютных дефектов в центральном поле зрения, суммарные границы периферического поля зрения, а также цветовая чувствительность), однако достоверно более значимые изменения были получены у пациентов, в комплекс лечения которых был включен препарат Семакс. Анализ показал, что у этих больных (особенно с продвинутыми стадиями заболевания) через месяц после начала лечения ряд функциональных показателей, отражающих состояние зрительного нерва, существенно улучшились по сравнению с таковыми у пациентов, получавших базисную терапию ($p < 0,05$).

Еще менее изученным и, соответственно, менее распространенным способом доставки в офтальмологии является *инфразвуковой ионофорез*. В частности,

установлено, что под влиянием инфразвука в роговице возникают ультраструктурные изменения, свидетельствующие об увеличении ее проницаемости [10]. При этом в клетках базального слоя эпителия наблюдается сглаженность крист митохондрий, появление вакуолей и расширение эндоплазматической сети. Инфразвуковой фонофорез вызывает изменение структуры клеточной мембраны, повышает ее проницаемость без повреждения самой клетки, улучшает гемодинамику, способствует лучшему проникновению лекарственных препаратов и, соответственно, большему накоплению и удержанию их в течение длительного времени внутри глаза. Как оказалось, достаточно эффективным методом введения ЛС в ткани глаза явился также и *ультразвуковой фонофорез*. Он нашел применение в лечении глубоких форм кератитов, язв и помутнений роговицы. В зависимости от этиологии процесса указанным методом вводят 1 % гидрокортизон, 0,001 % дексаметазон, 0,01 % идоксуридин, интерферон, антибиотики, ферменты (фибринолизин, химотрипсин) [11].

Ранее лечение многих заболеваний, сопровождающихся гипоксией, успешно проводили с помощью *карбогенотерапии*. Ингаляционное введение газов (например, карбогена) физиологично, безболезненно, нетравматично, может осуществляться в амбулаторных условиях. В офтальмологии метод успешно применялся у пациентов с высокой миопией, атрофией зрительного нерва, невритами, ВМД (сухая форма) и ПОУГ. Так, еще 40 лет назад были опубликованы результаты применения ингаляционного введения карбогена 34 пациентам (68 глаз) в возрасте от 7 до 18 лет с миопией от 6 до 28 дптр [12]. Пациентам предлагали вдыхать смесь кислорода и углекислого газа через маску наркозного аппарата в течение 15 мин, а процедуру повторяли 2 раза в день курсом 20 дней. Отмечено достоверное повышение некорригированной остроты зрения (с 0,05 до 0,11) и расширение периферических границ поля зрения (в сумме с 745 до 785 градусов).

Как известно, одной из наиболее сложных форм глазной патологии являются повреждения и заболевания роговицы. Помимо традиционных способов, имеющих ряд ограничений (например, быстрое вымывание препаратов и необходимость частых инстилляций либо закладывания мазей), интерес вызывает следующий способ доставки ЛС, применяемый дополнительно к стандартной терапии. В толщу стромы роговицы вокруг патологического очага посредством инъекции вводят 0,5 мл клеточной взвеси (непосредственно после ее приготовления), содержащей аутологичные мононуклеары (АМ). Процедуру повторяют 1–2 раза с интервалом 4–6 дней в зависимости от степени тяжести заболевания и динамики клинической картины [13]. Методика обеспечивает устранение роговичного синдрома, купирование отека роговицы, резорбцию

некротических масс, эпителизацию роговицы и повышение остроты зрения, тем самым сокращает сроки лечения и снижает число осложнений заболевания.

Сходным с рассмотренным выше способом доставки ЛС у пациентов с заболеваниями роговицы, сетчатки и зрительного нерва является депонирование в тканях глаза лекарственного препарата на клеточной массе [14]. Для этого используют эритроцитарную массу, выделенную от больного, которую насыщают препаратом (0,3 % гентамицина, или 0,25 % дерината, или 1 % эмоксипина, или 4 % тауфона) в соотношении 1:1 путем инкубации этой смеси при температуре 22–25 °С в течение 20 мин. Смесь вводят в ткани глаза в непосредственной близости от патологического очага один раз в 5 дней.

