



K. Boboridis, A. Konstas

Оценка инновационного применения 0,1% циклоспорина при заболеваниях поверхности глаза

Синдром сухого глаза (ССГ) представляет собой комплексное нарушение состояния поверхности глаза (ПГ). Патогенез ССГ начинается с нестабильности слезной пленки (СП), постепенно прогрессируя до развития гиперосмолярности слезной жидкости (СЖ), повреждения эпителия глаза и воспаления. Последние патологические проявления ССГ могут приводить к нейрогенному воспалению и фиброзу слезных желез со сниженной продукцией СЖ [1].

Центральным элементом порочного круга ССГ выступает дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ). В частности, ДМЖ может быть следствием воздействия экзотоксинов бактерий, обитающих на поверхности века. Данные экзотоксины снижают качество липидного слоя СЖ, уменьшая содержание липидного компонента [2]. Заболевания ПГ (ЗПГ) и нестабильность СП вызывают симптомы дискомфорта и нарушений зрения, ухудшая качество жизни и функцию зрительного анализатора [1, 3].

В 2017 году Рабочая группа DEWS II (Dry Eye Workshop II) охарактеризовала указанное состояние как мультифакторное заболевание ПГ, сопровождающееся утратой гомеостаза СП и симптомами со стороны глаза. Главную роль в развитии данных патологических проявлений играют нестабильность и гиперосмолярность СП, воспаление и повреждение ПГ, нейросенсорные нарушения [4].

Согласно опубликованным данным, распространенность ССГ чрезвычайно вариабельна: 7,8-14,6% в США, 5,5-16,6% в Австралии, 27-33% в странах Азиатского региона [3]. Кроме естественного ССГ, существует и ятрогенная форма данного заболевания, которая имеет место у гораздо более многочисленной популяции лиц, перенесших хирургическое вмешательство в области переднего сегмента глаза или длительно применяющих топические офтальмологические препараты. В частности, хирургия катаракты нарушает гомеостаз СП и индуцирует воспаление ПГ, длящееся до 2 мес после операции [5-7]. Лазерная коррекция нарушений рефракции вызывает длительную нестабильность СП в связи с частичной денервацией роговицы, что обуславливает возникновение симптомов сухого глаза длительностью >3 мес у 29,8% больных [8-10].

Глаукома является второй по частоте причиной слепоты во всем мире [11, 12]. В недавнем метаанализе приводятся данные, что в 2010 г. слепота, связанная с глаукомой, наблюдалась у 2,1 млн жителей планеты, а нарушения зрения аналогичной этиологии — у 4,2 млн. В период 1990-2010 гг. количество пациентов со слепотой и опосредованными глаукомой нарушениями зрения возросло на 0,8 млн (на 62%) и на 2,3 млн (на 83%) соответственно [11]. В наше время большинство лиц с глаукомой подлежат пожизненному медикаментозному лечению [13-15]. В идеале ведение глаукомы предполагает монотерапию [15], однако большинство пациентов с этим заболеванием нуждаются в комбинированном лечении [13, 14], негативным следствием которого выступает кумулятивное токсическое действие консервантов на ткани глаза [16-25].

В препаратах для лечения глаукомы в качестве консерванта наиболее часто используется бензалкония хлорид (БАХ) — четвертичное соединение аммония, которое действует как детергент, разрушая липидные мембраны и денатурируя белки [16, 19, 26]. Существуют убедительные научные доказательства, что БАХ реализует значимое токсическое повреждение ПГ [16, 19, 20]. Среди опосредованных БАХ изменений ПГ — нестабильность СП [16, 20], апоптоз эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы [10], повышенная осмолярность слезы [8], ДМЖ [19]. Эти компоненты ЗПГ вызывают широкий спектр симптомов со стороны органа зрения [20, 26], что негативно влияет на качество жизни пациента [23], а также снижает долгосрочную приверженность больного к лечению глаукомы и успех терапии в целом [18, 19, 27].

