

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-25-31>



Обоснованность и необходимость назначения бесконсервантной терапии пациентам с глаукомой

Т.Н. Малишевская¹✉, С.Ю. Петров¹, С.М. Косакян¹, А.С. Власова^{2, 3}

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», ул. Холодильная, д. 118, корпус 1, Тюмень, 625048, Россия

³ АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия

Цель работы — выяснить потребность в лекарственной бесконсервантной терапии глаукомы в реальной клинической практике в рамках анализа соответствия специализированной медицинской помощи, оказываемой пациентам с глаукомой, утвержденным клиническим рекомендациям. **Материал и методы.** Проведен опрос главных внештатных офтальмологов в 34 субъектах РФ. На основе данных анкетирования определяли долю пациентов с впервые установленным диагнозом «первичная открытоугольная глаукома»; с системными противопоказаниями; с заболеваниями тканей глазной поверхности; назначением комбинированной терапии при неэффективности монотерапии. Проводили также анализ годовой и прогнозной потребности в лекарственных препаратах для лечения глаукомы в субъектах РФ. **Результаты.** Установлено, что в среднем монотерапия назначается 64,35 % пациентам с глаукомой, при наличии системных противопоказаний в 85 % случаях не назначаются неселективные бета-адреноблокаторы, около 53 % пациентов с глаукомой в анализируемых субъектах РФ нуждаются в назначении бесконсервантной терапии, почти 61 % пациентов назначается комбинированная терапия при неэффективности монотерапии. По расчетам годовой и прогнозной потребности в лекарственных препаратах для лечения глаукомы в 2020 г. лидирующая позиция принадлежит тимололу — 43,96 %, на втором месте дорзоламид — 38,04 %, затем тафлупрост — 11,93 %. Заболевания глазной поверхности у пациентов с глаукомой в анализируемых субъектах РФ составляют в среднем 52,6 %. **Заключение.** Реальная потребность в бесконсервантной гипотензивной терапии в клинической практике в анализируемых субъектах РФ выше годовой и прогнозной потребности и составляет около 54 % от всех пациентов с глаукомой. Требуется дальнейшие эпидемиологические и фармако-экономические исследования распространенности заболеваний глазной поверхности у пациентов с глаукомой и расчеты потребности в бесконсервантной терапии для регулирования вопроса лекарственного обеспечения в субъектах РФ.

Ключевые слова: бесконсервантная терапия; глаукома

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Косакян С.М., Власова А.С. Обоснованность и необходимость назначения бесконсервантной терапии пациентам с глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 25-31. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-25-31>

When is preservative-free therapy of glaucoma needed and advisable?

Tatiana N. Malishevskaya^{1✉}, Sergey Yu. Petrov¹, Srbiu M. Kosakyan¹, Anastasiya S. Vlasova^{2, 3}

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Regional Ophthalmologic Clinic, 118/1, Kholodilnaya St., Tyumen, 625048, Russia

³ West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education, 5/11, Prokopiya Artamonova St., Tyumen, 625051, Russia
malishevskoff@yandex.ru

Purpose: to estimate the demand for preservative-free medical therapy of glaucoma in real clinical practice as part of the analysis of the compliance of specialized medical care of glaucoma patients and the approved clinical guidelines. **Material and methods.** Head non-staff ophthalmologists in 34 regions of Russia were surveyed to find out the share of patients with a newly diagnosed primary open-angle glaucoma; systemic contraindications; diseases of ocular surface tissues; using combination therapy if monotherapy proves ineffective. Also, we analyzed the current annual need for glaucoma treatment drugs in Russia and estimated the expected need for these drugs. **Results.** The survey showed that, on average, (1) 64.35 % of glaucoma patients are prescribed monotherapy; (2) in the presence of systemic contraindications, non-selective beta-blockers are avoided in 85 % of cases; (3) ca. 53 % of glaucoma patients require preservative-free therapy; (4) almost 61 % of patients for whom monotherapy proved ineffective are prescribed combination therapy. As shown by calculated annual and projected demand for antiglaucomatous drugs in 2020, the leading position is taken by timolol (43.96 %), followed by dorzolamide (38.04 %), and tafluprost (11.93 %). Diseases of the ocular surface in glaucoma patients with glaucoma averaged 52.6 % in the surveyed regions. **Conclusion.** The actual demand for preservative-free therapy in clinical practice in the analyzed regions is higher than the annual and predicted need as it is required by about 54% of all patients with glaucoma. Further epidemiological, pharmacological and economic studies of ocular surface disease incidence in patients with glaucoma and of the demand for preservative-free therapy are required in order to solve the issue of drug supply in regions of Russia.

Keywords: preservative-free therapy; glaucoma

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Malishevskaya T.N., Petrov S.Yu., Kosakyan S.M., Vlasova A.S. When is preservative-free therapy of glaucoma needed and advisable? Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 25-31 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-25-31>

В настоящее время одной из нерешенных проблем офтальмологии является проблема ранней диагностики глаукомы, ее адекватного лечения и реабилитации. Отсутствие жалоб пациента, сложности диагностики на начальной стадии, хроническое прогрессирующее течение, приводящее к потере работоспособности и инвалидизации, а также значительные затраты индивидуума и государства в целом позволяют говорить о глаукоме как о социально-экономическом заболевании [1–3]. Медико-социальное значение глаукомы усугубляется тем, что она является ведущей причиной необратимой слепоты и составляет около 6 % всех случаев слепоты в мире [4].

