



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-166-172>

Топические глюкокортикостероиды в офтальмологии: сравнительный анализ эффективности и безопасности

С.К. Зырянов^{1, 2}, О.И. Бутранова¹ ✉

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения Москвы, ул. Песцовая, д. 10, Москва, 127015, Россия

В основе симптоматики большинства патологических состояний в офтальмологии лежит воспаление различной степени выраженности. Инструментом его эффективного устранения являются топические глюкокортикостероиды (тГКС), молекулы которых способны активно преодолевать биологические мембраны и вызывать быстрый клинический ответ. Применение тГКС сопровождается широким спектром эффектов, включая побочные, среди которых одним из наиболее значимых является подъем внутриглазного давления. Настоящий обзор посвящен сравнительному анализу профиля эффективности и безопасности различных тГКС, включая «мягкие стероиды». Показана взаимосвязь между строением тГКС, их фармакодинамическими эффектами и возможностью применения при различных глазных заболеваниях.

Ключевые слова: воспаление; топические глюкокортикостероиды; «мягкие стероиды»; внутриглазное давление

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И. Топические глюкокортикостероиды в офтальмологии: сравнительный анализ эффективности и безопасности. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 166-72. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-166-172>

Topical glucocorticoids in ophthalmology: a comparative analysis of efficacy and safety

Sergey K. Zyryanov^{1, 2}, Olga I. Butranova¹ ✉

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maclaya Str., Moscow, 117198, Russia

² City Clinical Hospital No. 24, 10, Pestsova St., Moscow, 127015, Russia
butranova-oi@rudn.ru

The symptoms of most pathological conditions in ophthalmology are based on inflammations of varying severity. Valuable tools against inflammation are topical glucocorticoids (tGCs), whose molecules are able to actively overcome biological membranes and ensure a rapid clinical response. The use of tGCs is accompanied by a wide range of effects, including side effects, a rise in intraocular pressure being one of the most significant ones. The review focuses on a comparative analysis of the efficacy and safety of various tGCs, including "soft steroids". We show the relationship between the structure of the drugs, their pharmacodynamic effects and the possibility of being used in various eye diseases.

Keywords: inflammation; topical glucocorticoids; soft steroids; intraocular pressure

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I. Topical glucocorticoids in ophthalmology: a comparative analysis of efficacy and safety. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 166-72 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-166-172>

Топические глюкокортикостероиды (тГКС) используются в офтальмологии более 70 лет, сила противовоспалительного эффекта представителей данной группы позволяет им оставаться в ряду наиболее часто назначаемых препаратов, используемых для фармакотерапии блефаритов, конъюнктивитов, кератитов, увеитов и послеоперационного макулярного отека. В основе симптоматики большинства из указанных патологических состояний, вне зависимости от их этиологии, лежит воспаление, эффективное устранение которого является целью включения тГКС в большинство схем моно- либо комбинированной терапии, представленных в действующих международных клинических рекомендациях [1–3]. Оценка базы данных лекарственных назначений, относящихся к терапии глазных болезней в Бельгии (период 2018–2019 гг.), позволила установить, что ГКС назначались в 30,4 %, уступая по частоте применения лишь антибиотикам (89,4 %) [4]. При кератите подтвержденной бактериальной этиологии ($n = 308$, период 2012–2016 гг., Сидней, Австралия) тГКС назначались в 58 % случаев ($n = 606$), медиана длительности приема составила 26 дней [5]. Около 40 % лекарственных назначений в терапии конъюнктивита, как было продемонстрировано, относятся к тГКС (Колумбия, $n = 8708$, период апрель 2020 г. — март 2021 г.) [6]. Ретроспективное наблюдательное исследование, включавшее 340 372 пациентов с конъюнктивитом в США (период 2001–2014 гг.), определило, что каждый пятый пациент, получавший антибиотики, одновременно получал и ГКС [7]. В популяции детей с идиопатическим увеитом тГКС назначались в 90 % случаев [8]. Распространены назначения тГКС и при синдроме сухого глаза (ССГ) [9–11].

Применение тГКС рекомендовано в большинстве случаев ограничивать относительно коротким периодом, что связано с потенциальным риском возникновения побочных эффектов [12], включающих как следствия иммуносупрессии (продолжения или усугубление течения вирусных и бактериальных инфекций, повышенный риск развития грибковых заболеваний глаза), так и ряд патологических процессов, вовлекающих различные ткани и структуры глаза. Среди побочных эффектов, связанных с местным применением ГКС, зарегистрированы случаи центральной серозной хориоретинопатии (отношение шансов (ОШ) развития на фоне текущего использования тГКС — 30,42; 95%-ный доверительный интервал, ДИ: 25,95–35,66, $p < 0,001$) [13] и катаракты [14], отношение рисков (ОР) возникновения которой, как продемонстрировано в Кокрейновском обзоре, являлось невысоким при использовании в течение 4 нед в сравнении с лубрикантами при ССГ (ОР — 0,34, 95%-ный ДИ: 0,01–8,22) [10]. В этом же обзоре продемонстрирован связанный с тГКС высокий риск подъема внутриглазного давления (ВГД) (ОР по сравнению с лубрикантами — 5,96; 95%-ный ДИ: 1,30–27,38) [10]. Опубликованные данные позволяют предположить, что именно подъем ВГД является самым распространенным и значимым побочным эффектом тГКС в офтальмологии, о чем свидетельствуют результаты метаанализа исследований, относящихся к фармакотерапии блефарита, конъюнктивита и кератита [15].

Профиль безопасности тГКС, включая способность провоцировать подъем ВГД, зависит не только от используемых концентраций и длительности приема, но и характеристик выбранного препарата. Строение молекул тГКС определяет их фармакодинамические характеристики, лежащие, в свою очередь, в основе возможности их применения при различных глазных заболеваниях.

ЦЕЛЬ данного обзора состоит в сравнении параметров эффективности и безопасности различных тГКС, применяемых в офтальмологической практике.