Распространенность симптоматических ЗПГ в связи с ССГ продолжает возрастать. Leung и соавт. [21] сообщили о тяжелых симптомах ЗПГ, ассоциированных с лечением глаукомы, у 27% представителей исследованной когорты. У 61% таких больных отмечалось снижение выработки СЖ согласно результатам теста Ширмера, а у 78% — уменьшение времени разрыва СП. Следует отметить, что частота ЗПГ, опосредованных противоглаукомным лечением, прямо коррелирует с тяжестью глаукомы, более длительным контактом с БАХ и худшим качеством жизни [23].

Наиболее важной проблемой, связанной с кумулятивным длительным контактом с консервантами, в первую очередь с БАХ, является развитие воспалительных и фибротических реакций тканей глаза, способных в будущем негативно влиять на долгосрочный прогноз после хирургии глаукомы [17]. Помимо этого, существует подозрение, что БАХ способен повреждать и более глубоко расположенные ткани глаза, а именно трабекулярную сеть [16, 19].

Основу терапии ССГ составляет применение препаратов искусственной слезы. По мере ухудшения состояния глаза рекомендуются такие подходы, как нанесение топических кортикостероидов (КС) короткого действия с дальнейшей окклюзией слезных точек; лечение ДМЖ; применение других пероральных/топических агентов с непрямым противовоспалительным действием (пероральные препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, тетрациклина; топический азитромицин; капли на основе аутологической сыворотки), в тяжелых случаях — хирургическое вмешательство [28, 29].

Вместе с тем существует ряд нерешенных проблем. Как уже было сказано, все формы ЗПГ (в том числе связанные с ССГ и ятрогенные) представляют собой крайне распространенные симптоматические состояния, негативно влияющие на зрительную функцию и качество жизни многих пациентов. Таким образом, существует потребность в снижении воздействия триггерных факторов ЗПГ и минимизации неблагоприятного ятрогенного влияния. Последнее предусматривает уменьшение травматичности хирургических вмешательств и снижение контакта с содержащими консервант препаратами. Кроме того, возрастает потребность в более эффективных способах лечения и улучшении рекомендаций по ведению пациентов с ЗПГ, развившимися вследствие ССГ или длительного применения консервантных противоглаукомных препаратов. К сожалению, доступные на данный момент средства могут лишь временно увеличить стабильность СП или уменьшить воспалительные проявления, не влияя при этом на лежащий в основе последних каскад патофизиологических реакций. Следовательно, необходимы новые медикаменты, которые подходят для длительного применения и характеризуются хорошим профилем эффективности, безопасности и переносимости, а также лекарственные средства для целенаправленного лечения стойких ЗПГ, индуцированных терапией глаукомы.

В 2015 году Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило 0,1% катионную эмульсию (КЭ) циклоспорина (Santen, Япония) для топического лечения тяжелых форм ССГ на территории Европы [30]. Это многообещающее средство может стать ценным медикаментом для лечения всех форм воспалительных ЗПГ.

Циклоспорин

На протяжении последнего десятилетия фокус внимания в ведении пациентов с глаукомой направлен на связанные с ее терапией ЗПГ [31]. Термин ЗПГ широко используется для описания конечного результата многих болезней различной этиологии. Эти воспалительные состояния варьируют от легкой ДМЖ с благоприятным прогнозом до крайне опасного синдрома Стивенса-Джонсона, который может привести к образованию рубцов конъюнктивы. Независимо от первичного причинного фактора ЗПГ ключевым звеном повреждения ПГ является воспаление [32].

При ЗПГ, ассоциированных с терапией глаукомы, воспалительный процесс инициируется и усиливается дисбалансом гомеостаза СП и ПГ, индуцированным токсическим влиянием топических препаратов для длительного применения [16, 27]. В случае ССГ главной патофизиологической характеристикой также выступает нестабильность СП [1, 27]. Это сходство патогенеза открывает возможность взаимной замены терминов ССГ и ЗПГ [3, 31, 33], хотя последний является более широким. Понятие ЗПГ включает токсические, аллергические и воспалительные процессы, поражающие эпителий глаза и вызванные внешними (консерванты, активные ингредиенты топических препаратов) или внутренними (аутоиммунные процессы) факторами [34].

