

# Современные принципы медикаментозной терапии глаукомы

**Проблема глаукомы имеет большое социально-экономическое значение в связи с хроническим прогрессирующим течением заболевания и высоким риском инвалидизации. Больные глаукомой вынуждены получать лечение постоянно, что обуславливает определенные требования к его эффективности, безопасности, экономической целесообразности и удобству применения. В связи с этим вопросы рациональной медикаментозной терапии глаукомы приобретают большую актуальность и активно обсуждаются.**

## Комбинированное лечение глаукомы: преимущества фиксированных комбинаций

В медикаментозной гипотензивной терапии нуждаются около 60% больных глаукомой. Согласно данным международных многоцентровых исследований (OHTS, CIGTS, EMGT, AGIS, GNTS), следует стремиться к снижению офтальмотонуса на 30% от исходного уровня, или  $\leq 18$  мм рт. ст., при обеспечении минимальных его колебаний в течение суток. Соответственно, для проведения адекватной терапии глаукомы необходимо использование лекарственных средств с максимальной эффективностью при наиболее благоприятном профиле безопасности и минимальной кратности применения. Медикаментозное снижение внутриглазного давления (ВГД), повышенного на 20-30% от исходного уровня, приводит к уменьшению риска развития глаукомы и отсрочке возникновения глаукомных изменений в среднем на 18 мес.

Приходится констатировать, что даже при использовании современных препаратов в соответствии с существующими рекомендациями монотерапия с применением одного из гипотензивных средств зачастую оказывается недостаточно эффективной. Однако повышение уровня ВГД на 1 мм рт. ст. приводит к увеличению риска прогрессирования заболевания и соответствующих его последствий на 10%. Так, 27-33% пациентов с глаукомой или офтальмогипертензией нуждаются в дополнительном понижении уровня ВГД уже сразу после начала лечения, а более половины пациентов, получающих  $\beta$ -адреноблокаторы, к концу 2-го года терапии нуждаются в усилении гипотензивного режима; при этом попытка увеличения дозы препарата при монотерапии увеличивает частоту возникновения побочных реакций. Для пациентов, не достигающих целевого давления при применении одного препарата, оправдано подключение дополнительной терапии для усиления снижения ВГД. В рекомендациях European Glaucoma Society (2003) представлен алгоритм перехода на вторую линию терапии. Отмечается, что в таких ситуациях желательно комбинировать препараты с различными механизмами действия.

С учетом этих рекомендаций для повышения эффективности медикаментозного лечения глаукомы был разработан ряд фиксированных комбинаций, содержащих вещества с различным механизмом действия, при одновременном применении которых наблюдается дополнительный гипотензивный эффект (А.В. Куроедов, 2010).

Многочисленные исследования показывают, что эффективность латанопроста при лечении открытоугольной глаукомы дополнительно повышается в случае его использования в комбинации с другими лекарственными препаратами. В настоящее время одним из самых мощных терапевтических средств, используемых для лечения глаукомы, является Ксалаком — фиксированная комбинация латанопроста и тимолола. Препарат содержит 0,005% раствора латанопроста и 0,5% раствора тимолола малеата, гипотензивный эффект при однократной инстилляцией сохраняется в течение 24 ч. Показано, что после инстилляцией Ксалакома высокая

концентрация кислоты латанопроста в водянистой влаге сохраняется дольше по сравнению с соответствующим показателем при применении Ксалатана (В. Calissendorff et al., 2002). Данный факт может быть объяснен только синергизмом компонентов фиксированной комбинации, поскольку концентрация латанопроста в обоих препаратах, изучаемых в рамках исследования, одинакова. В связи с этим интересно отметить, что не все фиксированные комбинации созданы по такому принципу. Так, концентрация пилокарпина в составе фиксированной комбинации пилокарпин/тимолол выше таковой в нефиксированной комбинации (А. Sturm et al., 1992).

