

Столярова В.В., Разгулин А. С., Жданович И.В., Чекалова Н.Г., Савченко М.Д.

## Оптимизация терапии роговично-конъюнктивального ксероза и оценка фармакоэкономической эффективности

«Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», г. Нижний Новгород

Stolyarova V.V., Razgulin A.S., Zhdanovich I.V., Chekalova N. G., Savchenko M. D.

### Optimization of therapy of corneal conjunctival xerosis and evaluation of pharmacoeconomic efficiency

#### Резюме

В данном исследовании произведен анализ терапии транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза (РКК), клинические проявления и показатели местной иммунной резистентности и функции слезных желез при включении «Про-актива» и актипола в комплексную терапию РКК. Выявлено, что указанная схема повышает функцию слезообразования и благоприятно влияет на местную иммунную защиту (фактор неспецифической иммунной резистентности и провоспалительный цитокин IL-1b) у данной категории пациентов. При произведенном фармакоэкономическом анализе с учетом частоты рецидивирования и продолжительности ремиссии выявлена большая эффективность при применении иммуномодулирующей терапии.

**Ключевые слова:** роговично-конъюнктивальный ксероз, актипол, «Про-актив»

#### Summary

In this study, the analysis of transient corneal-conjunctival xerosis (CCX) therapy, clinical manifestations and indices of local immune resistance and lacrimal gland function were included in the inclusion of pro-active and actipol in CCX complex therapy. It was found that this scheme increases the function of tear formation and favorably affects local immune defense (the factor of non-specific immune resistance and the pro-inflammatory cytokine IL-1b) in this category of patients. With the pharmacoeconomic analysis performed, taking into account the frequency of recurrence and the duration of remission, greater efficacy was shown in the use of immunomodulatory therapy.

**Key words:** corneal conjunctival xerosis, actipol, pro-active

#### Введение

Актуальность терапии роговично-конъюнктивального ксероза (РКК) сегодня значительно возрастает в связи с растущей распространенностью данного патологического состояния, его негативным влиянием на общее состояние и зрительную работоспособность пациентов (1,2,3). В основе формирования РКК лежит нарушение функции слезных желез, ведущее к изменению слезной пленки, в результате чего происходит повреждение эпителия роговицы и конъюнктивы. При РКК может развиваться вторичный иммунодефицит, как следствие нежелательного действия противовоспалительных и антибактериальных препаратов традиционной терапии (4,5,6). При вторичной иммунной недостаточности чаще всего имеется дефект конкретного звена иммунной системы, что приводит к активации определенных этиологических факторов риска, которые модулируют развитие инфекционного процесса, кото-

рый в ряде случаев может сопровождать РКК. Клинические проявления этой патологии свидетельствуют о наличии у пациента синдрома вторичной иммунной недостаточности. Терапия РКК должна быть комплексной и учитывать восстановление слезообразующей функции структур глаза, а так же местную иммунную резистентность слизистых оболочек. Содержание провоспалительного цитокина IL-1b слезной жидкости является маркером местной иммунологической резистентности при РКК. Активность лизоцима является важным показателем, который отражает регуляцию иммунологических и метаболических процессов (7,8). Лизоцим обладает иммуностимулирующим, антибактериальным, мембраностабилизирующим эффектами, предотвращает прикрепление микроорганизмов к эпителиальной поверхности, увеличивает фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов и показатели фагоцитоза (9,10).

Включение иммуномодуляторов в схему терапии является эффективным средством купирования проявлений вторичного иммунодефицита. Иммуномодуляторы и антиоксиданты относятся к препаратам, которые способны восстанавливать и регулировать образование слезы при РКК, а так же повышать клинико-экономическую эффективность стандартного лечения. Введение препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием в комплексную терапию РКК оказывает благоприятное действие на местный иммунный ответ (11,12). Это и определяет актуальность представленной работы.

**Цель исследования** - дать фармакоэкономическое обоснование комплексной терапии РКК с использованием актипола и «Про-актива» в сопровождении стандартной терапии у пациентов страдающих РКК.

