

Разгулин А.С., Жданович И.В., Столярова В.В., Лапшин Р.Д., Лобач А.Р.

## Обоснование комплексной терапии синдрома «сухого глаза» по данным фармакоэкономического анализа и экспериментальной модели

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

Razgulin A.S., Zhdanovich I.V., Stolyarova V.V., Lapshin R.D., Lobach A.R.

### Substantiation of complex therapy "dry eye" syndrome according to pharmacoeconomic analysis and experimental model

#### Резюме

В данной работе исследованы симптомы и лабораторные показатели послеоперационного синдрома «сухого глаза» (ССГ): суммарная продукция слезной жидкости, показатели местной иммунной резистентности у пациентов и экспериментальной модели животных (кроликов) в условиях общей анестезии при применении дерината, эмоксипина и солкосерила в сопровождении традиционной терапии ССГ. Выявлено, что указанная схема повышает функцию слезообразования и местную иммунную защиту у данной категории пациентов и в эксперименте. При фармакоэкономическом анализе отмечена наибольшая эффективность схемы с деринатом, эмоксипином и солкосерилом.

**Ключевые слова:** синдром «сухого глаза», деринат, эмоксипин, солкосерил

#### Summary

This study researched the clinical symptoms of postoperative "dry eye syndrome" and laboratory parameters: total production of the tear fluid, the rate of tear film stability, indicators of local immune resistance in patients with dry eye syndrome and experimental animal models (rabbits) under general anesthesia in the combined use of the derinat, emoxipine stillavit and accompanied by traditional therapy of dry eye syndrome. The research revealed, that this scheme increases lacrimal glands function, tear film stability, as well as enhances the local immune defense in these patients in the experiment. Pharmacoeconomic analysis revealed greater efficiency schemes with derinat, emoxipine and solcoseryl.

**Key words:** "dry eye syndrome", derinat, emoxipin, solcoseryl

#### Введение

В настоящее время актуальность терапии синдрома «сухого глаза» (ССГ) существенно увеличивается в связи с широкой распространенностью и значительным влиянием на качество жизни пациента [1,2,3,4]. В основе ССГ лежит нарушение слезопродукции, влекущее за собой изменения слезной пленки, в результате чего происходит повреждение эпителия роговицы и конъюнктивы. Терапии ССГ должна быть комплексной и учитывать восстановление слезообразующей функции структур глаза и местную иммунную резистентность слизистых оболочек.[5,6] ССГ может развиваться как следствие нежелательного действия препаратов для общей анестезии [7,8,9]. В основе этого лежит создание и изучение экспериментальной модели роговично-конъюнктивального кератоза в условиях общей анестезии, представленное в данной работе. Авторами создана экспериментальная модель ССГ у кроликов при общей анестезии и исследована динамика течения заболевания при применении различных схем комплексной терапии. Иммуномодуля-

торы, антиоксиданты и стимуляторы регенерации имеют благоприятный фармакоэкономический профиль и относятся к социально-ориентированным препаратам, так как способны не только восстанавливать и регулировать образование слезы при ССГ, но и повышать клинико-экономическую эффективность стандартного лечения. Таким образом тема исследования является достаточно актуальной.

**Цель исследования** - провести сравнительный фармакоэкономический анализ терапии ССГ с использованием стандартной схемы и дерината, эмоксипина и солкосерила в сопровождении стандартной терапии у пациентов после рефракционной операции LASIK. Выявить особенности действия данной терапии на экспериментальной модели животных для достоверности полученных данных.

**Задачи исследования:** изучить действие комплексного применения дерината, эмоксипина и солкосерила на слезопродукцию, показатели местного иммунитета; создать модифицированную фармакологическую экспе-

риментальную модель ССГ для достоверности экспериментальной оценки терапии.

## Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 20 пациентов (40 глаз, 80 биопроб) с наличием ССГ (после рефракционной операции LASIK) в возрасте 54–65 лет. Были выделены следующие группы: группа сравнения 10 пациентов (20 глаз, 40 биопроб), получающая стандартную схему терапии тобрадекс, препарат натуральной слезы и основная группа 10 пациентов (20 глаз, 40 биопроб), получающая стандартную схему с деринатом, эмоксипином и солкосерилом. Для сравнения функции слезообразования, показателя неспецифической иммунологической резистентности и IL-1b в биопробах слезной жидкости была выделена контрольная группа 10 условно здоровых волонтеров (20 глаз, 20 биопроб). Сформированные группы были рандомизированы по длительности заболевания и сопутствующей патологии ( $p > 0,05$ ), о чем свидетельствовали данные инструментального обследования, достоверное понижение слезопродукции по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), клинические симптомы, снижение показателей местной иммунологической резистентности по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Все пациенты были обследованы в острой фазе рецидива роговично-конъюнктивального кератита и через 4 недели после завершения терапии. 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 применения препаратов, данные 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 A-B сканер (Tomey) (Япония), щелевая лампа Carl Zeiss (Германия); лабораторные исследования: иммунологический метод исследования слезной жидкости (ИЛ-4) (автоматический иммуноферментный анализатор, Personal Lab (ADALTIIS) (Италия); фотонейлометрический метод (определение фактора неспецифической иммунной защиты), тест Ширмера (определение суммарной слезопродукции), проба Норна (исследование времени разрыва прекорнеальной слезной пленки).

Параллельно было проведено исследование биопроб слезной жидкости, полученных от 8 кроликов (16 глаз, 32 биопробы) породы "Советская шиншилла" с экспериментально воспроизведенным ССГ. Животные размещались поодиночке в течение всего исследования в условиях SPF вивария НижГМА. Общая анестезия с целью воспроизведения экспериментальной модели ССГ осуществлялась введением в мышцу бедра анестетика рометар (Bioveta, Чешская Республика) в дозе 5,0 мг/кг и механического нарушения целостности роговицы путем

скарификации. Группы были рандомизированы по возрасту, весу ( $p > 0,05$ ). В качестве группы сравнения были исследованы биопробы слезной жидкости кроликов без роговично-конъюнктивального кератита. При проведении исследования соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006). Были выделены следующие группы: группа сравнения (4 кролика, 8 глаз, 16 биопроб), получающая стандартную терапию и основная группа (4 кролика, 8 глаз, 16 биопроб), получающая деринат, эмоксипин и солкосерил в сопровождении стандартной терапии. В исследовании использовались: наружный осмотр органов зрения, измерение суммарной слезопродукции проводилось с помощью теста Ширмера I, определение фактора неспецифической иммунной защиты слезной жидкости проводилось фотонейлометрическим методом. Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу с помощью программы "Statistica-8". Корреляция вычислялась методом Спирмена. Достоверным считалось различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Результат биомикроскопического исследования выявил у всех пациентов, страдающих роговично-конъюнктивальным кератитом, воспалительные инъекции и микроэрозии при субъективном дискомфорте в глазах. По результатам теста Ширмера I в группе сравнения и основной группе наблюдалось снижение суммарной слезопродукции  $4,8 \pm 0,04$  мм/5 мин и  $4,6 \pm 0,21$  мм/5 мин соответственно при статистическом различии ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями контрольной группы  $17,02 \pm 0,1$  мм/5 мин. Время разрыва прекорнеальной слезной пленки было снижено в основной группе  $7,3 \pm 0,45$  сек и группе сравнения  $6,94 \pm 1,04$  сек по сравнению с контрольной  $15,5 \pm 0,08$  сек при ( $p < 0,001$ ). Высота стояния слезного мениска ниже 200 мкм выявлялась у пациентов основной группы  $102,68 \pm 49,8$  мкм и группы сравнения  $111,35 \pm 22,16$  мкм до начала терапии при статистически значимом различии с показателями контрольной группы  $350,47 \pm 39,1$  мкм ( $p < 0,001$ ). При исследовании фактора неспецифической иммунной защиты контрольной группы активность лизоцима в слезной жидкости была  $1656,25 \pm 76,44$  у.е. До начала терапии у пациентов основной группы  $743,32 \pm 45,34$  у.е и группы сравнения  $757,23 \pm 56,72$  у.е были выявлены нарушения местной иммунной резистентности, выражавшиеся в снижении активности лизоцима как фактора локальной неспецифической иммунной резистентности и увеличении провоспалительного цитокина IL-1b  $20,2 \pm 1,1$  пг/мл и  $19,7 \pm 2,7$  пг/мл соответственно, как маркера процесса воспаления и иммунологического ответа, статистически значимые по сравнению с показателями контрольной группы  $14,1 \pm 2,4$  пг/мл. При повторном исследовании, проведенном спустя 4 недели после окончания тера-

