

УДК 617.711-002

## Местное применение 0,05% циклоспорина А в качестве вспомогательной терапии при LASIK

Е.В. Кудряшова, Д.С. Мальцев

*Кафедра офтальмологии ФГБУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург*

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Определить целесообразность местного применения 0,05% циклоспорина А в качестве вспомогательной терапии при LASIK у пациентов с высоким расчетным значением процента поврежденной ткани (ППТ) роговицы (высоким риском развития послеоперационного синдрома «сухого глаза»).

**Материал и методы.** В исследование включили 23 пациента (48 глаз) с расчетным значением ППТ более 0,4 (40%) ((ППТ=ПТЛ+РГА)/ПТР, где ПТЛ – прогнозируемая толщина лоскута, РГА – расчетная глубина абляции, ПТР – предоперационная толщина роговицы). Включенные пациенты распределялись в 2 группы: (1) стандартная послеоперационная терапия и дополнительная терапия 0,05% циклоспорином А (в течение 3 мес. до операции и 1 мес. после операции) и (2) группа стандартной послеоперационной терапии. За 90±10 дней до операции и в 30±3 дня после операции всем пациентам выполняли определение нестабильности индекса регулярности глазной поверхности (НИРГП), слезопродукции и чувствительности роговицы.

**Результаты.** Характеристика групп в начальной контрольной точке не имела статистически значимых различий. В обеих группах к сроку 30±3 дня после операции прослеживалась динамика к увеличению НИРГП, снижению слезопродукции и чувствительности роговицы по сравнению с предоперационными значениями. Во 2 группе значение НИРГП было больше, чем в 1 группе, и составило 0,37±0,06 и 0,28±0,07 соответственно (p=0,017). Во 2 группе значение слезопродукции было меньше, чем в 1 группе, и составило 11,4±2,7 и 13,8±3,6 мм соответственно (p=0,021). Во 2 группе значение чувствительности роговицы было меньше, чем в 1 группе, и составило 34,9±5,7 и 48,2±6,6 мм соответственно (p=0,003).

**Заключение.** Местное применение 0,05% циклоспорина А в качестве вспомогательной пред- и послеоперационной терапии у пациентов с высоким расчетным значением ППТ (≥0,4 (40%)) снижает выраженность симптомов послеоперационного синдрома «сухого глаза».

**Ключевые слова:** LASIK, синдром «сухого глаза», циклоспорин, роговичный лоскут, глубина абляции. ■

**Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.**

Офтальмохирургия. – 2015. – № 3. – С. 69–74.

### Для корреспонденции:

Кудряшова Елена Витальевна, зав. отделением лазерной хирургии;  
Мальцев Дмитрий Сергеевич, канд. мед. наук, врач-офтальмолог

ФГБУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ  
Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 5

## ABSTRACT

**Topical application of 0.05% cyclosporine A as an adjunct to LASIK**

E.V. Kudryashova, D.S. Maltsev

*The S.M. Kirov Military Medical Academy, the Chair of Ophthalmology, St.-Petersburg*

**Purpose.** To study topical 0.05% cyclosporine A as an adjunct to LASIK in patients with a high percentage of altered (corneal) tissue (PAT) and, consequently, with a high susceptibility risk to the post-LASIK dry eye syndrome.

**Material and methods.** This study included 23 patients (48 eyes) with  $PTA \geq 0.4$  (40%) ( $PTA = (PFT + CAD) / PCT$ , PFT – predicted flap thickness, CAD – calculated ablation depth, PCT – preoperative corneal thickness). The patients were divided into 2 study groups: (1) standard postoperative treatment and an additional topical 0.05% cyclosporine A (3 months preoperatively and within 1 month postoperatively) and (2) standard postoperative treatment. Instability of surface regularity index (ISRI), tear production and corneal sensitivity were estimated 90±10 days preoperatively and 30±3 days postoperatively.