Циклоспорин А (ЦсА) представляет собой нейтральный гидрофобный циклический ундекапептид, продуцируемый грибами *Tolypocladium inflatum* и *Beauveria nevus*. ЦсА был открыт в начале 1970-х годов как противогрибковый агент. Позже, в связи с отсутствием токсического влияния на костный мозг, данный препарат стал играть важную роль в иммуносупрессии после пересадки органов [35]. Главные эффекты ЦсА являются следствием способности данной молекулы модулировать путь иммунного ответа, угнетая активацию Т-лимфоцитов. В ходе этого процесса ЦсА связывается с цитоплазматическим белком циклофилином А [37-39]. Опосредованное ЦсА угнетение кальциневрина блокирует дефосфорилирование ядерного фактора активации Т-лимфоцитов, предупреждая его транспорт в ядро и таким образом противодействуя транскрипции гена интерлейкина (ИЛ) 2 и других генов активации Т-клеток [40-42]. Помимо этого, ЦсА, связываясь с циклофилином D, принимает участие в угнетении апоптоза [43]. Комплекс циклоспорин-циклофилин D противодействует открытию митохондриальных пор, являющемуся одним из ранних этапов апоптотического каскада [44, 45].

Местные препараты ЦсА на основе масляных растворителей впервые были применены в офтальмологии в начале 1980-х годов для угнетения иммунной реакции при экспериментальной пересадке роговицы [46]. По итогам проведенных клинических исследований препарат постепенно занял важное место в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями ПГ [47, 48]. Главными проблемами в использовании глазных капель ЦсА были стерильность, pH, корпускулярная природа вещества и его липофильные свойства, часто приводившие к местному раздражению и непереносимости.

В 2003 году Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило 0,05% анионную эмульсию ЦсА для лечения пациентов, у которых продукция СЖ была угнетена вследствие воспаления. Данный препарат успешно применялся в терапии ССГ [49-51]. Циклоспорин стал первым доступным средством для лечения ССГ, увеличивавшим синтез собственных

Продолжение на стр. 46.

K. Boboridis, A. Konstas

Оценка инновационного применения 0,1% циклоспорина при заболеваниях поверхности глаза

Продолжение. Начало на стр. 45.

слез и защищавшим эпителиальный слой [52, 53]. Клиническое улучшение у пациентов, пролеченных ЦсА, ассоциировалось со снижением маркеров апоптоза, количества Т-лимфоцитов в конъюнктиве, концентрации ИЛ-6, а также с увеличением количества бокаловидных клеток [52, 54, 55].

Не так давно была создана КЭ 0,1% (1 мг/мл) ЦсА (Santen, Япония) для местного лечения тяжелых форм иммуноопосредованных ЗПГ, в том числе ССГ [56, 57]. Препарат получил одобрение в Евросоюзе в 2015 г. для терапии тяжелого кератита у взрослых больных с ССГ, у которых использование заменителей слезы не привело к улучшению [30].

В наше время концепция патогенеза ССГ в качестве главного механизма рассматривает воспаление, возникающее как местный или системный аутоиммунный процесс [4, 58]. Иммуносупрессивная активность ЦсА особенно важна при ССГ, поскольку в конъюнктиве пациентов с этим заболеванием наблюдается инфильтрация активированными CD4⁺-лимфоцитами. Показано, что состав субпопуляций Т-лимфоцитов при синдроме Шегрена и других разновидностях ССГ достоверно не отличается [33, 58]. Поскольку еще одним признаком ССГ является усиленный апоптоз эпителия ПГ, ЦсА имеет ценность и как антиапоптотический агент. Подобный эффект ЦсА был подтвержден в модели ССГ на мышах [61].