при активности фактора неспецифической иммунной защиты у пациентов основной группы, увеличилась на 59,17% при достоверном статистическом различии с исходным показателем и показателями группы сравнения ( $p=0,002$ ); при этом была выявлена прямая корреляционная связь ( $r=0,70$ ) между восстановлением суммарной слезопродукции и показателями активности лизоцима пациентов основной группы. В группе сравнения статистически значимой динамики активности лизоцима не было 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  $20,2 \pm 1,1$  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. Нарастание концентрации IL-1b свидетельствовало о воспалительно-деструктивном повреждении и нарушении целостности офтальмологического барьера, что имеет место при ССГ, так как цитокины слезной жидкости, регулируя активацию, дифференцировку и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, являются ключевыми компонентами в патогенезе развития данного заболевания, что согласуется с данными литературных источников [6]. Через 4 недели после окончания терапии отмечалась более выраженная динамика снижения IL-1b в слезной жидкости основной группы  $15,22 \pm 1,6$  пг/мл, выражавшаяся в статистически достоверном изменении по сравнению с показателем до начала терапии и показателем контрольной группы. В группе сравнения уровень IL-1b также был снижен при достоверном статистическом различии по сравнению с показателем контрольной группы. Указанные изменения наблюдались параллельно с динамикой данных биомикроскопии и клинических симптомов проявления послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза. При этом в основной группе наблюдалось восстановление структуры поверхностного эпителия роговицы, четкие границы клеток при отсутствии отека, а пациенты отмечали исчезновение симптомов дискомфорта. В группе сравнения у большинства пациентов наблюдалось нарушение целостности клеток эпителия, наличие воспалительного отека, гиперемия конъюнктивы и век.

При экспериментально воспроизведенном ССГ с использованием общего анестетика рометар и скарификации роговицы у кроликов группы сравнения и основной группы отмечались специфические поведенческие реакции, указывающие на наличие ССГ. На основании диагностического теста Ширмера I, было обнаружено изменение слезопродукции, характерное для ССГ, что явилось основанием для включения их в исследование. При этом выявлялись признаки дисфункции слезных желез: снижение слезопродукции в условиях общей анестезии, затем выраженное повышение и далее значительное снижение при достоверном статистическом различии ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями биопроб теста Ширмера I животных до воспроизведения роговично-конъюнктивального ксероза. Согласно полученным данным, показатель слезопродукции у здоровых кроликов (проба Ширмера

I) составлял  $13,5 \pm 1,2$  мм/сек, что было принято за норму для дальнейших исследований. Изменение функции слезных желез приводило к колебаниям показателя теста Ширмера I: снижению в первый час в условиях общей анестезии до  $4,33$  мм/сек и затем – резкому увеличению до  $25,7 \pm 3,2$  мм/сек в среднем в основной группе и группе сравнения до лечения, статистически значимыми при сравнении с данными биопроб здоровых животных. После применения схем терапии в основной группе и группе сравнения наблюдалась разнонаправленная динамика показателей теста Ширмера I при достоверном межгрупповом статистическом различии и с показателями до лечения, при этом в основной группе через 4 недели после окончания терапии показатель теста Ширмера I составлял  $12,11 \pm 0,5$  мм/сек, в группе сравнения  $7,92 \pm 0,4$  мм/сек. Применение дерината, эмкосипина и солкосерила в сопровождении стандартной терапии послеоперационного роговично-конъюнктивального ксероза, оказало положительное влияние на слезопродукцию при статистически значимой разнице между показателями теста Ширмера I основной группы и группы сравнения. При исследовании динамики фактора неспецифической иммунной защиты было выявлено увеличение активности в 89% основной группы и 54% животных группы сравнения при статистически значимом межгрупповом различии. Изменение слезопродукции и показателей иммунитета происходило параллельно с динамикой клинических проявлений воспалительного процесса.

