

Expert Opinion

1. Введение
2. Химические свойства
3. Клиническая эффективность
4. Безопасность и переносимость
5. Экспертное мнение
и заключение

Циклоспорин в лечении пациентов с синдромом «сухого глаза»

Уильям Х Риддер III

Южно-калифорнийский колледж оптометрии, 2575 Йорба Линда Булевард, Фаллертон, Калифорния 92831, США

Вводная информация: Синдром «сухого глаза» является одним из наиболее распространенных офтальмологических состояний, частым клиническим проявлением которого является воспаление. Циклоспорин длительное время использовался в системной терапии, направленной на снижение неблагоприятного действия воспаления. Циклоспорин является ингибитором кальциневрина, механизм действия которого преимущественно основан на блокаде действия Т-клеток, которая сопровождается снижением высвобождения провоспалительных цитокинов и предотвращением апоптоза бокаловидных клеток. Цель: данная статья содержит обзор клинических исследований и профиля безопасности офтальмологических средств на основе циклоспорина у пациентов с синдромом «сухого глаза». Результаты/заключение: в клинических исследованиях было показано, что циклоспорин минимизирует признаки и симптомы синдрома «сухого глаза» и не сопровождается какими-либо значимыми системными или локальными нежелательными реакциями.

Ключевые слова: циклоспорин, синдром «сухого глаза», иммуномодулятор, Рестазис

Expert Opin. Pharmacother. (2008) 9(17):3121-3128

1. Введение

Синдром «сухого глаза» часто встречается в офтальмологической практике [1–9]. На проведенном в 2007 году Международном семинаре по синдрому «сухого глаза» (DEWS) он был определен как «многофакторное заболевание, заключающееся в поражении слезного аппарата и поверхности глаза, сопровождающееся дискомфортом, визуальными нарушениями и нестабильностью слезной пленки с потенциальным повреждением поверхности глаза». [10] Согласно оценкам из недавно проведенных исследований, 3,23 миллиона женщин (7,8%) и 1,68 миллионов мужчин (4,8%) в возрасте старше 50 лет страдают от синдрома «сухого глаза» в США [6, 11]. Диапазон распространенности синдрома «сухого глаза» в мире (5,5–33,7%) варьируется в зависимости от данных различных исследований и определения синдрома [1–9]. Частые симптомы синдрома «сухого глаза» включают чувство инородного тела (песка/пылинок) в глазах, нестабильность зрения, чувство жжения и/или покалывания в глазах [12, 13].

Синдром «сухого глаза» можно разделить на две категории: с недостаточностью слезной жидкости и с повышенной испаряемостью слезной жидкости с поверхности глаза (Рисунок 1) [10, 12]. Обе категории включают несколько подгрупп. Синдром «сухого глаза» с недостаточностью слезной жидкости включает синдром Шегрена и