Основные направления фармакологического воздействия Ксалакома связаны с эффектами его компонентов — снижением продукции водянистой влаги за счет действия тимолола и усилением увеосклерального компонента оттока в результате ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса преимущественно в цилиарной мышце под воздействием латанопроста. Уменьшение скорости циркуляции внутриглазной жидкости, являющееся неизбежным следствием снижения ее продукции, приводит к тому, что замедляется вымывание латанопроста из его основной рабочей зоны — трабекулярного аппарата и цилиарной мышцы. В то же время перераспределение оттока водянистой жидкости в пользу увеосклерального компонента дополнительно способствует накоплению латанопроста в цилиарном теле. Эти два фактора объясняют, почему концентрация латанопроста при инстилляцией Ксалакома выше таковой на фоне Ксалатана, а также дольше поддерживается неизменной (А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, 2007). В частности, 12-недельное сравнительное исследование эффективности Ксалакома, Ксалатана и тимолола показало, что Ксалаком статистически достоверно более эффективен в отношении снижения ВГД, чем другие исследованные препараты. Так, снижение ВГД на 30% от исходного уровня наблюдалось у 73,5, 57,5 и 32,8% больных при применении Ксалакома, Ксалатана и тимолола соответственно.

Эффективность Ксалакома подтверждена данными рандомизированных плацебо контролируемых исследований. Показано, что под воздействием Ксалакома у больных через 6,4 ч после инстилляцией препарата отмечалось понижение офтальмотонуса на  $12,4 \pm 2,8$  мм рт. ст. В работе Т.Е. Егоровой и соавт. было показано, что после 12 нед применения Ксалакома уровень снижения ВГД составил в среднем 41,6% от исходного ( $p < 0,05$ ), а расширение полей зрения достигало в среднем 14,4% от исходного ( $p < 0,01$ ). Авторы пришли к выводу, что Ксалаком эффективно снижает ВГД, обладает хорошей переносимостью и высокой безопасностью, а также удобен в применении. Высокая эффективность Ксалакома была подтверждена и у пациентов с высокими исходными значениями ВГД ( $> 30$  мм рт. ст.). Было установлено, что при уровне ВГД  $32,28 \pm 0,92$  мм рт. ст. через 1 мес после начала инстилляцией уровень офтальмотонуса понизился до  $17,64 \pm 0,66$  мм рт. ст. На этом основании авторы исследования считают целесообразным назначение указанного препарата

пациентам с впервые выявленной глаукомой при уровне ВГД  $> 30$  мм рт. ст.

Эффективность фиксированной комбинации была подтверждена рядом сравнительных исследований, показавших превосходство терапии этим препаратом над применением в отдельности входящих в его состав компонентов. Так, сравнение фиксированной комбинации с ее отдельными составляющими получено при длительной терапии больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) или офтальмогипертензией с исходным уровнем ВГД 25 мм рт. ст. или, если терапия назначалась впервые,  $> 30$  мм рт. ст. Выборка исследования была распределена по 3 группам: 140 больных получали фиксированную комбинацию, 147 — латанопрост и 149 — тимолол. Различия среднего изменения уровня ВГД по сравнению с исходным составило 1,2 мм рт. ст. при сопоставлении фиксированной комбинации с латанопростом и 1,9 мм рт. ст. при сопоставлении с тимололом ( $p < 0,001$ ).

Учитывая, что показания к проведению комбинированного лечения и монотерапии гипотензивными препаратами при глаукоме различаются, а вопрос о назначении того или иного подхода решается при неэффективности применения одного лекарственного средства (в том числе латанопроста или тимолола), необходимо сравнение со свободной комбинацией латанопроста/тимолола, показания к использованию которой сходны с таковыми для лечения Ксалакомом.

В одном из исследований при проведении сравнительного анализа эффективности лечения оценивались исходные результаты использования Ксалакома и раздельного применения латанопроста и тимолола. Среднее снижение уровня ВГД по сравнению с исходным, по данным этого исследования, составило 8,7 мм рт. ст. для Ксалакома и 9,0 мм рт. ст. для свободной комбинации, а уровень ВГД  $< 18$  мм рт. ст. был в 75 и в 74% случаев соответственно ( $p = 0,52$ ), что указывает на одинаковую эффективность сопоставляемых методов терапии. Однако особенностью медицинского применения фиксированной комбинации является 1 инстилляцией в сутки, в то время как при лечении свободной комбинацией необходимо 3 инстилляцией 2 препаратов. Это в большей степени способствует надлежащему выполнению больным предписаний назначенного лечения (выше степень соблюдения рекомендуемого режима инстилляций).