Применение ЦсА при различных офтальмологических заболеваниях Весенний кератоконъюнктивит

Весенний кератоконъюнктивит (ВКК) — тяжелое хроническое аллергическое состояние, поражающее преимущественно молодых мужчин, зачастую с анамнезом атопии. Выделяют тарзальную и лимбальную формы ВКК. Осложнениями ВКК выступают центральный эпителиальный кератит и щитовидные язвы, патогенез которых заключается в IgE-опосредованных реакциях гиперчувствительности [62]. Использование топических препаратов ЦсА при ВКК изучалось во многих исследованиях [62–64]. Доказательная база свидетельствует, что благоприятный эффект ЦсА наблюдается в среднем через 2 нед после начала лечения 1% или 2% препаратами на основе масла [64]. Позитивные результаты были также получены для 0,1% водных растворов препарата [65].

Атопический кератоконъюнктивит

Атопический кератоконъюнктивит (АКК) — двустороннее воспалительное заболевание глаза, возникающее в контексте атопического дерматита. АКК может поражать конъюнктиву верхних и нижних век и вызывать значительные рубцовые изменения [66]. Актуальная концепция патогенеза АКК заключается в сложной иммунологической дисфункции ПГ, в том числе в реакциях гиперчувствительности I и IV типа [67]. Стандартным лечением выступают КС, однако в 2 клинических исследованиях топический ЦсА оказался эффективной и безопасной альтернативной терапией как стероидрезистентных, так и стероидзависимых форм АКК [68, 69].

Неинфекционный кератит

Неинфекционный кератит (НИК) характеризуется иммуноопосредованными центральными или парацентральными стерильными язвами роговицы, развивающимися у пациентов с аутоиммунной патологией (ревматоидный артрит, синдром Шегрена) [70]. В основе НИК лежит инфильтрация роговицы макрофагами и Т-лимфоцитами [71]. В ряде исследований показано благоприятное влияние 2% ЦсА (2–6 р/сут) в отношении обратного развития кератолитизиса и стимуляции реэпителизации язв [72].

Поверхностный точечный кератит Тайджисона (Тигесона)

Поверхностный точечный кератит Тайджисона (ПТК) — двусторонний идиопатический эпителиальный кератит, характеризующийся рецидивирующими приступами слезотечения, фотофобии, нечеткого зрения, ощущения чужеродного тела в глазу. Главным клиническим проявлением ПТК являются множественные очаги поражения эпителия роговицы, наблюдаемые в период обострения [73]. Показано, что топический ЦсА эффективен в большинстве случаев ПТК и может выступать альтернативой КС [74, 75].

Дисфункция мейбомиевых желез

ДМЖ характеризуется функциональными и структурными нарушениями мейбомиевых желез с нарушением их секреции. Возникающий вследствие этого липидный дисбаланс ведет к нестабильности СП, усиленному испарению влаги с развитием гиперосмолярности слезы, повреждению эпителия и хроническому воспалению [2]. При симптоматической ДМЖ или заднем блефарите использование 0,05% раствора ЦсА обеспечивает достоверное улучшение функции мейбомиевых желез и уменьшение выраженности симптомов сухого глаза [74, 76].

Нерешенные проблемы ЗПГ

На протяжении многих лет попытки эффективного лечения ЗПГ осложнялись ограниченным пониманием их патофизиологической основы. В настоящее время известно, что ЗПГ являются результатом опосредованного цитокинами и их рецепторами воспалительного процесса, поражающего слезную железу и ПГ [77, 78].

Ключевые механизмы ЗПГ — нестабильность СП, ее гиперосмолярность, апоптоз клеток и воспаление — формируют своеобразный порочный круг [1], главными элементами которого служат липидный дисбаланс СЖ и нарушение функций мейбомиевых желез [1, 2]. Вследствие влияния этих факторов возрастает чувствительность тканей глаза к внешним повреждающим триггерам, например к топическим медикаментам [2, 79]. Недостаточное внимание, уделяемое в клинической практике кумулятивному повреждающему эффекту консервантов, которые содержатся в противоглазных препаратах, ведет к неудовлетворительной диагностике, профилактике и лечению ЗПГ. Более того, появляются научные доказательства того, что при ЗПГ поражаются и более глубокие ткани глаза (тенонова капсула, трабекулярная сеть) и это поражение сопровождается более выраженной симптоматикой, худшим контролем внутриглазного давления, уменьшением приверженности к лечению и снижением качества жизни [27].