Эффективность лечения любого хронического неинфекционного заболевания зависит не только от правильной и своевременной постановки диагноза и выбора оптимальной стратегии и тактики лечения, но и от соблюдения больным предписанного режима терапии. Особенно актуальным это является для первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), когда местная гипотензивная терапия назначается на длительный срок, а иногда пожизненно.

Поэтому, если назначенная врачом фармакотерапия не дает эффекта, решающим фактором для определения дальнейших действий является понимание, в чем причина недостаточной действенности лекарственного средства (ЛС) или полного ее отсутствия: в качестве препарата, индивидуальных особенностях организма или поведении пациента.

Одной из причин снижения приверженности гипотензивному лечению у больных с ПОУГ является непере-

носимость глазных капель с токсическими консервантами и, как следствие этого, возникновение и прогрессирование заболеваний поверхности глаза (ЗПГ). Выраженность и частота повреждений глазной поверхности зависит от количества препаратов, назначаемых пациентам, длительности заболевания и тяжести течения глаукомного процесса [5, 6]. Это может иметь негативные последствия для приверженности лечению и качества жизни [7]. Вклад консервантов в развитие ЗПГ, особенно бензалкония хлорида (БАХ), как наиболее широко используемого консерванта в составах глазных капель при глаукоме, остается предметом изучения многих отечественных и зарубежных авторов.

Из многочисленных литературных источников доподлинно известно, что длительное использование консервантсодержащих капель для лечения глаукомы приводит к усугублению повреждения глазной поверхности, снижению эффективности гипотензивного лечения из-за низкой приверженности пациентов к лечению, многократному пересмотру и усилению схем терапии, снижению эффективности хирургического лечения из-за хронического воспаления и фиброза конъюнктивы [8–10].

Субклиническое воспаление широко описано у пациентов, получающих местное гипотензивное лечение в течение длительного периода, с инфильтрацией воспалительных клеток и активацией фибробластов в конъюнктиве и субконъюнктивальном пространстве. Как четвертичный аммоний, БАХ вызывает нестабильность слезной пленки, потерю бокаловидных клеток, плоскоклеточную метаплазию

конъюнктивы, нарушение барьера эпителия роговицы и повреждение более глубоких тканей глаза [11, 12].

Согласно проведенным исследованиям, БАХ вызывает значительное, зависимое от концентрации снижение жизнеспособности клеток. Применение препаратов с консервантом индуцировало конденсацию ядерного хроматина, изменение активности митохондрий и уменьшение глутатиона, способствуя развитию апоптоза [13].

Клинически эти эффекты приводят к различным симптомам, таким как раздражение, сухость глаз, аллергия и субконъюнктивальный фиброз [11], что приводит к повышенному риску неудачи при выполнении операции [14]. Взаимные связи между хирургией глазной поверхности и внешней фильтрацией были широко доказаны *in vitro* и *in vivo* [15]. Долгосрочная местная гипотензивная терапия с БАХ индуцирует субклиническое воспаление с увеличением числа фибробластов, лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток, что снижает вероятность успеха первичной трабекулэктомии [16]. Оценивая связь между воздействием консервантов и частотой хирургических вмешательств при глаукоме на большой когорте пациентов ($n = 12\,454$), С. Chamard и соавт. [17] сделали вывод, что самый высокий относительный риск хирургического вмешательства наблюдался у пациентов, которые получали исключительно глазные капли с консервантами (ОР: 7,97; 95%-ный ДИ 3,07–20,67), пациенты же, получавшие бесконсервантную терапию глаукомы, имели средний риск хирургического вмешательства (ОР: 3,94; 95%-ный ДИ 1,54–10,05).

Поэтому, назначая местное гипотензивное лечение, следует помнить, что использование большого количества режимов с разнообразным сочетанием препаратов, пренебрежение медикаментами без консерванта ухудшают прогноз будущей хирургии, зачастую неизбежной. Особенно важно это учитывать у пациентов с ожидаемо высокой продолжительностью жизни, у которых уже на старте рационально выбирать в качестве первого режима не содержащие консерванты капли и проводить антиглаукомную операцию как можно раньше [18, 19].

Поскольку предоперационное воспаление лежит в основе послеоперационного фиброза и, следовательно, хирургического исхода, оценка и предотвращение изменений глазной поверхности должно стать новой парадигмой в лечении глаукомы в долгосрочной перспективе [17].

В недавних публикациях были продемонстрированы токсические и воспалительные эффекты других консервантов, таких как SofZia, Purite или Polyquad, на поверхность глаза [20, 21].

Побочные эффекты, вызванные ЛС, ограничиваются далеко не только аллергическими реакциями, их часто трудно идентифицировать из-за задержки во времени и неспецифичности проявлений, поскольку они являются результатом сложных и многофакторных взаимодействий между ЛС и поверхностью глаза [22]. После многократного использования нескольких глазных капель в течение длительного времени консерванты способны проникать и накапливаться в трабекулярной сети, оказывая токсическое и повреждающее действие на эту структуру [5, 6, 23].

В последние годы все чаще говорят о системном действии БАХ за счет абсорбции в бронхиальном тракте и способности оказывать бронхоспазмолитический эффект, что делает невозможным использование данного консерванта в растворах бронхолитических ингаляторов [24].

В действительности влияние БАХ, содержащегося в глазных препаратах, на слизистые дыхательных путей еще подлежит исследованию. Тем не менее в свете имеющихся

данных можно выдвинуть гипотезу о том, что повторные инстилляции БАХ, особенно в комбинации с бета-блокатором, могут играть определенную роль в развитии побочных эффектов со стороны дыхательной системы, наблюдаемых у некоторых пациентов с глаукомой.

