

Столярова В.В., Рудакова Г.В., Разгулин А. С., Жданович И.В., Савченко М.Д., Жерар Мудиага Акпеки

## Анализ фармакоэкономических показателей терапии роговично-конъюнктивального ксероза с применением иммуномодулятора и антиоксиданта

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

Stolyarova V.V., Rudakova G.V., Razgulin A.S., Zhdanovich I.V., Savchenko M.D., Gerard M.A.

### Analysis of pharmacoeconomic parameters of therapy of corneal conjunctival xerosis with the use of immunomodulator and antioxidant

#### Резюме

В исследовании представлены результаты фармакоэкономического анализа схем комплексной терапии транзитного роговично-конъюнктивального ксероза (РКК). Выявлено преимущество схемы с применением иммуномодулятора и антиоксиданта в сопровождении стандартной терапии РКК по сравнению со стандартной схемой лечения по фармакоэкономическим показателям, динамике клинических симптомов, показателям клинической эффективности.

**Ключевые слова:** роговично-конъюнктивальный ксероз, иммуномодулятор, антиоксидант

#### Summary

The results of pharmacoeconomic analysis of complex therapy regimens for transient corneal-conjunctival xerosis (CCX) are presented in the study. The advantage of the scheme with the use of an immunomodulator and an antioxidant with standard CCX therapy in comparison with the standard treatment regimen for pharmacoeconomic indicators, the dynamics of clinical symptoms, and clinical efficacy was revealed.

**Key words:** corneal conjunctival xerosis, immunomodulators, antioxidants

#### Введение

В настоящее время роговично-конъюнктивальный ксероз (РКК) определяется как заболевание, которое характеризуется изменениями показателей секреторной функции слезных желез. (1,2). В связи с тем, что актуальность этой проблемы в настоящее время неуклонно возрастает и оказывает существенное влияние на трудоспособность пациента и его социальную адаптацию, терапия РКК требует комплексного подхода и различных методов диагностики. (3,4,5). Вследствие особенностей патогенеза данного заболевания и его клинических проявлений следует учитывать, что препараты, входящие в состав схем терапии должны эффективно восстанавливать функцию слезообразования глаза, не снижать местной иммунной резистентности слизистых оболочек и также антиоксидантной активности слезной жидкости. (6,7,8) В ряде случаев при назначении препаратов не учитывается возможность их побочного действия на структуры глаза, количество и качество слезной жидкости, состояние местной иммунной резистентности, что снижает эффективность терапии. Анализ фармакоэкономических показателей при терапии РКК необходим для полного представления об эффективности применения

препаратов с целью выявления наиболее оптимальной схемы терапии с учетом клинических и фармакоэкономических показателей (9,10,11).

**Цель исследования** - на основании данных фармакоэкономического анализа, показателей слезопродукции и антиоксидантной активности слезной жидкости оценить параметры фармакоэкономической и клинической эффективности при сочетании применении актипола и «Про-актива» в сопровождении стандартной схемы терапии РКК.

**Задачи исследования:** Определить фармакоэкономическую эффективность схем, включающих актипол и «Про-актив» в сочетании со стандартной терапией у пациентов с роговично-конъюнктивальным ксерозом. Дать сравнительную оценку результатов терапии при применении схем, включающих актипол и «Про-актив».

#### Материалы и методы

Метод фармакоэкономического анализа (в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 56044-2014 Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии, Оценка медицинских технологий, Стадартинформ, 2015), включающий: анализ «стоимость

болезни» (оценка всех затрат, связанных с заболеванием); анализ «затраты-эффективность» (сравнительная оценка соотношения затрат и эффективности).

Учитывались: прямые медицинские затраты (при подсчете использовалась средняя стоимость диагностических процедур и медикаментов, исходя из курсовых доз и средних цен на лекарственные средства по данным сайта Государственного предприятия Нижегородской области Нижегородская областная фармация).

