

Столярова В.В., Рудаков А.С., Рудакова Г.В., Сорокина Ю.А., Жданович И.В.

К вопросу рационального взаимодействия лекарственных средств в комплексной терапии синдрома «сухого глаза»

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

Stolyarova V.V., Rudakov A.S., Rudakova G.V., Sorokina U.A., Zhdanovich I.V.

To the question of a rational interaction of medicines in the complex treatment of the syndrome of "dry eye"

Резюме

При фармакоэкономическом исследовании выявлено, что синергидная комбинация, включающая антиоксидант, препарат янтарной кислоты, иммуномодулятор, являющийся индуктором интерферона и стимулятор регенерации, препарат гиалуроновой кислоты оказывает положительное влияние на динамику симптомов и лабораторные показатели пациентов, страдающих синдромом «сухого глаза» ССГ. При этом происходит коррекция нежелательного побочного действия компонентов традиционной терапии.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», иммуномодулятор, антиоксидант

Summary

The pharmacoeconomic study revealed that a synergistic combination comprising an antioxidant, a succinic acid preparation, an immunomodulator that is an interferon inducer and a regeneration stimulator, the hyaluronic acid preparation has a positive effect on the dynamics of symptoms and the laboratory parameters of patients suffering from the «dry eye» DES. In this case, there is a correction of undesirable side effects of components of traditional therapy.

Key words: «dry eye» syndrome, immunomodulator, antioxidant

Введение

По данным современных литературных источников распространенность вторичного синдрома «сухого глаза» ССГ составляет до 43% от числа первичных обращений взрослого населения с офтальмологической патологией в развитых странах. В соответствии с современными принципами клинической фармакологии и правилами рационального использования комбинаций лекарственных препаратов, лекарственные средства, назначаемые совместно в комплексной терапии должны оказывать синергидное терапевтическое действие (1,2,3) и взаимно не усиливать нежелательные побочные эффекты, а в ряде случаев их нивелировать. ССГ характеризуется изменениями показателей слезной пленки, как в качественном, так и количественном отношении, вследствие чего наблюдается повреждение эпителия роговицы и конъюнктивы(4,5). В некоторых случаях при назначении препаратов в схемах терапии ССГ не учитывается возможность их негативного действия на слезопродуцирующие структуры глаза, количество и качество слезной жидкости, систему местного иммунитета (6,7). Лекарственные средства для лечения ССГ должны восстанавливать репаративные процессы эпителия конъюнктивы и роговицы, эффективно

повышать функцию слезообразования глаза, и не снижать местной иммунной защиты слизистых оболочек, а также антиоксидантных свойств слезной жидкости, так как все эти процессы тесно взаимосвязаны (7,8).

Актуальность проблемы взаимодействия лекарственных средств терапии ССГ в настоящее время неуклонно возрастает, что обусловлено широкой распространенностью, полиэтиологичной факторностью и существенным влиянием на качество жизни пациента и зрительную его трудоспособность. Терапия ССГ требует комплексного подхода вследствие особенностей патогенеза данного заболевания и симптомов клинических проявлений. В данной работе сделан акцент на повышение эффективности терапии ССГ с позиции рационального выбора комбинаций лекарственных средств (9,10).

Цель исследования - Оценить рациональность назначения лекарственных средств комплексной терапии ССГ с позиций клинической и фармакоэкономической эффективности при сочетанном применении препарата янтарной кислоты, препарата парааминобензойной кислоты и гиалуроновой кислоты совместно с традиционной терапией ССГ, включающей тобрамицин, дексаметазон, препарат искусственной слезы.

Задачи исследования:

1. Провести мониторинг сравнительной клинико-фармакоэкономической эффективности схем, включающих препарат янтарной кислоты, препарат парааминобензойной кислоты и гиалуроновой кислоты в сопровождении стандартной терапии ССГ.

2. Дать сравнительную оценку отдаленных результатов терапии (продолжительность ремиссии и частота рецидивов в течение 1 года).

Материалы и методы

Метод фармакоэкономического анализа с учетом прямых медицинских затрат. Расчет показателя "затраты/эффективность" (CER, cost-effectiveness ratio), то есть отношение стоимости медицинской услуги на курс лечения с учетом затрат на препараты традиционного лечения, иммуномодулятор, антиоксидант, стимулятор регенерации и диагностические процедуры к значению показателя клинической эффективности (% пациентов с улучшенным исходом, выраженном в повышении продукции слезной жидкости) основной группы и группы сравнения. Уменьшение значения CER основной группы по сравнению с группой сравнения рассматривалось как повышение показателя фармако-экономической эффективности, а данная схема определялась как наиболее оптимальная по клинической и фармакоэкономической эффективности.