Преимущества глазных капель без консервантов с точки зрения снижения побочных эффектов и, таким образом, улучшения качества жизни пациентов были широко продемонстрированы в экспериментальных исследованиях. Под действием консервантов наблюдалось увеличение маркеров воспаления, уменьшение бокаловидных клеток и изменение цитологии отпечатков, свидетельствующие об усилении апоптоза, а также изменение проницаемости роговицы [25–29]. Ряд клинических исследований также поддерживает использование глазных капель без консервантов для лечения пациентов с глаукомой [30–34].

Токсичность БАХ выявлена в ряде эпидемиологических исследований, проведенных у пациентов с глаукомой, получающих местную терапию [33, 35, 36]. Дискомфорт или боль при инстилляциях, наличие симптомов раздражения глаз и клинических признаков заболеваний конъюнктивы и роговицы при осмотре глаз были более частыми у пациентов, использующих глазные капли с добавлением консервантов, чем у пациентов, использующих капли без консервантов. Пациенты, которые снизили дозировку или перешли на капли без консервантов, испытали значительное улучшение своих симптомов, а также клинических признаков [37–39].

С учетом значимости бесконсервантной терапии для повышения приверженности лечению, а следовательно, и для снижения риска прогрессирования заболевания [40–42] во многих зарубежных и отечественных руководствах, посвященных вопросам диагностики и лечения глаукомы, уделяется большое внимание обоснованности и необходимости использования лекарственных препаратов, свободных от консервантов.

Так, в австралийском «Руководстве по скринингу, прогнозу, диагностике, лечению и профилактике глаукомы» приводятся доказательства использования бесконсервантной терапии при выявлении повышенной чувствительности к местным препаратам во время лечения и рекомендуется при появлении непереносимости назначенной терапии, негативно влияющей на приверженность, перейти к назначению глазных капель без консервантов [43]. В «Рекомендациях» Американской академии офтальмологии по глаукоме подчеркивается необходимость учитывать возможные побочные действия гипотензивных капель при их длительном использовании [44].

В «Руководстве» Общества по борьбе с глаукомой Соединенного Королевства и Северной Ирландии указана необходимость применения глазных капель без консервантов, если есть доказательства того, что у пациента аллергия на консервант или у него клинически значимое и симптоматическое ЗПГ [45].

В европейском руководстве EGS «Terminology Guidelines Glaucoma» есть предупреждение, что консервантосодержащие местные препараты способствуют развитию или обострению существующего ранее ЗПГ (синдрома сухого глаза (ССГ), дисфункции мейбомиевых желез), и рекомендации, что следует оценивать поверхность глаза и учитывать ее состояние в лечении пациентов с глаукомой. В случае ЗПГ следует рассмотреть назначение препаратов без консервантов [46].

«Руководство» Всеиндийского офтальмологического общества по лечению глаукомы призывает при наличии средней/тяжелой потери полей зрения использовать аналоги

простаглиндинов (АПГ), так как более вероятно достижение желаемого целевого ВГД. Назначение АПГ без БАХ является предпочтительным для долгосрочной терапии, так как с этим консервантом связаны ССГ и нарушения глазной поверхности [47].

Обоснованность и необходимость назначения бесконсервантной терапии в РФ отражены в «Национальном руководстве для практикующих врачей» [2]. Предлагается избегать применения консервантов при их непереносимости, а также большой продолжительности лечения у пациентов, которым предстоит хирургия глаукомы. В случае, если стартовая терапия оказалась неэффективной и целевое давление не достигнуто или препарат плохо переносится, рекомендуется замена данного препарата на бесконсервантный той же фармакологической группы. При проведении комбинированной терапии не следует использовать более двух ЛС одновременно: предпочтительно применение ЛС в виде фиксированной комбинации (ФК) без консервантов.

Основным документом, регламентирующим вопросы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации ПОУГ, включая итоговые критерии качества оказываемой медицинской помощи, в РФ являются клинические рекомендации по глаукоме «Глаукома первичная открытоугольная Н 40.1», разработанные общероссийской общественной организацией «Ассоциация врачей-офтальмологов», общероссийской общественной организацией «Общество офтальмологов России» и межрегиональной общественной организацией «Глаукомное общество» [48]. Одним из важных тезисов-рекомендаций с высоким уровнем достоверности доказательств и убедительности рекомендаций является тезис о применении для стартовой терапии бесконсервантных гипотензивных антиглаукомных капель пациентам с заболеваниями тканей глазной поверхности, дисфункцией мейбомиевых желез и хроническими аллергическими реакциями.

Итак, обоснованность назначения бесконсервантной терапии пациентам с глаукомой не вызывает сомнений. Однако возникает вопрос, каким пациентам необходимо назначать глазные капли без консервантов. В обзоре «Терапия глаукомы: без консервантов для всех?» J. Thygesen обобщает современное понимание токсичности местных консервантов в глазных каплях для лечения глаукомы и определяет субпопуляции пациентов, которым необходимо назначать бесконсервантную терапию: пациенты с существующим ЗПГ; пожилые пациенты; молодые взрослые пациенты с ССГ; пациентки женского пола, особенно в постменопаузе; дети и подростки; пациенты, работающие в кондиционированных помещениях или часто использующие компьютеры; пациенты с медицинскими факторами риска развития ЗПГ; пациенты, которым в будущем может быть показана хирургия глаукомы, пользователи контактных линз; пациенты азиатской этнической принадлежности; пациенты с тяжелой или рефрактерной к лечению глаукомой. В совокупности эти пациенты формируют значительную долю популяции больных глаукомой в целом, и назначение глазных капель, не содержащих консервантов, для лечения глаукомы является подходящей стратегией для всех пациентов с глаукомой [49].

