

Жданович И.В., Разгулин А.С., Столярова В.В.,
Рудаков С.А., Рудакова Г.В.

Оценка безопасности и рациональности применения схем комбинированной терапии синдрома «сухого глаза»

ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород

Zhdanovich I.V., Razgulin A.S., Stolyarova V.V., Rudakov S.A., Rudakova G.V.

Evaluation of the safety and the rational use of schemes of combination therapy of "dry eye" syndrome

Резюме

Проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности терапии транзитного роговично-конъюнктивального ксероза (РКК). Пациенты, страдающие РКК получали местно в форме глазных капель иммуномодуляторы и антиоксиданты в сопровождении традиционной терапии, включающую глюкокортикостероид, антибиотик группы аминогликозидов и заместительную терапию препаратом, содержащим декстран-70 и гипромелазу. Химическое взаимодействие между компонентами схем исключалось, так как соблюдались интервалы времени инстилляций препаратов. На основании динамики лабораторных данных, инструментального обследования и клинических проявлений РКК были сделаны выводы о рациональности и безопасности применяемой терапии. Анализ показателей продукции слезной жидкости, стабильности слезной пленки, результатов оптической когерентной томографии (ОКТ) выявил клинико-фармакологическое преимущество схемы, содержащей иммуномодулятор и антиоксидант.

Ключевые слова: иммуномодулятор, антиоксидант, роговично-конъюнктивальный ксероз

Summary

A comparative study of the efficacy and safety of therapy of transient corneal-conjunctival xerosis (CCX) was conducted. Patients suffering from CCX received topically in the form of eye drops immunomodulators and antioxidants accompanied by traditional therapy, including a glucocorticosteroid, an aminoglycoside group antibiotic and substitution therapy with a preparation containing dextran-70 and hypromelase. The chemical interaction between the components of the schemes was excluded, since the time intervals for instillation of the drugs were respected. Based on the dynamics of laboratory data, instrumental examination (results of visometry) and clinical manifestations of CCX, conclusions were drawn about the rationality and safety of the therapy used. Analysis of the production of tear fluid, the stability of the tear film, the results of optical coherence tomography (OCT) revealed the clinical and pharmacological advantage of the scheme containing the immunomodulator and antioxidant.

Keywords: immunomodulator, antioxidant, corneal conjunctival xerosis

Введение

Согласно определению, принятому на Международном симпозиуме по синдрому «сухого глаза» (2007; The International Dry Eye Workshop), СКК – это мультифакторное заболевание, сопровождающееся повышением осмолярности слезы и воспалением глазной поверхности, приводящее к появлению симптомов дискомфорта, нарушению зрения и дестабилизации слезной пленки [1,2]. По данным разных авторов, рассматриваемое заболевание распространено в среднем у 15-17% всего взрослого населения развитых стран мира. Причем этот показатель

имеет тенденцию к повышению из года в год. Так, за последние 30 лет частота обнаружения синдрома «сухого глаза» возросла в 4,5раза [2]. Увеличение распространенности синдрома «сухого глаза» в последние годы связано также с дальнейшим развитием кераторефракционных хирургических вмешательств, широким внедрением в повседневную жизнь технических средств, требующих напряженной зрительной работы. Нарушение структуры и функции структур поверхности глазного яблока приводят к возникновению и развитию заболевания, поэтому необходимо фармакологическое устранение или блокиро-

Таблица 1. Показатели ОКТ толщины роговицы пациентов с роговично-конъюнктивальным ксерозом.

Период наблюдения									
До начала приема препаратов		1 неделя		2 недели		3 недели		4 недели	
OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
Основная группа									
301,4± 0,6	302,1± 0,5	304,5± 0,8	309,7± 0,6	456,0± 0,9	445,6± 1,2	533,1± 3,1	535,2± 3,6	*650,7± 1,8	*636,6± 1,2
Группа сравнения									
303,6± 0,5	303,7± 0,6	303,6± 0,5	303,7± 0,6	303,8± 0,7	303,9± 0,5	417,4± 1,4	417,9± 1,6	*492,4± 6,0	*501± 3,2

*Доверительная вероятность $\alpha = 0,95$ ($p = 0,05$) при межгрупповом сравнении.