**Results.** There was no statistically significant difference in ISRI, tear production and corneal sensitivity between the study groups at initial control point of investigation 90±10 days preoperatively. In the follow-up period of 30±3 days

postoperatively the dynamics to an ISRI increase, a reduction of tear production and corneal sensitivity compared to preoperative values was detected in both groups. The ISRI was significantly higher in the group 2 compared to the group 1 ( $0.37 \pm 0.06$  and  $0.28 \pm 0.07$ , respectively,  $p = 0.017$ ), the tear production was significantly lower in the group 2 compared to group 1 ( $11.4 \pm 2.7$  mm and  $13.8 \pm 3.6$  mm, respectively,  $p = 0.021$ ), the corneal sensitivity was significantly lower in the group 2 compared to the group 1 ( $34.9 \pm 5.7$  mm and  $48.2 \pm 6.6$  mm, respectively,  $p = 0.003$ ).

**Conclusion.** The topical application of 0.05% cyclosporine A as an pre- and post-operative adjunct to LASIK in the patients with the high PAT value ( $\geq 0.4$  (40%)) reduces a severity of symptoms of post-LASIK dry eye syndrome.

**Key words:** LASIK, dry eye syndrome, cyclosporine, corneal flap, ablation depth. ■

**No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.**

Ophthalmosurgery. – 2015. – No. 3. – P. 69–74.

Синдром «сухого глаза» (ССГ) является наиболее частым нежелательным последствием LASIK. В ранние сроки после операции до 95% пациентов предъявляют жалобы, характерные для ССГ, при этом у 60% пациентов проявления ССГ сохраняются более 1 мес. [10]. Применение лубрикантов в послеоперационном периоде позволяет успешно купировать проявления ССГ в большинстве случаев и является частью стандартного медикаментозного сопровождения LASIK. Однако в случае тяжелого послеоперационного ССГ применение только лубрикантов может быть недостаточным. Это проявляется не только персистированием симптомов и жалоб у пациента, но и сопровождается нестабильностью функционального результата. Одним из дополнительных методов лечения LASIK-ассоциированного ССГ является применение местной формы 0,05% циклоsporина А [2, 3, 9]. При этом предоперационное местное применение

этого препарата позволяет снизить долю пациентов с симптомами ССГ как непосредственно к моменту выполнения операции, так и после нее [8].

Так как применение циклоsporина А перед LASIK у всех пациентов нецелесообразно, в ряде исследований были оценены факторы риска развития послеоперационного ССГ. Было показано, что одним из наиболее существенных является близорукость высокой степени [6]. Данная связь определяется глубиной абляции стромы в ходе операции, которая больше в случае необходимости коррекции близорукости высоких степеней [1, 6]. Большая глубина абляции сопровождается большей степенью повреждения нервного сплетения роговицы, локализующегося в поверхностной трети стромы, и, как следствие, выраженностью послеоперационного ССГ, который имеет прямую зависимость от степени повреждения роговичного нервного сплетения [5].

Поскольку конечная глубина абляции определяется в том числе и толщиной роговичного лоскута, эти два показателя – толщина лоскута и глубина абляции – должны учитываться одновременно. С другой стороны, абсолютное значение глубины залегания поверхностного нервного сплетения зависит от общей толщины роговицы, поэтому ключевое значение для прогноза степени повреждения нервного сплетения будет иметь не абсолютная глубина абляции, а отношение суммы глубины абляции и толщины лоскута к исходной толщине роговицы.

Аналогичный интегральный показатель, названный «процент поврежденной ткани» (ППТ), был введен Santhiago M.R. с соавт. в качестве прогностического критерия риска развития послеоперационной кератэктазии после LASIK [4]. Мы предполагаем, что этот показатель также определяет вероятность развития ССГ после операции и может стать клиническим критерием для назна-

чения пациенту дополнительной терапии, в частности местной формы циклоспорина А.