Известно, что частота поражения глазной поверхности в общей популяции взрослого населения составляет 15–20 %, а частота поражения глазной поверхности в популяции пациентов с глаукомой — 50 % [50, 51]. В РФ данных по распространению ЗПГ у пациентов с глаукомой как симптомокомплекса, объединяющего повреждение конъюнктивы, мейбомиевых желез, век, слезной пленки, роговицы, к сожалению, нельзя получить из официальной статистики, которая

основана на Международной статистической классификации болезней (МКБ), поэтому очень сложно рассчитать реальную потребность в бесконсервантной терапии в субъектах РФ. Наличие глаукомных регистров значительно облегчило бы эту сложную задачу.

ЦЕЛЬ исследования — в рамках проведения анализа соответствия оказываемой специализированной медицинской помощи пациентам с глаукомой утвержденным клиническим рекомендациям КР 96 «Глаукома первичная открытоугольная» в субъектах РФ, прикрепленных к ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, выявить потребность в лекарственной бесконсервантной терапии пациентов с глаукомой в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для более углубленного анализа соответствия оказываемой специализированной медицинской помощи пациентам с глаукомой клиническим рекомендациям (КР 96/1 «Глаукома первичная открытоугольная») в прикрепленных субъектах РФ проведен опрос главных внештатных офтальмологов. В опросе участвовало 34 субъекта РФ: 13 — Центрального федерального округа (Белгородская, Брянская, Владимирская, Воронежская, Курская, Липецкая, Московская, Орловская, Рязанская, Смоленская, Тамбовская, Тульская, Ярославская области), 7 — Северо-Западного федерального округа (республики Карелия и Коми, Архангельская, Вологодская, Ленинградская, Новгородская, Псковская области), 6 — Уральского федерального округа (Курганская, Свердловская, Тюменская, Челябинская области, Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа), 8 — Сибирского федерального округа (республики Тыва и Хакасия, Алтайский и Красноярский край, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская области).

В соответствии с анкетой, разработанной в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, соответствие выбора консервативного лечения пациентов с глаукомой клиническим рекомендациям КР 96/1 «Глаукома первичная открытоугольная» оценивали по следующим критериям:

- доля пациентов с впервые установленным диагнозом ПОУГ, которым назначена монотерапия лекарственными препаратами: группы АПГ, адrenoблокаторов, ингибиторов карбоангидразы, адrenomиметиков (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний) в качестве стартовой терапии для снижения ВГД и достижения целевого давления, от всех пациентов с глаукомой, стоящих на диспансерном учете;
- доля пациентов с системными противопоказаниями (сердечно-сосудистые и бронхо-легочные заболевания, в частности аритмии, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), и/или получающих системные бета-адrenoблокаторы, которым не назначена терапия местными неселективными бета-адrenoблокаторами для исключения возможного суммирования неблагоприятных эффектов, развития системных побочных осложнений и снижения гипотензивного эффекта терапии, от всех пациентов с глаукомой, стоящих на диспансерном учете;
- доля пациентов с заболеваниями тканей глазной поверхности, с дисфункцией мейбомиевых желез и хроническими аллергическими реакциями, которым в качестве препаратов стартовой терапии рекомендуются бесконсервантные гипотензивные антиглаукомные капли с целью снижения ВГД, от всех пациентов с глаукомой, стоящих на диспансерном учете;

- доля пациентов, которым назначена комбинированная терапия при неэффективности монотерапии для достижения давления цели, от всех пациентов с глаукомой, стоящих на диспансерном учете.

Кроме того, проводили анализ годовой и прогнозной потребности в лекарственных препаратах для лечения глаукомы в РФ по данным отделов лекарственного обеспечения региональных органов исполнительной власти в области здравоохранения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате опроса главных внештатных офтальмологов субъектов РФ оказалось, что в среднем монотерапия назначается 64,35 % пациентов с глаукомой, при наличии системных противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем в 85 % случаях не назначаются неселективные бета-адреноблокаторы, около 53 % пациентов с глаукомой в анализируемых субъектах РФ нуждаются в назначении бесконсервантной терапии, почти 61 % пациентов назначается комбинированная терапия при неэффективности монотерапии (рис. 1).

По данным аналитического исследования биотехнологической компании IQVIA, за последние 6 лет на фармрынке РФ наметился устойчивый тренд в эволюции бесконсервантной терапии при лечении глаукомы [52] (рис. 2).

Одной из функций НМИЦ глазных болезней им. Гельгольца является сбор и анализ информации о потребности в лекарственных препаратах для оказания медицинской помощи по профилю «офтальмология», закупаемых в рамках действующих мер государственной поддержки в субъектах РФ.