В исследование были включены пациенты 45-65 лет с РКК, выявленном на основании: анамнеза; биомикроскопии век, конъюнктивы и роговицы; тестов на слезопродукцию; лабораторных исследований состава слезной жидкости, со сниженной антиоксидантной активностью слезной жидкости. Согласно дизайну исследования были выделены следующие группы: сравнения, получающая стандартную терапию (n=20; 40 глаз), основная (n=20; 40 глаз), получающая актипол и «Про-актив» в сопровождении стандартной терапии, контрольная группа условно-здоровых волонтеров (n=20; 40 глаз) для сравнения полученных показателей. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией об этических принципах медицинских исследований, утвержденной Всемирной медицинской ассоциацией (ВМА) в 1964 году и пересмотренной на 64 съезде Генеральной ассамблеи ВМА в 2013 году, и одобрено Этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии, протокол №13 от «05» ноября 2015г. От каждого пациента до начала исследования было получено письменное информированное согласие.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по данным ОКТ с использованием UD-6000 - биометра и А-В сканера (Topcu) (Япония); визометрии с использованием проектора знаков SZP-350 Carl Zeiss (Германия); щелевой лампы Carl Zeiss (Германия). Функцию слезных желез оценивали с помощью пробы Ширмера I (мм/5мин) и пробы Норна - (с использованием 0.2% раствора флюоресцеина натрия, сек.). При определении антиоксидантной активности был использован метод, включающий систему гемоглобин-перекись водорода-люминол (Hb-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Лм). Препараты слезной жидкости были получены с использованием биопроб теста Ширмера I и их последующей экстракции 0,05M фосфатным буфером PBS, pH 7,4, измерялась величина латентного периода хемилюминесценции опытной пробы, содержащей биологический материал, - t<sub>пр</sub> и контрольной пробы, содержащей вместо биологического материала аликвоту буфера PBS – t<sub>0</sub>. Для расчетов использовалось отношение разности латентных периодов пробы и контроля (t<sub>пр</sub> – t<sub>0</sub>)/t<sub>0</sub> и калибровочная кривая, построенная для ряда известных концентраций тролокса.

Маркеры эффективности препаратов актипол и «Про-актив» представляли в виде частот позитивных клинических исходов (% пациентов с повышением выработки слезной жидкости по тесту Ширмера более 2 мм, % пациентов с положительной динамикой антиоксидантной активности слезной жидкости, % пациентов с показателем пробы Норна 17,0±1,2сек) за фиксиро-

ванный период наблюдений (4 месяца после окончания терапии). За основной показатель клинической эффективности взято среднее значение антиоксидантной активности слезной жидкости. Клинико-экономический и фармако-экономический анализ эффективности терапии проводили методом «затраты-эффективность». Рассчитывался коэффициент "затраты/эффективность" (CER, cost-effectiveness ratio), как отношение стоимости медицинской услуги на курс лечения с учетом затрат на препараты традиционного лечения, иммуномодулятор и антиоксидант и диагностические процедуры к значению показателя клинической эффективности (% пациентов с улучшенным исходом) в группах CER основной группы и CER группы сравнения. Уменьшение значения CER при использовании схемы фармакотерапии по сравнению с группой сравнения рассматривалось как улучшение показателя фармако-экономической эффективности, а данная схема определялась как доминирующая по клинико-экономической эффективности.

Для оценки социально-экономической значимости эффектов применения препаратов использовался анализ эффективности затрат, позволяющий сопоставить величину дополнительных затрат, приходящихся на достижение дополнительной единицы эффекта и судить о доступности схем фармакотерапии с участием актипола и «Про-актива» для населения. Величина снижения CER в % от группы контроля вычислялась:

$CER = (CER1 - CER2) \times 100\% / CER2$ , где CER1 — коэффициент "затраты/эффективность" основной группы, CER2 — коэффициент "затраты/эффективность" группы сравнения.

Сравнительная оценка проводимой терапии оценивалась комплексно с учетом клинических и фармако-экономических показателей через четыре недели после окончания лечения.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением описательной статистики и непараметрических критериев программы Statistica - 8.0.

## Результаты и обсуждение

При анализе инструментальных и лабораторных данных было выявлено наличие РКК у пациентов на основании: данных анамнеза, жалоб на повышенную чувствительность глаз к раздражающим факторам: свету, движению воздуха, изменению температуры, инсталляции индифферентных глазных капель. У всех пациентов была выявлена сниженная слезопродукция и антиоксидантная активность слезной жидкости. В начале исследования до проведения терапии основная группа и группа сравнения были сопоставимы по значениям теста Ширмера I, пробы Норна и антиоксидантной активности слезной жидкости (p>0,05), что послужило основанием для включения пациентов в исследование. При этом слезопродукция в среднем выявлялась 6,7±1,3 мм/5мин в основной группе и 6,6±2,5 мм/5мин в группе сравнения.