**Задачи исследования:** изучить действие комплексной терапии РКК, включающей актипол и «Про актив» на слезопродукцию и показатели местной иммунной резистентности; провести фармакоэкономический анализ эффективности стандартной и иммуномодулирующей терапии РКК.

## Материалы и методы

В исследование принимали участие 40 пациентов (80 глаз) с наличием РКК в возрасте 44 -65 лет. Согласно дизайну исследования были выделены группы: сравнения 20 пациентов (40 глаз), получающая стандартную схему терапии тобрадекс, препарат натуральной слезы; основная группа 20 пациентов (40 глаз), получающая стандартную схему в комбинации с актиполом и «Про-активом». Между инстилляциями препаратов соблюдались временные интервалы, исключающие их фармакологическое взаимодействие. Для сравнения функции слезообразования, показателя неспецифической иммунологической резистентности и провоспалительного цитокина IL-1b в биопробах слезной жидкости была выделена контрольная группа 20 условно здоровых волонтеров (40глаз). Сформированные группы были однородны по длительности заболевания и сопутствующей патологии ( $p>0,05$ ). Об этом свидетельствовали: данные инструментального обследования (снижение слезопродукции по сравнению с контрольной группой) ( $p<0,05$ ); клинические симптомы; показатели местной иммунологической резистентности (снижение фактора неспецифической иммунологической резистентности и увеличение провоспалительного цитокина IL-1b слезной жидкости) по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ). Все пациенты были обследованы в острой фазе рецидива роговично-конъюнктивального кератита и через четыре недели после завершения терапии. До начала исследования от каждого пациента было получено письменное информированное согласие на обследование и лечение, форма которого утверждена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «НижГМА» МЗ России (Протокол №15 от 05 ноября 2015г.). Объектами исследования явились: данные инструментального обследования, образцы биопроб слезной жидкости, полученные до начала терапии и через четыре недели после завершения терапии, дан-

ные ретроспективного анализа наблюдений в течение 10 месяцев после завершения терапии. В исследовании использовались: инструментальный метод, биомикроскопия (оценка слезной пленки, высоты слезных менисков) с последующей фоторегистрацией (UD-6000 - биометр и А-В сканер (Tomey) (Япония), щелевая лампа Carl Zeiss (Германия); тест Ширмера (определение суммарной слезопродукции), проба Норна (исследование времени разрыва прекорнеальной слезной пленки); лабораторные исследования: иммунологический метод исследования слезной жидкости IL-1b (автоматический иммуноферментный анализатор, Personal Lab (ADALTI) (Италия); фотонейлометрический метод (определение фактора неспецифической иммунной защиты), иммунохемилюминесцентный анализатор «Immulinet 200», авторефрактометр НРК-9000А Huvitztest.

Статистический анализ производился с помощью программы "Statistica-8". Достоверным считалось различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ( $p<0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