Более сложными, хотя и в меньшей степени используемыми в рутинной клинической практике методами являются варианты доставки ЛС с применением хирургической техники, что, как полагают, связано именно с инвазивностью данного направления. Одним из таких наиболее известных способов является *субтенозная имплантация коллагеновой инфузионной системы* (СИКИС) [15]. СИКИС — это методика введения и депонирования медикаментов в субтенозовое пространство, позволяющая поддерживать высокую концентрацию лекарственного препарата в непосредственном контакте со склерой заднего сегмента глаза и оболочками переднего отдела зрительного нерва. Ранее способ широко применялся у пациентов с ПОУГ, атрофией зрительного нерва, передней ишемической нейропатией (ПИН) и пигментной дистрофией сетчатки. Систему имплантировали на срок от 6 до 7 сут. С лечебной целью через нее 2 раза в день вводили различные ЛС: ксантинола никотинат, трентал, дексазон, ЭНКАД. В качестве методов, потенцирующих эффект применения системы СИКИС, использовались электрофорез и лазер, амплипульс-терапия, что нашло свое применение в лечении глаукомной оптической нейропатии [16–18]. Другой разновидностью указанного способа доставки стал высокотехнологичный *метод лазерной активации диффузии ЛС* [19, 20]. За его основу взят метод трофической склерэктомии (С.Н. Басинский и соавт. [21]) и метод, предложенный акад. А.П. Нестеровым и соавт. (2000), суть которого состояла в том, что для преодоления гематоофтальмического барьера предлагалось создание «окон» в пигментном эпителии сетчатки с помощью инфракрасного лазера [20–22]. Согласно этой методике, в проекции плоской части цилиарного тела выполняют трепанацию склеры, рядом в тенозовое пространство укладывают полоску коллагеновой губки $\approx 5 \times 8$ мм, которая обеспечивает депонирование лекарства и его поступление в супрахориоидальное пространство. Затем через склерэктомическое отверстие производят транс-

конъюнктивальную лазеркоагуляцию сосудистой оболочки и сетчатки. В послеоперационном периоде лекарственные препараты вводят в область трепанационного отверстия.

Позже была представлена еще одна *методика субтеноновой имплантации коллагеновой губки* (СИКГ) [23]. Она предусматривала введение и депонирование медикаментов в субтеноновом пространстве, что позволяет поддерживать высокую концентрацию лекарственного препарата в непосредственном контакте со склерой заднего сегмента глаза и оболочками переднего отдела зрительного нерва в течение 10 сут. В клиническом исследовании была успешно проведена имплантация губки, пропитанной пептидными биорегуляторами. В результате отмечено достоверное расширение периферических полей зрения ($234,1 \pm 124,7$ град. и $258,9 \pm 119,9$ град., $p < 0,001$).

Наибольшую техническую сложность из числа рассматриваемых нами методов введения ЛС представляет *ретроградное внутриартериальное введение препаратов* в а. ophthalmica [24]. В указанных целях под инфильтрационной анестезией выполняют кожный разрез длиной 3 см в проекции внутренней трети надбровной дуги, тупым путем выделяют а. supraorbitalis (или а. frontalis) на протяжении 1 см и ее проксимальный конец пережимают лигатурой. Затем дистальнее вскрывают просвет артерии и вводят катетер, который продвигают проксимальнее и фиксируют швами.

Рассмотренный метод применяется в тяжелых случаях эндофтальмита, при неэффективности других методов лечения, а также у пациентов с непроходимостью сосудов зрительного нерва и сетчатки при давности не более 10–14 дней. Заслуживает также внимания метод введения в а. ophthalmica противоопухолевого препарата Мелфалан (Alkeran, GlaxoSmithKline, Великобритания) при лечении ретинобластомы у детей, в том числе и в сочетании с интрабульбарными инъекциями того же препарата [25].

Помимо упомянутого выше способа лечения эндофтальмита, следует упомянуть и о разработанном Н.Н. Нурмамедовым и соавт. [26] методе *интравитреального введения антибиотиков* (в частности, препарата Гентамицин в дозе 500 мкг в 0,1–0,2 мл воды для инъекций). В указанных целях через плоскую часть цилиарного тела в стекловидную камеру авторы имплантировали полихлорвиниловую капиллярную трубку, позволяющую вводить ЛС повторно. Курс лечения включал до 7 введений. В результате число энуклеаций по поводу эндофтальмита снизилось с 38,8 % при лечении традиционным методом, до 7,5 % при использовании интравитреальной терапии. Другой способ введения антибиотиков в стекловидное тело был апробирован в эксперименте: животным вводили *интраокулярные лекарственные пленки* (средняя масса — 0,0007 г), содержащие 25 мкг динатриевой соли дексаметазона и 1500

мкг канамицина [27]. При этом терапевтическая концентрация дексаметазона в стекловидном теле, достаточная для купирования воспалительного процесса, была достигнута на 10-е сутки после введения.