## ЦЕЛЬ

Определить целесообразность местного применения 0,05% циклоспорина А в качестве вспомогательной терапии при LASIK у пациентов с высоким расчетным значением ППТ роговицы (высоким риском развития послеоперационного ССГ).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Пациенты

В исследование включались пациенты, которым планировалось выполнение LASIK обоих глаз. Критериями включения были: возраст 20-40 лет, близорукость более 6,0 дптр, прогнозируемое значение ППТ более 0,4 (40%), наличие жалоб, характерных для ССГ. Наличие жалоб, характерных для ССГ, фиксировалось в ходе беседы с пациентом только в начальной контрольной точке (за 90±10 дней до операции) для верификации показаний к применению циклоспорина А. Положительным ответом считалось сообщение о наличии сухости и/или наличия инородного тела, и/или жжения, и/или неопределенного дискомфорта в конъюнктивальной полости.

Критериями исключения были анамнестические данные об эпизодах аллергии или атопии, сопутствующая патология переднего или заднего сегмента глаза, травмы или оперативные вмешательства на органе зрения, использование сопутствующей терапии антигистаминами или бета-блокаторами, или использование любой местной капельной терапии в течение 6 мес. до предполагаемой даты операции, наличие медицинских противопоказаний к выполнению LASIK.

В порядке включения в исследование пациенты последовательно распределялись в 2 группы. Группа дополнительной терапии циклоспорином А (1) – применение 0,05% циклоспорина А в течение 3 мес. до операции и 1 мес. после операции и стандартная послеоперационная терапия; группа стандартной терапии

(2) – отсутствие предоперационной терапии и стандартная послеоперационная терапия.

Исследование имело две контрольные точки для проведения обследования пациентов. Начальная контрольная точка – за 90±10 дней до операции и конечная контрольная точка – в 30±3 дня после операции.

### Вычисление ППТ

ППТ вычислялось по формуле  $ППТ = (ПТЛ + РГА) / ПТР$ , где ПТЛ – прогнозируемая толщина лоскута, РГА – расчетная глубина абляции, ПТР – предоперационная толщина роговицы. Прогнозируемая толщина лоскута в данном исследовании была равна 130 мкм и определялась использованием микрокератома МК-2000 (NIDEK, Япония). Расчетная глубина абляции вычислялась после авторефрактокератотопографии на кератотопографе OPDScan II (NIDEK, Япония) в программном обеспечении OPD Station (NIDEK, Япония) по стандартному протоколу оптимизированного волнового фронта OATz. Предоперационная толщина роговицы определялась на Шеймпфлюг-камере Pentacam HR (Oculus, Германия) в точке наименьшей толщины.

### Нестабильность индекса регулярности глазной поверхности

Нестабильность индекса регулярности глазной поверхности (НИРГП) определялась на кератотопографе OPDScan II (NIDEK, Япония), по разнице ИРГП на 10 и 1 секунде. После мигательного движения пациента просили не моргать и выполняли кератотопографию в первую секунду. Затем после мигательного движения пациента просили не моргать в течение 10 секунд, после чего кератотопография выполнялась повторно. ИРГП вычислялся в программном обеспечении прибора.

### Определение слезопродукции

Определение слезопродукции проводили с помощью стандартного теста Ширмера, используя тест-полоски Schirmer Tear Test (Optitech, Индия).

### Чувствительность роговицы

Чувствительность роговицы исследовалась с помощью эстезиометра Кочета-Боннета (Luneau SA, Франция). Пациент обследовался в положении сидя до инстиляции каких-либо препаратов и до проведе-

ния инвазивных диагностических процедур. В начале обследования использовали нейлоновую нить максимальной длины (60 мм; диаметр – 0,12 мм). Конец нити направлялся перпендикулярно поверхности роговицы в оптическом центре до соприкосновения с ней. Длину нити уменьшали на 5 мм после каждого соприкосновения с роговицей. При этом интенсивность воздействия, соответственно, возрастала. Фиксировалось значение длины нити, при котором у пациента появлялось ощущение инородного тела. Для статистического анализа использовали среднее значение трех измерений у каждого пациента.

### Статистика

Все числовые данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Статистическая обработка данных проводилась в Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для сравнения демографических данных, начальных характеристик групп, результатов оценки ИРГП, теста Ширмера и показателей чувствительности роговицы между группами в конечной контрольной точке использовался критерий Вилкоксона. Тест  $\chi^2$ -квадрат использовался для сравнения гендерного соотношения исследуемых групп. Порогом статистической значимости считалось  $p=0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп в начальной контрольной точке не имела статистически значимых различий по гендерному составу, среднему возрасту, рефракции и значению ППТ (табл. 1). Не имелось статистически значимых различий между группами по показателям НИРГП, слезопродукции и чувствительности роговицы. При этом средний показатель чувствительности роговицы был незначительно ниже нормального значения (норма – около 55 мм), а слезопродукция – на уровне нижней границы нормальных значений (табл. 2).

### НИРГП

В обеих группах к сроку 30±3 дня после операции прослеживалась динамика к увеличению НИРГП по сравнению с предоперационными

значениями. Во 2 группе значение НИРГП было больше, чем в 1 группе, и составило  $0,37 \pm 0,06$  и  $0,28 \pm 0,07$  соответственно ( $p=0,017$ ).

#### Слезопродукция

В обеих группах к сроку  $30 \pm 3$  дня после операции прослеживалась динамика к снижению слезопродукции по сравнению с предоперационными значениями. Во 2 группе значение слезопродукции было меньше, чем в 1 группе, и составило  $11,4 \pm 2,7$  и  $13,8 \pm 3,6$  мм соответственно ( $p=0,021$ ).

#### Чувствительность роговицы

В обеих группах к сроку  $30 \pm 3$  дня после операции прослеживалась динамика к снижению чувствительности роговицы по сравнению с предоперационными значениями. Во 2 группе значение чувствительности роговицы было меньше, чем в 1 группе, и составило  $34,9 \pm 5,7$  и  $48,2 \pm 6,6$  мм соответственно ( $p=0,003$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование демонстрирует целесообразность применения местной формы 0,05% циклоsporина А в качестве дополнительной пред- и послеоперационной терапии у пациентов с высоким расчетным значением ППТ (от 0,4 и более).

Высокий показатель ППТ может быть следствием большой толщины роговичного лоскута, боль-

шой глубины абляции и исходно тонкой роговицы. Таким образом, в группу риска по развитию послеоперационного ССГ могут попасть не только пациенты с высокой степенью близорукостью, но и лица, у которых совпадают два или три из этих факторов разной степени выраженности. С другой стороны, значительная толщина роговицы у пациентов даже с высокой степенью близорукости может компенсировать большую глубину абляции, что снизит вероятность послеоперационного ССГ. Поэтому необходимо использование универсального критерия, учитывающего ряд факторов, при оценке вероятности развития LASIK-ассоциированного ССГ. Именно таким критерием может являться ППТ.

В данное исследование были включены (включались) лица с близорукостью высокой степени, так как даже при нормальной толщине роговицы они наиболее часто имеют высокий показатель ППТ. Пациенты, включенные в исследование, до операции предъявляли жалобы, характерные для ССГ, что являлось показанием для назначения циклоsporина А. Однако выраженность послеоперационного ССГ (по НИРГП и чувствительности роговицы) была больше в группе, не получавшей циклоsporин А при аналогичных начальных характеристиках групп. Поэтому можно предполо-

жить, что послеоперационные различия в проявлениях ССГ обусловлены именно дополнительной терапией циклоспорин А.