Результаты других исследований демонстрируют более выраженные преимущества Ксалакома. В крупном исследовании с участием 1676 пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией, ранее уже получавших гипотензивную терапию, при переходе на Ксалаком было отмечено снижение уровня ВГД с  $20,6$  до  $17,7$  мм рт. ст.

Согласно данным М.И. Kalamozoo, в исследуемой группе больных ПОУГ, получавших фиксированную комбинацию, в 78,6% случаев было достигнуто целевое давление  $< 21$  мм рт. ст., тогда как в группе латанопроста данный показатель составил 68,7%, а у пациентов, леченных только тимололом 0,5%, — 55,7%. Превосходство фиксированной комбинации над монотерапией латанопростом подтверждено при исследовании гипотензивной активности препаратов у 37 больных ПОУГ.

Значительный интерес представляет зафиксированное уменьшение выраженности как местных, так и системных побочных эффектов тимолола и латанопроста в составе фиксированной комбинации по сравнению с соответствующим показателем для свободной комбинации (М. Diestelhorst, L. Larsson, 2006).

Преимущества Ксалакома обнаружены в отношении не только эффективности и переносимости, но и такого значимого параметра терапии глаукомы, как качество жизни. В масштабном исследовании (1054 пациента) наряду с уровнем ВГД и частотой побочных эффектов определяли качество жизни и приверженность к терапии после замены предшествующего лечения глаукомы на фиксированную комбинацию латанопрост/тимолол. Особенностью выборки было доминирование на момент включения в программу больных, получающих комбинированное лечение (71%). Ранее использованные терапевтические комбинации лишь в 15% случаев (у 159 больных) включали латанопрост. Основной причиной изменения терапии в большинстве случаев (71%) была недостаточная эффективность предшествующего лечения. Желание упростить лекарственный режим до одной инстилляцией в сутки высказали 66% пациентов, включенных в исследование; только в 18% случаев основанием для изменения терапии были побочные эффекты. В результате 6-месячного курса лечения Ксалакомом, который завершили 97% включенных пациентов, уровень ВГД снизился с  $20,6 \pm 3,7$  до  $17,2 \pm 2,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Лишь у 24 больных (2,3%) были отмечены побочные эффекты. После смены лечения пациенты реже забывали закапывать назначенные капли, нежели ранее, и в большей степени были расположены продолжать терапию. Таким образом, значимым параметром, определяющим приверженность к терапии при лечении глаукомы, является удобство, в первую очередь количество инстилляций в сутки (А.В. Куроедов, 2010).

Наряду с сопоставлением эффективности фиксированной комбинации латанопроста и тимолола с таковой его отдельных компонентов в ряде исследований приводятся результаты сравнения с другими комбинированными препаратами, прежде всего с дорзоламидом/тимололом. Так, по данным сравнительного анализа 2 указанных фиксированных комбинаций, назначавшихся 253 больным глаукомой в течение 3 мес, среднее снижение суточного уровня ВГД по сравнению с исходным составило  $9,4 \pm 0,27$  мм рт. ст. в группе латанопрост/тимолол и  $8,4 \pm 0,26$  мм рт. ст. в группе дорзоламид/тимолол. Различия между группами (1 мм рт. ст.) было статистически достоверным ( $p < 0,005$ ). Средняя доля снижения суточного уровня ВГД в группе латанопроста/тимолола достигала 33,5%, тогда как в группе дорзоламида/тимолола — 30,3%. Эти результаты находят подтверждение в длительном сравнительном исследовании, в котором на протяжении 3 лет больные глаукомой получали 2 упомянутые фиксированные комбинации. Было установлено, что у пациентов, лечившихся Ксалакомом, уровень ВГД был достоверно ниже, чем в группе участников, получавших фиксированную комбинацию сравнения. Сопоставление эффективности Ксалакома, подтвердившее его преимущества, было выполнено и в сравнении с комбинацией травопроста (0,004%) и тимолола малеата (0,5%). В группах, получавших Ксалаком или фиксированную комбинацию травопрост / тимолола малеат, эффективность лечения была сопоставима по уровню снижения ВГД, однако доля пациентов, отвечающих

Продолжение на стр. 46.