После окончания терапии было выявлено статистически значимое различие в исследуемых показателях. В группе сравнения значения теста Ширмера у ряда

**Таблица 1. Показатели продукции слезной жидкости и стабильности слезной пленки при комплексной терапии РКК за исследуемый период наблюдения**

Число биопроб	Доля пациентов с положительной динамикой функции			
	Тест Ширмера %	P	Проба Норна %	P
Группа сравнения n=20; 40глаз 80 биопроб	*30	$P_{0,1}=0,0042$	**45	$P_{0,1}=0,002$
Основная группа n=20; 40глаз 80 биопроб	*87	$P_{0,1}=0,00011$	**85	$P_{0,1}=0,0021$
ДИ %	>95	$P_{1,2}=0,0012$	>95	$P_{1,2}=0,00026$

*Примечание:* \* – доля пациентов с увеличением значений Пробы Ширмера более 2 мм.; \*\* – доля пациентов положительной динамикой пробы Норна,  $P_{0,1}$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателем до лечения по непараметрическому критерию  $\chi^2$ ,  $P_{1,2}$  уровень межгрупповой статистической значимости различий по непараметрическому критерию  $\chi^2$ ; n – число испытуемых.

**Таблица 2. Параметры клинической эффективности препаратов при комплексной терапии РКК за исследуемый период наблюдения**

Группы	Унифицированные параметры клинической эффективности		
	% (A1-A2)	(A1-A2)100%/A2;	NNT, отн. ед.
По выработке слезной жидкости ( $\Delta A > 2$ мм)			
Основная	32	86	3,1
Сравнения	30	81	3,3
	$P_{1,2}=0,0017$	$P_{1,2}=0,00023$	$P_{1,2}=0,0031$
По антиоксидантной активности слезной жидкости ( $\Delta AA > y.e$ )			
Основная	24	75	4,2
Сравнения	42	30	2,4
	$P_{1,2}=0,00015$	$P_{1,2}=0,00011$	$P_{1,2}=0,0014$

*Примечание:* % (A1-A2) – повышение абсолютной пользы; (A1-A2)100%/A2 – повышение относительной пользы; NNT (1/(A1-A2)) – число больных, которых необходимо лечить традиционным способом в течение определенного времени для получения благоприятного исхода, сопоставимого с новым способом;  $\Delta AA$  – разница значений антиоксидантной активности слезной жидкости до и после лечения.

пациентов достоверно повысились в среднем на 2,5 мм ( $p < 0,05$ ): 6,6 $\pm$ 2,5 мм/5мин (до начала терапии) до 8,2 $\pm$ 2,2 мм/5мин (после окончания терапии). В основной группе позитивная динамика показателей теста Ширмера оказалась более выраженной повысились в среднем на 6,5мм/5мин при ( $p < 0,001$ ). При этом слезопродукция возростала с 6,7 $\pm$ 1,3мм/5мин до 13,31 $\pm$ 2,5мм/5мин, при статистически достоверном межгрупповом статистическом различии. Согласно соотношению частотных характеристик исходов благоприятные эффекты наблюдались, как правило, чаще в группе, получавшей дополнительно стимулятор иммуномодулятор и антиоксидант, чем при стандартной терапии (табл.1).

Частотные характеристики клинических эффектов в виде долей пациентов с улучшением функции позволи-

ли оценить величину клинической значимости дополнительного улучшающего действия препаратов (табл. 1).

Показатели слезопродукции и антиоксидантной активности слезной жидкости изменялись в основной группе при межгрупповом статистически значимом различии и с показателями до начала терапии (табл.2).

Таким образом, синергидное действие актипола и «Про-актива» в комплексной терапии РКК реализовалось в виде стимулирующего влияния на слезопродукцию и сопровождалось статистически и клинически значимым уменьшением сухости глаз, увеличением количества слезной жидкости в конъюнктивальной полости, повышением стабильности слезной пленки и антиоксидантной активности слезной жидкости. Указанные изменения происходили параллельно с динамикой кли-

нических симптомов и свидетельствовали о повышении эффективности терапии по сравнению со стандартной схемой.