Особенности строения тГКС, применяемых в офтальмологии, и их фармакодинамические эффекты. Основные ГКС, применяемые в офтальмологии, включают гидрокортизон, преднизолон, преднизон, дексаметазон, фторметолон, лотепреднол, дифлупреднат, флуоцинолон, триамцинолон, римексолон. Данные препараты разработаны на основе молекулярных структур природных ГКС, кортизола и гидрокортизона. Химические модификации исходного строения необходимы для оптимизации фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препаратов. Наиболее типичные изменения включают галогенирование в положениях атома углерода 6 и 9 (C6 и C9) и присоединение боковых цепей в положениях C16, C17 и C21, что приводит к усилению противовоспалительной активности, но в то же время — к потенциальному увеличению рисков нежелательных лекарственных реакций. В положении C6 в молекулах преднизолона, дексаметазона, триамцинолона и лотепреднола находится атом водорода. В отличие от них, фторметолон содержит в данном положении метильную группу, флуоцинолон и дифлупреднат — атомы фтора. Отличительной особенностью фторметолона в ряду тГКС является отсутствие боковых цепей либо гидроксильных групп в положениях C16 и C21, что определяет меньший риск развития побочных эффектов (рис. 1).

Эффекты ГКС реализуются при их взаимодействии с ядерными рецепторами, сродство к которым повышается при наличии атома фтора в положении C9 [16]. Активация рецепторов происходит по двум сигнальным путям: классическому (геномному, включающему диссоциацию рецептора и комплекса шаперонов в цитоплазме с последующим транспортом рецептора в ядро клетки, его связыванием с глюкокортикоидчувствительными элементами и влиянием на транскрипцию генов) и неклассическому (внегеномному, включающему неспецифическое взаимодействие с ядерными мембранами и специфическое взаимодействие с цитозольными или мембранными рецепторами, приводящее к изменению активности протеинкиназ) [17]. Основным эффектом ГКС — противовоспалительный, механизмы его реализации вовлекают как активацию, так и угнетение экспрессии ряда генов. Механизмы противовоспалительных эффектов ГКС, возникающих при их местном применении в офтальмологии, приведены на рисунке 2.

Рецепторы ГКС по-разному распределены в разных органах и тканях. В тканях глаза максимальная концентрация характерна для клеток трабекулярной сети, непигментированного цилиарного эпителия и эпителия хрусталика, в небольшом количестве рецепторы обнаруживаются в эпителии и эндотелии роговицы. Регуляция взаимодействия ГКС и рецептора осуществляется при помощи фермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы, чьи изоформы также

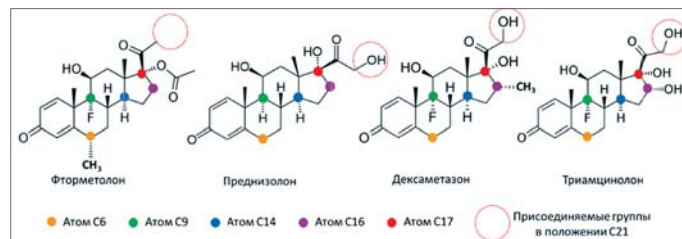


Рис. 1. Строение наиболее распространенных ГКС
Fig. 1. The structure of the most common glucocorticoids



Рис. 2. Механизмы, лежащие в основе противовоспалительных эффектов тГКС в офтальмологии. NF-κB — ядерный транскрипционный фактор каппа В, ЦОГ — циклооксигеназа

Fig. 2. Mechanisms underlying the anti-inflammatory effects of tGCs. NF-κB — nuclear transcription factor kappa B, COX — cyclooxygenase

обнаружены в роговице, непигментированном цилиарном эпителии, цилиарной мышце, хрусталике и трабекулярной сети и обеспечивают модификацию активности ГКС на пререцепторном уровне. Высокая экспрессия данного фермента в клетках роговицы предполагает участие эндогенных ГКС в обновлении поверхности глаза и поддержании ее барьерной функции [18, 19]. Воздействие ГКС на рецепторы, располагающиеся в хрусталике, направлено на клеточные процессы, включающие пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и миграцию. В основе, как предполагается, лежит внегеномная модуляция их активности с участием киназ, регулируемых внеклеточными сигналами, и митогенактивируемых протеинкиназ (ERK/MAPK). Экзогенные ГКС могут нарушать баланс между пролиферацией и дифференцировкой клеток, что может лежать в основе развития катаракты [19]. Воздействие ГКС на клетки трабекулярной сети способствует увеличению образования фибронектина, гликозаминогликанов и внеклеточного матрикса и тем самым снижает отток внутриглазной жидкости [20]. Большой риск возникновения глаукомы может быть связан с низким уровнем экспрессии β-подтипа рецепторов ГКС [21]. Согласно последним данным, в механизмах повышения ВГД, связанного с применением тГКС, может также участвовать угнетение сигнальных путей WNT в клетках трабекулярной сети, а также трансформирующего фактора роста β [22]. Совокупность эффектов, опосредуемых тГКС в отношении различных структур и тканей глаза, представлена на рисунке 3.