вание повреждающих факторов патогенеза и коррекция нарушений гомеостаза, вызывающих РКК. Терапия РКК многокомпонентна и сложна. Большинство применяемых на сегодняшний день препаратов обладают лишь симптоматическим эффектом, а консерванты в их составе оказывают токсическое действие на эпителий глазной поверхности [3,4,5]. Лечение РКК необходимо осуществлять на локальном и системном уровнях. Для местной терапии используют искусственные аналоги слезы, антибактериальные препараты, стимуляторы регенерации, стероидные и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, иммуноотропные препараты [6,7,8]. К общей терапии относятся: системное применение кортикостероидов и цитостатиков. Так например слезозаменители способствуют кратковременному устранению симптомов раздражения глаз, нередко вызывая ощущение нарушения остроты зрения. Антибактериальные средства, цитостатики, стероидные противовоспалительные препараты вызывают местные и системные нарушения механизмов иммунной защиты, возникновение герпетических конъюнктивитов [9,10,11]. Длительное местное применение стероидных противовоспалительных средств приводит к появлению катаракты, глаукомы. Это ограничивает использование стероидных препаратов для местного применения для лечения тяжелых форм РКК [13,14,15]. Систематическое использование антибиотиков у пациентов вызывает субъективное усиление сухости в глазах и снижение объема слезопродукции по результатам теста Ширмера. Все перечисленное вызывает необходимость фармакологической коррекции побочных эффектов применяемых средств [15].

Задачи исследования.

Изучить эффективность и безопасность применения традиционной консервативной терапии РКК, содержащей стероидный противовоспалительный препарат и антибиотик аминогликозидной группы (тобрамицин и дексаметазон) и заместительную терапию препаратом, содержащим декстран-70 и гипромелазу, на фоне действия препарата, содержащего парааминобензойную кислоту (иммуномодулирующий препарат), и препарата, содержащего гиалуронат натрия и янтарную кислоту (антиоксидант).

Провести сравнительное исследование динамики секреции слезной жидкости у пациентов с послеоперационным транзиторным роговично-конъюнктивальным ксерозом, получавших стандартную схему терапии и пациентов, получавших наряду со стандартной терапией препарат, содержащий парааминобензойную кислоту, и препарат, содержащий гиалуронат натрия и янтарную кислоту. Оценить влияние препарата, содержащего парааминобензойную кислоту, и препарата, содержащего гиалуронат натрия и янтарную кислоту в стандартных рекомендуемых дозах в сопровождении традиционной терапии на восстановление слезообразования и течение воспалительного процесса роговицы и конъюнктивы.

Материалы и методы

Объекты исследования: показатели теста Ширмера, пробы Джонса, пробы Норна и данные оптической когерентной томографии.

Использовались: инструментальный (визометрия), биомикроскопия (оценка качества слезной пленки, конъюнктивы, глазного яблока, роговицы), метод ОКТ, статистический метод с использованием программы «Statistica».

В исследовании были включены 10 доноров слезной жидкости, не страдающих РКК (контрольная группа) и 30 пациентов (40–55 лет) с послеоперационным РКК после проведенной операции LASIK.

Показатели определялись до начала терапии и через одну, две, три и четыре недели после ее начала. Испытуемые были разделены на группы: сравнения 15 пациентов, принимающих тобрамицин, дексаметазон, декстран-70 и гипромелазу; основная 15 пациентов, получающая стандартную терапию и препараты, содержащие парааминобензойную кислоту, гиалуронат натрия и янтарную кислоту.

Результаты и обсуждение

При проведении инструментальных исследований и лабораторных тестов до начала приема препаратов у всех пациентов был выявлен роговично-конъюнктивальный ксероз. При этом снижение функции слезных желез имело по сравнению с показателями контрольной группы

статистическое различие ($p < 0,05$), что явилось критерием включения пациентов в основную группу.

При контрольном обследовании через четыре недели процессы восстановления роговицы и слезной пленки были наиболее выражены в основной группе и коррелировали с данными слезообразующей функции: пробы Ширмера I и Норна ($p < 0,01$) при достоверном статистическом различии с показателями до начала терапии и динамикой проявления клинических симптомов РКК. При анализе показателей ОКТ роговицы основной группы, проведенном через четыре недели, выявилось статистически значимое увеличение толщины центральной части роговицы по сравнению с показателями группы сравнения при ($p = 0,05$) (табл.1).

Заключение

На основе комплексного исследования особенностей действия иммуномодулирующих средств при проведении сравнительного анализа активности слезных желез были выявлены нарушения функции слезных желез у всех пациентов, страдающих послеоперационным роговично-конъюнктивальным ксерозом.

В ходе исследования было проведено сравнительное ОКТ обследование с определением толщины роговицы пациентов основной и контрольной групп. При контрольном исследовании результатов ОКТ роговицы у пациентов основной группы было выявлено увеличение толщины центральной зоны роговицы статистически значимое по сравнению с показателями группы сравнения, что является показателем повышения процессов регенерации.

Сравнительный анализ результатов лабораторного исследования и клинических симптомов РКК показал, что сочетание применения иммуномодулятора и антиоксиданта в комплексной терапии РКК уменьшает воспалительные проявления конъюнктивы и повышает функцию слезообразования, что является обоснованием их включения в комплексную терапию РКК с целью повышения безопасности применения компонентов стандартной терапии. ■

Столярова Валентина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ г.Нижний Новгород., Жданович Илья Владимирович, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ г.Нижний Новгород врач офтальмолог, Визус 1. Международная клиническая больница им.Б.И. Филоненко, г. Нижний Новгород. Разулин Алексей Сергеевич, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ г.Нижний Новгород. Рудакова Галина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ г.Нижний Новгород, Рудаков Сергей Александрович, кандидат юридических наук, доцент кафедры экономики и экономической безопасности, "Нижегородская академия Министерства внутренних дел" РФ г.Нижний Новгород

Литература:

1. Ankita S. Bhavsar, Samir G. Bhavsar, Sunita M. Jain. A review on recent advances in dry eye: Pathogenesis and management. *Oman J Ophthalmol.* 2011; 4(2): 50-56.
2. Skidadaresi E, Huang J, McAlinden C. Diagnosis, treatment, and monitoring of dry eye disease. *BMJ.* 2016; 354.
3. Brzhesky V.V., Egorova G.B., Egorov A.E. Dry eye syndrome and ocular surface diseases: clinical presentation, diagnosis, treatment. М.: GEOTAR-Media, 2016.
4. Haung FC, Tseng SH, Shih MH, Chen FK. Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity and glare disability in dry eyes. *Ophthalmology.* 2002; 10: 1934-1940.
5. Li DQ, Shang TY, Kim HS, et al. Regulated expression of collagenases MMP-1, -8, and -13 and stromelysins MMP-3, -10, and -11 by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 7(44): 2928-2936.
6. Столярова В.В., Разулин А.С., Жданович И.В. Патогенетические основы терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза. *Медицинский альманах.* 2016; 1 (41)3: 89-92
7. Столярова В.В., Разулин А.С., Жданович И.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): 159-162.
8. Столярова В.В., Разулин А.С., Жданович И.В., Лапиин Р.Д., Лобач А.Р. Обоснование комплексной терапии синдрома «сухого глаза» по данным фармакоэкономического анализа и экспериментальной модели. *Уральский медицинский журнал.* 2016; 11(144): 46-50.
9. Столярова В.В., Жданович И.В., Разулин А.С., Рудакова Г.В., Чекалова Н.Г., Лапиин Р.Д., Лобач А.Р. Исследование действия препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектами в комплексной терапии при экспериментальном воспроизведении роговично-конъюнктивального ксероза. *Уральский медицинский журнал.* 2017; 1(145): 115-119.
10. Столярова В.В., Жданович И.В., Разулин А.С., Малиновская С.Л., Рудакова Г.В., Чекалова Н.Г., Лапиин Р.Д., Лобач А.Р., Жерард М. Актеки. Исследование эффективности включения иммуномодулятора

- и антиоксиданта в комплексную терапию синдрома «сухого глаза». *Медицинский альманах*. 2017; 1 (46): 78-81.
11. Столярова В.В., Рудакова Г.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Савченко М.Д., Жерард Мудиага Актеки. Анализ фармакоэкономических показателей терапии роговично-конъюнктивального ксероза с применением иммуномодулятора и антиоксиданта. *Уральский медицинский журнал*. 2017; 3(147): 55-58.
 12. Столярова В.В., Разгулин А.С., Жданович И.В., Чекалова Н.Г., Савченко М.Д. Оптимизация терапии роговично-конъюнктивального ксероза и оценка фармакоэкономической эффективности. *Уральский медицинский журнал*. 2017; (147): 58-61.
 13. 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". *Уральский медицинский журнал*. 2017; 9(153): 137-141.
 14. Столярова В.В., Рудаков С.А., Рудакова Г.В., Жданович И.В., Разгулин А.С. Оптимизация и фармакоэкономические аспекты терапии синдрома "сухого глаза". *Уральский медицинский журнал*. 2017; 9(153): 141-145.
 15. Warcoin E, Clouzeau C, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. Hyperosmolarity: Intracellular effects and implication in dry eye disease. *J Fr Ophthalmol*. 2016; 39(7): 641-651.