Все более широкое клиническое применение в последние годы получает *официальная форма глюкокортикоидного препарата*, специально предназначенного для введения в стекловидное тело — Озурдекс (Allergan, США). Препарат представляет собой капсулу, имплантируемую в стекловидное тело с помощью специального инжектора (рисунк).

Уже получены многочисленные позитивные отзывы о применении этого имплантата в лечении больных с диабетическим макулярным отеком, ишемическим тромбозом ветвей центральной вены сетчатки, влажной формой ВМД и др. [28, 29].

В менее сложных случаях, при увеитах после хирургии катаракты, использовалось *интракамеральное введение* моксифлоксацина [30]. В частности, такое лечение было проведено 31 пациенту после факоэмульсификации катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) и развившейся увеальной экссудативной реакцией II–III степени в первые сутки после операции, которая проявлялась гипопионом высотой от 1 до 4 мм и фибринозным выпотом на ИОЛ. Препарат Моксифлоксацин (вигамокс, Alcon, США) забирали стерильной иглой и разводили в условиях операционной физиологическим раствором в соотношении 1:5. В камеру вводили 0,1–0,3 полученного раствора. При осмотре через 16–20 ч у всех больных отсутствовал гипопион, а в 80,3 % случаев также рассосалась фибриноидная пленка на ИОЛ. В сходной работе проводилось превентивное интракамеральное введение триамцинолона при комбинированной хирургии катаракты и глаукомы [31]. Авторы оценили состояние 126 пациентов (126 глаз) после комбинированной хирургии — ФЭК с имплантацией ИОЛ и трабекулэктомией, которым по окончании хирургического вмешательства вводили 0,5; 1,0 и 2,0 мг триамцинолона в переднюю камеру. Оценивали состояние переднего отрезка

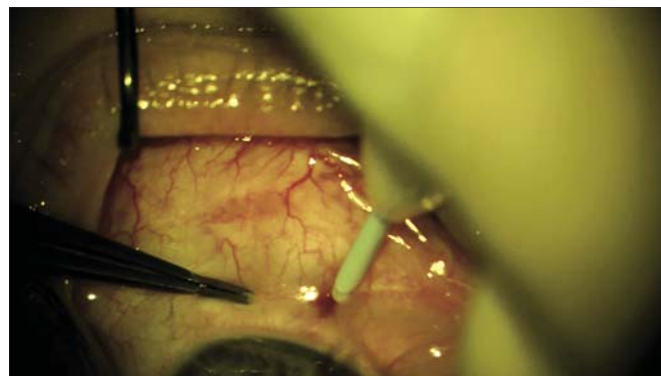


Рисунок. Имплантация препарата Озурдекс
Figure. Implantation of Ozurdex

глаза и зрительные функции на 1, 7, 14 и 28-е сутки после операции. Доказано, что использование дозы 1 мг триамцинолона позволяет добиться наилучших результатов ($p < 0,001$).

Как известно, традиционное введение лекарственных препаратов в кровеносное русло не всегда обеспечивает эффект от их применения. Это связано с тем, что, с одной стороны, лекарства метаболизируются, проходя через печень, легкие и другие ткани. С другой стороны, при таком введении органы иммуногенеза, в частности лимфатические узлы, остаются недостижимыми для лекарственных препаратов. Ведь чтобы им попасть в лимфатические узлы, где происходит формирование функциональной активности иммунокомпетентных клеток, лекарства должны оказаться в клетках, и только из них проникнуть в интерстициальную жидкость, из которой формируется лимфа. Эти обстоятельства и обосновывают преимущества *лимфотропного пути* введения препаратов в офтальмологии: увеличение регионарной концентрации ЛС; снижение общей лекарственной нагрузки на организм; улучшение крово- и лимфообращения в увеальном тракте; устранение эндотоксикоза на регионарном, органном и системном уровнях; иммуномодулирующий эффект; отсутствие риска повреждения структур глаза, что особенно актуально при растянутых оболочках (например, на фоне миопии высокой степени). При заболеваниях заднего отрезка глаза препарат вводят подкожно справа на 0,8–1,2 см ниже верхушки сосцевидного отростка в зону скопления лимфатических сосудов второго порядка, из которых ЛС далее попадают в лимфатические сосуды первого порядка и лимфатические капилляры, в глазнично-лицевой ликворолимфатический путь в зрительном нерве и далее в лимфатические сосуды и лимфатические щели сетчатки. При этом первоначально вводят стимулятор движения лимфы, например лидокаин или гепарин в объеме разовой дозы от 0,3 до 0,6 мл с терапевтической концентрацией ЛС от 96 до 100 %, а уже затем ЛС [32].