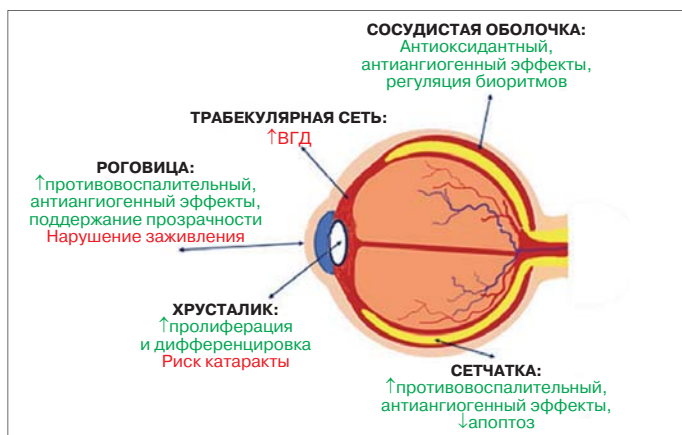


Рис. 3. Фармакодинамические эффекты ГКС, реализуемые в различных структурах и тканях глаза. ВГД — внутриглазное давление (модифицировано из [19])

Fig. 3. Pharmacodynamic effects of GCs, implemented in various structures and tissues of the eye. IOP — intraocular pressure (modified from [19])

ГКС, обладающие минералокортикоидной активностью, могут влиять на механизмы транспорта ионов и жидкости, определяющие величину секреции водянистой влаги и степень прозрачности роговицы. Минералокортикоидные рецепторы локализованы в большом количестве в непигментированном цилиарном эпителии, эндотелии и эпителии роговицы, они обнаруживаются также в эпителии хрусталика и трабекулярной сети. Степень связывания с минералокортикоидным рецептором снижается за счет таких изменений в структуре ГКС, как вставка двойной связи между атомами углерода в положениях C1 и C2 и внедрение липофильных заместителей в положении C21, что увеличивает сродство к рецепторам ГКС [23]. Сродство к минералокортикоидным рецепторам характерно для гидрокортизона, преднизона, преднизолона, в некоторой степени — для дексаметазона, что может лежать в основе рисков повышения ВГД при применении данных препаратов.

Степень липофильности тГКС определяет степень их проникновения через биологические мембраны и влияет на величину системных токсических эффектов. Липофильность максимальна для тГКС в форме ацетатов. Фторметолон исходно без кетогруппы характеризуется чрезвычайно высокой степенью липофильности, вместе с тем он практически не обнаруживается в водянистой влаге глаза, что объясняется высокой скоростью его метаболизма после проникновения через роговицу. Эти характеристики способствуют проявлению умеренной активности препарата на фоне низких рисков развития побочных эффектов, включая повышение ВГД [24].

Влияние различных тГКС на ВГД. Повышение ВГД обычно обнаруживается через 4–6 нед местного применения тГКС и, как правило, является обратимым [25]. Частота развития может быть достаточно высокой: 30 % для 1 % преднизолона ацетата [26], 31,5 % для дифлупредната [27].

В зависимости от активности и потенциала повышения ВГД тГКС подразделяются на три группы. Наибольшая активность и, соответственно, потенциал отмечаются для дексаметазона и бетаметазона (группа А), умеренный — для преднизолона (группа В) и минимальный — для лотепреднола и фторметолона (группа С). По данным Р. Sen и соавт. [28], после приема препаратов группы А среднее значение ($\pm$ стандартное отклонение) ВГД составило $43,1 \pm 10,2$ мм рт. ст., группы В — $33,1 \pm 9,9$ мм рт. ст., группы С — $32,3 \pm 7,5$ мм рт. ст. (дети, средний возраст — $14,1 \pm 3,8$ года).

М. Ugalahi и соавт. [29] выявили среднее повышение ВГД на 9,5 мм. рт. ст. при использовании дексаметазона (глазная мазь) у пациентов после хирургической коррекции косоглазия. Сравнение преднизолона ацетата (1 % раствор), лотепреднола (0,5 % гель) и фторметолона (0,1 % раствор) обнаружило подъем ВГД в 24, 11 и 8 % случаях соответственно [30, 31]. В метаанализе L. Zhao и соавт. [15] указана большая частота подъема ВГД при местном применении 0,1 % дексаметазона в сравнении с 0,5 % лотепреднолом (ОР: 0,47; 95%-ный ДИ: 0,32–0,70, $p = 0,0002$). В обзоре U. Pleyer и соавт. [32] сопоставлены данные о средних величинах подъема ВГД при применении различных тГКС: наибольший подъем выявлен в случае 0,1 % дексаметазона (рис. 4).

Систематический обзор М. Musleh и соавт. [33] продемонстрировал основную тенденцию: меньший риск подъема ВГД ассоциирован с применением тГКС, характеризующихся более мягким действием. Среди тГКС с наименьшим риском подъема ВГД стоит отметить фторметолон. Более чем 50-летняя практика клинических исследований безопасности данного препарата в офтальмологии подтвердила, что его местное применение не вызывает значимых изменений ВГД у различных категорий пациентов, включая так называемых

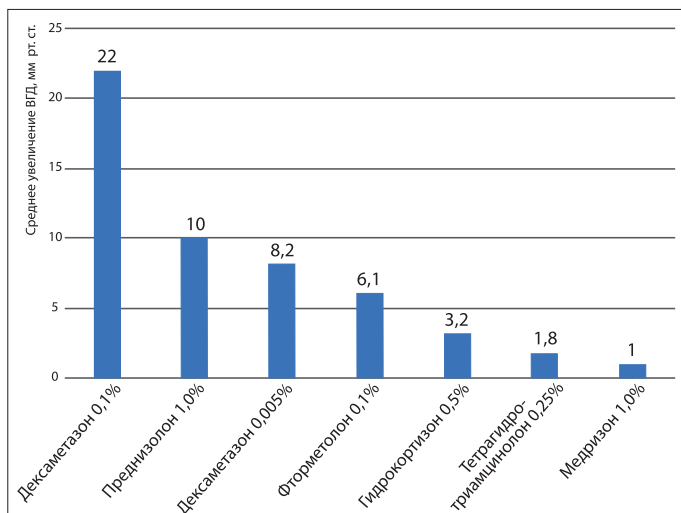


Рис. 4. Средние значения подъема ВГД при применении различных тГКС (модифицировано из [32])

Fig. 4. Mean IOP increase with various tGCs (modified from [32])