# Современные принципы медикаментозной терапии глаукомы

Продолжение. Начало на стр. 45.

на лечение, у сравниваемых препаратов достоверно различалась. Кроме того, такой побочный эффект, как гиперемия конъюнктивы, достоверно чаще регистрировался в группе пациентов, получавших комбинацию сравнения.

Высокую эффективность Ксалакома также характеризует закрепившаяся за ним известность в качестве альтернативы хирургического лечения. Действительно, переход к лечению с использованием фиксированной комбинации позволяет некоторым пациентам избежать гипотензивного хирургического вмешательства (А.В. Золотарев, Е.В. Карлова, 2007).

## Фармакоэкономические особенности применения фиксированных комбинаций

Как известно, глаукома относится к заболеваниям, лечение которых требует значительных материальных затрат. Это связано с несколькими факторами: высокой распространенностью патологии, ростом ее частоты с возрастом и в результате старения населения, необходимостью постоянного мониторинга состояния пациента, потребностью больных в проведении регулярной симптоматической медикаментозной терапии. Следует отметить, что растущие показатели инвалидности вследствие глаукомы также свидетельствуют о неблагоприятной динамике. В частности, согласно данным российских исследователей, резко увеличилась доля глаукомы в нозологической структуре первичной инвалидности вследствие болезней глаз – в среднем с 14% (1997) до 28% (2005), достигая 40% в контингенте лиц пенсионного возраста. Усугубилась также тяжесть первичной потери трудоспособности, в групповой структуре которой удельный вес инвалидов I-II групп увеличился с 60 до 85% ввиду преимущественного наличия у больных глаукомой, впервые направленных на медико-социальную экспертизу, III-IV стадии заболевания.

Прямые медицинские расходы на лечение глаукомы в Европе анализировались в нескольких многоцентровых исследованиях. Было установлено, что прямые затраты на терапию значительно возрастали на каждой следующей стадии заболевания, причем стоимость препарата составила от 42 до 56% общих расходов. Таким образом, проблема эффективной и безопасной терапии глаукомы не только сохраняет свою актуальность, но и приобретает все более высокую значимость в связи с целым рядом факторов, определяющих неблагоприятную эпидемиологическую и фармакоэкономическую динамику показателей, которая отражает растущее влияние этой патологии на состояние здоровья населения.

Учитывая доступность разных комбинаций препаратов для лечения глаукомы, исследователи сочли актуальными проведение фармакоэкономического анализа комбинационной терапии глаукомы и выявление экономически целесообразных для системы здравоохранения методов лечения. Для расчета стоимости медикаментозного лечения в течение 1 года в зависимости от используемого препарата были учтены данные о средневзвешенной стоимости 1 упаковки лекарственного средства, количестве дней терапии и суточной стоимости лечения. При расчете стоимости терапии в течение суток учитывались стандартный режим дозирования и количество дней лечения при использовании 1 упаковки препарата. С одной

стороны, данные международных исследований показывают, что 1 упаковка вышеперечисленных препаратов хватает более чем на 1 мес терапии; с другой – инструкция по применению лекарственного средства ограничивает его использование сроком в 28 дней. Авторами исследования было принято допущение об использовании одного флакона в течение минимально возможного срока (28 дней). Годовая стоимость лечения комбинированными препаратами была рассчитана с учетом использования 1 упаковки в течение 28 дней и средней продолжительности лечения 365 дней. Оценка затрат, связанных с медикаментозным вмешательством, произведена на основании данных о средней стоимости выбранных для исследования лекарственных средств. Полученные результаты свидетельствуют об экономических прогнозах преимуществ фиксированной комбинации латанопроста и тимолола над другими фиксированными комбинациями.