По данным из регионов нами была рассчитана годовая и прогнозная потребность в лекарственных препаратах для лечения глаукомы в 2020 г. Лидирующая позиция по-прежнему принадлежит бета-адреноблокаторам — тимололу 43,96 %, на

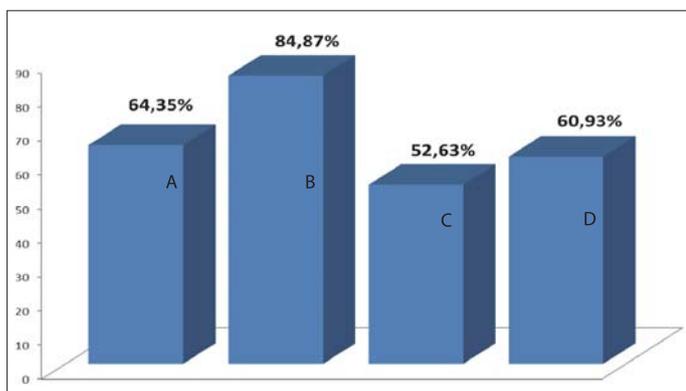


Рис. 1. Выбор методов консервативного лечения при оказании специализированной медицинской помощи пациентам с глаукомой: А — доля пациентов с впервые установленным диагнозом, которым назначена монотерапия; В — доля пациентов с системными противопоказаниями, которым не назначены неселективные бета-адреноблокаторы; С — доля пациентов с заболеваниями тканей глазной поверхности с дисфункцией мейбомиевых желез, которым необходимы бесконсервантные гипотензивные капли; D — доля пациентов, которым назначена комбинированная терапия

Fig. 1. The choice of methods for conservative treatment in the provision of specialized medical care to patients with glaucoma: A — the share of patients with a newly diagnosed diagnosis, who are prescribed monotherapy; B — the share of patients with systemic contraindications who have not been prescribed non-selective beta-blockers; C — the share of patients with diseases of the ocular surface with dysfunction of the meibomian glands, who need preservative hypotensive drops; D — the share of patients who are prescribed combined therapy

втором месте ингибиторы карбоангидразы — дорзоламид — 38,04 %, затем АПГ — тафлупрост — 11,93 %, парасимпатометики — пилокарпин — 6,07 %. Потребность в пилокарпине сократилась за последние 6 лет почти в 3 раза. Динамика годовой и прогнозной потребности в лекарственных препаратах, включенных в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)» для лечения глаукомы, представлена на рисунке 3.

Так как до 2019 г. единственным АПГ в «Перечне ЖНВЛП» был бесконсервантный оригинальный препарат Тафлотан (международное непатентованное наименование (МНН) Тафлупрост 0,0015 %), можно было говорить о сегменте бесконсервантной терапии глаукомы в РФ и проводить трендовый анализ развития этого сегмента. После регистрации в РФ генерического препарата Тафлопресс с тем же МНН (Тафлупрост 0,0015 %), но содержащего консервант поликвад и борную кислоту, провести расчет потребности в бесконсервантной терапии у пациентов с глаукомой можно только на основании изучения распространенности ЗПГ в субъектах РФ.

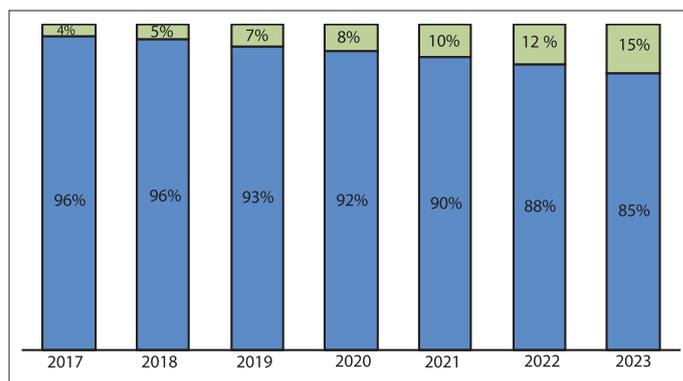


Рис. 2. Динамика объемов бесконсервантной терапии глаукомы (зеленые столбики) по данным аналитической компании IQVIA «Мониторинг розничных продаж»

Fig. 2. Dynamics of volumes of non-preservative glaucoma therapy (green bars) according to the analytical company IQVIA “Monitoring of retail sales”

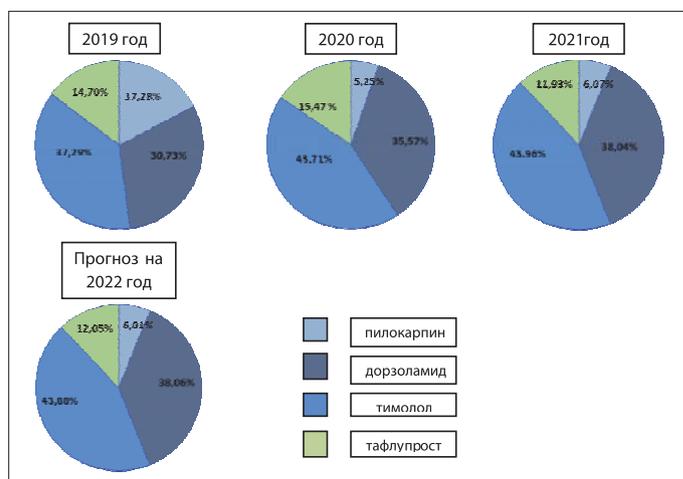


Рис. 3. Динамика годовой потребности в лекарственных препаратах, включенных в «Перечень ЖНВЛП» для лечения глаукомы в РФ в 2019–2021 гг. Прогнозная потребность в лекарственных препаратах в 2022 г.