Авторы применили эту схему при лечении 32 пациентов (58 глаз) с разными стадиями глаукомы. Препараты, стимулирующие метаболические процессы (кортексин, солкосерил), вводили подкожно в зону Юрьина (область сосцевидных отростков). После завершения курса лечения у пациентов с начальной стадией глаукомы было отмечено повышение остроты зрения на 0,1–0,2 и уменьшение количества относительных скотом на 26 %, у пациентов с развитой стадией глаукомы — повышение остроты зрения в среднем на 0,2, уменьшение количества абсолютных скотом на 7 % и относительных — на 21 %. У больных с далеко зашедшей стадией глаукомы острота зрения повысилась на 0,2–0,3, а количество абсолютных и относительных скотом уменьшилось на 3 и 16 % соответственно. Ранее М.И. Алешаев и Н.Б. Шурупова [33] уже оценивали

эффективность лимфотропной терапии у пациентов с ПОУГ и нормализованным давлением. В частности, в основной группе больных, получавших лимфотропную терапию с использованием гепарина (5000 ЕД) и 1 % раствора эмоксипина (1,0 мл) по 10 инъекций каждого препарата (по 5 с каждой стороны), повышение остроты зрения отмечалось в 2 раза чаще (70,89 %), чем в контрольной (33,33 %). При этом в основной группе она увеличилась в среднем на $0,08 \pm 0,01$, тогда как в контрольной на $0,03 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). Полученные результаты показывают, что лимфотропная терапия более эффективна у больных с исходной более высокой остротой зрения. Разница в изменении остроты зрения у больных основной и контрольной групп с остаточным зрением была недостоверной. Анализ состояния периферического зрения выявил у больных основной группы достоверное повышение показателя суммарного поля зрения на $59,43 \pm 6,72^\circ$ у 87,34 % пациентов. Расширение периферических границ поля зрения наблюдалось в контрольной группе на меньшую величину ($35,01 \pm 5,35^\circ$) и у меньшего числа больных (70,25 %, $p < 0,05$). Лимфотропная лекарственная терапия получила распространение также в комплексном лечении увеитов и синдрома сухого глаза [34]. В последнем случае определяли точку, расположенную на 1,0 см ниже и 1,0 см медиальнее вершины сосцевидного отростка, в зоне, богатой регионарными лимфатическими узлами [35]. Смесь лекарственных препаратов (0,5 мл 2 % раствора трентала (10 мг) и 1,0 мл 2 % раствора лидокаина — в качестве лимфостимулятора) вводили с обеих сторон в указанную точку на глубину 1 см [36].

Авторы полагают, что лечебный эффект лимфотропного введения трентала основан на купировании хронической ишемии слезопродуцирующих органов в условиях хронического глазного ишемического синдрома, что проявилось увеличением основной и стимулированной слезопродукции [37, 38]. В частности, на 9-е сутки наблюдения отмечено достоверно более выраженное уменьшение субъективного дискомфорта и повышение суммарной слезопродукции, чем у больных контрольных групп. Кроме того, использование лимфотропной терапии позволило сократить число инстилляций препаратов искусственной слезы (до $2,5 \pm 0,1$ закапывания в течение суток).

К наиболее технологичным способам доставки ЛС относится метод *фотодинамической терапии* (ФДТ) с препаратом Вертепорфином (Визудин, Novartis, США) и методика кросслинкинга с препаратом Рибофлавин (витамин В₂). Невысокая распространенность метода ФДТ, предназначенного для лечения макулярной патологии, связана с этапностью лечения и необходимостью использования специального оборудования. На первом этапе в организм вводится фотосенсибилизатор, который, двигаясь в кровотоке, избирательно накапливается в тканях-мишенях. На втором этапе ткань-мишень

облучается светом с длиной волны «возбуждения» препарата при помощи лазера с нужной длиной волны. В результате светового воздействия происходит активация фотосенсибилизатора и повреждение биологических структур в этой области. В качестве фотосенсибилизатора при проведении ФДТ субретинальной неоваскулярной мембраны используется вертепорфин. Готовый раствор вертепорфина вводится в течение 10 мин внутривенно со скоростью 3 мл в минуту, а через 15 мин после начала введения вертепорфина начинается 5-минутный отрезок времени, в течение которого необходимо провести лазерное облучение хориоидальной неоваскулярной мембраны [39]. В качестве показателя эффективности следует отметить повышение остроты зрения вдаль с максимальной коррекцией с 0,3 до 0,9 у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией ($p < 0,05$).