Циклоспорин

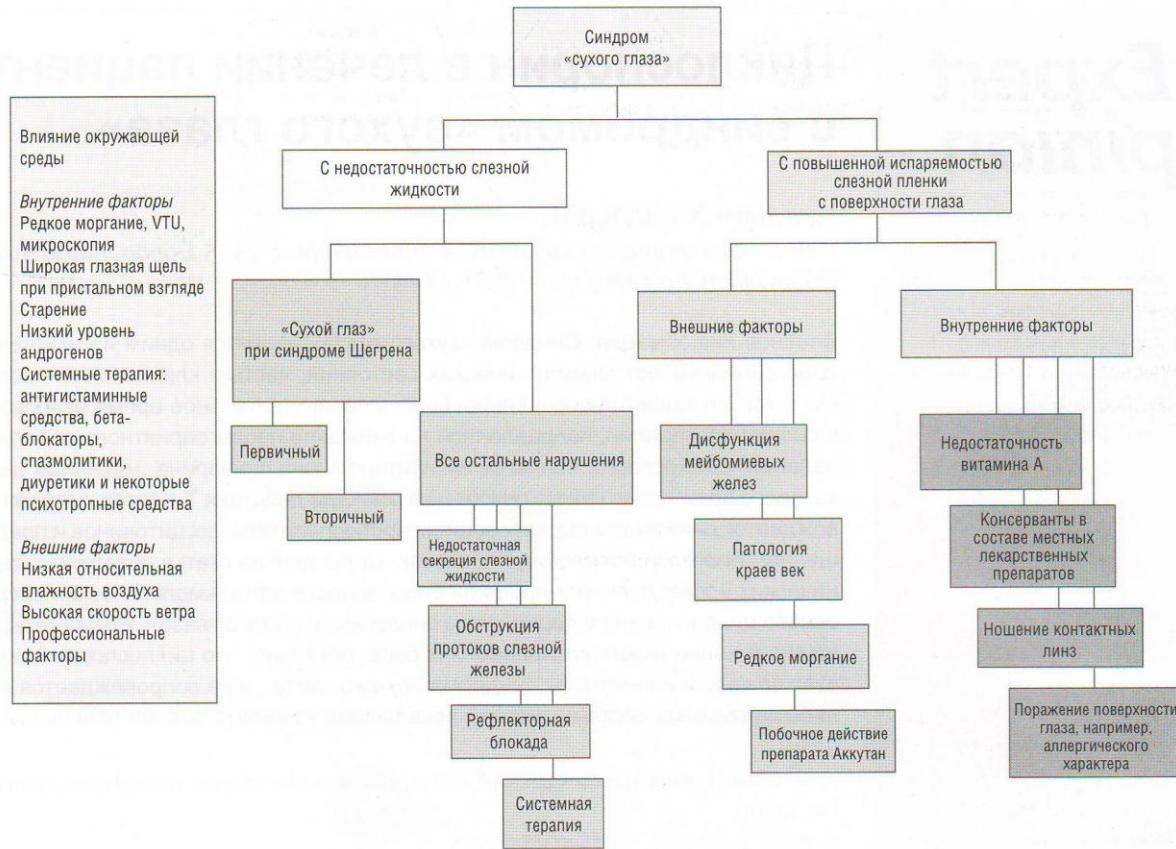


Рисунок 1. Основные этиологические факторы синдрома «сухого глаза». Левый столбик содержит информацию по влиянию внешней среды на риск развития синдрома «сухого глаза». Термин «окружающая среда» используется повсеместно для обозначения состояний организма, обыкновенно испытываемых субъектом, независимо от их происхождения – вследствие внутренних факторов или воздействия внешних факторов, составляющих внешнюю среду. Эти фоновые состояния могут оказывать влияние на развитие и тип синдрома «сухого глаза» у отдельного субъекта (с недостаточностью слезной жидкости или с повышенной испаряемостью слезной пленки с поверхности глаза). Синдром «сухого глаза» с недостаточностью слезной жидкости включает две основные группы состояний: «сухой глаз» при синдроме Шегрена и все остальные состояния, сопровождающиеся недостаточностью слезной жидкости (non-Sjogren). Синдром «сухого глаза» с повышенной испаряемостью слезной пленки с поверхности глаза может иметь внутренние причины, приводящие к непосредственному нарушению регуляции испаряемости слезной пленки, такие как дисфункция мейбомиевых желез, недостаточная конгруэнтность и подвижность век, редкое моргание и побочное действие отдельных лекарственных препаратов, включая системные ретиноиды. Внешние причины синдрома «сухого глаза» с повышенной испаряемостью слезной пленки с поверхности глаза включают факторы, повышающие испаряемость вследствие патологического действия на поверхность глаза. Среди них – недостаточность витамина А, токсическое действие ингредиентов препаратов для местного применения, включая консерванты, ношение контактных линз и весь спектр заболеваний поверхности глаза, включая заболевания аллергического характера. Источник: Определение и классификация синдрома «сухого глаза»: отчет Субкомитета по вопросам терминологии и классификации Международного семинара по синдрому «сухого глаза» (2007). Ocul Surf 2007;5:75-92; Рисунок 1 [10].

все остальные заболевания, сопровождающиеся рассматриваемым клиническим проявлением (non-Sjogren). Синдром «сухого глаза» с недостаточностью слезной жидкости развивается вследствие недостаточной секреции слезной жидкости. Синдром «сухого глаза» с повышенной испаряемостью слезной жидкости с поверхности глаза развивается вследствие различных состояний (например, дисфункции мейбомиевых желез, патологии краев век, низкой частоты моргания и

других), сопровождающихся повышенной скоростью испаряемости слезной жидкости.

Основные механизмы синдрома «сухого глаза» включают гиперосмолярность слезной жидкости и нестабильность слезной пленки (Рисунок 2). Гиперосмолярность слезны, развивающаяся вследствие сниженной слезопродукции или повышенной скорости испаряемости, приводит к воспалительным процессам, сопровождающимся высвобождением медиаторов воспаления в слез-

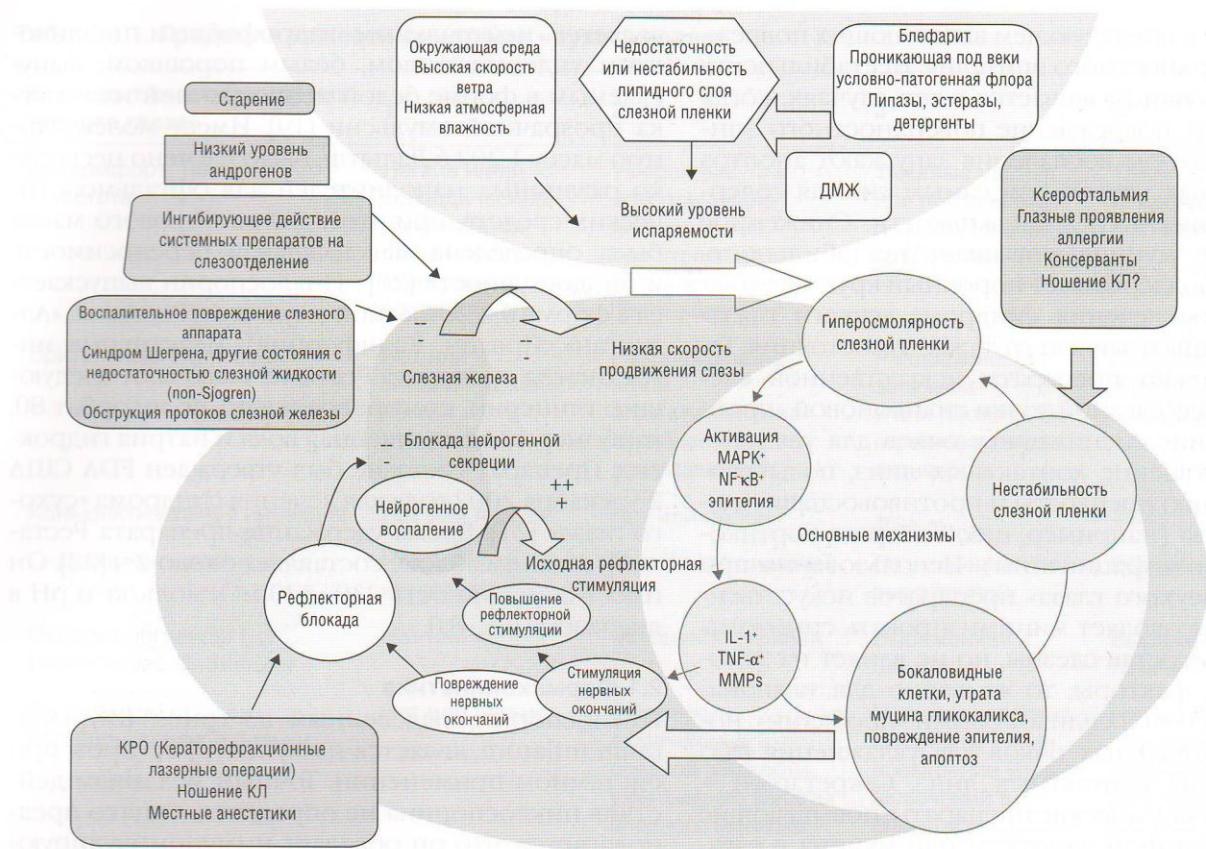


Рисунок 2. Механизмы синдрома «сухого глаза». Основные механизмы синдрома «сухого глаза» запускаются гиперосмолярностью слезной пленки и ее нестабильностью. Цикл событий приведен с правой стороны рисунка. Гиперосмолярность слезной жидкости вызывает повреждение поверхностного эпителия за счет активации каскада воспалительных реакций на поверхности глаза и вы свобождения медиаторов воспаления в слезную пленку. Эпителиальное повреждение приводит к гибели клеток путем апоптоза, утрате бокаловидных клеток и нарушению экспрессии муцина, что обуславливает нестабильность слезной пленки. Это повышает гиперосмолярность слезной пленки и замыкает порочный круг. Нестабильность слезной пленки может наступить без предварительного развития гиперосмолярности, что обусловлено несколькими этиологическими факторами, включая ксерофталмии, глазные проявления аллергии, консерванты в составе офтальмологических средств и ношение контактных линз. Связанное с синдромом «сухого глаза» повреждение эпителия стимулирует нервные окончания роговицы, что приводит к появлению таких симптомов, как дискомфорт, повышение частоты мигания и потенциально к компенсаторной рефлекторной секреции слезных желез. Снижение уровня полноценных мукополисахаридов в слезной пленке приводит к клиническим проявлениям вследствие повышения трения сопротивления между веками и поверхностью глаза. В качестве основы нейрогенного воспаления слезной железы в этот период предположен высокий уровень рефлекторной стимуляции. Основные причины гиперосмолярности слезной пленки включают снижение слезоотделения вследствие недостаточности слезных желез и/или повышенной испаряемости слезной пленки с поверхности глаза. Это отмечено стрелкой в верхне-центральной части рисунка. Повышению испаряемости благоприятствуют условия окружающей среды, а именно, низкая атмосферная влажность и высокая скорость ветра, а также клинические факторы, в частности, дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ), обуславливающая нестабильность липидного слоя слезной пленки. Качество глазной смазки меняется за счет действия эстераз и липаз, высвобождаемых присутствующими в норме условно-патогенными микроорганизмами, число которых повышается при блефарите. Снижение скорости продвижения слезы связано с нарушением поступления слезной жидкости в конъюнктивальный мешок. Точно не установлено, является ли это нормальным признаком старения, однако индуцирующее действие на данное клиническое проявление оказывают отдельные системные препараты, включая антигистаминные и антимуスキариновые средства. Наиболее частой причиной является воспалительное поражение слезных желез, которое определяется при аутоиммунных заболеваниях, таких как синдром Шегрена и non-Sjögren-синдром «сухого глаза» (NSSDE). Воспаление вызывает разрушение тканей и потенциально обратимую блокаду нейрогенной секреции. Рецепторная блокада также может быть обусловлена циркулирующими антителами к M3-рецептору. Воспалению благоприятствуют низкий уровень андрогенов в тканях. Слезоотделение может быть заблокировано в связи с рубцовым поражением конъюнктивы или снижено в связи с сенсорно-рефлекторной стимуляцией слезных желез с поверхности глаза. В конечном итоге хроническое повреждение поверхности глаза при синдроме «сухого глаза» приводит к снижению чувствительности роговицы и рефлекторной секреции слезной жидкости. Синдром «сухого глаза» может быть вызван различными факторами, действующими, по крайней мере, частично, через механизм рефлекторной блокады секреции; среди них: кераторефракционные лазерные операции (синдром «сухого глаза» после КРО методом LASIK), ношение контактных линз и длительное злоупотребление местными анестетиками. Отдельные этиологические факторы часто вызывают синдром «сухого глаза» за счет нескольких механизмов взаимодействия. Источник: Определение и классификация синдрома «сухого глаза»: отчет Субкомитета по вопросам терминологии и классификации Международного семинара по синдрому «сухого глаза» (2007). Ocul Surf 2007;5:75-92; Рисунок 2 [10].

Циклоспорин

ную пленку, в последующем вызывающих повреждение поверхностного эпителия. Нестабильность слезной пленки развивается в тех случаях, когда вызывающие повреждение поверхностного эпителия медиаторы воспаления запускают апоптоз бокаловидных клеток, тем самым снижая содержание муцина в слезной жидкости. Сниженное содержание муцина повышает нестабильность слезы, что поддерживает порочный круг.

Варианты лечения синдрома «сухого глаза» разнообразны и зависят от тяжести состояния. Терапия включает препараты искусственной слезы, тампонаду слезной точки силиконовой «пробкой», ношение специальных очков для увлажнения глаз, ношение контактных линз, повышающие секрецию препараты и противовоспалительные средства (например, циклоспорин, кортикостероиды и тетрациклины). Использование при синдроме «сухого глаза» препаратов искусственной слезы позволяет минимизировать симптомы и изменить состав слезы, но не влияет на этиологические факторы; то же верно для тампонады слезной точки силиконовыми «пробками», ношения специальных очков для увлажнения глаз или ношения контактных линз. Секретагоги – это фармакологические препараты, повышающие секрецию слезной жидкости или муцина в слезную пленку.

Воспалительные проявления являются частым наблюдением у пациентов с синдромом «сухого глаза» [14, 15]. Снижение слезопродукции обуславливает гиперосмолярность слезной пленки, что стимулирует выработку медиаторов воспаления [16, 17]. Запускаемый воспалительный процесс поражает клетки, вырабатывающие компоненты слезной пленки, соответственно, уровень слезопродукции продолжает снижаться [18]. Этот порочный круг продолжается по мере повышения тяжести синдрома «сухого глаза». Так как воспаление может являться основным компонентом синдрома «сухого глаза», была проведена оценка большого числа противовоспалительных средств в его лечении. Настоящая монография содержит информацию исключительно о применении циклоспорина в лечении синдрома «сухого глаза».

2. Химические свойства

Химическое название циклоспорина ($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$): цикло[(E)-(-2S,3R,4R)-3-hydroxy-4-methyl-2-(methylamino)-6-octenoyl]-L-2-aminobutyryl-N-methylglycyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-N-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-valyl]. Циклоспорин

является нейтральным гидрофобным циклическим ундеокапептидом, белым порошком, выпускаемым в форме белой непрозрачной или слегка прозрачной эмульсии [19]. Имеет молекулярную массу 1 202,6 Дальтон. Было изучено несколько различных наполнителей для офтальмологических средств, при этом для касторового масла была определена максимальная переносимость и биодоступность [20]. Циклоспорин выпускается в форме 0,05% глазной эмульсии (Рестазис, «Аллерган», Ирвайн, Калифорния). Неактивные ингредиенты препарата Рестазис включают следующие: глицерин, касторовое масло, полисорбат 80, карбомер 1342, очищенная вода и натрия гидроксид. Препарат Рестазис был утвержден FDA США 23 декабря 2002 года для лечения синдрома «сухого глаза» [21]. Время удержания препарата Рестазис в глазном яблоке составляет около 2 ч [22]. Он имеет осмолярность 230–320 мОsmоль/кг и pH в диапазоне 6,5–8,0.

2.1 Фармакокинетика

Циклоспорин, выделенный из гриба *Tolyopodium inflatum*, является иммуносупрессором при системном применении. Точный механизм действия циклоспорина не определен, однако предполагается, что он обладает иммуномодулирующей активностью. Циклоспорин является ингибитором кальцинеурина – ферmenta, определяемого в цитоплазме клетки. Его ингибирование приводит к снижению пролиферации Т-клеток и высвобождения провоспалительных цитокинов [23]. Циклоспорин метаболизируется в печени человека и животных, но не в тканях глаза [22, 24–28]. Циклоспорин выводится из организма через гепатобилиарную систему и кишечник [29]. При применении Рестазис местно 2 раза в день, через 12 месяцев лечения препарат в крови не определяется.

3. Клиническая эффективность

Глазная эмульсия Рестазис показана для пациентов со сниженной слезопродукцией вследствие воспалительных заболеваний глаз. Циклоспорин изначально использовался для предотвращения реакций отторжения после трансплантации паренхиматозных органов [30]. Эффективность циклоспорина в лечении синдрома «сухого глаза» впервые была определена у собак с сухим кератоконъюнктивитом [31]. В качестве препарата для местного применения циклоспорин также использовался при лечении весеннего кератоконъюнктивита [32], иммунно-опосредованного

Таблица 1. Градация тяжести синдрома «сухого глаза»

Степень тяжести синдрома «сухого глаза»	1	2	3	4*
Дискомфорт, тяжесть и частота	Легкие и/или эпизодические, развиваются при внешних стрессовых воздействиях	Умеренные эпизодические или затяжные, при стрессовых воздействиях или без таковых	Тяжелые частые или постоянные без стрессовых воздействий	Тяжелые и/или инвалидизирующие постоянные
Зрительные симптомы	Нет или эпизодическая легкая утомляемость	Раздражающие и/или ограничивающие активность эпизодические	Раздражающие затяжные и/или постоянные ограничивающие активность	Постоянные и/или возможно инвалидизирующие
Конъюнктивальная инъекция	Нет или легкая	Нет или легкая	+/-	+//+
Окраска конъюнктивы	Нет или легкая интенсивность	Различной степени	От умеренной до выраженной	Выраженная
Окраска роговицы (тяжесть/расположение)	Нет или легкая	Различной степени	Выраженная в центре	Выраженные точечные эрозии
Признаки со стороны роговицы/слезной пленки	Нет или легкие	Единичные включения в слезной жидкости, уменьшение высоты слезного мениска	Нитчатый кератит, скопление слизи, повышение уровня включений в слезной жидкости	Нитчатый кератит, скопление слизи, повышение уровня включений в слезной жидкости, изъязвления
Веки/мейбомиевые железы	Различная степень ДМЖ	Различная степень ДМЖ	Часто	Трихиаз, кератинизация, симблефарон
ВРСП (с)	Различные результаты	≤ 10	≤ 5	Немедленная реакция
Тест Ширмера (мм/5 мин)	Различные результаты	≤ 10	≤ 5	≤ 2

Источник: Ведение и терапия пациентов с синдромом «сухого глаза»: отчет Субкомитета по вопросам ведения и терапии Международного семинара по синдрому «сухого глаза» (2007). Ocul Surf 2007;5:163-78; Таблица 2 (Оригинал: Беренс А, Дойл ДжДж, Штерн Л и др. Синдром дисфункциональной слезной пленки. Метод экспертизы оценок лечебных рекомендаций. Cornea 2008;25:90-7).

*Должны определяться признаки и симптомы.

ВРСП: время разрыва слезной пленки, прокрашенной флюоресцином; ДМЖ: дисфункция мейбомиевых желез.

кератита [33], некротизирующего склерита [34], герпетического стромального кератита [35], реакции отторжения аллогрансплантата роговицы [36], болезни «трансплантат против хозяина» после офтальмологических трансплантаций [37] и кортикостероид-индукционной внутрглазной гипертензии [28]. Проведено несколько рандомизированных клинических исследований с двойной маскировкой, направленных на оценку действия циклоспорина на пациентов с синдромом «сухого глаза» [38–41]. В одном из клинических исследований глазная эмульсия циклоспорина закапывалась в течение 12 недель два раза в день в оба глаза 129 пациентам со степенью тяжести

синдрома «сухого глаза» от умеренной до тяжелой [40]. Проводилось сравнение с плацебо назначавшимся 33 пациентам. В подвыборке из 90 пациентов с синдромом «сухого глаза» от умеренной до тяжелой степени циклоспорин значительно снижал интенсивность окраски конъюнктивы бенгальским розовым, поверхностное точечное прокрашивание и симптомы раздражения поверхности глаз. Изучено четыре концентрации циклоспорина (0,05, 0,1, 0,2 или 0,4%), при этом концентрация 0,05% приводила к наиболее стабильному улучшению симптомов, а концентрация 0,1% – к наиболее стабильному улучшению объективных наблюдений. Ни одна из концентраций циклоспорина

Таблица 2. Рекомендации по лечению

Уровень 1

Обучение и модификация факторов окружающей среды/диеты, элиминация специфических системных препаратов, препараты искусственной слезы, гели/мази

Терапевтические вмешательства на веках

Уровень 2

При недостаточности вариантов лечения Уровня 1 добавьте следующие меры:

Противовоспалительные средства

Тетрациклины (при мейбомите, розацеа)

Тампонада слезной точки силиконовыми «пробками»

Секретагоги

Специальные очки для увлажнения

Уровень 3

При недостаточности вариантов лечения Уровня 2 добавьте следующие меры:

Сыворотка

Контактные линзы

Временная тампонада слезной точки

Уровень 4

При недостаточности вариантов лечения Уровня 3 добавьте следующие меры:

Системные противовоспалительные средства

Оперативные вмешательства (коррекция век, тарзография; слизистая оболочка, слезные железы, трансплантация амниотической оболочки)

Источник: Ведение и терапия пациентов с синдромом «сухого глаза»: отчет Субкомитета по вопросам ведения и терапии Международного семинара по синдрому «сухого глаза» (2007). Ocul Surf 2007;5:163-78; Таблица 4. Модифицированные Руководства международной рабочей группы по синдрому «Сухого глаза».

не приводила к значимым нежелательным явлениям, лекарственный препарат хорошо переносился всеми пациентами.

В клиническом исследовании III фазы было проведено сравнение циклоспорина в концентрациях 0,05 и 0,1% и плацебо (применение 2 раза в день) у 877 пациентов с синдромом «сухого глаза» от умеренного до тяжелого [41]. В обеих концентрациях циклоспорин превосходил плацебо по результатам окрашивания роговицы и теста Ширмера на бумажных фильтр-полосках (величина $p < 0,05$). Лечение циклоспорином в концентрации 0,05% также приводило к улучшению трех субъективных симптомов синдрома

«сухого глаза» (а именно, нестабильности остроты зрения, потребности в сопутствующем применении препаратов искусственной слезы и оценки общего ответа на лечение врачом). Аналогично предыдущему исследованию, действие циклоспорина не было дозозависимым. Наиболее частые нежелательные явления включали жжение (14,7% пациентов из группы лечения циклоспорином в концентрации 0,05%) или покалывание (3,4%), которые определялись с более низкой частотой в группе плацебо (6,5% и 1,4%, соответственно).

Предполагается, что клинические наблюдения являются следствием иммуномодуляторного действия циклоспорина. Было продемонстрировано, что циклоспорин снижает уровень активированных Т-клеток [41, 42], провоспалительных цитокинов [43, 44], апоптоз а эпителиальных клеток [45] и повышает плотность бокаловидных клеток [41, 46, 47]. Циклоспорин (0,05%) превосходил плацебо по снижению уровня лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR ($p < 0,05$) и CD11a ($p < 0,05$) [41, 42, 45]. Уровень мРНК IL-6 в биоптатах конъюнктивального эпителия пациентов с синдромом «сухого глаза», получавших лечение циклоспорином (0,05%) в течение 6 месяцев, значительно снижался, по сравнению с уровнем до лечения [48]. Уровень молекулярных маркеров апоптоза в конъюнктивальном эпителии у пациентов с синдромом «сухого глаза» был повышен, по сравнению со здоровыми субъектами [46, 49]. Уровень соответствующих маркеров (CD40 и лиганд CD40) снижалась ($p < 0,05$) у пациентов с синдромом «сухого глаза», получавших лечение циклоспорином в концентрации 0,05% [45]. У пациентов с синдромом «сухого глаза» снижена плотность бокаловидных клеток, вырабатывающих растворимый муцин MUC5AC, позволяющий поддерживать целостность нормальной слезной пленки [50]. Плотность бокаловидных клеток конъюнктивы повышалась на 191% при лечении пациентов с синдромом «сухого глаза» циклоспорином в концентрации 0,05% [41, 46]. Она была значительно выше, по сравнению с таковой до лечения ($p = 0,014$), а также по сравнению с пациентами из группы плацебо ($p = 0,013$) [41, 46]. Таким образом, была продемонстрирована эффективность циклоспорина в снижении уровня активированных Т-клеток, провоспалительных цитокинов и апоптоза эпителиальных клеток, а также повышении плотности бокаловидных клеток при синдроме «сухого глаза» от умеренного до тяжелого с наличием воспалительного компонента.

Безопасность и переносимость

Действие циклоспорина на биологические ткани изучалось на клеточных культурах, животных и человеке. Не выявлено каких-либо отклонений при инкубации циклоспорина с монослоем эндотелия роговицы человека в концентрациях до 1 000 нг/мл [51]. При инкубации с циклоспорином в более высоких концентрациях наблюдались первые признаки токсичности, включая образование дегенеративных цитоплазматических вакуолей. Кроме того, культуры стромальных клеток роговицы, инкубированные в среде с циклоспорином в концентрациях до 100–250 мкг/мл, оставались неизменными [52].

Местное введение циклоспорина кроликам и собакам не приводило к каким-либо гистологическим отклонениям или системным нежелательным явлениям [27]. Кролики и собаки получали циклоспорин в концентрации 0,4% 6 раз в день 6 месяцев и 1 год, соответственно. Кроме того, у собак, получавших 2% циклоспорин в течение 1 года по поводу сухого кератоконъюнктивита, не наблюдалось развития каких-либо оппортунистических инфекций [53]. При системной терапии циклоспорином мышей, крыс и собак не было выявлено какого-либо воздействия на орган зрения [54].

Неблагоприятные системные эффекты циклоспорина у человека при пероральном приеме, были обобщены Tang-Liu и Acheampong [55]. В период с 1984 по 1996 годы 550 пациентов принимали циклоспорин на протяжении 44 месяцев, после чего наблюдались в течение 8 лет. Одиннадцать пациентов прекратили лечение в связи с системными нежелательными явлениями. У четырех из них наблюдалась нефротоксичность, у трех – системная гипертензия, у трех – тошнота/слабость, у одного – гингивит. Эти побочные действия носили дозозависимый характер [56–59]. Ни у одного из них не зарегистрировано нежелательных явлений со стороны глазного яблока.

Рекомендуемый режим применения препарата Рестазис (0,05%) – два раза в день. Он соответствует суточной дозе циклоспорина 0,057 мг. Пероральное применение циклоспорина по поводу системных состояний может привести к поступлению в организм суточных доз, более чем в 3 000 раз превышающих рекомендуемую для интраокулярного применения дозу. Так как системная терапия циклоспорином в высоких дозах сопровождается небольшим числом нежелательных побочных действий, то вероятность развития значимых нежелательных реакций на фоне местного применения препарата мала. В част-

ности, основное побочное действие, отмеченное пациентами, включало чувство жжения при закапывании [41].

Экспертное мнение и заключение

По тяжести синдром «сухого глаза» может быть разделен на четыре категории (Таблица 1). Они включают следующие: 1) легкой степени тяжести; 2) умеренной степени тяжести; 3) высокой степени тяжести и 4) очень высокой степени тяжести. В каждом конкретном случае лечение зависит от тяжести синдрома (Таблица 2). При синдроме «сухого глаза» легкой степени (Класс 1) может оказаться достаточным лечение препаратами искусственной слезы. Формы синдрома «сухого глаза» умеренной и более высокой степени тяжести могут потребовать противовоспалительной терапии.

Циклоспорин является первым лекарственным препаратом, разработанным для лечения лежащего в основе синдрома «сухого глаза» воспаления. Интраокулярное применение циклоспорина не приводит к каким-либо значимым нежелательным реакциям со стороны глазного яблока или нежелательным реакциям системного характера, так как используется очень низкая доза, а препарат не поступает в системный кровоток. Наиболее частой жалобой со стороны глазного яблока при применении препарата Рестазис является чувство жжения или покалывания при закапывании препарата, что является частым наблюдением для глазных капель.