Fig. 3. Dynamics of the annual demand for drugs included in the List of essential and most important medicines for the treatment of glaucoma in the Russian Federation in 2019–2021. Projected drug demand in 2022

Информация о распространении ЗПГ у пациентов с глаукомой, которую мы получили методом опроса главных внештатных офтальмологов, не противоречит данным зарубежных и отечественных авторов [8–10, 50] и составляет в среднем 52,6 % в анализируемых субъектах РФ (от 45 до 59 % в разных федеральных округах). Доля пациентов с глаукомой, которым необходимы бесконсервантные гипотензивные капли, в четырех федеральных округах представлена на рисунке 4.

Неоднородность распространения ЗПГ у пациентов с глаукомой в анализируемых регионах требует проведения эпидемиологических исследований и нуждается в уточнении, однако в подавляющем большинстве субъектов РФ почти половина пациентов с ПОУГ нуждается в бесконсервантной терапии (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экономические исследования, сравнивающие целесообразность применения и рентабельность бесконсервантных и консервантсодержащих лекарственных препаратов для лечения глаукомы, отсутствуют. Однако представляется вероятным, что препараты без консервантов будут иметь преимущество в экономической эффективности за счет

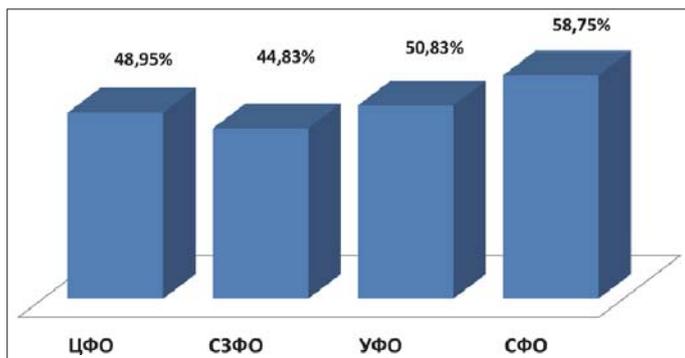


Рис. 4. Доля пациентов с глаукомой в различных субъектах РФ, у которых есть ЗПГ и которым необходимы бесконсервантные гипотензивные капли

Fig. 4. Share of glaucoma patients in various Russian regions who have ocular surface diseases and need non-preservative antihypertensive drops

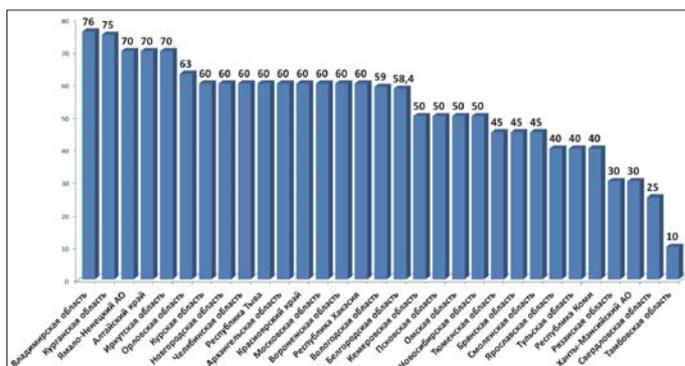


Рис. 5. Доля пациентов с заболеваниями тканей глазной поверхности, дисфункцией мейбомиевых желез и хроническими аллергическими реакциями, которым необходимы бесконсервантные гипотензивные капли в субъектах РФ

Fig. 5. The share of patients with diseases of the ocular surface, with dysfunction of the meibomian glands and chronic allergic reactions who need preservative hypotensive drops in the various regions of the Russian Federation

лучшей приверженности терапии, уменьшения количества и улучшения результатов хирургических вмешательств, предотвращения неустраняемой слепоты и инвалидизации.

В результате исследования мы установили, что реальная потребность в бесконсервантной гипотензивной терапии в клинической практике в анализируемых субъектах РФ выше годовой и прогнозной потребности и составляет около 54 % от всех пациентов с глаукомой. Выполнение тезисов-рекомендаций актуализированных клинических рекомендаций в отношении назначения препаратов, свободных от консервантов, является необходимым для повышения приверженности пациентов к лечению, получения хорошего эффекта от лечения, снижения темпов прогрессирования. Требуются дальнейшие эпидемиологические и фармако-экономические исследования по распространению ЗПГ у пациентов с глаукомой и расчеты потребности в бесконсервантной терапии в субъектах РФ для регулирования вопроса лекарственного обеспечения в рамках программ государственных гарантий в соответствии с федеральным законодательством и законодательством регионов.