Клиническая эффективность ЦсА

В наши дни противовоспалительная терапия назначается лишь пациентам с тяжелыми и среднетяжелыми формами ССГ или же лицам, у которых, несмотря на лечение препаратами искусственной слезы, наблюдаются проявления патологии роговицы.

В предварительных небольших исследованиях было показано, что топическое применение ЦсА уменьшает выраженность симптомов ССГ [81, 82]. Далее были проведены соответствующие крупные плацебо-контролируемые исследования. Эмульсия ЦсА типа «масло в воде» значительно снижала выраженность симптоматики при умеренно тяжелых и тяжелых ЗПГ у пациентов с синдромом Шегрена или без него и при этом отличалась безопасностью и хорошей переносимостью [53]. Эффективность и безопасность топического 0,05% и 0,1% ЦсА были подтверждены у лиц с ССГ в клинических

исследованиях III фазы [52]. Биопсия конъюнктивы показала параллельные клиническому улучшению возрастание количества бокаловидных клеток, снижение количества активированных лимфоцитов и уменьшение концентрации ИЛ-6 в эпителии конъюнктивы [83–85].

Полученные доказательства свидетельствуют об эффективности и безопасности топического ЦсА, увеличивающего продукцию СЖ путем снижения воспаления ПГ и слезных желез [54]. Вместе с тем оптимальная дозировка и необходимая длительность лечения еще не установлены [51].

Фармакохимические свойства 0,1% КЭ ЦсА

Циклоспорин является циклическим полипептидом с низкой водорастворимостью, большой молекулярной массой и гидрофобной структурой. В связи с этим для увеличения биодоступности препарата ЦсА требуется включение в его состав системы доставки активного вещества [86]. Инновационный препарат 0,1% ЦсА (Santen, Япония) представляет собой стерильную позитивно заряженную (то есть катионную) эмульсию типа «масло в воде», не содержащую консервантов. Вспомогательные вещества данного препарата включают триглицериды средней цепи, цеталкония хлорид, глицерин, тилоксапол, полоксамер 188, гидроксид натрия и воду для инъекций. Капли масла в составе эмульсии стабилизированы сурфактантами и диспергированы в водной фазе. Катионный сурфактант позволяет стабилизировать систему эмульсии, вызывая электростатическое отталкивание капель масла [86]. Данная форма специально создана для увеличения времени пребывания каждой капли на ПГ, поскольку позитивно заряженные капли масла «приклеиваются» к негативно заряженной поверхности эпителия глаза [87]. Этот заряд обусловлен цеталкония хлоридом, играющим важную роль в поддержании стабильности эмульсии и способствовании всасывания ЦсА [86, 87].

Фармакодинамика ЦсА 0,1%

Поскольку адекватной модели ССГ на животных до сих пор не существует, специфические исследования фармакологии не проводились. Однако с учетом длительности применения препарата при неоптимальных показателях фармакокинетики ЦсА широко изучена. И местные, и системные препараты ЦсА специфично и обратимо воздействуют на лимфоциты, не угнетая при этом гемопоэз и не влияя на функцию фагоцитов [91].

Экспериментальные исследования показали, что местное назначение ЦсА ингибирует клеточные реакции конъюнктивы, блокируя лимфоциты на G0 и ранней G1 фазе клеточного цикла, а также снижает продукцию и высвобождение лимфокинов в тканях ПГ [90].

Таким образом, доказательная база свидетельствует, что ЦсА как средство противовоспалительной терапии ССГ обладает преимуществами над КС в связи с отсутствием тяжелых побочных эффектов, обратимостью действия после прекращения лечения и низкой степенью системного всасывания.

