

Особенности терапии глаукомы аналогами простагландинов в современных реалиях

И.Б. Алексеев¹, А.В. Волкова¹, Л.И. Алексеева²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Глазные гипотензивные аналоги простагландинов (АПГ) представляют собой пролекарства, которые проникают через роговицу и становятся биологически активными после гидролиза эстеразой роговицы. Они снижают внутричерепное давление за счет увеличения оттока водянистой влаги по увеосклеральному пути и уменьшения сопротивления оттоку. АПГ сохраняют актуальность, оставаясь препаратами первой линии терапии для пациентов с впервые выявленной глаукомой. Очевидные недостатки экспозиции глазных капель с консервантами стали предпосылками к использованию лекарственных препаратов без консервантов. Рекомендуется реже применять глазные капли с консервантами, а в идеале — использовать только бесконсервантные средства. Производство бесконсервантных препаратов в свою очередь требует подходящих носителей для доставки лекарственного вещества — особых флаконов, не разгерметизирующихся при использовании, либо монодоз. В настоящее время разработаны многоразовые полимерные флаконы-капельницы, снабженные клапаном, исключающим обратный забор жидкости, насадкой с антибактериальными элементами и встроенным стерилизующим фильтром для воздуха. На фармацевтическом рынке представлен травопрост в лекарственной форме капли глазные 0,04 мг/мл. В этом препарате реализуется описанный механизм хранения и доставки лекарственного средства. В обзоре приведен анализ исследований сравнительной эффективности и переносимости травопроста. Наличие на фармацевтическом рынке травопроста без консерванта в специальном флаконе расширяет линейку доступных антиглаукомных препаратов.

Ключевые слова: глаукома, гипотензивная терапия, бесконсервантные формы, аналоги простагландинов, травопрост.

Для цитирования: Алексеев И.Б., Волкова А.В., Алексеева Л.И. Особенности терапии глаукомы аналогами простагландинов в современных реалиях. Клиническая офтальмология. 2022;22(3):175–180. DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-3-175-180.

Characteristics of glaucoma therapy with prostaglandin analogues nowadays

I.B. Alekseev¹, A.V. Volkova¹, L.I. Alekseeva²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Ocular hypotensive prostaglandin analogues (PGAs) are prodrugs that penetrate the cornea and become biologically active after hydrolysis by corneal esterase. They reduce intracranial pressure by increasing the uveoscleral outflow of aqueous humour and decreasing the outflow resistance. PGAs remain relevant as the first-line therapy drugs for patients with newly diagnosed glaucoma. The obvious exposure drawbacks of eye drops with preservatives have become prerequisites for the use of preservative-free medicines. Currently, it is recommended to use eye drops with preservatives less commonly, in the ideal case — only preservative-free products. In turn, the production of preservative-free drugs requires suitable carriers for the medicinal substance delivery — special vials (that do not depressurize when used) or monodoses. At present, reusable polymer dropper bottles have been developed, equipped with a valve that excludes the fluid intake return, a nozzle with antibacterial elements and an embedded sterilizing air filter. In the pharmaceutical market, travoprost is presented in the dosage form of eye drops, 0.04 mg/mL. This drug implements the described mechanism of drug storage and delivery. The review presents a meta-analysis on the comparative efficacy and tolerability of travoprost. Preservative-free travoprost presence on the pharmaceutical market in a special vial expands the range of available anti-glaucoma drugs.

Keywords: glaucoma, hypotensive therapy, preservative-free dosage forms, prostaglandin analogues, travoprost.

For citation: Alekseev I.B., Volkova A.V., Alekseeva L.I. Characteristics of glaucoma therapy with prostaglandin analogues nowadays. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2022;22(3):175–180 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-3-175-180.

ВВЕДