

Эффективность и безопасность 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А при синдроме сухого глаза

Обобщенный анализ двух двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований III фазы

Вступление

Рабочей группой DEWS II (Dry Eye Workshop II) было предложено новое определение синдрома сухого глаза (ССГ) как многофакторного заболевания поверхности глаза (ПГ), характеризующегося нарушением гомеостаза слезной пленки (СП) и сопровождающегося симптомами со стороны глаза, этиологическими факторами которого являются нестабильность и гиперосмолярность СП, воспаление и повреждение ПГ, а также нейросенсорные нарушения [1]. Согласно опросникам, ССГ поражает 5-50% населения мира [2]. У пациентов с ССГ могут отмечаться боль и симптомы раздражения глаза, трудности в ежедневной деятельности (вождение автомобиля, пользование компьютером), нечеткость зрения [2, 3]. Лечение ССГ осложнено тем, что данная патология является своеобразным порочным кругом нестабильности/гиперосмолярности СП и воспаления ПГ [4, 5]. В случае отсутствия лечения ССГ способен прогрессировать, а его тяжесть может увеличиваться с возрастом, снижением рефрактерности к терапии и развитию стойкого повреждения глаза [4, 6]. Современные стратегии лечения ССГ предусматривают применение искусственных слез для увлажнения и смазывания ПГ, но этот подход обеспечивает лишь кратковременное симптоматическое облегчение, не влияя на патофизиологическую основу — воспаление [7, 8].

Противовоспалительный агент циклоспорин А (ЦсА) продемонстрировал значительные преимущества при среднетяжелых и тяжелых формах ССГ, что в последние годы привлекает к нему значительное

внимание [9]. При топическом нанесении в виде масляного раствора ЦсА характеризуется низкой биодоступностью и плохо переносится [10]; однако в 2015 г. Европейским агентством лекарственных средств была одобрена катионная эмульсия (КЭ), содержащая 0,1% (1 мг/мл) ЦсА (Santen SAS), которая рекомендовалась для лечения тяжелой кератита у взрослых с ССГ (без улучшения состояния после применения слезозаменителей). По сравнению с ранее доступными препаратами ЦсА КЭ характеризуется повышением длительности прекарнеального пребывания и улучшенной биодоступностью, что позволяет применять препарат 1 р/сут [11-14]. Эффективность и безопасность КЭ ЦсА были оценены в двух двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях фазы III: SICCANOVE (с участием пациентов с умеренно тяжелыми и тяжелыми формами ССГ) и SANSIKA (задействованы больные с тяжелым ССГ). В общем, КЭ ЦсА хорошо переносилась и была эффективной в лечении повреждения поверхности роговицы и ликвидации воспаления [15-17].

Авторы этой статьи проанализировали обобщенные данные рандомизированных клинических исследований SICCANOVE и SANSIKA с целью лучшего понимания влияния КЭ ЦсА на признаки и симптомы ССГ в общей популяции и в отдельных подгруппах пациентов [15, 16]. Указанные испытания характеризовались одинаковым дизайном, что позволяет обобщить их для дальнейшего анализа. Исследования SICCANOVE и SANSIKA

включали лиц в возрасте ≥ 18 лет с ССГ, которых рандомизировали в группы применения ЦсА 0,1% или вещества-носителя 1 р/сут на протяжении 6 мес. Оба исследования предусматривали объективную оценку симптомов ССГ с помощью окрашивания роговицы флуоресцеином (ОРФ) и теста Ширмера, а также субъективную оценку выраженности симптомов ССГ. В качестве первичной конечной точки рассматривалось улучшение параметров ОРФ на ≥ 2 степени по сравнению с исходным значением и индекса заболеваний ПГ (ИЗПГ) — на $\geq 30\%$. Для оценки воспаления ПГ применялось определение экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) изотипа DR (HLA-DR) в эпителиальных клетках конъюнктивы. Побочные эффекты тщательно мониторировались; для оценки безопасности препарата контролировались скорректированная острота зрения, внутриглазное давление и уровень ЦсА в крови.

Результаты

Из 734 включенных в анализ пациентов с ССГ 395 применяли КЭ ЦсА, 339 — вещество-носитель. Большинство участников (84,7%) составляли женщины. У 43,5% наблюдалась тяжелая форма ССГ; у 36,6% — синдром Шегрена.

Согласно показателям ОРФ и ИЗПГ, пациенты, которые

применяли КЭ ЦсА, чаще отвечали на лечение, чем участники группы вещества-носителя (рис. 1). В общей популяции исследования ответ на терапию был получен в 21,6% группы КЭ ЦсА и 13,1% группы вещества-носителя ($p=0,015$). В подгруппе участников с исходно тяжелой формой ССГ аналогичные показатели составили 29,5 против 18,3% соответственно ($p=0,038$). В группе больных с синдромом Шегрена разница оказалась статистически недостоверной: ответа на лечение достигли 19,2% участников, применявших ЦсА, и 11,6% пациентов группы вещества-носителя ($p=0,109$). Однако в подгруппе больных с синдромом Шегрена и тяжелой формой ССГ были зафиксированы достоверные отличия: на лечение ответили 23,4% группы ЦсА и лишь 9,4% группы вещества-носителя ($p=0,030$).

Анализ отношения шансов (ОШ) ответа на лечение по показателям ОРФ и ИЗПГ иллюстрирует такую же тенденцию в пользу преимущества ЦсА во всех подгруппах, кроме общей подгруппы участников с синдромом Шегрена (рис. 2). В группе общего анализа ОШ составило 1,66 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,11-2,50), в подгруппе участников с тяжелой формой ССГ — 1,80 (95% ДИ 1,04-3,19) (рис. 2В). Показатели в группе с синдромом Шегрена

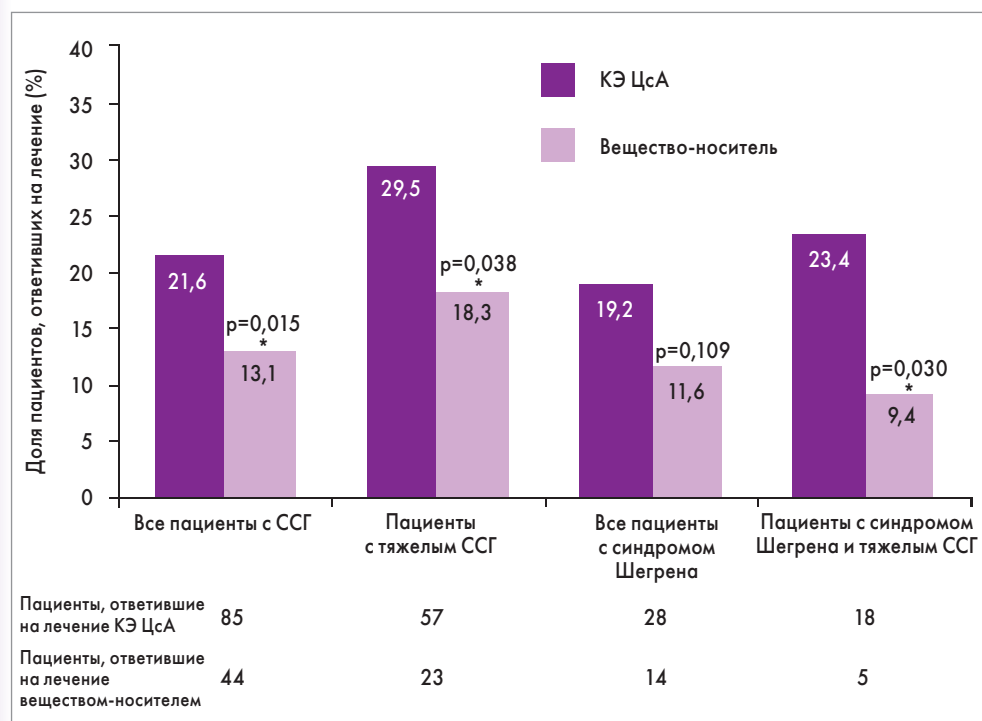


Рис. 1. Доля пациентов, ответивших на лечение

*статистически достоверная разница между группами КЭ ЦсА и вещества-носителя ($p<0,05$).