Методика *кросслинкинга*, напротив, в последние годы приобретает все большее распространение в лечении больных с кератоконусом и некоторыми другими формами истончения роговицы. Воздействие низкоинтенсивного ультрафиолетового света на строму роговицы в присутствии фоточувствительного рибофлавина (витамина В₂) повышает продукцию свободных радикалов кислорода, которые, освобождаясь, вызывают образование связей — мостиков между коллагеновыми фибриллами стромы, объединяя их в единую прочную сеть [40]. В результате прочностные свойства роговицы повышаются, и прогрессирование кератоконуса прекращается. Процедура проводится в операционной и состоит из нескольких этапов: после местной инстилляционной анестезии выполняют абразию эпителия центральной части роговицы. Затем на роговицу в течение 30 мин часто инстиллируют рибофлавин, насыщая им деэпителизованную роговицу. Далее производят облучение роговицы ультрафиолетом в течение 30 мин, продолжая одновременно закапывать рибофлавин. После операции пациенту на несколько дней накладывают мягкую контактную линзу, пациент носит солнцезащитные очки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное разнообразие различных способов доставки ЛС и их использование в клинической практике имеют как ряд преимуществ, так и ряд вполне обоснованных ограничений и не являются универсальными. Преимущества традиционных способов доставки очевидны: невысокая инвазивность и относительное удобство применения. В свою очередь, ограничения основаны на полиморфизме глазных заболеваний и их разнообразном клиническом течении, низкой биодоступности отдельных лекарственных форм и в ряде случаев — отсутствии приверженности к лечению, что, конечно же, ограничивает эффективное использование ЛС. Суще-

ствуют и доказаны многочисленными экспериментально-клиническими исследованиями различные способы увеличения продолжительности действия препаратов, например изменение их физико-химических свойств или изменение структуры и способа упаковки действующего вещества. Дискуссия о комплексных подходах к лечению различных глазных заболеваний способствует обобщению опыта предшествующих исследователей, а приведенные примеры эффективного лечения с применением разных способов доставки ЛС могут быть полезны для построения оригинальной (и востребованной) их классификации.

Литература/References

1. Краснов М.Л., Шулпина Н.Б. Терапевтическая офтальмология. Москва: Медицина; 1985.
Krasnov M. L., Shul'pina N. B. Therapeutic ophthalmology. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).
2. Tangri P., Khuhara S. Basic of ocular drug delivery systems: review. *Int. J. Res. Pharmaceutical Biomedical Sci.* 2011; 2 (4): 1541–52.
3. Lavik E., Kuehn M.H., Kwon Y.H. Novel drug delivery systems for glaucoma. *Eye.* 2011; 25 (5): 578–86. doi: 10.1038/eye.2011.82
4. Куроедов А.В., Бржеский В.В., Криницина Е.А. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1). *Российский офтальмологический журнал.* 2019; 12 (2): 83–95. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95>
Kuroyedov A. V., Brzhesky V. V., Krinitsyna E. A. Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 1). Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 83–95 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95
5. Зобина Л.В., Ромащенко А.Д. Магнитофорез стрептодеказы в лечении внутриглазных посттравматических кровоизлияний. *Вестник офтальмологии.* 1987; 1: 51–4.
Zobina L. V., Romashchenko A. D. Streptodecase magnetophoresis in the treatment of traumatic intraocular hemorrhages. Vestnik oftal'mologii. 1987; 1: 51–4 (in Russian).
6. Оковитов В.В. Методы физиотерапии в офтальмологии. Москва: Медицина 1999.
Okovotov V. V. Methods of physiotherapy in ophthalmology. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
7. Фокин В.П., Блинкова Е.С., Ремесников И.А. Консервативное лечение врастания эпителия после ЛАСИК. *ARS MEDICA.* 2011; 16: 20–2.
Fokin V. P., Blinkova E. S., Remesnikov I. A. Non-surgical treatment of epithelial ingrowth after LASIK. ARS MEDICA. 2011; 16: 20–2 (in Russian).
8. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В. и др. Опыт применения ретиналамина в лечении глаукомной нейрооптинопатии и возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости.* 2013; 6 (2): 45–9.
Astakhov Yu. S., Butin E. V., Morozova N. V., et al. An experience of retinalamin use in glaucomatous optic neuropathy and age-related macular degeneration. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2013; 6 (2): 45–9 (in Russian).
9. Курышева Н.И., Шпак А.А., Иоилева Е.Э. и др. Семакс в лечении глаукоматозной оптической нейропатии у больных с нормализованным офтальмотонусом. *Вестник офтальмологии.* 2001; 117 (4): 5–8.
Kuryшева N. I., Shpak A. A., Ioileva E. E., et al. Semax in the treatment of glaucomatous optic neuropathy in patients with normalized ophthalmotonus. Vestnik oftal'mologii. 2001; 117 (4): 5–8. (in Russian).
10. Филатов В.В. Инфразвуковой фонофорез — новое направление в лечении офтальмопатологии. *Российская детская офтальмология.* 2013; 1: 52–4.