Литература/References

1. *Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М.* Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The Main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2013; 3: 4–7 (in Russian)].
2. *Егоров Е.А., Еричев В.П., ред.* Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Egorov E.A., Eriчев V.P., ed. National Guidelines for Glaucoma Practitioners. Ed. 4th, rev. and ad. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russian)].
3. *Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
4. *Bourne R.R.A., Jonas J.B., Bron A.M., et al.* Prevalence and causes of vision loss in high income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. Br. J. Ophthalmol. 2018; 102 (5): 575–85. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311258
5. *Baudouin C., Denoyer A., Desbenoit N., Hamm G., Grise A.* In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am. Ophthalmol. Soc. 2012; 110: 40–63.
6. *Baudouin C., Renard J., Nordmann J.* Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. Eur. J. Ophthalmol. 2012; 23: 47–54. doi: 10.5301/ejo.5000181
7. *Skaliky S.E., Goldberg I., Mc Cluskey P.* Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2012; 153 (1): 1–9; e2. doi: 10.1016/j.ajo.2011.05.033
8. *Pflugfelder S., Baudouin C.* Chclinical measurement of ocular surface disease in glaucoma patients. ClinOphthalmol. 2011; 5: 1575–83. doi: 10.2147/oph.s.24410.
9. *Leung E.W., Medeiros F.A., Weinreb R.N.* Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. J. Glaucoma. 2008; 17 (5): 350–5. doi: 10.1097/ijg.0b013e31815c5f4f
10. *Бржевский В.В.* Глаукома и синдром сухого глаза. Москва: Боргес; 2018. [Brzhevskiy V.V. Glaucoma and dry eye syndrom. Moscow; 2018 (In Russian)].
11. *Baudouin C., Labbe A., Liang H., Pauly A., Brignole Baudouin F.* Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res. 2010; 29 (4): 312–34. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001
12. *Bonniard A.A., Yeung J.Y., Chan C.C., Birt C.M.* Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2016; 12 (11): 1279–89. doi: 10.1080/17425255.2016.1209481
13. *Datta S., Baudouin C.* The eye drop preservative benzalkonium chloride potently induces mitochondrial dysfunction and preferentially affects LHON mutant cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017; 58: 2406–12. doi: 10.1167/iov.16-20903
14. *Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A.* Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. Arch. Ophthalmol. Chic. 1994; 112 (11): 1446–54. https://doi.org/10.1001/archoph.1994.01090230060021
15. *Baudouin C.* Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships. Dev Ophthalmol. 2017; 59: 67–79. doi: 10.1159/000458487
16. *Broadway D.C., Chang L.P.* Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. J. Glaucoma. 2001; 10 (3): 237–49. doi: 10.1097/00061198-200106000-00017
17. *Chamard C., Larrieu S., Baudouin C., et al.* Preservative-free versus preserved glaucoma eye drops and occurrence of glaucoma surgery. A retrospective study based on the French national health insurance information system, 2008–2016. Acta Ophthalmol. 2020; 98 (7): e876–e81. doi: 10.1111/aos.14410

18. *Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Петров С.Ю. и др.* Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал Глаукома. 2019; 18 (4): 96–107. [*Nagornova Z.M., Kuroyedov A.V., Petrov S.Yu., et al.* The effect of topical hypotensive therapy on ocular surface and glaucoma surgery outcomes in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18 (4): 96–107 (In Russian)]. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.08>
19. *Boimer C., Birt C.M.* Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: the PESCO study. *J. Glaucoma*. 2013; 22 (9): 730–5. doi: 10.1097/IJG.0b013e31825af67d
20. *Meloni M., Pauly A., Servi B.D., Varlet B.L., Baudouin C.* Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol in Vitro Int*. 2010; 24 (1): 276–85 doi: 10.1016/j.tiv.2009.08.016
21. *Meloni M., Balzaretto S., Ceriotti L.* Medical devices biocompatibility assessment on HCE: Evidences of delayed cytotoxicity of preserved compared to preservative free eye drops. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2019; 106: 81–9. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.04.022
22. *Steven D.W., Alagaband P., Lim K.Sh.* Preservatives in glaucoma medication. *Br. J. Ophthalmol*. 2018; 102: 1497–503. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311544
23. *Hamard P., Valtot F., Sourdil P., Bourles-Dagonet F., Baudouin C.* Confocal microscopic examination of trabecular meshwork removed during an externo trabeculectomy. *Br. J. Ophthalmol*. 2002; 86 (9): 1046–52. doi: 10.1136/bjo.86.9.1046
24. *Beasley R., Burgess C., Holt S.* Call for worldwide withdrawal of benzalkonium chloride from nebulizer solutions. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001; 107 (2): 222–3. doi: 10.1067/mai.2001.112941
25. *Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P, et al.* Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur. J. Ophthalmol*. 2007; 17 (3): 341–9. doi: 10.1177/112067210701700311
26. *Detry-Morel M.* Side effects of glaucoma medications *Bull. Soc. Belge Ophtalmol*. 2006; 299: 27–40.
27. *Ichijima H., Petroll W.M., Jester J.V., Cavanagh H.D.* Confocal microscopic studies of living rabbit cornea treated with benzalkonium chloride. *Cornea*. 1992; 11 (3): 221–5.
28. *Pauly A., Meloni M., Brignole-Baudouin F., Warnet J.M., Baudouin C.* Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2009; 50 (4): 1644–52. doi: 10.1167/iov.08-2992
29. *Burstein N.L.* Preservative alteration of corneal permeability in humans and rabbits. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1984; 25 (12): 1453–7.
30. *Munoz Negrete F.J., Lemij H.G., Erb C.* Switching to preservative-free latanoprost: impact on tolerability and patient satisfaction. *Clin. Ophthalmol*. 2017; 11: 557–66. doi: 10.2147/OPHTH.S126042
31. *Economou M.A., Laukeland H.K., Grabska-Liberek I., Rouland J-F.* Better tolerance of preservative-free latanoprost compared to preserved glaucoma eye drops: the 12-month real life FREE study. *Clin. Ophthalmol*. 2018; 12: 2399–2407. doi: 10.2147/OPHTH.S176605
32. *Baudouin C., Liang H., Hamard P., et al.* The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology*. 2008; 115 (1): 109–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.036
33. *Januleviciene I., Derkac I., Grybauskienė L., et al.* Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin. Ophthalmol*. 2012; 6: 103–9. doi: 10.2147/OPHTH.S28104
34. *Hommer A., Schmid D., Kromus M., et al.* Effect of changing from preserved prostaglandins to preservative-free tafluprost in patients with glaucoma on tear film thickness. *Eur. J. Ophthalmol*. 2018; 28 (4): 385–92. doi: 10.1177/1120672117753703
35. *Stevens A.M., Kestelyn P.A., De Bacquer D., Kestelyn P.G.* Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. (Copenh). 2012; 90 (3): e221–4. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02338.x
36. *Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C.* Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br. J. Ophthalmol*. 2002; 86 (4): 418–23. doi: 10.1136/bjo.86.4.418
37. *Rouland J.F.* Etude CARAT: acceptabilité d'un collyre bêtabloquant sans conservateur dans le traitement du glaucome. [Acceptability of preservative-free beta-blocker eye drops in the treatment of glaucoma]. *Reflexions Ophtalmologiques*. 2011; 150: 43–6 (In French).
38. *Van Went C., Brasnu E., Hamard P., Baudouin C., Labbé A.* [The influence of ocular surface diseases in the management of glaucoma]. *J. Fr. Ophtalmol*. 2011; 34 (4): 230–7 (In French). doi: 10.1016/j.jfo.2010.11.010
39. *Levrat F., Pisella P.J., Baudouin C.* [Clinical tolerance of antiglaucoma eyedrops with and without a preservative. Results of an unpublished survey in Europe]. *J. Fr. Ophtalmol*. 1999; 22 (2): 186–91 (in French).
40. *Pisella P.J., Lala E., Parier V., Brignole F., Baudouin C.* [Effect of preservatives on the conjunctiva: a comparative study of beta-blocker eye drops with and without preservatives in glaucoma patients]. *J. Fr. Ophtalmol*. 2003; 26 (7): 675–9 (In French).
41. *Pisella P.J., Debbasch C., Hamard P.* Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004; 45 (5): 1360–8. doi: 10.1167/iov.03-1067
42. *Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Komaroff E.* Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2004; 15 (2): 102–6. doi: 10.1097/00055735-200404000-00008
43. *NHMRC Guidelines for the screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma 2010.* Common wealth of Australia 2010: 18.
44. *American Academy of Ophthalmology Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines.* American Academy of Ophthalmology. Published by Elsevier Inc. 2016: 64–5.
45. *Glaucoma: diagnosis and management.* NICE guideline 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/resources/glaucoma-diagnosis-and-management-pdf-1837689655237>
46. *European Glaucoma Society, 4th Edition.* Savona: PubliComm; 2020.
47. *All India ophthalmological society: Guidelines for Medical Management of Glaucoma.* 2011: 21.
48. *Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная — 2020» (16.02.2021).* Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации. [Guidelines for primary open angle glaucoma 2020 (16.02.2021). Approved by Russian Ministry of Health (In Russian)]. Available at: <https://organum-visus.ru/library/newspdf/klinicheskie-rekomendacii-glaukoma-poug-2020>
49. *Thygesen J.* Glaucoma therapy: preservative-free for all. *Clinical Ophthalmology*. 2018; 12: 707–17 doi: 10.2147/OPHTH.S150816
50. *Barton K., Hitchings R.A.* Medical Treatment of Glaucoma. Springer Nature Switzerland AG. Budenz D. (Ed.). 2013. Available at: <https://www.springer.com/gp/book/9781858734309>
51. *Casper D.S., Cioffi G.A., eds.* The Columbia Guide to Basic Elements of Eye Care. 2019. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-030-10886-1_19
52. *IQVIA «Мониторинг розничных продаж».* Институт, март 2020 года. Доступны на: https://www.iqvia.com/2020_v07-hq.pdf (дата обращения: 07.06.2020). [IQVIA. Retail Sales Monitoring. March, 2020 (In Russian)]. Available at: https://www.iqvia.com/2020_v07-hq.pdf