В результате комплексного фармакоэкономического анализа было установлено, что Ксалаком (фиксированная комбинация латанопроста и тимолола) превосходит фиксированную комбинацию дорзоламида и тимолола по индексу «затраты/эффективность», а также по прогнозной стоимости компенсации заболевания. Применение препарата Ксалаком в настоящее время представляется экономически более целесообразным, чем использование фиксированной комбинации травопроста и тимолола, по индексу «минимизация затрат» и прогнозной стоимости компенсации заболевания. Несмотря на то что лечение фиксированной комбинацией латанопроста и тимолола несколько более затратно экономически, чем применение свободной комбинации латанопроста и тимолола, с учетом показателя комплайенса, зависящего от количества используемых лекарственных препаратов в сутки, терапия Ксалакомом оказывается предпочтительнее. Так, по прогнозной стоимости стабилизации заболевания Ксалаком превосходит свободную комбинацию, что свидетельствует о прогнозных экономических преимуществах фиксированной комбинации над свободной.

**Таким образом, применение латанопроста в качестве монотерапии либо в фиксированной комбинации с тимололом позволяет достичь высокой эффективности лечения при минимизации побочных явлений и снижении общих затрат на лечение. Выбор схемы лечения (монотерапия либо применение фиксированной комбинации) осуществляется индивидуально с учетом особенностей больного, течения и стадии заболевания.**

## Литература

1. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б. Новые подходы к гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы. – *Consilium Medicum*. – 2001. – №12. – Том 3.
2. Муродов А.В. Фармакоэкономическое исследование применения фиксированной комбинации латанопроста/тимолола (Ксалакома) при глаукоме. – *Новости глаукомы*. – 2011. – №2. – С. 9-14.
3. Курешева Н.И., Трубилин В.Н., Ходак Н.А. Исследование нейропротекторного действия Ксалатана в клинике. – *Глаукома*. – 2008. – №2. – С. 35-39.
4. Егоров Е.А. Латанопрост (Ксалатан) в лечении глаукомы. – *РМЖ*. – 2003. – №4.
5. Золотарев А.В. Карлова Е.В. О механизме действия фиксированной комбинации латанопроста и тимолола. – *Вопросы офтальмофармакологии*. – 2011. – №2. – С. 71-75.

Информационная статья опубликована при поддержке компании Pfizer.

Подготовила Катерина Котенко



## НАМН УКРАЇНИ ІНФОРМУЄ

### Раїса Богатирьова: реформи української системи охорони здоров'я спрямовані на реалізацію Цілей розвитку тисячоліття ООН

23 листопада в м. Ялті під головуванням віце-прем'єр-міністра – міністра охорони здоров'я України Раїси Богатирьової відбулося XXI засідання Ради зі співробітництва у сфері охорони здоров'я Співдружності Незалежних Держав, у якому взяли участь керівники міністерств та відомств країн СНД, що опікуються медичною галуззю.

Відкривши форум, Р. Богатирьова виступила перед колегами з інформаційним повідомленням про стан та перспективи розвитку системи охорони здоров'я в Україні. Нагальною необхідністю та умовою успішного запровадження реформ у вітчизняній системі охорони здоров'я, наголосила віце-прем'єр-міністр, є підвищення рівня ресурсного забезпечення і розв'язання проблеми кадрового забезпечення галузі. Адже саме від достатньої наявності кадрів, їхньої належної фаховості, професіоналізму значною мірою залежать якість та своєчасність надання медичної допомоги.

Тому серед завдань, які Президент України поставив як першочергові у процесі модернізації медичної сфери, – вдосконалення первинної медико-санітарної допомоги, екстреної медицини і кадрової політики у сфері охорони здоров'я.

Метою першого етапу реформування медичної галузі в Україні, повідомила міністр охорони здоров'я, є випробування нової, оптимізованої моделі охорони здоров'я в рамках пілотних проектів, які реалізуються в Донецькій, Дніпропетровській, Вінницькій областях та у м. Києві, проте нововведення в галузі відбуваються не лише в цих регіонах, а й по всій Україні. Важливим акцентом сучасної політики охорони здоров'я є профілактика захворювань як інфекційного, так і неінфекційного походження та дотримання здорового способу життя.