Несмотря на то, что вероятность послеоперационного ССГ зависит от исходного состояния глазной поверхности, собственно ССГ не является абсолютным противопоказанием к LASIK. Выполнение LASIK после предоперационной подготовки возможно даже у пациентов с синдромальным ССГ [7]. Этот факт имеет логичное объяснение, так как снижение слезопродукции и чувствительности роговицы после LASIK имеет транзиторный характер, и после восстановления нервного сплетения уровень фонового ССГ приобретает исходное значение. Таким образом, пациенты с ССГ могут быть прооперированы, несмотря на риск послеоперационного отягощения заболевания, в случае адекватной коррективы предоперационного состояния и контроля LASIK-ассоциированного ССГ в послеоперационном периоде. Однако вероятность и степень выраженности послеоперационного ССГ среди всех оперируемых пациентов, в целом, имеет умеренный характер. Вероятно, это связано с тем, что значительная доля пациентов имеет относительно низкую степень аномалии рефракции (и соответственно, глубину абляции и ППТ) и не имеет фонового ССГ. Это указывает на необходимость выделения группы пациентов, у которых обострение послеоперационного ССГ наиболее вероятно.

Механизм действия циклоsporина А при симптоматическом ССГ основан на местном иммуномодулирующем эффекте и частичном восстановлении слезопродукции. Однако при LASIK-ассоциированном ССГ циклоsporин А также стимулирует регенерацию нервных волокон [2], что является патогенетическим методом лечения ССГ после LASIK, так как в основе этого состояния лежит механическая денервация роговицы при формировании роговичного лоскута. Таким образом, циклоsporин А имеет точки приложения как в лечении фонового ССГ до операции, так и LASIK-ассоциированного ССГ после операции.

По данным Ursea R. и соавт. [9], циклоsporин А 0,05% в виде препарата

Таблица 1

Демографические данные и характеристика групп			
Показатель	1 группа	2 группа	p
Количество пациентов (глаз), n	11 (22)	12 (24)	
Гендерный состав, м/ж	6/5	5/7	0,54
Возраст	$31,4 \pm 7,2$	$28,8 \pm 6,5$	0,41
Рефракция, (М, дптр)	$7,4 \pm 2,1$	$8,1 \pm 3,3$	0,32
ППТ	$0,41 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,03$	0,44

Таблица 2

Показатели НИРГП, слезопродукции и чувствительности роговицы в исследуемых группах в начальной контрольной точке			
Показатель	1 группа	2 группа	p
НИРГП	$0,08 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,03$	0,18
Слезопродукция, мм	$15,7 \pm 4,3$	$14,9 \pm 4,2$	0,11
Чувствительность роговицы, мм	$50,6 \pm 1,9$	$49,8 \pm 2,4$	0,25

«Рестасис» продемонстрировал сокращение времени восстановления остроты зрения после LASIK и, кроме того, показал ассоциацию с несколькими результатами по послеоперационной некорригированной остроте зрения. Несмотря на то, что в нашем исследовании не оценивалась острота зрения, можно предположить, что данные Ursea R. и соавт. объясняются, в том числе, лучшим состоянием (в частности регулярностью) глазной поверхности при дополнительной терапии циклоспорином А. В нашем исследовании этому соответствует меньший показатель НИРГП в группе с терапией циклоспорином А.

На изменения ИРГП после паузы в мигательных движениях существенное влияние вносит нестабильность слезной пленки, увеличение которой (по данным определения времени разрыва слезной пленки) является одним из наиболее достоверных проявлений LASIK-ассоциированного ССГ. Однако, так как стандартное определение ИРГП в значительной степени зависит от наличия роговичного астигматизма (даже невысоких степеней), нами использован модифицированный тест, который позволяет изолированно оценить вклад нестабильности слезной пленки в иррегулярность глазной поверхности.