В группах обследования находились пациенты (от 45 до 65 лет), имеющие сопутствующую патологию - артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца. По результатам сравнительного анализа данных назначения препаратов были сопоставлены затраты на основные группы лекарств, применяемых для коррекции сопутствующей соматической патологии, стандартную фармакотерапию и диагностические офтальмологические процедуры в исследуемых группах. Было выявлено, что в конце периода наблюдения затраты на приобретенные лекарства и медицинскую помощь в основной группе существенно отличались от затрат в группе сравнения, при этом у пациентов основной группе было выявлено снижение затрат на антигипертензивные, противовоспалительные препараты, что явилось следствием улучшения общего самочувствия, ликвидации дискомфорта в глазу и повышения зрительной работоспособности в основной группе. При этом суммарные затраты достоверно снижались на 18%. Таким образом, в основной группе наблюдалось повышение клинической эффективности терапии РКК. Сопоставление коэффициентов «затраты/эффективность» позволило количественно оценить межгрупповые различия клинико-экономического эффекта медицинского вмешательства. 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. Затраты на достижение единицы клинически значимого эффекта при РКК под влиянием дополнительного назначения актипола и «Про-актива» снижались в 2,1 раза. Значение динамики изменения CER выявило преимущество действия препаратов основной группы по сравнению с группой сравнения при наименьшем коэффициенте затратной эффективности.

## Заключение

Таким образом на основании полученных данных был проведен сравнительный анализ результатов терапии РКК с использованием стандартной терапии и сочетанного применения актипола и «Про-актива» в сопровождении стандартной терапии. Исследование показало, что сочетанное применение актипола и «Про-актива», назначаемых в сопровождении стандартной терапии оказывает положительное влияние на динамику кли-

нических симптомов РКК, повышает функцию слезных желез. Было выявлено, что применение актипола и «Про-актива» в сопровождении стандартной терапии послеоперационного роговично-конъюнктивального кератита поддерживает более высокую антиоксидантную активность слезной жидкости в острый период заболевания. Это позволяет рекомендовать применение препаратов актипола и «Про-актива» для клинических исследований с целью включения его в комплексную терапию РКК.

При анализе затрат на сопутствующую терапию сердечно-сосудистых заболеваний в основной группе было выявлено снижение затрат.

При проведении фармакоэкономического анализа «затраты/эффективность» (в качестве эффективности использовалась частота повышения показателя антиоксидантной активности слезной жидкости, количественно сопоставимого с контролем) было выявлено, что схема терапии РКК с применением комбинации актипола и «Про-актива» является наименее затратной. ■

*Столярова Валентина Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии, «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», г. Нижний Новгород; Рудакова Галина Васильевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», г. Нижний Новгород; Разгулин Алексей Сергеевич, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии «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 I. Международная клиническая больница им.Б.И. Филоненко, г. Нижний Новгород; Савченко Максим Дмитриевич, студент фармацевтического факультета ФБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия МЗ России», Жерар Мудага Акпеки, студент лечебного факультета «Нижегородской государственной медицинской академии МЗ России», г. Нижний Новгород; Автор, ответственный за переписку - Столярова 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*

## Литература:

1. Жданович И.В., Разгулин А.С., Столярова В.В. Патогенетические основы терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального кератита. Медицинский альманах. 2016. №1 (41). 3. С. 89-92.
2. Michael A Lemp, Benjamin D Sullivan, Leslie A Crews Biomarkers in Dry Eye Disease Journal: European Ophthalmic Review, 2012;6(3):157-163 DOI

3. *Жданович И.В., Разгулин 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). С. 159-162.
4. *Suvagna P. Phadatare, Munira Momin. et all. A Comprehensive Review on Dry Eye Disease Advances in Pharmaceutics Volume 2015 ID 704946, 12 p.*
5. *Бржеский В.В., Самов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). «Левия», СПб., 2003. - 119 с.*
6. *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.*
7. *Дугина В.В., Лебедева Н.В., Рахими Ширали, Бабаян С.Р., Рудакова Г.В., Хрулева Н.С. Влияние ликопида 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.*
8. *Дугина В.В., Кузин В.Б., Лебедева Н.В. Влияние иммуномодулирующей терапии на активность лизоцима и выраженность контаминации *Helicobacter pylori* при хронической язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Современные технологии в медицине. - 2011. - 1. - С. 138-140.*
9. *Постановление от 17.02.2011 г. № 91 «О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».*
10. *Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 56044-2014 Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии, Оценка медицинских технологий, Стандартиформ, 2015.*
11. *«Ежемесячный розничный аудит фармацевтического рынка РФ» DSM Group [Электронный ресурс]. Режим доступа доступа: <http://www.dsm.ru>, свободный*