- Filatov V.V.* Infrasonic phonophoresis - new direction in the treatment of ophthalmopathology. *Rossijskaja detskaja oftal'mologija*. 2013; 1: 52–4 (in Russian).
11. *Фридман Ф.Е., Гундорова Р.А., Кодзов М.Б.* Ультразвук в офтальмологии. Москва: Медицина 1989.
Fridman F.E., Gundorova R.A., Kodzov M.B. Ultrasound in ophthalmology. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
 12. *Хасанова Н.Х., Тальдаева А.Х.* Применение карбогена при высокой близорукости. Вестник офтальмологии. 1976; 3: 46–7.
Khasanova N.Kh., Tal'daeva A.Kh. The use of carbogen at high myopia. *Vestnik oftal'mologii*. 1976; 3: 46–7 (in Russian).
 13. *Левченко Н.А., Кривошеина О.И.* Влияние аутологических мононуклеаров крови на регенераторные процессы при стромальных повреждениях роговицы в эксперименте. Бюллетень Сибирской медицины. 2011; 4: 27–32.
Levchenko N.A., Krivosheina O.I. Impact of blood autologous mononuclear on regenerative processes of stromal corneal damages in experiment. *Bulleten' sibirskoj meditsiny*. 2011; 4: 27–32 (in Russian).
 14. *Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Белоноженко Я.В. и др.* Способ создания депо лекарственных веществ в офтальмологии. Патент России, № 2268689; 2006.
Egorov V.V., Sorokin E.L., Belonozhenko Ya.V., et al. Method for developing a depot of medicinal substances in ophthalmology. Patent RF, N 2268689; 2006 (in Russian).
 15. *Нестеров А.П., Басинский С.Н.* Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел субтенонова пространства. Вестник офтальмологии. 1991; 5: 49–51.
Nesterov A.P., Basinskii S.N. A new method for drug instillation into the posterior section of subtenon's space. *Vestnik oftal'mologii*. 1991; 5: 49–51 (in Russian).
 16. *Басинский С.Н., Сасько В.И.* Способ прямого электрофореза зрительного нерва у больных с далеко зашедшей стадией глаукомы. Вестник офтальмологии. 1996; 1: 8–10.
Basinskii S.N., Sas'ko V.I. A method of direct electrophoresis of the optic nerve in patients with far-advanced glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 1996; 1: 8–10 (in Russian).
 17. *Басинский С.Н., Штилерман А.Л.* Применение амплипульсфореза у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва. Вестник офтальмологии. 2000; 1: 18–20.
Basinskii S.N., Shtilerman A.L. The use of amplitpulse-foresis in patients with partial optic nerve atrophy. *Vestnik oftal'mologii*. 2000; 1: 18–20 (in Russian).
 18. *Басинский С.Н., Матвеев Е.Н., Кочмарева В.И.* Корреляция показателей центральной гемодинамики и местной гемодинамики глаза у больных глаукомой. Вестник офтальмологии. 1990; 3: 33–5.
Basinskii S.N., Matveev E.N., Kochmareva V.I. Correlation of central and local hemodynamics of the eye in patients with glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 1990; 3: 33–5 (in Russian).
 19. *Басинский С.П., Басинский А.С.* Эффективность комплексной терапии больных первичной нестабилизированной открытоугольной глаукомой с нормализованным офтальмотонусом. Клиническая офтальмология. 2005; 6 (2): 62–4.
Basinskii S.P., Basinskii A.S. Efficiency of complex treatment of patients with non-stable open-angle glaucoma with normalized intraocular pressure. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2005; 6 (2): 62–4 (in Russian).
 20. *Басинский С.Н., Красногорская В.Н., Басинский А.С.* Методы введения лекарственных препаратов к заднему отделу глаза. Клиническая офтальмология. 2008; 9 (2): 54–7.
Basinskii S.N., Krasnogorskaya V.N., Basinskii A.S. Methods of drug introduction to the posterior eye segment. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2008; 9 (2): 54–7 (in Russian).
 21. *Басинский С.Н., Штилерман А.Л., Басинский А.С. и др.* Способ лечения нестабилизированной первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2003; 4 (2): 77–80.
Basinskii S.N., Shtilerman A.L., Basinskii A.S. The method of treatment of open-angle glaucoma with «normalised» ophthalmotonus. *RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija*. 2003; 4 (2): 77–80 (in Russian).