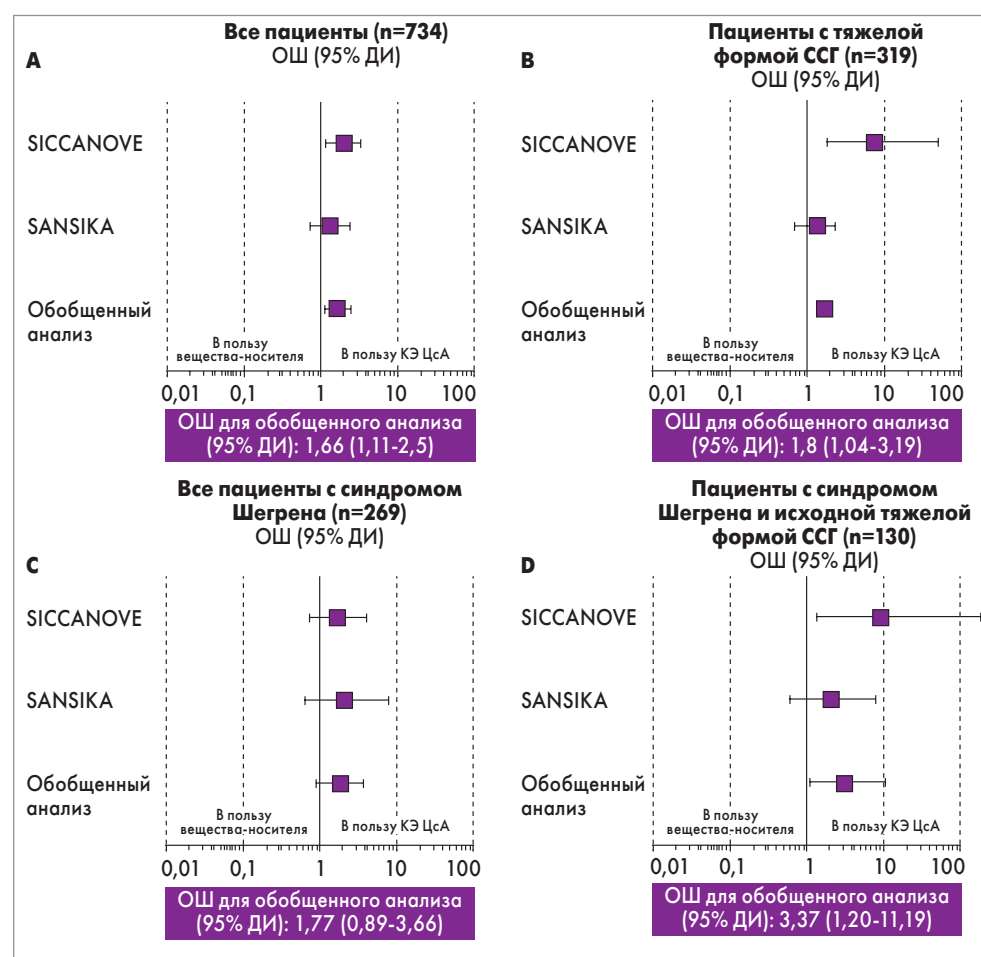


Рис. 2. Обобщенный анализ и результаты отдельных исследований среди всех пациентов (А), пациентов с тяжелой формой ССГ (В), всех пациентов с синдромом Шегрена (С), пациентов с синдромом Шегрена и исходной тяжелой формой ССГ (D)

и тяжелой формой ССГ также демонстрировали превосходство лечения ЦсА, а именно втрое большую вероятность ответа на терапию по сравнению с веществом-носителем (ОШ 3,37; 95% ДИ 1,20-11,19) (рис. 2D).

Улучшение показателей ОРФ через 6 мес было более выраженным в группе ЦсА, чем среди участников, применявших вещество-носитель (рис. 3). Достоверное превосходство ЦсА наблюдалось в большинстве проанализированных подгрупп. Клинические преимущества были наиболее выражены в группе лиц пожилого возраста (65-74 года) и женщин, особенно в периоде менопаузы. Следует отметить, что лечение КЭ ЦсА способствовало улучшению состояния глаза по ОРФ независимо от наличия синдрома Шегрена.

Показатели экспрессии HLA-DR, проанализированные у 168 участников, были прямо пропорциональны балльной оценке по ОРФ, т. е. у пациентов с более тяжелой формой ССГ отмечалось более выраженное воспаление ПГ. В снижении данного воспаления КЭ ЦсА оказалась более эффективной, чем вещество-носитель (p=0,002).

Что касается безопасности, связанные с лечением побочные явления были отмечены у 35,9% участников группы ЦсА и 20,3% пациентов группы вещества-носителя. Большинство этих явлений возникали исключительно в глазу. Наиболее часто регистрировались боль в месте инстилляций (12,1%), раздражение глаза (10,1%) и локализованное раздражение в месте инстилляций (5,1%). У двух пациентов

наблюдались связанные с лечением серьезные побочные эффекты, а именно: у 1 больного группы ЦсА возникла тяжелая эрозия эпителия роговицы, излечение которой не сопровождалось осложнениями; у 1 пациента группы вещества-носителя было зафиксировано снижение корригированной остроты зрения. Прекращение участия в исследовании в связи с побочными явлениями имело место в 9,3% случаев применения ЦсА и 5,9% случаев инстилляций вещества-носителя.