В исследование были включены пациенты 40-55 лет, с ССГ, выявленном на основании: анамнеза; данных биомикроскопии век, лабораторных исследований состава слезной жидкости. Группы, выделенные согласно дизайну исследования: группа сравнения, получающая стандартную терапию (n=25; 50 глаз); основная (n=25; 50 глаз), получающая антиоксидант, стимулятор регенерации в сопровождении стандартной терапии и контрольная группа условно-здоровых волонтеров (n=20; 40 глаз). От каждого пациента было получено информированное согласие на включение в исследование до начала проведения терапии. Инстилляции препаратов проводились с временными интервалами, исключающими фармацевтическое взаимодействие лекарств. Временные интервалы оценки эффективности препаратов схем терапии определялись как контрольное обследование через 1,5 месяца после начала терапии и наблюдение за пациентами в течение 1 года.

Поскольку в схема стандартной терапии содержала антибиотик тобрамицин и стероидное противовоспалительное средство дексаметазон, оказывающих местное иммунодепрессивное действие, был проведен мониторинг динамики показателей местного иммунитета и учет возникновения вторичных вирусных герпетических конъюнктивитов как проявление вторичного дефицита местного иммунитета. Функцию слезных желез оценивали с помощью пробы Ширмера I (мм/5мин) и пробы Норна (сек). Определение антиоксидантной активности слезной жидкости проводилось методом хемилюминесцентного анализа. Показатели местного иммунитета оценивались путем определения активности фактора не-

специфической иммунной защиты нефелометрическим методом. Содержание IL1 в слезной жидкости методом иммуоферментного анализа. Эффективность действия препаратов представляли в виде частот позитивных клинических исходов (% пациентов с повышением выработки слезной жидкости по тесту Ширмера, % пациентов с положительной динамикой антиоксидантной активности слезной жидкости, % пациентов с показателем пробы Норна) за фиксированный период наблюдений (в течение 1 года).

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica - 10.0.

Результаты и их обсуждение

До назначения терапии основная группа и группа сравнения были статистически однородны ($p > 0,05$) по поставленному диагнозу ССГ, сопутствующей патологии, клиническим проявлениям и лабораторным показателям, что и явилось основанием включения их в исследование. По результатам терапии, проведенной в течение 1,5 месяца было выявлено статистически значимое межгрупповое различие в исследуемых показателях. У пациентов группы сравнения значения теста Ширмера (мм/5мин) достоверно повысились в среднем на 1,5 ($p < 0,05$): OD $6,6 \pm 2,5$ (до начала терапии) до $8,2 \pm 2,2$ (после окончания терапии) и OS с $6,9 \pm 1,4$ до $8,4 \pm 1,7$. В основной группе позитивная динамика показателей теста Ширмера оказалась более выраженной повысились в среднем на 3,4 при ($p < 0,001$). При этом слезопродукция OD возросла с $6,8 \pm 1,4$ до 13, $1 \pm 2,2$, а OS – с $7,1 \pm 1,2$ до $12,9 \pm 2,5$ при статистически достоверном межгрупповом статистическом различии. Согласно соотношению частотных характеристик исходов благоприятные эффекты наблюдались, как правило, чаще в группе, получавшей дополнительно стимулятор регенерации, иммуномодулятор и антиоксидант, чем при традиционной терапии ССГ. Частотные характеристики клинических эффектов в виде долей пациентов с улучшением функции позволили оценить величину клинической значимости дополнительного улучшающего действия препаратов. При мониторинге клинических симптомов ССГ и сопутствующей патологии за период 1 года в основной группе число рецидивов наблюдалось в 3% случаев, в группе сравнения 16%, что явилось поводом дополнительных врачебных консультаций, проведения дополнительных процедур и дополнительных затрат на медикаментозное лечение. Кроме того, в группе сравнения были выявлены 4 случая герпетического кератита, свидетельствующие о проявлении местного дефицита иммунных факторов, вызванном действием дексаметазона. При этом динамика показателей иммунитета было следующей: в основной группе увеличение фактора неспецифической иммунной защиты, статистически достоверное с показателями до лечения и сопоставимое с показателями контрольной группы в 93,4% и IL1 в 87,9%. В группе сравнения изменение показателей иммунитета составляло: изменение фактора неспецифической иммунной защиты в 56% и IL1 в 49,8% при достоверном статистическом различии с показателями контрольной группы.

При проведении фармакоэкономического анализа сопоставление коэффициентов «затраты/эффективность» позволило количественно оценить межгрупповые различия клинико-экономического эффекта медицинского вмешательства. Направленность и диапазон изменения CER позволил характеризовать терапию пациентов основной группы как оптимальную клинико-экономическую альтернативу по отношению к традиционно существующей практике консервативного ведения пациентов при ССГ.