Вклад авторов в работу: Т.Н. Малишевская — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование статьи; С.Ю. Петров — концепция и дизайн обзора, анализ литературы, написание и редактирование статьи; С.М. Косакян — сбор и анализ литературы, написание статьи; А.С. Власова — сбор и анализ литературы.

Author's contribution: T.N. Malishevskaya — concept and design of the review, writing and final editing of the article; Yu.S. Petrov — concept and design of the review, literature data collection and analysis, writing and editing of the article; S.M. Kosakyan — literature data collection and analysis, writing of the article; A.S. Vlasova — literature data collection and analysis.

Поступила: 19.07.2021. Переработана: 10.08.2021. Принята к печати: 18.08.2021
Originally received: 19.07.2021. Final revision: 10.08.2021. Accepted: 18.08.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Чернозрянская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Татьяна Николаевна Малишевская — д-р мед. наук, заведующая отделением аналитической работы

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

Србуи Мкртумовна Косакян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы

¹ *ГЛУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», ул. Холодильная, д. 118, корпус 1, Тюмень, 625048, Россия*

² *АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия*

Анастасия Сергеевна Власова — врач-офтальмолог отделения приема глаукомных больных¹, ассистент кафедры офтальмологии с курсом оптометрии²

Для контактов: Татьяна Николаевна Малишевская, malishevskoff@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernozryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Tatiana N. Malishevskaya — Dr. of Med. Sci., head, department of analytics

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head, department of glaucoma

Srbui M. Kosakyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of glaucoma

¹ *Regional Ophthalmologic Clinic, 118/1, Kholodilnaya St., Tyumen, 625048, Russia*

² *West Siberian Institute of postgraduate medical education, 5/11, Prokopiya Artamonova St., Tyumen, 625051, Russia*

Anastasiya S. Vlasova — ophthalmologist, out-patient department of glaucoma¹, assistant professor, chair of ophthalmology and optometry²

Contact information: Tatiana N. Malishevskaya, malishevskoff@yandex.ru