высокочувствительных к ГКС [34–36]. Применение фторметолона в высоких дозах в качестве вспомогательной терапии в хирургии трахоматозного трихиаза сопровождалось развитием подъема ВГД лишь в 1,3 % случаев [37]. В педиатрической популяции двухнедельное применение как фторметолона (0,1 %), так и римексолона (1 %) показало минимальное воздействие на ВГД (среднее значение — $15,1 \pm 2,27$ и $15,2 \pm 2,73$ мм рт. ст. соответственно) по сравнению с 0,1 % раствором дексаметазона ($17,95 \pm 4,27$ мм рт. ст.) [36]. Фторметолон также обнаружил достоверно меньшую частоту подъема ВГД при назначении пациентам после эндотелиальной кератопластики в сравнении с преднизолоном ацетатом: 6 % против 22 % соответственно [31]. Применение фторметолона на протяжении 3 мес не приводило к повышению ВГД у пациентов с предшествовавшей фторефракционной кератэктомией (ФРК) [38]. Тройное слепое рандомизированное исследование не обнаружило различий в частоте подъёмов ВГД у пациентов после ФРК на фоне применения как лотепреднола, так и фторметолона [39]. В то же время F. Karimian и соавт. [40] отметили умеренный подъем ВГД (более 5 мм рт. ст.) у 5 % пациентов после ФРК, получавших лотепреднол, в сравнении с полным отсутствием любого подъема ВГД при приеме фторметолона. По данным S. Shokoohi-Rad и соавт. [41], значение ВГД более 22 мм рт. ст. через 6 нед после ФРК отмечено всего у 2 % пациентов в группе фторметолона и у значительно большего числа пациентов в группах бетаметазона (12 %) и лотепреднола этабоната (16 %); применение последнего сопровождалось максимальным числом случаев подъема ВГД более чем на 10 мм рт. ст. (рис. 5).

Детский возраст является одним из факторов риска подъема ВГД, связанного с тГКС. В популяции детей применение лотепреднола в течение 3 нед после хирургической коррекции косоглазия обнаружило значительное повышение ВГД по сравнению с исходным уровнем на 2-й и 3-й неделе после операции ($p = 0,028$ и $0,001$ соответственно), при этом в группе фторметолона случаев подъема ВГД не было зарегистрировано [42].

Смена тГКС на препарат более мягкого действия может способствовать снижению ВГД. Так, в работе A. Raji и соавт. [43] продемонстрирована нормализация ВГД, повышенного на фоне местного применения 1 % преднизолона ацетата, при его замене на 0,1 % фторметолон или 1 % римексолона (среднее снижение за 2,3 мес составило $12,3 \pm 6,9$ мм рт. ст.).

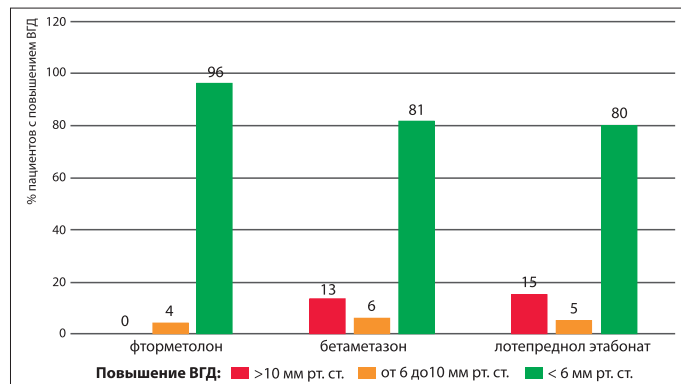


Рис. 5. Сравнительные величины повышения ВГД при применении трех тГКС: фторметолона, бетаметазона и лотепреднола (модифицировано из [41])

Fig. 5. Comparative magnitudes of IOP increase with the use of three glucocorticosteroids: fluorometholone, betamethasone, and loteprednol (modified from [41])

Исходно повышенное ВГД и, собственно, глаукома являются значимыми факторами риска возникновения внутриглазной гипертензии при применении тГКС [38]. В связи с этим интересно отметить результаты местного применения 0,1 % фторметолона (4 раза в день, 4 нед) у пациентов с открытоугольной глаукомой и неконтролируемым ВГД перед хирургическим лечением. На момент проведения хирургического вмешательства ВГД незначительно снизилось (с исходного среднего уровня $29,55 \pm 5,32$ до $28,24 \pm 4,57$ мм рт. ст.), при этом через 12 мес среднее значение ВГД в группе фторметолона обнаружило выраженное снижение, достигнув $15,51 \pm 2,28$ мм рт. ст. против $26,11 \pm 1,76$ мм рт. ст. в группе сравнения, не получавшей тГКС [44].

Эффективность тГКС в офтальмологии. Эффективность применения тГКС в офтальмологии подтверждается многолетней клинической практикой, включающей прежде всего высокоактивные препараты дексаметазона и преднизолона. Меньший потенциал развития побочных эффектов, включая подъем ВГД, и более умеренный фармакодинамический профиль характерны для фторметолона, римексолона и лотепреднола. Несмотря на более мягкое действие данных тГКС, они продемонстрировали высокую эффективность в устранении воспаления на фоне различных глазных болезней. В частности, применение фторметолона у пациентов, перенесших оперативное лечение катаракты, оказалось равноэффективным с дексаметазоном [45]. Сравнение 0,1 % фторметолона и 0,5 % лотепреднола у взрослых пациентов, перенесших ФРК, показало равновысокий уровень эффективности в отношении улучшения остроты зрения, величины рефракции, состояния роговицы и ВГД [39, 40], аналогичная равная эффективность данных препаратов обнаружена и в детской популяции [42]. Применение тГКС является значимым компонентом терапии увеитов [46]. Опыты *in vivo* продемонстрировали следующий порядок выраженности снижения отека и уменьшения толщины роговицы: лотепреднол $\geq$ фторметолон $\geq$ преднизолона ацетат $\geq$ дексаметазон $>>$ физиологический раствор [47]. Данные результаты свидетельствуют о большей эффективности лотепреднола и фторметолона по сравнению с классическими сильнодействующими тГКС — преднизолоном и дексаметазоном. Включение в протоколы послеоперационного лечения пациентов (1703 глаза 1190 пациентов с прогрессирующим кератоконусом), перенесших кросслинкинг роговичного коллагена (Дрезденский протокол), местных фторхинолонов (до момента успешной эпителизации) и