 22. *Свириной А.В., Елисеева Т.О., Симонова С.В.* Применение имплантации коллагеновой губки в лечении глаукоматозной атрофии зрительного нерва. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2001; 2: 73–5.
Svirin A.V., Eliseeva T.O., Simonova S.V. The use of collagen sponge implantation in the treatment of glaucomatous optic nerve atrophy. *RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija*. 2001; 2: 73–5 (in Russian).
 23. *Филиппенко Н.Г., Березников А.И.* Оптимизация нейропротекторной терапии частичной атрофии зрительного нерва различного генеза. Научные ведомости. 2012; 4 (123): 85–9.
Filippenko N.G., Bereznikov A.I. Optimization of neuroprotective therapy of partial optic nerve atrophy of different genesis. *Nauchnye vedomosti*. 2012; 4 (123): 85–9 (in Russian).
 24. *Краснов М.М., Арнаутова Л.Г.* Новый способ ретроградного внутриартериального введения лекарственных веществ в а. офтальмоса при лечении глазных заболеваний. Вестник офтальмологии. 1976; 6: 46–50.
Krasnov M.M., Arnautova L.G. A new method of retrograde intra-arterial medicine administration in a. ophthalmica in the treatment of eye diseases. *Vestnik oftal'mologii*. 1976; 6: 46–50 (in Russian).
 25. *Baroni L.V., Sampor C., Fandino A., et al.* Anterior segment invasion in retinoblastoma: is it a risk factor for extraocular relapse? *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014; 36 (8): 509–12. doi: 10.1097/MPH.0000000000000167
 26. *Нурмамедов Н.Н., Зиангирова Г.Г., Минц С.С.* Опыт интравитреальной антибиотикотерапии травматических эндофтальмитов. Вестник офтальмологии. 1984; 6: 18–20.
Nurmamedov N.N., Ziangirova G.G., Mints S.S. Intravitreal administration of antibiotics in case of traumatic endophthalmitis. *Vestnik oftal'mologii*. 1984; 6: 18–20 (in Russian).
 27. *Груша О.В., Иванова Л.А., Попова З.С. и др.* Экспериментальное изучение интраокулярных лекарственных пленок с дексаметазоном и канамицином на основе коллагена. Вестник офтальмологии. 1984; 5: 51–3.
Grusha O.V., Ivanova L.A., Popova Z.S., et al. Intraocular medicated films with dexamethasone and kanamycin based on collagen: an experimental study. *Vestnik oftal'mologii*. 1984; 5: 51–3 (in Russian).
 28. *Тульцева С.Н., Нечипоренко П.А., Титаренко А.И.* Использование интравитреального имплантата «Озурдекс» в терапии постокклюзионного макулярного отека. Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (3): 5–16.
Tul'tseva S.N., Nchiporenko P.A., Titarenko A.I. The use of Ozurdex intravitreal implant to treat post macular edema. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2014; 7 (3): 5–16 (in Russian).
 29. *Куроедов А.В., Гордничий В.В., Кондракова И.В. и др.* Эффективность применения интравитреального имплантата дексаметазона (озурдекс) у пациентов с постокклюзионным фoveолярным отеком. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015; 15 (2): 64–9.
Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V., Kondrakova I.V., et al. Efficacy of intravitreal injection of dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with macular edema after retinal vein occlusion. *RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija*. 2015; 15 (2): 64–9 (in Russian).
 30. *Далидович А.А., Марченко Л.Н.* Опыт интракамерного введения моксифлоксацина (вигамокса) при увеитах после хирургии катаракты. ARS-Medica. 2010; 13: 177–9.
Dalidovich A.A., Marchenko L.N. The experience of intra-chamber administration of moxifloxacin ("Vigamox") with uveitis after cataract surgery. *ARS-Medica*. 2010; 13: 177–9 (in Russian).
 31. *Sangam T., Mermoud A.* Intracameral triamcinolone acetate in phacotrabeculectomy. *J. Cataract Refract. Surg.* 2014; 40 (4): 691–2. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.02.011
 32. *Милова С.В., Андрианова Е.В., Милова Л.И., Ковалева О.В.* Лимфотропная регионарная терапия по Юрьину больных с глаукомной оптической нейропатией. Патогенетическая терапия (устранение архаизмов). В кн.: Левин Ю.М., ред. Новые принципы и методы. Москва: РУДН. 2014.
Milova S.V., Andrianova E.V., Milova L.I., Kovaleva O.V. Regional lymphotropic therapy in. patients with glaucomatous optic neuropathy. *Pathogenetic therapy (elimination of archaisms)*. In:

- Levin Yu. M., ed. New principles and methods. Moscow: RUDN; 2014 (in Russian).
33. *Алешаев М.И., Шурупова Н.Б.* Способ лимфотропной терапии больных открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением. Патент России, № 2212211; 2002. *Aleshaev M.I., Shurupova N.B.* Method of lymphotropic therapy patients with open-angle glaucoma with normal intraocular pressure level. Patent RF N 2212211; 2002 (in Russian).
 34. *Быкова Е.В., Клоков А.В., Соголовская Е.В. и др.* Применение аутолимфосорбции в комплексном лечении увеитов. Вестник ОГУ. 2014; 12 (173): 86–9. *Bykova E.V., Klokov A.V., Sogolovskaya E.V., et al.* The use of autolymphosorption in the complex treatment of uveitis. Vestnik OGU. 2014; 12 (173): 86–9 (in Russian).
 35. *Еременко А.И., Янченко С.В.* Оптимизация терапии возрастной формы синдрома сухого глаза. Офтальмологические ведомости. 2010; 3 (2): 73–80. *Eremenko A.I., Yanchenko S.V.* Optimization of the age-related form of «dry eye syndrome» treatment. Oftal'mologicheskie ведомosti. 2010; 3 (2): 73–80 (in Russian).
 36. *Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Любарский М.С. и др.* Очерки по клинической лимфологии. Новосибирск; 2001. *Borodin Yu.I., Trufakin V.A., Lyubarsky M.S., et al.* Essays on clinical lymphology. Novosibirsk; 2001 (in Russian).
 37. *Янченко С.В., Еременко А.И.* Возможности использования лимфотропной терапии в лечении синдрома сухого глаза. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2010; 1: 20–3. *Yanchenko S.V., Eremenko A.I.* The possibility of using lymphotropic therapy in the treatment of dry eye syndrome. RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija. 2010; 1: 20–3 (in Russian).
 38. *Еременко А.И., Бойко А.А., Янченко С.В. и др.* Профилактика комбинированного синдрома сухого глаза у пациентов старшей возрастной группы после катарактальной хирургии. Клиническая офтальмология. 2006; 7 (3): 23–6. *Eremenko A.I., Boyko A.A., Yanchenko S.V., et al.* Prevention of combined «dry eye» syndrome in patients of the older age group after cataract surgery. Klinicheskaja oftal'mologija. 2006; 7 (3): 23–6 (in Russian).
 39. *Медведев И.Б., Беликова Е.И., Сямичев М.П.* Фотодинамическая терапия в офтальмологии. Москва; 2006. *Medvedev I.B., Belikova E.I., Syamichev M.P.* Photodynamic therapy in ophthalmology. Moscow; 2006 (in Russian).
 40. *Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л.* Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы. Вестник РАМН. 2016; 71 (3): 224–32. *Bikbov M.M., Khalimov A.P., Usubov E.L.* UV-crosslinking of the cornea. Vestnik RAMN. 2016; 71 (3): 224–32 (in Russian).

Поступила: 02.05.2019

Переработана: 17.06.2019

Принята к печати: 18.08.2019

Originally received: 02.05.2019

Final revision: 17.06.2019

Accepted: 18.08.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны России, ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия
Кафедра офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия
Александр Владимирович Куроедов, д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии, начальник отделения
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия
Владимир Всеволодович Бржеский, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
Кафедра отоларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Шереметьевский проспект, д. 8, Иваново, 153012, Россия
Зоя М. Нагорнова, аспирант, ассистент кафедры
Для контактов: Александр Владимирович Куроедов, akuroyedov@hotmail.com

P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, 8a, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia
N.I. Pirogov National Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia
Alexander V. Kuroedov, Dr. of Med. Sci., Professor, head of ophthalmological department, chair of ophthalmology
State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia
Vladimir V. Brzesky, Dr. of Med. Sci., Professor, head of chair of ophthalmology
Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetyevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia
Zoya M. Nagornova, PhD student, assistant professor
Contact information: Alexander V. Kuroedov, akuroyedov@hotmail.com