Фармакоэкономическое обоснование применения дерината, эмкосипина и солкосерила в схемах комплексной терапии ССГ. Восстановление активности слезообразующих структур глаза, метаболических процессов, а также местной иммунной резистентности, благодаря снижению частоты рецидивирования ССГ, позволяет существенно снизить затраты на лечение данной категории больных. При анализе динамики послеоперационного периода в течение 10 месяцев с учетом продолжительности ремиссии и случаев рецидивирования было выявлено, что в основной группе наблюдалась максимальная продолжительность ремиссии при наименьшем показателе частоты рецидивирования при статистически значимой разнице при сопоставлении с группой сравнения ( $P < 0,05$ ), при этом по данным ретроспективного исследования в течение периода наблюдения было выявлено рецидивирование в 3% случаев и продолжительностью ремиссии до 10 месяцев в 97% случаев. При применении стандартной терапии наблюдалось течение послеоперационного периода с большим числом рецидивов и максимальной продолжительностью ремиссии до 3 месяцев в 75% случаев. У данной категории больных наблюдались также прогностические признаки неблагоприятного течения послеоперационного периода (два и более обострения в течение 3 месяцев в легкой форме) в 20% случаев. Результаты мониторинга рецидивирования и ремиссии в течение 10 месяцев после проведения терапии учитывались при дальнейшем фармакоэкономическом анализе. В качестве анализа критериев эффективности лечения использовали показатели суммарной слезопродукции и

фактора неспецифической иммунной защиты через 4 недели после терапии.

Фармакоэкономический анализ проводили с определением показателя стоимости болезни и соотношения затраты/эффективность. При этом учитывались прямые и непрямые затраты:

$CER = (CER1 - CER2) \times 100\% / CER2$ , 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 2014-2015г. Как показатель эффективности принимались во внимание частота нормализации суммарной слезопродукции при мониторинге через 4 недели в группе сравнения и значение фактора неспецифической иммунной резистентности. Повышение показателя теста Ширмера 1 наступало достоверно чаще (в 90% случаев, при;  $P < 0,001$ ), при этом повышение фактора неспецифической иммунной защиты происходило на  $13,3 \pm 1,4$  сутки, но не оптимальна была частота рецидивирования и продолжительность ремиссии в течение года, определяющая последующую стратегию терапии, а следовательно, и дополнительные затраты. Схема с применением дерината, эмоксипина и солкосерила в сопровождении стандартной терапии позволяла добиться наибольшего показателя суммарной слезопродукции  $16,82 \pm 0,45$  мм/5мин, повышение фактора неспецифической иммунной защиты  $1256,21 \pm 89,25$  у.е., при межгрупповом различии  $P < 0,001$ . В связи с тем, что указанная схема являлась дорогостоящей необходимо было определить возможность ее широкого применения с учетом затрат. За показатель эффективности терапии была выбрана частота случаев повышения активности фактора местной неспецифической иммунной защиты до статистически сопоставимой величины по сравнению с контрольной группой, так как этот фактор определяет местную иммунную резистентность и восстановление структур, определяющих слезопродукцию. При подсчете прямых затрат на лечение учитывались стоимость схем комплексной терапии и затраты на диагностические тесты. Средняя стоимость препаратов рассчитывалась исходя из стоимости в аптеках города за 2014 - 2015г. При фармакоэкономическом анализе учитывалась стоимость рекомендованных методов диагностики ССГ. Для подсчета затрат на лечение одного больного к стоимости схемы терапии прибавлялись цена 1 комплексного обследования, включающего функциональные диагностические тесты 1500р, ОКТ томография сетчатки и или роговицы 2700р оба глаза), при этом CER1 был равен 99,1, а CER2 - 45,7. Значения CER1 статистически значительно отличались от CER2. То есть затраты на достижение единицы клинически значимого эффекта при ССГ под влиянием дополнительного назначения дерината, эмоксипина и солкосерила снижались в 2,2раза. Направленность изменения CER позволила характеризовать действие препаратов основной группы как доминирующую клинико-экономическую альтернативу по отношению к стандартной терапии при ССГ.