последующее применение фторметолона (в течение 3 нед) продемонстрировало высокий уровень эффективности и безопасности. В послеоперационном периоде у пациентов отсутствовали случаи развития инфекционного кератита, помутнение роговицы отмечено в 0,88 % случаев, синдром сухого глаза — в 1,29 % [48]. Высокая эффективность так называемых мягких стероидов: фторметолона, римексолон и латепреднола [49] — характерна и для их применения при аллергическом воспалении. Фторметолон, как в комбинации с другими препаратами, так и в виде монотерапии, способствует эффективному устранению симптомов аллергического конъюнктивита [50]. В метаанализе, посвященном изучению эффективности латепреднола этабоната при аллергическом конъюнктивите, не обнаружено значимых отличий при его сравнении с фторметолоном [51].

Для тГКС характерны плеiotропные фармакодинамические эффекты, что может быть наиболее ярко проиллюстрировано на примере фторметолона, чья выраженная противовоспалительная активность сопровождается наиболее высоким и благоприятным профилем безопасности среди прочих тГКС, а также положительным влиянием на защитные функции глаза. Активация рецепторов ГКС под действием фторметолона приводит к блокировке основных медиаторов воспалительного ответа, снижению степени активации лимфоцитов и макрофагов [11], а также дозозависимому и времязависимому усилению экспрессии генов, отвечающих за образование ряда муцинов (MUC) в конъюнктиве и эпителии роговицы, в частности MUC1, MUC4, MUC16 и MUC19 [52]. Повышение концентрации муцинов является одним из значимых инструментов воздействия на патогенез синдрома сухого глаза (ССГ), многофакторного заболевания, характеризующегося нестабильностью и гиперосмолярностью слезной пленки, а также разной степенью выраженности воспалительных изменений глазной поверхности. Воспалительный компонент является основной мишенью для тГКС в терапии ССГ, рекомендованные препараты включают фторметолон, латепреднола этабонат и низкие концентрации дексаметазона (0,01 %) [53]. Мета-анализ 8 исследований ($n = 425$) продемонстрировал достоверно положительные эффекты тГКС при ССГ (финальная оценка осуществлялась в среднем через $10,0 \pm 15,3$ нед), включая улучшение показателей теста Ширмера ($p = 0,02$), окрашивания роговицы ($p = 0,003$) и увеличение времени разрыва слезной пленки (ВРСП) по сравнению с контролем ($p = 0,002$) [9]. По данным Кокрейновского обзора (22 исследования, из них 16 — применение тГКС при ССГ), стероиды способствовали увеличению ВРСП (средняя разница — 0,70 с; 95%-ный ДИ: 0,06–1,34), но не влияли на осмолярность слезы (средняя разница — 1,60 мОсм/кг; 95%-ный ДИ: от 10,47 до 13,67) [10].

Одноцентровое двойное слепое исследование (40 пациентов с ССГ) обнаружило достоверное превосходство фторметолона (21 день применения) по сравнению с поливиниловым спиртом в отношении положительной динамики основных симптомов. Препарат также продемонстрировал значимое повышение максимально скорректированной остроты зрения, что может объясняться его положительным влиянием на структуру и функции эпителия роговицы и состав слезы [54]. Применение фторметолона вместе с препаратами гиалуроновой кислоты (2 нед) обусловило значимое улучшение контрастной чувствительности в фотопических, фотопических с бликами, скотопических и скотопических с бликами состояниях ($p < 0,05$), аберраций роговицы высшего порядка; стандартное отклонение силы роговицы и индекс асимметрии поверхности также достоверно улучшились после ле-

чения ($p = 0,045$, $p = 0,019$ и $p = 0,049$ соответственно) [55]. В лечении ССГ обязательными являются препараты искусственной слезы, при этом клиническая практика обнаруживает пациентов с отсутствием положительного ответа на их применение. Введение фторметолона в схемы ведения подобного контингента больных позволило достичь значимого улучшения основных симптомов начиная с первой недели лечения с нормализацией состояния в течение месяца [56].

Качественные и количественные характеристики слезной жидкости, а также параметры местного воспаления имеют принципиальное значение для течения ССГ, в связи с чем интересны данные о влиянии фторметолона на протеом слез. В работе J. Nättinen и соавт. [57] проанализировано 758 белков из каждого образца слез объемом 1 мкл (32 пациента, 128 образцов), из них под воздействием фторметолона (применение в течение 3 нед) выявлено выраженное повышение экспрессии аннексина A5 и цепи альфа-кристаллина В (связаны с заживлением эпителиальных дефектов, обладают противовоспалительным эффектом), актина цитоплазматического — 2, фосфоглицераткиназы-1, глюкозо-6-фосфатизомеразы, тиоредоксина, кислотной церамидазы и панкреатической альфа-амилазы; максимальное снижение — для синдекана-1, обладающего мощным провоспалительным действием. Изменения экспрессии данных белков помогают модифицировать пути, связанные с апоптозом, миграцией и воспалением, улучшая течение ССГ.

ССГ является одним из симптомов синдрома Шегрена, эффективное устранение которого отмечено в исследовании, сравнивавшем 0,1 % раствор фторметолона и 0,5 % раствор циклоспорина А (оба в комбинации с 0,1 % раствором гиалуроната натрия). Группа фторметолона продемонстрировала достоверное улучшение результатов теста окрашивания роговицы флуоресцеином на 2-й неделе применения в сравнении с циклоспорином А и достоверное снижение индекса заболеваний поверхности глаза на 4-й неделе ($p = 0,042$ в обоих случаях), ВРСП достоверно увеличилось на 8-й неделе ($p = 0,04$) [58].