Как показатель эффективности принимались во внимание частота благоприятных исходов течения ССГ при мониторинге через в течение 1 года

При подсчете прямых затрат на лечение учитывались стоимость схем комплексной терапии и затраты на диагностические тесты. 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, ОКТ томографию сетчатки и или роговицы). Значения CER1 статистически значимо отличались от CER2. То есть затраты на достижение единицы клинически значимого эффекта при ССГ под влиянием дополнительного назначения иммуномодулятора, антиоксиданта и стимулятора регенерации снижались в 2,2 раза в основной группе у 97,5% пациентов. Направленность изменения CER позволила характеризовать действие препаратов основной группы как доминирующую клинико-экономическую альтернативу по отношению к стандартной терапии при ССГ.

Заключение

Таким образом, синергидное действие иммуномодулятора, антиоксиданта и стимулятора регенерации в комплексной терапии ССГ реализовалось в виде увеличения слезопродукции, изменения показателей местной иммунной резистентности, что сопровождалось статистически и клинически значимым уменьшением сухости глаз, увеличением количества слезной жидкости в конъюнктивной полости, повышением стабильности слезной пленки и антиоксидантной активности слезной жидкости. Это происходило параллельно с уменьшением про-

явления клинических симптомов ССГ и свидетельствовало о повышении клинической эффективности терапии схемы, включавшей иммуномодулятор, антиоксидант и стимулятор регенерации по сравнению с стандартной терапией.

При сравнительной оценке применении препарата янтарной кислоты, препарата парааминобензойной кислоты и гиалуроновой кислоты совместно с традиционной терапией ССГ, включающей тобрамицин, дексаметазон, препарат искусственной слезы и стандартной схемы терапии было выявлено повышение фармакоэкономической эффективности, что является обоснованием рациональности применения данной комбинации лекарственных препаратов.

При сравнительной оценке отдаленных результатов терапии в течение 1 года было выявлено клиническое преимущество схемы, включающей иммуномодулятор, антиоксидант и стимулятор регенерации: минимальное число рецидивов и отсутствие случаев герпетического конъюнктивита.■

Столярова Валентина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ФБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», г. Нижний Новгород. Рудаков Сергей Александрович, кандидат юридических наук, доцент кафедры экономики и экономической безопасности, Нижегородская Академия МВД России, Рудакова Галина Васильевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», г. Нижний Новгород. Сорочкина Юлия Андреевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России». Жданович Илья Владимирович, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России». Автор, ответственный за переписку - Столярова Валентина Васильевна, e-mail: valentina00@inbox.ru, 603101, Нижний Новгород, ул. Краснодонцев, д7а, кв.45; +7 9601958025

Литература:

1. Бржеский В.В., Калинина И.В., Попов В.Ю. Новые возможности медикаментозной терапии больных с роговично-конъюнктивальным кератом. РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2016. №1. С. 39-46
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. Столярова В.В., Жданович И.В., Разгулин А.С., Рудакова Г.В., Чекалова Н.Г., Латшин Р.Д., Лобач А.Р. Исследование действия препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектами в комплексной терапии при экспериментальном воспроизведении роговично-конъюнктивального кератоза Уральский медицинский журнал, 2017. №1(145). С. 115-119.
4. Suvarna P. Phadattare, Munira Momin. et all. A Comprehensive Review on Dry Eye Disease Advances in Pharmaceutics Volume 2015 ID 704946. 12 pages
5. Бржеский В.В., Самов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный кератоз (диагностика, клиника, лечение). «Левша», СПб., 2003. - 119 с.
6. C Alexandrescu, D Stana, and R Tudosec uPost-Lasik Dry Eye Syndrome Journal: J Med Life. 2012 Feb 22;

- 5(1): 82–84.
7. 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. Уральский медицинский журнал, 2016. №11(144) С.145-148.
 8. Столярова В.В., Жданович И.В., Разгулин А.С., Малиновская С.Л., Рудакова Г.В., Чекалова Н.Г., Лапшин Р.Д., Лобач А.Р., Жерард М. Акпекти. Исследование эффективности включения иммуномодулятора и антиоксиданта в комплексную терапию синдрома «сухого глаза». Медицинский альманах. № 1 (46).10. 78-81.
 9. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 56044-2014 Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии, Оценка медицинских технологий, Стандартиформ, 2015.
 10. «Ежемесячный розничный аудит фармацевтического рынка РФ» DSM Group [Электронный ресурс]. Режим доступа доступа: <http://www.dsm.ru>, свободный