## Заключение

Данное исследование выявило, что сочетанное применение дерината, эмоксипина и солкосерила в сопровождении стандартной терапии послеоперационного ССГ оказывает влияние на динамику активности фактора неспецифической иммунной защиты и IL-1b, повышая показатель суммарной слезопродукции, стабильность слезной пленки, высоту стояния слезного мениска у пациентов после рефракционной операции LASIK. Указанная динамика развивалась параллельно с выраженностью клинических проявлений и свидетельствовала о повышении эффективности терапии.

В данном исследовании на модифицированной фармакологической экспериментальной модели ССГ было выявлено, что сочетанное применение дерината, эмоксипина и солкосерила в сопровождении стандартной терапии ССГ поддерживает более высокую местную иммунологическую резистентность слезной жидкости в острый период заболевания.

При проведении фармакоэкономического анализа, исходя из приведенных данных, наиболее дешевой схемой оказалась стандартная терапия. Однако анализ "затраты/эффективность" (в качестве эффективности использовалась частота повышения показателя неспецифической иммунной защиты, количественно сопоставимого с контролем) показал, что наименее затратной является схема с применением комбинации дерината, эмоксипина и солкосерила с учетом затрат на терапию при рецидивировании и проведение дополнительных диагностических процедур. ■

*Разгулин Алексей Сергеевич, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», медицинский представитель фармацевтической компании «Такеда», г. Нижний Новгород; Сталарова Валентина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор 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 клиника больница им.Б.И. Филоненко, г. Нижний Новгород; Лапшин Раман Дмитриевич, кандидат медицинских наук, доцент, Центральная научно-исследовательская лаборатория ФБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», г. Нижний Новгород; Лобач Анастасия Ростиславовна, врач офтальмолог., ГБУЗ НО Заволжский филиал Городецкая ЦРБ, Нижегородская область. Автор, ответственный за переписку - Сталарова Валентина Васильевна 603101, Нижний Новгород, ул. Краснадонцев, д/та, кв.45; +7 9601958025, e-mail: valentina00@inbox.ru*

**Литература:**

1. Grewal D.S., Brar G.S., Grewal S.P.S. Assessment of central corneal thickness in normal, keratoconus, and postlaser in situ keratomileusis eyes using Scheimpflug imaging, spectral domain optical coherence tomography, and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg.* 2010; 36:954–964.
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. Тихомирова 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., Разгулина А.С., Столярова В.В. Патогенетические основы терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза. *Медицинский альманах. 2016. №1 (41).3. С. 89-92.*
6. Жданович И.В., Разгулина А.С., Столярова В.В., Рудакова Г.В., Малиновская С.В. Применение метода оптической когерентной томографии в комплексной сравнительной оценке результатов терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза. *Медицинский альманах". 2016. № 2 (42).5. С. 159-162.*
7. Suvarna P. Phadatarе, Munira Momin. et all. *A Comprehensive Review on Dry Eye Disease Advances in Pharmaceutics Volume 2015 ID 704946, 12 pages*
8. Бржеский В.В., Самов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). «Левша», СПб., 2003. - 119 с.
9. C Alexandrescu, D Stana, and R Tudosec uPost-Lasik Dry Eye Syndrome *Journal: J Med Life. 2012 Feb 22; 5(1): 82–84.*