Фармакокинетика и метаболизм 0,1% ЦсА

Формальные фармакокинетические исследования данного препарата еще не проводились. Однако плазменные концентрации 0,1% ЦсА после топического применения были изучены с помощью жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии в исследованиях SICCANOVE и SANSIKA [56]. Измерение данного показателя через 6 мес ежедневного применения ЦсА в режиме 1 р/сут показало, что в большинстве случаев повышения концентрации не наблюдалось либо же оно было крайне незначительным. Следует отметить, что повышение концентрации ЦсА в плазме крови преимущественно отмечалось у лиц, параллельно принимающих пероральные препараты ЦсА [56, 92, 93].

Клиническая эффективность 0,1% КЭ ЦсА

Доклиническая оценка инновационного препарата ЦсА в виде КЭ выявила максимальное проникновение действующего вещества в роговицу и конъюнктиву в концентрации 0,1% и установила

оптимальный режим приема — 1 р/сут вечером [87]. Недавно в Европе были проведены 2 исследования эффективности и безопасности 0,1% КЭ ЦсА, соответствовавшие критериям Международной рабочей группы по вопросам сухого глаза [3].

В исследовании SANSIKA (2016), длившемся 12 мес, приняли участие 246 пациентов с ССГ и тяжелым кератитом (оценка окрашивания роговицы флуоресцеином на уровне ≥ 4 балла), рандомизированные в группы ЦсА или вещества-носителя [56]. В качестве первичной точки рассматривалась доля пациентов, достигших уменьшения выраженности кератита согласно окрашиванию роговицы флуоресцеином минимум на 2 степени и снижения клинических проявлений по индексу БПГ на 30% [56, 94]. Данная конечная точка была достигнута у 28,6% участников группы ЦсА и 23,1% больных группы применения вещества-носителя (разница не достоверна, $p=0,326$). Для дальнейшей *post hoc* оценки был применен более суровый критерий — снижение балльной оценки окрашивания роговицы флуоресцеином на 3 степени. При анализе по этому критерию комбинированная оценка улучшения состояния глаза по индексу ССГ и флуоресцеиновому окрашиванию была достоверно лучше в группе ЦсА (28,8% по сравнению с 9,6% в группе вещества-носителя; $p=0,016$). Таким образом, применение ЦсА ассоциируется с вдвое большей вероятностью ответа на лечение, чем использование вещества-носителя. Следует отметить, что уменьшение окрашивания роговицы в группе ЦсА отмечалось при каждом измерении (через 3 и 6 мес; $p=0,024$ и $0,037$ соответственно). Благоприятный результат лечения ЦсА сохранился и в открытой фазе исследования, то есть на протяжении 6-12 мес после начала периода наблюдения.

Влияние ЦсА на воспаление конъюнктивы оценивалось по экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) изотипа DR (HLA-DR), снижение уровня которого сопровождается уменьшением активности воспаления. Данное снижение было достоверно более выраженным в группе ЦсА через 1 и 6 мес ($p=0,019$ и $0,021$ соответственно).

В ходе исследования улучшение показателей осмолярности слезы отмечалось в обеих подгруппах, однако, согласно *post hoc* анализу, у пациентов с исходным уровнем >308 мОсм/л (порог-индикатор ССГ) применение ЦсА обеспечивало значительно более выраженное снижение, чем вещество-носитель ($p=0,048$). В результатах теста Ширмера, показателях индекса ССГ, оценке дискомфорта в глазу, частоте использования искусственных слез, времени разрыва СП, окрашивании лиссаминовым зеленым и оценке качества жизни отличий между группами не выявлено [56, 94].

Открытая фаза исследования SANSIKA подтвердила результаты маскированной фазы, показав снижение окрашивания роговицы флуоресцеином и экспрессии HLA-DR, а также уменьшение выраженности симптоматики [92]. Данные эффекты объясняются противовоспалительной активностью ЦсА [52, 95].