Как было показано, циклоспорин А увеличивает чувствительность роговицы через 3 мес. после LASIK, что подразумевает стимуляцию им регенерации нервных волокон роговицы [2]. В нашем исследовании увеличение чувствительности роговицы было зарегистрировано уже через 1 мес. после операции. Появление выраженных различий по сравнению с контрольной группой в ранние сроки после операции может объясняться предоперационным применением циклоспорино А. Таким образом, пациен-

ты, прошедшие предоперационную терапию циклоспорином А, вероятно, имеют низкий уровень роговичной нейропатии и ассоциированного с ней ССГ непосредственно перед операцией, поэтому скорость купирования симптомов после операции может быть выше. Это подтверждается работой Torricelli A.A. и соавт., которые показали, что значительная часть пациентов после предоперационной подготовки не имеет симптомов ССГ непосредственно перед LASIK и не нуждается в послеоперационной терапии циклоспорином А. Так, после предоперационной терапии циклоспорином А в группе пациентов с высоким риском развития ССГ только 13,5% пациентов не были прооперированы в связи с недостаточной компенсацией ССГ. При этом среди прооперированных пациентов 14,6% нуждались в послеоперационной терапии циклоспорином А, длившейся менее года в 91,9% случаев [8].

Исследование показателей слезопродукции после операции выявило некоторое снижение общего количества продуцируемой слезы, что соответствует ранее полученным данным [6]. Однако дополнительная терапия циклоспорином А привела к статистически значимому увеличению слезопродукции по сравнению с контрольной группой, что объясняется более высокими темпами восстановления роговичного нервного сплетения (по результатам оценки чувствительности роговицы).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Местное применение 0,05% циклоспорино А в качестве вспомогательной пред- и послеоперационной терапии при LASIK (в течение 3 мес. до операции и 1 мес. после операции) у пациентов с высоким рас-

четным значением ППТ ( $\geq 0,4$  (40%)) и, соответственно, высоким риском развития послеоперационного ССГ снижает выраженность симптомов послеоперационного ССГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. De Paiva C.S., Chen Z., Koch D.D. et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK // Am. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 141, № 3. – P. 438-445.
2. Peyman G.A., Sanders D.R., Battle J.F. et al. Cyclosporine 0.05% ophthalmic preparation to aid recovery from loss of corneal sensitivity after LASIK // J. Refract. Surg. – 2008. – Vol. 24, № 4. – P. 337-343.
3. Salib G.M., McDonald M.B., Smolek M. Safety and efficacy of cyclosporine 0.05% drops versus unpreserved artificial tears in dry-eye patients having laser in situ keratomileusis // J. Cataract Refract. Surg. – 2006. – Vol. 32, № 5. – P. 772-778.
4. Santhiago M.R., Smadja D., Gomes B.F. et al. Association between the percent tissue altered and post-laser in situ keratomileusis ectasia in eyes with normal preoperative topography // Am. J. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 158, № 1. – P. 87-95.
5. Shabeen B.S., Bakir M., Jain S. Corneal nerves in health and disease // Surv. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 59, № 3. – P. 263-285.
6. Shoja M.R., Besbarati M.R. Dry eye after LASIK for myopia: Incidence and risk factors // Eur. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 17, № 1. – P. 1-6.
7. Toda I., Asano-Kato N., Hori-Komai Y., Tsubota K. Ocular surface treatment before laser in situ keratomileusis in patients with severe dry eye // J. Refract. Surg. – 2004. – Vol. 20, № 3. – P. 270-275.
8. Torricelli A.A., Santhiago M.R., Wilson S.E. Topical cyclosporine a treatment in corneal refractive surgery and patients with dry eye // J. Refract. Surg. – 2014. – Vol. 30, № 8. – P. 558-564.
9. Ursea R., Purcell T.L., Tan B.U. et al. The effect of cyclosporine A (Restasis) on recovery of visual acuity following LASIK // J. Refract. Surg. – 2008. – Vol. 24, № 5. – P. 473-476.
10. Yu E.Y., Leung A., Rao S., Lam D.S. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability // Ophthalmology. – 2000. – Vol. 107, № 12. – P. 2131-2135.

Поступила 17.07.2015