Разнообразие показаний к применению тГКС в офтальмологии включает диабетическую ретинопатию (ДР), одно из основных осложнений сахарного диабета. Прогрессирование ДР опосредуется гипергликемией, запускающей процессы усиленного образования фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и интерлейкина-8, выступающих медиаторами процессов клеточного старения в эндотелиальных клетках сетчатки. Недавние исследования продемонстрировали способность фторметолона к угнетению образования данных провоспалительных факторов, а также к подавлению экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и тканевого фактора [59], что открывает новые перспективы для целевого воздействия на основные звенья патогенеза ДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение местных препаратов в офтальмологии является основой фармакотерапии большинства патологических состояний. Способность препарата преодолевать биологические мембраны и реализовывать эффекты в различных тканях и структурах глаза обеспечивает необходимый уровень фармакологических эффектов. Вместе с тем данная способность выступает в качестве фактора риска развития системной токсичности. Одними из наиболее активных препаратов, применяемых местно, являются тГКС. Выбор оптимального тГКС должен учитывать как параметры клинической эффективности при различных заболеваниях глаза, так и профиль безопасности. В ряду «мягких стероидов» фторметолон демонстрирует максимальную величину

липофильности и способности к пенетрации роговицы, что обуславливает быстрое развитие противовоспалительного и противоотечного эффектов, при этом высокая скорость его метаболизма в тканях глаза позволяет минимизировать риски побочных эффектов, что подтверждают результаты клинических исследований. Множественные фармакологические эффекты фторметолон способствуют расширенному пониманию противовоспалительного ответа, возникающего при применении тГКС (вовлечение множественных путей, связанных с угнетением или усилением экспрессии отдельных генов, блокада воспаления и старения клеток глаза, индуцированного гипергликемией), а также механизмов повышения защитных функций глаза (изменение протеома слезы и синтеза муцинов при ССГ).