При анализе результатов биомикроскопии были выявлены воспалительные инъеции и микроэрозии при субъективном дискомфорте в глазах у всех пациентов, страдающих РКК, что коррелировало с результатами показателя суммарной слезопродукции в группе сравнения и основной группе. При этом снижение значения теста Ширмера  $4,8\pm 0,04$ мм/5мин в группе сравнения и  $4,6\pm 0,21$ мм/5мин в основной группе наблюдалось при достоверной статистической разнице ( $p<0,001$ ) по сравнению с показателями контрольной группы  $17,02\pm 0,1$ мм/5мин. Наряду с этим было снижено время разрыва прекорнеальной слезной пленки в основной группе  $7,3\pm 0,45$ сек и группе сравнения  $6,94\pm 1,04$ сек при ( $p<0,001$ ) по сравнению с контрольной  $15,5\pm 0,08$ сек. Высота стояния слезного мениска ниже 200мкм была обнаружена у пациентов основной группы  $102,68\pm 49,8$ мкм и группы сравнения  $111,35\pm 22,16$ мкм до начала терапии при различии с показателем контрольной группы  $350,47\pm 39,1$ мкм ( $p<0,001$ ). До начала терапии были выявлены различия в значении показателей местного иммунитета: фактора неспецифической иммунной защиты и провоспалительного цитокина IL-1b у пациентов контрольной группы, группы сравнения и основной группы. Активность лизоцима выявлялась у пациентов основной группы  $743,32\pm 45,34$ е и группы сравнения  $757,23\pm 56,72$ е при сравнении со значением активности лизоцима в контрольной группе  $1656,25\pm 76,44$ е. ( $p<0,001$ ). Увеличение провоспалительного цитокина IL-1b как маркера процесса воспаления и иммунологического ответа, статистически значимые по сравнению с показателями контрольной группы  $14,1\pm 2,4$ пг/мл, выявлялись в основной группе  $20,2\pm 1,1$ пг/мл и группе сравнения  $19,7\pm 2,7$ пг/мл при ( $p<0,001$ ). При контрольном исследовании, проведенном через четыре недели после завершения терапии активность фактора неспецифической иммунной защиты у пациентов основной группы, увеличилась на

62,9% при достоверном статистическом различии с исходным показателем и показателями группы сравнения ( $p=0,002$ ); при этом была выявлена прямая выраженная корреляционная связь ( $r=0,71$ ) между восстановлением суммарной слезопродукции и показателями активности лизоцима пациентов основной группы. В группе сравнения статистически значимой динамики показателя активности лизоцима не выявлено. Показатель IL-1b в слезной жидкости основной группы и группы сравнения до начала терапии был существенно увеличен и составлял в среднем в основной группе и группе сравнения  $24,82 \pm 3,7$  и  $19,7 \pm 2,7$  пг/мл соответственно при ( $p < 0,01$ ) с показателями условно здоровых доноров  $14,1 \pm 2,4$  пг/мл. Увеличение значения показателя IL-1b свидетельствовало о процессах воспаления и деструкции. Спустя четыре недели после окончания терапии отмечалась более выраженное снижение IL-1b в слезной жидкости основной группы  $11,67 \pm 2,8$  пг/мл при статистически достоверном значении по сравнению с показателем до начала терапии и показателем контрольной группы ( $p < 0,005$ ). Наряду с этим уровень IL-1b в группе сравнения ниже показателя контрольной группы при достоверном статистическом различии ( $p < 0,001$ ).

Динамика лабораторных показателей анализировалась параллельно с изменениями данных биомикроскопии и клинических проявлений РКК. В основной группе отмечались более выраженные процессы регенерации, восстановление структур поверхностного эпителия роговицы, ликвидация воспалительного отека, исчезновение воспалительных инъекций, а также исчезновение симптомов дискомфорта в глазу. У большинства пациентов группы сравнения наблюдалось нарушение целостности клеток эпителия, наличие воспалительного отека, гиперемия конъюнктивы и век при наличии дискомфорта, в 3 случаях отмечалось жожение, повышенная чувствительность к движению воздуха, инстилляции препаратов.

При наблюдении за пациентами в течение 10 месяцев после завершения терапии было выявлено, что у пациентов основной группы продолжительность ремиссии была максимальна при наименьшей частоте рецидивов статистически значимое при сопоставлении с показателями группы сравнения ( $p < 0,05$ ). При применении стандартной терапии наблюдалось большее число рецидивов и максимальная продолжительность ремиссии до 3 месяцев в отмечалась в 75% случаев. В этом случае у пациентов были выявлены признаки неблагоприятного течения РКК: три обострения в течение трех первых месяцев в легкой форме в 20% случаев. По данным ретроспективного анализа периода наблюдения были выявлены рецидивы в 2% и продолжительность ремиссии до 10 месяцев в 98% случаев.

Результаты анализа частоты рецидивирования и продолжительности ремиссии в течение 10 месяцев после завершения терапии учитывались при анализе фармакоэкономических показателей.