Пріоритетним у цьому процесі є боротьба з ВІЛ-інфекцією/СНІДом та туберкульозом. Держава приділяє величезну увагу профілактиці і боротьбі з розповсюдженням цих та інших соціально небезпечних захворювань. Президент та уряд України взяли на себе відповідальність за досягнення Цілей розвитку тисячоліття ООН щодо зупинення до 2015 р. поширення ВІЛ-інфекції/СНІДу та туберкульозу і скорочення їх масштабів. Сприятим цьому має посилення лідерської ролі держави у протидії епідемії ВІЛ-інфекції та туберкульозу, зауважила віце-прем'єр-міністр.

Для досягнення зазначених намірів та цілей відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 17 жовтня створено Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України. «Для того щоб важливість профілактики не залишалася лише декларацією, ми плануємо створення дієвих структур на зразок американських Центрів контролю за захворюваннями і профілактики (CDC). Це сприятиме суттєвому посиленню наших можливостей прогнозу та планування санітарних заходів запобіжного спрямування», – заявила Р. Богатирьова. Комісія Всесвітньої організації охорони здоров'я, яка працювала на захист МОЗ України, запропонувала оптимальні шляхи розбудови та зміцнення потенціалу Українського центру контролю за соціально небезпечними хворобами.

Значна увага приділяється також удосконаленню стратегії взаємодії України з донорськими організаціями, основними з яких є Об'єднана програма ООН з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС) та Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією. «У цей час продовжується робота з розробки Національної стратегії боротьби з епідемією туберкульозу та удосконалення програми «Зупинимо туберкульоз в Україні», яка фінансується Глобальним фондом для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією, готуються пропозиції щодо внесення до неї змін та доповнень, які відповідають викликам та вимогам часу і ситуації», – зазначила міністр охорони здоров'я.

Навіть в умовах обмежених фінансових можливостей уряд України знаходить можливості реалізувати заплановане будівництво нових, реконструкцію діючих закладів охорони здоров'я та оснащення їх новітнім медичним обладнанням в рамках реформування галузі. Сприяє цьому розвиток державно-приватного партнерства. «Ми успішно виконуємо завдання Президента України щодо посилення взаємодії держави та приватного капіталу», – наголосила віце-прем'єр-міністр, додавши, що найбільш показовим у цьому плані є приклад діяльності благодійного фонду «Розвиток України» Ріната Ахметова, за фінансової підтримки якого вдається успішно реалізувати багато проектів у медичній сфері як на загальнонаціональному, так і на регіональному рівні.

Що стосується боротьби з неінфекційними захворюваннями, то, оскільки перше місце серед них у структурі смертності та інвалідності займають серцево-судинні недуги, першочерговим завданням є саме профілактика та вчасне лікування цих захворювань. Так, в Україні діє пілотний проект щодо запровадження державного регулювання цін на лікарські засоби для пацієнтів із гіпертонічною хворобою, який упроваджено в рамках соціальних ініціатив Президента. У проекті передбачено шляхи введення механізму референтного підвищення доступності препаратів для хворих на артеріальну гіпертензію. 19 листопада розпочато другий етап проекту, яким передбачено часткове відшкодування громадянам вартості гіпотензивних ліків за рахунок бюджету. Цього року для здійснення відшкодування передбачено субвенцію з державного бюджету в розмірі 40 млн грн. Одночасно опрацьовуються протоколи лікування, ведеться пошук оптимальних методів фінансування галузі.

Основною метою розвитку системи охорони здоров'я в Україні на період до 2020 р., підкреслила віце-прем'єр-міністр – міністр охорони здоров'я України, є суттєве поліпшення здоров'я населення. Це має привести до призупинення скорочення населення країни за рахунок поступового зростання народжуваності та зниження рівня смертності, збільшення середньої тривалості життя людини, поліпшення показників репродуктивного здоров'я – зменшення дитячої та материнської смертності. Як зауважила Р. Богатирьова, поставлені завдання відповідають зобов'язанням нашої країни, озвученим Президентом України на Саміті ООН у 2010 р., який у своєму вступі наголосив, що програма реформ української влади спрямована на реалізацію Цілей розвитку тисячоліття ООН.

Прес-служба МОЗ України