На протяжении 6 мес исследования не наблюдалось клинически значимых изменений артериального давления, частоты пульса или частоты дыхания; корригированная острота зрения и внутриглазное давление также оставались стабильными. Исходно у 5 пациентов, принимавших также системные препараты ЦсА, фиксировался сывороточный уровень ЦсА выше верхней границы количественного измерения (5,0 мг/мл). Через 6 мес определяемый уровень ЦсА наблюдался у 35 участников, однако выявленная концентрация была настолько низкой, что не подлежала достаточно надежному количественному определению. У 11 больных концентрация ЦсА в крови могла быть измерена, но также оказалась такой низкой, что ею можно пренебречь (наивысший показатель – 0,206 нг/мл).

Обсуждение

Данный анализ обобщенных результатов исследований SICCANOVE и SANSIKA обеспечивает оценку эффективности и безопасности КЭ ЦсА в лечении

среднетяжелой и тяжелой форм ССГ. КЭ ЦсА статистически достоверно снижала выраженность признаков и симптомов ССГ по сравнению с веществом-носителем в общей популяции пациентов (особенно у лиц с тяжелым кератитом) и у больных с синдромом Шегрена и тяжелой ССГ. Была также отмечена тенденция к подобному результату в общей группе пациентов с синдромом Шегрена. КЭ ЦсА продемонстрировала профиль безопасности, соответствующий ранее установленным показателям препаратов ЦсА для офтальмологического применения.

Результаты данного обобщенного анализа соответствуют выводам исследования SANSIKA, в котором ответ на лечение наблюдался у 28,6% участников группы ЦсА и у 23,1% пациентов группы вещества-носителя [15]. Хотя разница не достигла уровня статистической достоверности для КЭ ЦсА по сравнению с веществом-носителем, следует отметить, что отличия стали достоверными при повышении порогового значения критерия улучшения с 2 до 3 баллов по ОРФ [15]. Отсутствие статистической достоверности для первичной конечной точки исследования SANSIKA можно объяснить и тем, что применяемое вещество-носитель – бесконсервантная катионная наноэмульсия «масло-в-воде» – обеспечивало клиническое улучшение в связи со смазыванием и увлажнением ПГ [14, 18].

В данном анализе, как и в испытаниях SICCANOVE и SANSIKA по отдельности, изменения ОРФ свидетельствовали в пользу ЦсА.

Результаты группы лечения статистически достоверно отличались от группы контроля [15, 16]. Учитывая логарифмическую природу модифицированной Оксфордской шкалы ОРФ, можно сказать, что у больных группы ЦсА наблюдается на 30-50% меньшее точечное поражение эпителия роговицы, чем в группе вещества-носителя. Клиническое улучшение, наблюдаемое при лечении КЭ ЦсА, в частности в популяциях с тяжелой формой ССГ, отвечает первичной цели лечения этого заболевания – защите ПГ [23].

КЭ ЦсА также уменьшала субъективные и объективные признаки ССГ у пациентов с синдромом Шегрена, хотя преимущество над веществом-носителем было отмечено лишь в подгруппе участников с синдромом Шегрена и тяжелой ССГ. Эти результаты особенно важны, поскольку у больных с синдромом Шегрена – аутоиммунной формой водodefицитного сухого глаза – ССГ проявляется в более тяжелой форме и сложнее поддается лечению, чем у пациентов без синдрома Шегрена [24, 25].

В проанализированных испытаниях наблюдалась также четкая ассоциация между уровнем воспаления ПГ, согласно экспрессии HLA-DR при импрессионно-цитологическом исследовании конъюнктивы, и тяжестью ССГ (26). КЭ ЦсА значительно уменьшала экспрессию HLA-DR по сравнению с веществом-носителем, что объясняется противовоспалительными свойствами ЦсА [26-28].

Ограничением данного анализа выступает отличие в критериях включения в исследования SICCANOVE и SANSIKA. Однако при использовании для оценки тяжести ССГ алгоритма ODISSEY [29] обе популяции характеризуются превалированием больных с тяжелой формой ССГ (86,5% в испытании SICCANOVE и 98% – в SANSIKA) [30].

Таким образом, данный обобщенный анализ эффективности и безопасности свидетельствует, что инновационный препарат бесконсервантной КЭ 0,1% ЦсА характеризуется благоприятным профилем безопасности/переносимости и эффективно устраняет объективные и субъективные признаки ССГ у пациентов с умеренно тяжелой и тяжелой ССГ (особенно у лиц с тяжелым кератитом), в т. ч. у больных с синдромом Шегрена и тяжелой формой ССГ.