Исследование SICCANOVE (2017) включало 492 пациента с ССГ и умеренно тяжелым или тяжелым кератитом (оценка окрашивания роговицы флуоресцеином 2-4 балла) [93]. Через 6 мес было зафиксировано достоверно более выраженное улучшение состояния роговицы по данным окрашивания флуоресцеином в группе ЦсА по сравнению с группой вещества-носителя ($p=0,009$). Это отличие становилось заметным уже через 1 мес и наблюдалось и далее в ходе исследования. В показателях дискомфорта в глазу согласно визуально-аналоговой шкале, в окрашивании роговицы и конъюнктивы лиссаминовым зеленым, результатах теста Ширмера и времени разрыва СП достоверных отличий не наблюдалось [93]. Препарат ЦсА также эффективно позволял контролировать воспаление конъюнктивы согласно показателям экспрессии HLA-DR.

Важно, что в отличие от созданного ранее 0,05% ЦсА новый препарат 0,01% ЦсА представляет собой КЭ, инстилляцией которой сопровождается длительным пребыванием активного вещества в СП на всей поверхности глаза. За счет этого повышается биодоступность медикамента для тканей глаза [88, 96].

Роль катионной технологии в защите ПГ

Разница в эффективности 0,1% ЦсА и вещества-носителя в упомянутых исследованиях не достигла уровня статистической достоверности. Это может быть следствием способности вещества-носителя поддерживать физиологическое состояние СП, защищать эпителий и снижать выраженность симптомов ССГ [97]. Примененным в SICCANOVE и SANSIKA носителем была бесконсервантная катионная наноэмульсия типа «масло в воде», которая значительно увеличивает время задержки нанокапель действующего агента на ПГ. Способствуя прилипанию позитивно заряженных нанокапель к негативно заряженным клеткам эпителия глаза, эта эмульсия создает увлажняющий стойкий слой липидов, воды и муцинов [56]. Данное свойство не только улучшает доставку действующего вещества, но и обеспечивает более длительное поддержание уровня влаги на ПГ по сравнению с препаратами искусственной слезы [87, 96, 98, 99].

Безопасность и переносимость 0,1% ЦсА

Исследование SANSIKA показало, что новый препарат хорошо переносится пациентами. Наиболее частым побочным эффектом со стороны органа зрения была боль при инстилляции, преимущественно наблюдавшаяся в группе активного лечения. Другие неблагоприятные явления, связанные с применением препарата, включали отек век и эритему в группе ЦсА и фотофобию, раздражение слизистой оболочки глаза и снижение остроты зрения в группе вещества-носителя.

Лишь у 4 из 246 пациентов, леченных топическим ЦсА, определялись поддающиеся измерению уровни этого вещества в крови, которые оказались ничтожно малыми. Вызванных ЦсА изменений других клинических параметров выявлено не было; профиль безопасности препарата при использовании на протяжении 12 мес не отличался от такового для 6 мес. В целом исследование SANSIKA показало, что инновационный препарат ЦсА эффективно уменьшает повреждение роговицы и воспаление поверхности глаза, обладая при этом отличным профилем безопасности и переносимости.

В исследовании SICCANOVA были выявлены побочные эффекты аналогичной частоты и природы. Наиболее частой нежелательной реакцией выступало раздражение глаза, отмечавшееся у 16,1% пациентов. Доля участников, испытывавших дискомфорт в глазу, к 6-му месяцу лечения уменьшилась. Таким образом, клинический опыт применения КЭ 0,1% ЦсА подтвердил отличный профиль безопасности данного препарата [93].

Обобщенный анализ двух исследований III фазы свидетельствует, что 0,1% ЦсА уменьшает симптомы сухого глаза у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами ССГ, в том числе у больных с синдромом Шегрена [101]. Инновационная КЭ 0,1% ЦсА, принимаемая 1 р/сут вечером, является улучшенным иммуномодуляторным средством, снижающим воспаление и защищающим эпителий ПГ [56, 57, 104].

Показано, что успешный контроль ДМЖ у пациентов с глаукомой сопровождается благоприятным влиянием на уровень воспаления ПГ, общую переносимость лечения, приверженность к терапии и контроль внутриглазного давления [109]. Улучшение функции мейбомиевых желез под действием топического ЦсА 0,05% было продемонстрировано в нескольких исследованиях [110-113]. Инновационный препарат 0,1% ЦсА может стать идеальным способом лечения ЗПГ, вызванных длительной противоглаукомной терапией. Экспериментальные и клинические данные убедительно демонстрируют статистически достоверное улучшение показателей теста Ширмера, времени разрыва СП, уровней окрашивания конъюнктивы и роговицы через 6 мес применения 0,1% ЦсА [57, 114, 115].