Литература/References

- Varu DM, Rhee MK, Akpek EK, et al. Conjunctivitis preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2019 Jan; 126 (1): 94–169. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.020
- Lin A, Rhee MK, Akpek EK, et al. Bacterial keratitis preferred practice pattern®. *Ophthalmology*. 2019; 126 (1): 1–55. doi:10.1016/j.ophtha.2018.10.018
- Ghadiri N, Reekie IR, Gordon I, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for uveitis. *BMJ Open Ophthalmology*. 2023; 8: e001091. doi: 10.1136/bmjophth-2022-001091
- De Loof H, De Win E, Moens N, et al. Overprescribing of topical ocular corticosteroids and antibiotics in out-of-hours primary care in Belgium. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021; 13: 229–32. doi: 10.2147/DHPS.S339141
- Khoo P, Cabrera-Aguas M, Watson SL. Topical steroids as adjunctive therapy for bacterial keratitis: Evidence from a retrospective case series of 313 cases. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020; 9 (5): 398–403. doi:10.1097/APO.0000000000000320
- Valladales-Restrepo LF, Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, et al. Indication-prescription study for the management of conjunctivitis in a Colombian population. *Int Ophthalmol*. 2023; 43 (1): 83–93. doi: 10.1007/s10792-022-02390-7
- Shekhawat NS, Shtein RM, Blachley TS, Stein JD. Antibiotic prescription fills for acute conjunctivitis among enrollees in a large United States managed care network. *Ophthalmology*. 2017; 124 (8): 1099–107. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.04.034
- Henderson LA, Zurakowski D, Angeles-Han ST, et al. Childhood Arthritis And Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry investigators. Medication use in juvenile uveitis patients enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016; 14 (1): 9. doi:10.1186/s12969-016-0069-5
- Prinz J, Maffulli N, Fuest M, et al. Efficacy of topical administration of corticosteroids for the management of dry eye disease: Systematic review and meta-analysis. *Life*. 2022; 12 (11): 1932. <https://doi.org/10.3390/life12111932>
- Liu SH, Saldanha JJ, Abraham AG, et al. Topical corticosteroids for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 10(10): CD015070. doi: 10.1002/14651858.CD015070.pub2
- Ling J, Chan BC, Tsang MS, et al. Current advances in mechanisms and treatment of dry eye disease: Toward anti-inflammatory and immunomodulatory therapy and traditional chinese medicine. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 8: 815075. doi: 10.3389/fmed.2021.815075
- Holland EJ, Fingeret M, Mah FS. Use of topical steroids in conjunctivitis: A review of the evidence. *Cornea*. 2019; 38(8): 1062–7. doi: 10.1097/ICO.0000000000001982
- Chang YS, Weng SF, Wang JJ, Jan RL. Temporal association between topical ophthalmic corticosteroid and the risk of central serous chorioretinopathy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (24): 9455. doi:10.3390/ijerph17249455
- Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology*. 2010; 117 (7): 1436–41. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.12.003
- Zhao L, Sun YJ, Pan ZQ. Topical steroids and antibiotics for adult blepharokeratoconjunctivitis (BKC): A Meta-analysis of randomized clinical trials. *J Ophthalmol*. 2021; 2021: 3467620. doi:10.1155/2021/3467620
- Dey KK, Ghosh M. Understanding the structure and dynamics of anti-inflammatory corticosteroid dexamethasone by solid state NMR spectroscopy. *RSC Adv*. 2020; 10 (61): 37564–75. doi: 10.1039/d0ra05474g
- Зырянов С.К., Бутранова О.И. Топические глюкокортикостероиды: эффективность и безопасность в гинекологии. *Акушерство и гинекология*. 2021; 5: 166–72. [Zyryanov S.K., Butranova O.I. Topical glucocorticosteroids: efficacy and safety in gynecology. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 5: 166–72 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2021.5.166-172
- Onyimba CU, Vijapurapu N, Curnow SJ, et al. Characterisation of the prereceptor regulation of glucocorticoids in the anterior segment of the rabbit eye. *J Endocrinol*. 2006; 190 (2): 483–93. doi: 10.1677/joe.1.06840
- Sulaiman RS, Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in the eye. *Steroids*. 2018; 133: 60–6. doi: 10.1016/j.steroids.2017.11.002
- Dismuke WM, Klingeborn M, Stamer WD. Mechanism of fibronectin binding to human trabecular meshwork exosomes and its modulation by dexamethasone. *PLoS One*. 2016 Oct; 11 (10): e0165326. doi: 10.1371/journal.pone.0165326
- Jain A, Wordinger RJ, Yorllo T, Clark AF. Role of the alternatively spliced glucocorticoid receptor isoform GRβ in steroid responsiveness and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 30 (2–3): 121–7. doi: 10.1089/jop.2013.0239
- Kathirvel K, Haribalaganesh R, Krishnadas R, et al. A comparative genome-wide transcriptome analysis of glucocorticoid responder and non-responder primary human trabecular meshwork cells. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (5): 882. doi: 10.3390/genes13050882
- Caramori G, Mumby S, Girbino G, Chung KF, Adcock IM. Corticosteroids. *Nijkamp and Parnham's Principles of Immunopharmacology*. 2019: 661–88. doi: 10.1007/978-3-030-10811-3_32
- Cutolo CA, Barabino S, Bonzano C, Traverso CE. The use of topical corticosteroids for treatment of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019; 27 (2): 266–75. doi: 10.1080/09273948.2017.1341988
- Jinagal J, Gupta PC, Piloni RK, Ram J. Systemic toxicity of topical corticosteroids. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67 (4): 559–61. doi: 10.4103/ijo.IJO_1091_18
- Vajaranant TS, Price MO, Price FW, et al. Visual acuity and intraocular pressure after Descemet's stripping endothelial keratoplasty in eyes with and without preexisting glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116 (9): 1644–50. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.034
- Yakin M, Kumar A, Kodati S, Jones L, Sen HN. Risk of elevated intraocular pressure with Difluprednate in patients with non-infectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2022; 240: 232–8. doi: 10.1016/j.ajo.2022.03.026
- Sen P, Jain S, Mohan A, et al. Pattern of steroid misuse in vernal keratoconjunctivitis resulting in steroid induced glaucoma and visual disability in Indian rural population: An important public health problem in pediatric age group. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67 (10): 1650–5. doi: 10.4103/ijo.IJO_2143_18
- Ugalahi MO, Ibukun FA, Olusanya BA, Baiyeroju AM. Intraocular pressure elevation following the use of topical dexamethasone ointment after squint surgery. *J West Afr Coll Surg*. 2022; 12 (1): 70–5. doi: 10.4103/jwas.jwas_26_22
- Price MO, Feng MT, Scanameo A, Price FW Jr. Loteprednol Etabonate 0.5% Gel Vs. Prednisolone Acetate 1 % Solution after descemet membrane endothelial keratoplasty: Prospective randomized trial. *Cornea*. 2015; 34 (8): 853–8. doi: 10.1097/ICO.0000000000000475
- Price MO, Price FW Jr, Kruse FE, Bachmann BO, Tourtas T. Randomized comparison of topical prednisolone acetate 1% versus fluorometholone 0.1 % in the first year after descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2014; 33 (9): 880–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000000206
- Pleyer U, Ursell PG, Rama P. Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same? *Ophthalmol Ther*. 2013; 2 (2): 55–72. doi: 10.1007/s40123-013-0020-5
- Musleh MG, Bokre D, Dahmann-Noor AH. Risk of intraocular pressure elevation after topical steroids in children and adults: A systematic review. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30 (5): 856–66. doi: 10.1177/1120672119885050
- Morrison E, Archer DB. Effect of fluorometholone (FML) on the intraocular pressure of corticosteroid responders. *Br J Ophthalmol*. 1984; 68 (8): 581–4. doi: 10.1136/bjo.68.8.581
- Akingbehin AO. Comparative study of the intraocular pressure effects of fluorometholone 0.1% versus dexamethasone 0.1 %. *Br J Ophthalmol*. 1983; 67 (10): 661–3. doi: 10.1136/bjo.67.10.661
- Al Hanineh AT, Hassanein DH, Abdelbaky SH, El Zawahry OM. Steroid-induced ocular hypertension in the pediatric age group. *Eur J Ophthalmol*. 2018; 28 (4): 372–7. doi: 10.1177/1120672118757434
- Kempin JH, Tekle-Haimanot R, Hunduma L, et al. Fluorometholone 0.1 % as ancillary therapy for trachomatous trichiasis surgery: Randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2019; 197: 145–55. doi: 10.1016/j.ajo.2018.09.017
- Fakhraie G, Vahedian Z, Zarei R, et al. Intraocular pressure trend following myopic photorefractive keratectomy. *Int Ophthalmol*. 2022; 42 (8): 2313–21. doi: 10.1007/s10792-022-02228-2
- Razmjoo H, Mikaniki M, Peyman A, et al. Clinical efficacy of Fluorometholone versus Loteprednol eye drops after photorefractive keratectomy: A triple-blinded randomized controlled trial. *Eur J Ophthalmol*. 2023; 33 (1): 595–601. doi: 10.1177/11206721221106142
- Karimian F, Faramarzi A, Fekri S, et al. Comparison of Loteprednol with Fluorometholone after myopic photorefractive keratectomy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017; 12 (1): 11–6. doi: 10.4103/2008-322X.200161
- Shokoohi-Rad S, Daneshvar R, Jafari-Shahri M, Rajaei P. Comparison between Betamethasone, Fluorometholone and Loteprednol Etabonate on intraocular pressure in patients after keratorefractive surgery. *J Curr Ophthalmol*. 2017; 30 (2): 130–5. doi: 10.1016/j.joco.2017.11.008