В качестве критериев эффективности лечения были выбраны показатели суммарной слезопродукции и фактора неспецифической иммунной защиты через четыре

недели после завершения терапии.

При фармакоэкономическом анализе определялись показатели: стоимость болезни, соотношение затрат/эффективность с учетом прямых и непрямых затрат:

$$CER = (CER1 - CER2) \times 100\% / CER2, \text{ где}$$

CER1 — коэффициент "затраты/эффективность" основной группы,

CER2 — коэффициент "затраты/эффективность" группы сравнения.

При фармакоэкономических расчетах прямые и непрямые затраты определялись исходя из данных за 2015-2016г. В качестве показателя эффективности анализировались случаи нормализации теста Ширмера через четыре недели после завершения терапии и значение показателя активности лизоцима слезной жидкости. Повышение показателя суммарной слезопродукции до значения контрольной группы при достоверно значимом статистическом различии наступало чаще (в 90% случаев, при;  $\text{рисх} < 0,001$ ) в основной группе, при этом повышение фактора неспецифической иммунной защиты происходило на  $12,5 \pm 2,6$  сутки. В группе сравнения повышение показателя суммарной слезопродукции до значения контрольной группы при достоверно значимом статистическом различии наступало реже (в 35% случаев, при;  $\text{рисх} < 0,001$ ) по сравнению с основной, при этом повышение фактора неспецифической иммунной защиты происходило на  $15,7 \pm 1,7$  сутки. Схема с применением актипола и «Про актива» в сопровождении стандартной терапии позволяла добиться наибольшего показателя суммарной слезопродукции  $17,05 \pm 2,37$  мм/5мин, повышение фактора неспецифической иммунной защиты  $1435,67 \pm 96,33$  у.е., при значении в группе сравнения  $757,23 \pm 56,72$  у.е и межгрупповом различии  $p < 0,001$ . В связи с тем, что схема основной группы превышала по абсолютному показателю стоимости схему группы сравнения был произведен фармакоэкономический анализ, позволивший определить возможность ее широкого применения с учетом затрат. За показатель эффективности терапии была выбрана частота случаев повышения суммарной слезопродукции до статистически достоверной величины по сравнению с контрольной группой, так как этот показатель является маркером, который определяет восстановление структур, определяющих слезопродукцию, а так же общее течение заболевания и динамику клинических проявлений РКК, влияющих на качество жизни пациентов. При подсчете прямых затрат на лечение учитывались стоимость схем комплексной терапии и затраты на обследование, прием и диагностические тесты РКК. Средняя стоимость препаратов рассчитывалась исходя из стоимости в аптеках города за 2015-2016г. При этом CER1 был равен 11,4, а CER2 — 23,8. Значения CER1 статистически значимо отличались от CER2. То есть затраты на достижение единицы клинически значимого эффекта при РКК под влиянием дополнительного назначения актипола и «Про актива» снижались в 2,1раза. Значение динамики изменения CER выявило преимущество действия препаратов основной группы по сравнению с группой сравнения как доминирующую клинико-экономическую альтернативу,

так как при наименьшем коэффициенте затратной эффективности меньшую стоимость нужно заплатить за единицу эффекта.

## Заключение

Фармакоэкономический анализ полученных результатов, выявил наименьшую стоимость стандартной терапии РКК. Однако при анализе "затраты/эффективность" (в качестве эффективности использовалась частота повышения показателя суммарной слезопродукции, количественно сопоставимого с контролем) было выявлено, что схема с применением комбинации актипола и «Про актива» с учетом затрат на терапию при рецидивировании и проведение дополнительных диагностических процедур является наименее затратной.

Применение актипола и «Про актива» в комплексной терапии РКК оказало положительное влияние на динамику клинических симптомов РКК. При этом было выявлено повышение активности фактора неспецифической иммунной защиты и снижение значения показателя IL-1b, свидетельствующее о повышении активности местной иммунной резистентности и уменьшении воспалительного процесса.

Сочетанное применение актипола и «Про актива» в сопровождении комплексной терапии РКК вызвало увеличение показателя суммарной слезопродукции, повышение стабильности слезной пленки и высоты стояния слезного мениска у пациентов с РКК. ■

*Сталарова Валентина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ФБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», г. Нижний Новгород; Разулин Алексей Сергеевич, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», г. Нижний Новгород; Жданович Илья Владимирович, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», врач офтальмолог, Визус 1. Международная клиническая больница им.Б.И. Филоненко, г. Нижний Новгород; Чекалова Наталья Генриховна, доктор медицинских наук, профессор кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины ФБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», г. Нижний Новгород; Савченко Максим Дмитриевич, Студент фармацевтического факультета ФБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России»; Автор, ответственный за переписку - Сталарова Валентина Васильевна доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ФБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», г. Нижний Новгород, e-mail: valentina00@inbox.ru, 603101, Нижний Новгород, ул. Краснодонцев, д7а, кв.45; +7 9601958025*

## Литература:

1. *C Alexandrescu, D Stana, and R Tudosec uPost-Lasik Dry Eye Syndrome Journal: J Med Life. 2012 Feb 22; 5(1): 82-84.*
2. *Майчук Д.Ю. Патогенетическая роль воспаления в формировании вторичного сухого глаза. Современные методы диагностики в офтальмологии: Сб. науч. статей. М. 2006. С. 412.*
3. *Michael A Lemp, Benjamin D Sullivan, Leslie A Crews Biomarkers in Dry Eye Disease Journal: European Ophthalmic Review, 2012;6(3):157-163 DOI*
4. *Тихамирова Н.К., Аверина О.А., Чемоданов Д.В. Развитие синдрома «сухого глаза» в условиях общей анестезии. Актуальные проблемы и достижения в медицине/ Сб. науч. трудов по итогам междунар. научно-практич. конф. Самара. 2015. № 2. С. 60-62.*
5. *Жданович И.В., Разулин А.С., Сталарова В.В. Патогенетические основы терапии послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального кератита. Медицинский альманах. 2016. №1 (41).3. С. 89-92.*
6. *Жданович И.В., Разулин А.С., Сталарова В.В., Рудакова Г.В., Малиновская С.В. Применение метода оптической когерентной томографии в комплексной сравнительной оценке результатов терапии послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального кератита. Медицинский альманах". 2016. № 2 (42).5. С. 159-162.*
7. *Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный кератит (диагностика, клиника, лечение). «Левша», СПб., 2003. - 119 с.*
8. *Дугина В.В., Кузин В.Б., Лебедева Н.В. Влияние иммуномодулирующей терапии на активность лизоцима и выраженность комматинации Helicobacter pylori при хронической язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Современные технологии в медицине. - 2011. - 1. - С. 138-140.*
9. *Дугина В.В., Лебедева Н.В., Рахими Ширали, Бабаян С.Р., Рудакова Г.В., Хрулева Н.С. Влияние липида и комплекса бифидо - и лактобактерий на активность лизоцима как фактора неспецифической иммунной защиты при хронической язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Современные технологии в медицине. - 2012. - №2. -С. 91-96.*
10. *Сожкова Н.Н., Кузин В.Б., Лебедева, Дугина В.В., Рудакова Г.В., Хрулева Н.С. Исследование влияния деривата и млякопида на эрадикацию Helicobacter pylori у больных хронической язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки Медицинский альманах. - 2011. - №2(15). - С 188-190.*
11. *Suvarna P. Phadatar, Munira Momin. et all. A Comprehensive Review on Dry Eye Disease Advances in Pharmaceutics Volume 2015 ID 704946, 12 p.*
12. *Разулин А.С., Жданович И.В., Сталарова В.В., Лапшин Р.Д., Лобач А.Р. Обоснование комплексной терапии синдрома «сухого глаза» по данным фармакоэкономического анализа и экспериментальной*