Актуальные стратегии лечения ЗПГ, ассоциированных с ССГ и терапией глаукомы, в основном полагаются на применение бесконсервантных препаратов искусственной слезы. Однако эти средства не способны влиять на патогенез и часто недостаточно эффективны у пациентов с более тяжелыми ЗПГ. Кроме того, снижение выраженности

симптомов под действием слезозаменителей кратковременно. Следует отметить, что длительный контакт с консервантами, особенно с БАХ, сопровождается иммунной реакцией с увеличением количества лимфоцитов, макрофагов и клеток Лангерганса [27]. Данная реакция ведет к субконъюнктивальному фиброзу, который может негативно воздействовать на результаты фильтрационной хирургии. Приведенные факты обуславливают важность применения бесконсервантных форм препаратов.

Более эффективной, чем слезозаменители, парадигмой лечения является угнетение воспаления. Пульс-терапия топическими КС улучшает течение ЗПГ, опосредованных лечением глаукомы, однако длительное применение этих медикаментов невозможно в связи с такими побочными эффектами, как повышение внутриглазного давления, катарактогенез. ЦсА представляет собой воспалительное средство направленного действия, позволяющее уменьшить применение КС и снижающее активность Т-клеток. В отличие от топических КС ЦсА обладает отличным профилем безопасности и показан для долгосрочного лечения.

Выводы

ЦсА является нейтральным гидрофобным циклическим ундекапептидом, открытым в начале 1970-х годов. Он успешно применяется в лечении целого ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе сопровождающихся поражением органа зрения. В основе фармакологических эффектов ЦсА лежит угнетение активации Т-лимфоцитов и противодействие клеточной смерти. Клинические исследования продемонстрировали эффективность топического ЦсА в терапии многих офтальмологических заболеваний. ЦсА свойственны хорошая переносимость и безопасность, наиболее частыми побочными явлениями выступают раздражение и ощущение жжения при инстилляции.

В 2015 году в Евросоюзе был одобрен инновационный препарат 0,1% ЦсА (Santen, Япония), предназначенный для лечения тяжелого кератита у взрослых пациентов с ССГ, не отвечающих на терапию искусственными слезами. Основа данного препарата — технологически совершенное катионное вещество-носитель, позволяющее продлить время задержки активного вещества на ПГ и, соответственно, обеспечить длительное терапевтическое влияние. Как показано в двух недавних рандомизированных исследованиях, 0,1% ЦсА в виде КЭ эффективно уменьшает повреждение роговицы и воспаление ПГ, что сопровождается снижением уровня экспрессии HLA-DR по сравнению с исходным уровнем. Важно, что новый препарат ЦсА продемонстрировал отличный профиль безопасности и переносимости. Таким образом, топический препарат 0,1% циклоспорина представляет собой инновационное средство, которое позволяет устранить не решенные на данный момент клинические проблемы и способно оптимизировать лечение патологических состояний глаза, требующих местной иммуномодулирующей терапии.

По мнению авторов статьи, 0,1% ЦсА может стать прорывом в лечении опосредованных глаукомой ЗПГ, снижающим выраженность признаков и симптомов болезни, а также, что еще более важно, уменьшающим вероятность негативных последствий подобных ЗПГ.

Список литературы находится в редакции.

Boboridis K., Konstas A. Evaluating the novel application of cyclosporine 0.1% in ocular surface disease. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2018 Jun; 19 (9): 1027-1039.

Перевела с англ. **Лариса Стрильчук**

Ця інформація надана компанією Santen задля професійної підтримки фахівців галузі охорони здоров'я. Інформація, що стосується будь-якого продукту (-ів), може не збігатися з Інструкцією для медичного застосування препарату. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції для отримання точної інформації або даних по продуктах, що розглядаються в цій публікації, до призначення.