Leonardi A., Messmer E.M., Labetoulle et al. Efficacy and safety of 0,1% ciclosporin A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. Br J Ophthalmol 2018; 0:1-7. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311801.

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.

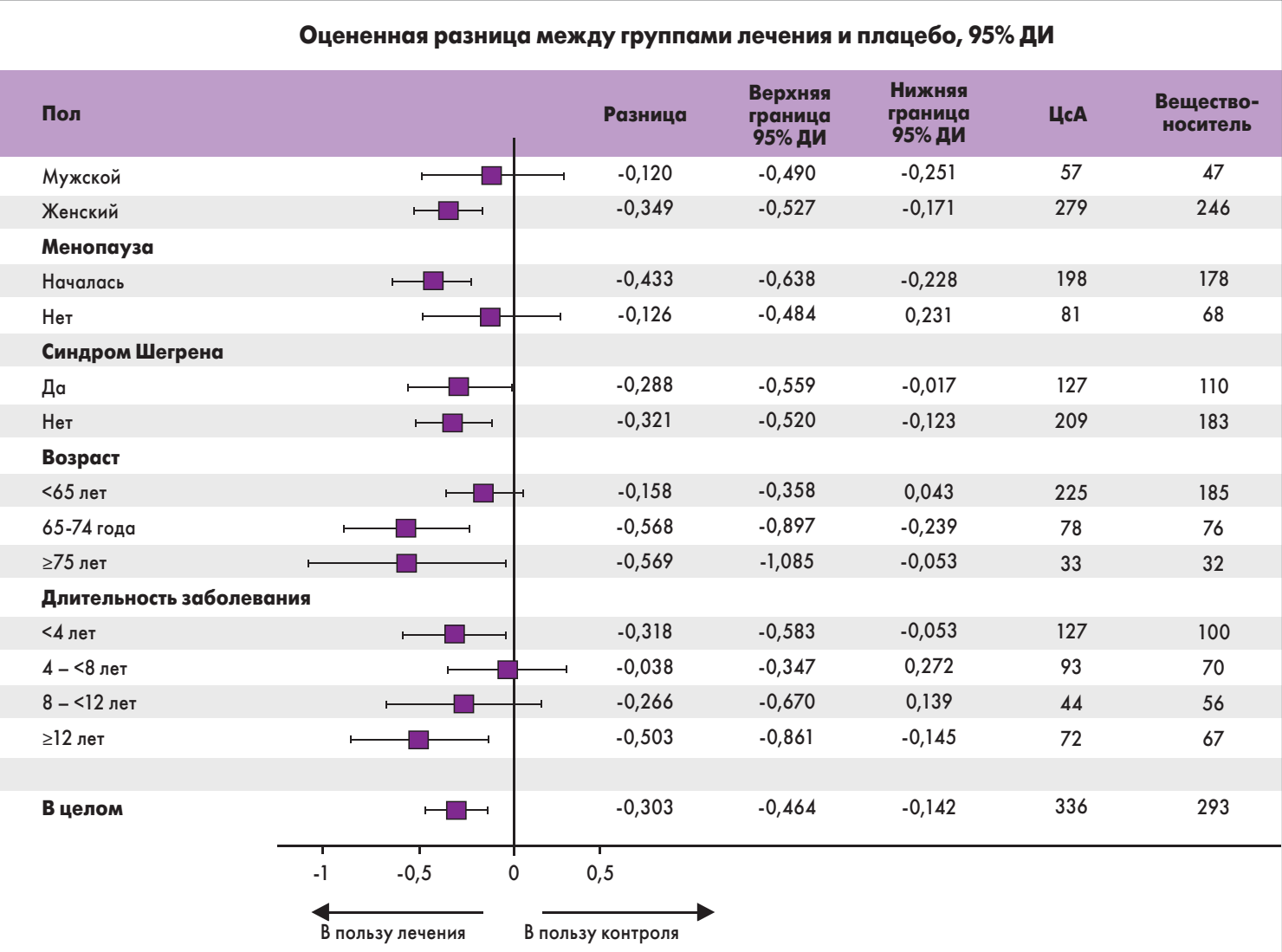


Рис. 3. Изменения в показателях ОРФ через 6 мес лечения в группе обобщенного анализа (n=629)
Зеленые квадраты демонстрируют разницу между группами лечения и плацебо, горизонтальные линии – границы 95% ДИ.