Не все пациенты достигают удовлетворительного ответа на препарат Рестазис. Со слов производителя, продолжительность лечения препаратом до достижения заметной терапевтической пользы может составлять 30 или более дней. Некоторые пациенты прекращают лечение, если видимая польза не достигается через 1 неделю. Чтобы избежать чрезмерно длительного лечения, во время которого польза может быть не ощутима для пациента, возможно первоначальное введение низкодозного стероида (например, Пред Форте 1% или фторметолон). Если стероидная терапия оказывается эффективной, то вероятность достижения ответа на препарат Рестазис высока. Затем при инициации лечения препаратом Рестазис доза стероида постепенно снижается. Такая стратегия отвечает двум целям. Во-первых, она позволяет определить приемлемость лечения препаратом Рестазис для данного пациента, а также минимизирует время достижения регрессии симптомов «сухого глаза».

Циклоспорин

В настоящее время проводятся исследования других иммуномодуляторов (например, таクロлимуса, сиролимуса, MMF (Мофетил миофенолат), циклофосфамида, ISA-247/LX-211 и других) в лечении воспалительных заболеваний глаз [23, 29]. В основном изучалась системная терапия по поводу увеита и большинство препаратов применялись системно. ISA-247/LX-211 является аналогом циклоспорина, превосходящим его по степени ингибирования кальциневрина [23]. Таким образом, это потенциально более сильный иммуносупрессант с более высокой эффективностью в лечении синдрома «сухого глаза», по сравнению с циклоспорином. Было показано, что местное применение таクロлимуса повышает слезопродукцию у собак с сухим кератоконъюнктивитом [60]. Пероральная терапия таクロлимулом также эффективна при болезни «трансплантат против хозяина» у человека [61, 62]. Метотрексат при системном применении может приводить к улучшению при тяжелом синдроме сухого глаза, связанном с синдромом Шегрена, а также использовался для лечения

uveитов и склеритов [63–65]. Системное применение сиролимуса эффективно при увеите; однако сопровождается частыми побочными действиями [66]. Требуется проведение дополнительных исследований для сравнения этих лекарственных препаратов с циклоспорином в лечении синдрома «сухого глаза», а также для определения возможности выпуска эффективных местных лекарственных форм упомянутых препаратов. До того времени местная лекарственная форма циклоспорина (Рестазис) должна оставаться основой терапии воспаления, ассоциированного с синдромом «сухого глаза».

Конфликт интересов

Автор получил гранты от «Аллерган» на оценку различных препаратов искусственной слезы, помимо препарата Рестазис. Он не имеет какой-либо финансовой заинтересованности в компании «Аллерган» или в препарате Рестазис.

Литература

1. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8
2. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999;159:1359-63
3. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105:1114-9
4. Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:819-25
5. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8
6. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136:318-26
7. Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E, et al. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:229-32
8. Lee AJ, Lee J, Saw SM, et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1347-51
9. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, et al. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110:1096-101
10. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry Eye WorkShop 2007. *Ocul Surf* 2007;5:75-92
11. Schaumberg DA. Progress on the epidemiology of dry eye syndrome. *Ocul Surf* 2005;3:S111
12. Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. *Clao J* 1995;21:221-32
13. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, et al. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4753-61
14. Rolando M, Barabino S, Mingari C, et al. Distribution of conjunctival HLA-DR expression and the pathogenesis of damage in early dry eyes. *Cornea* 2005;24:951-4
15. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and

- lacrimal glands. *Cornea* 1998;17:584-9
16. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4293-301
17. Luo L, Li DQ, Corrales RM, et al. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 2005;31:186-93
18. Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's Syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol* 2006;176:3950-7
19. Borel JF. Cyclosporin-A - present experimental status. *Transplant Proc* 1981;13:344-8
20. Foulks GN. Topical cyclosporine for treatment of ocular surface disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46:105-22
21. US Food & Drug Administration, Centre for Drug Evaluation & Research. Priority NDA Approvals for Calendar Year 2002; Restasis N021023. Available from: www.fda.gov/cder/rdmt/NDAPriority02.htm [Last accessed October 1 2008]
22. Acheampong AA, Shackleton M, Tang-Liu DD, et al. Distribution of cyclosporin A in ocular tissues after topical administration to albino rabbits and beagle dogs. *Curr Eye Res* 1999;18:91-103
23. Anglade E, Yatscoff R, Foster R, et al. Next-generation calcineurin inhibitors for ophthalmic indications. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1525-40
24. Vickers AE, Fischer V, Connors S, et al. Cyclosporin A metabolism in human liver, kidney, and intestine slices. Comparison to rat and dog slices and human cell lines. *Drug Metab Dispos* 1992;20:802-9
25. Wiederholt M, Kossendrup D, Schulz W, et al. Pharmacokinetic of topical cyclosporin A in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:519-24
26. Acheampong A, Shackleton M, Lam S, et al. Cyclosporine distribution into the conjunctiva, cornea, lacrimal gland, and systemic blood following topical dosing of cyclosporine to rabbit, dog, and human eyes. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:1001-4
27. Angelov O, Wiese A, Yuan Y, et al. Preclinical safety studies of cyclosporine ophthalmic emulsion. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:991-5
28. Perry HD, Donnenfeld ED, Acheampong A, et al. Topical Cyclosporine A in the management of postkeratoplasty glaucoma and corticosteroid-induced ocular hypertension (CIOH) and the penetration of topical 0.5% cyclosporine A into the cornea and anterior chamber. *Clao J* 1998;24:159-65
29. Kashani S, Mearza AA. Uses and safety profile of ciclosporin in ophthalmology. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:79-89
30. DeBakey ME. Cyclosporin a: a new era in organ transplantation. *Compr Ther* 1984;10:7-15
31. Kaswan RL, Salisbury MA, Ward DA. Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca. A useful model for human keratoconjunctivitis sicca: treatment with cyclosporine eye drops. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1210-6
32. BenEzra D, Matamoros N, Cohen E. Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis with cyclosporine A eye-drops. *Transplant Proc* 1988;20:644-9
33. Kiang E, Tesavibul N, Yee R, et al. The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:147-51
34. Diaz-Valle D, Benitez del Castillo JM, Castillo A, et al. Immunologic and clinical evaluation of postsurgical necrotizing sclerocorneal ulceration. *Cornea* 1998;17:371-5
35. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin as an adjunct to topical acyclovir treatment in herpetic stromal keratitis. *Ophthalmic Res* 1997;29:405-8
36. Oh C, Apel AJ, Saville BA, et al. Local efficacy of cyclosporine in corneal transplant therapy. *Curr Eye Res* 1994;13:337-43
37. Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, et al. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea* 2006;25:635-8
38. Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994;72:438-42
39. Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, et al. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 1993;12:315-23
40. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:967-74
41. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:631-9
42. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1489-96

Циклоспорин

43. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999; 19:201-11
44. Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:2283-92
45. Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:90-5
46. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 2002;120:330-7
47. Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, et al. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea* 2008;27:64-9
48. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al. Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea* 2000;19:492-6
49. Foster CS, Rice BA, Dutt JE. Immunopathology of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1991;98:1190-6
50. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7:71-81
51. Singh G, Lindstrom RL, Doughman DJ. Cyclosporin A on human corneal endothelium. *Cornea* 1984;3:272-7
52. BenEzra D. Differential effect of cyclosporin A on lymphocyte and kerocyte proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987;(Suppl);28:42
53. Salisbury MA, Kaswan RL, Brown J. Effect of topical cyclosporine on the recovery of micro-organisms from dogs with KCS. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;(Suppl);35:1693
54. Ryffel B. The carcinogenicity of cyclosporin. *Toxicology* 1992;73:1-22
55. Tang-Liu DD, Acheampong A. Ocular pharmacokinetics and safety of cyclosporin, a novel topical treatment for dry eye. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:247-61
56. de Smet MD, Nussenblatt RB. Clinical use of cyclosporine in ocular disease. *Int Ophthalmol Clin* 1993;33:31-45
57. Schwenger V, Zeier M, Ritz E. Hypertension after renal transplantation. *Ann Transplant* 2001;6:25-30
58. Feutren G. The optimal use of cyclosporin A in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 1992;5(Suppl A):183-95
59. Kassianides C, Nussenblatt R, Palestine AG, et al. Liver injury from cyclosporine A. *Dig Dis Sci* 1990;35:693-7
60. Berdoulay A, English RV, Nadelstein B. Effect of topical 0.02% tacrolimus aqueous suspension on tear production in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Vet Ophthalmol* 2005; 8:225-32
61. Aoki S, Mizote H, Minamoto A, et al. Systemic FK506 improved tear secretion in dry eye associated with chronic graft versus host disease. *Br J Ophthalmol* 2005;89:243-4
62. Ogawa Y, Okamoto S, Kuwana M, et al. Successful treatment of dry eye in two patients with chronic graft-versus-host disease with systemic administration of FK506 and corticosteroids. *Cornea* 2001;20:430-4
63. Cordero-Coma M, Anzaar F, Sobrin L, et al. Systemic immunomodulatory therapy in severe dry eye secondary to inflammation. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15:99-104
64. Shah SS, Lowder CY, Schmitt MA, et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 1992;99:1419-23
65. Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I, et al. Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11:131-9
66. Shanmuganathan VA, Casely EM, Raj D, et al. The efficacy of sirolimus in the treatment of patients with refractory uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89:666-9

Принадлежность к организациям

Уильям Х Риддер III OD PhD
Южно-калифорнийский колледж оптометрии, 2575 Йорба Линда Булевард, Фальрenton, Калифорния 92831, США
Телефон: +1 714 449 7494; Факс: +1 714 879 9834
E-mail: wridder@scc.edu



Оригинальная статья:

Ciclosporin use in dry eye disease patients

William H Ridder III et al. Expert Opin. Pharmacother. (2008) 9(17):3121-3128

Авторское право на перевод на русский язык принадлежит © Content Ed Net 2011.

Несмотря на все усилия, предпринятые для того, чтобы гарантировать достоверность материала, изложенного в настоящей публикации, настоящим авторы и издатель не несут никакой ответственности за достоверность сведений, содержащихся в настоящем журнале, включая, но не ограничиваясь любыми ошибками и неточностями в оригинале или переводе, а также любыми другими последствиями, вытекающими из вышеизложенного и допустимого применимым законодательством.

Ничто в данном отказе об ответственности не является свидетельством отказа от исполнения обязательств, требуемых законом. Перед применением препарата ознакомьтесь с инструкцией.

Материал, охраняемый авторским правом, воспроизведен по лицензии INFORMA UK Limited, Лондон, Англия.