42. Yoo YJ, Yang HK, Hwang JM. Efficacy and safety of Loteprednol 0.5% and Fluorometholone 0.1% after strabismus surgery in children. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018; 34 (6): 468–76. doi: 10.1089/jop.2017.0145
43. Raj A, Salvador-Culla B, Anwar H, et al. Long-term outcomes on de novo ocular hypertensive response to topical corticosteroids after corneal transplantation. *Cornea.* 2020; 39 (1): 45–51. doi: 10.1097/ICO.0000000000002142
44. Mastropasqua L, Brescia L, D'Arcangelo F, et al. Topical steroids and glaucoma filtration surgery outcomes: An in vivo confocal study of the conjunctiva. *J Clin Med.* 2022; 11 (14): 3959. doi: 10.3390/jcm11143959
45. Chen PQ, Han XM, Zhu YN, Xu J. Comparison of the anti-inflammatory effects of fluorometholone 0.1 % combined with levofloxacin 0.5 % and tobramycin/dexamethasone eye drops after cataract surgery. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9 (11): 1619–23. doi: 10.18240/ijo.2016.11.13
46. Balasubramaniam B, Chong YJ, Azzopardi M, Logeswaran A, Denniston AK. Topical anti-inflammatory agents for non-infectious uveitis: current treatment and perspectives. *J Inflamm Res.* 2022; 15: 6439–51. doi: 10.2147/JIR.S288294
47. Samudre SS, Lattanzio FA Jr, Williams PB, Sheppard JD Jr. Comparison of topical steroids for acute anterior uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004; 20 (6): 533–47. doi: 10.1089/jop.2004.20.533
48. Knutsson KA, Genovese PN, Paganoni G, et al. Evaluation of a post-operative therapy protocol after epithelium-off corneal cross-linking in patients affected by keratoconus. *J Clin Med.* 2022; 11 (23): 7093. doi: 10.3390/jcm11237093
49. Майчук Д.Ю., Тарханова А.А. Преимущества «мягких стероидов» в лечении воспалительных заболеваний глаз. Обзор. *Офтальмология.* 2021; 18 (4): 778–83. [Maychuk D.Yu., Tarkhanova A.A. Advantages of “soft steroids” in the treatment of inflammatory eye diseases. Overview. *Ophthalmology in Russia.* 2021; 18 (4): 778–83 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-778-783
50. Alwadani S. Safety and efficacy of sodium cromoglycate-fluorometholone fixed combination eye drops in allergic conjunctivitis. *Saudi J Ophthalmol.* 2022; 36 (1): 107–12. doi: 10.4103/sjopt.sjopt_208_21
51. Wu LQ, Chen X, Lou H, Cheng JW, Wei RL. Loteprednol etabonate in the treatment of allergic conjunctivitis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31 (8): 1509–18. doi: 10.1185/03007995.2015.1058250
52. Taniguchi J, Sharma A. Fluorometholone modulates gene expression of ocular surface mucins. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97 (8): e1082–e8. doi: 10.1111/aos.14113
53. Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017; 27 (Suppl 1): 3–47. doi: 10.1097/01.icu.0000512373.81749.b7
54. Pinto-Fraga J, López-Miguel A, González-García MJ, et al. Topical fluorometholone protects the ocular surface of dry eye patients from desiccating stress: A randomized controlled clinical trial. *Ophthalmology.* 2016; 123 (1): 141–53. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.029
55. Gao Y, Liu R, Liu Y, et al. Optical quality in patients with dry eye before and after treatment. *Clin Exp Optom.* 2021; 104 (1): 101–6. doi: 10.1111/cxo.13111
56. Yang CQ, Sun W, Gu YS. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2006; 7 (8): 675–8. doi: 10.1631/jzus.2006.B0675
57. Nättinen J, Jylhä A, Aapola U, et al. Topical fluorometholone treatment and desiccating stress change inflammatory protein expression in tears. *Ocul Surf.* 2018; 16 (1): 84–92. doi: 10.1016/j.jtos.2017.09.003
58. Lin T, Gong L. Topical fluorometholone treatment for ocular dryness in patients with Sjögren syndrome: a randomized clinical trial in China. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (7): e551. doi: 10.1097/MD.0000000000000551
59. Zhou X, Wang L, Zhang Z, et al. Fluorometholone inhibits high glucose-induced cellular senescence in human retinal endothelial cells. *Hum Exp Toxicol.* 2022 Jan-Dec; 41: 9603271221076107. doi: 10.1177/09603271221076107

Вклад авторов в работу: С.К. Зырянов — разработка концепции и дизайна обзора; О.И. Бутранова — сбор данных, их интерпретация, написание обзора.

Author's contribution: S.K. Zyryanov — concept and design of the review, O.I. Butranova — literature data collecting and interpretation, writing of the review.

Поступила: 03.03.2023. Переработана: 09.03.2023. Принята к печати: 10.03.2023

Originally received: 03.03.2023. Final revision: 09.03.2023. Accepted: 10.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения Москвы, ул. Писцовая, д. 10, Москва, 127015, Россия

Сергей Кенсаринович Зырянов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии¹, заместитель главного врача², ORCID 0000-0002-6348-6867

Ольга Игоревна Бутранова — канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии¹, ORCID 0000-0001-7729-2169

Для контактов: Ольга Игоревна Бутранова,
butranova-oi@rudn.ru

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maclaya St., Moscow, 117198, Russia

² City Clinical Hospital No. 24, 10, Pistsovaya St., Moscow, 127015, Russia

Sergey K. Zyryanov — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of general and clinical pharmacology¹, deputy chief physician², ORCID 0000-0002-6348-6867

Olga I. Butranova — Cand. of Med. Sci., associate professor, department of general and clinical pharmacology¹, ORCID 0000-0001-7729-2169

Contact information: Olga I. Butranova,
butranova-oi@rudn.ru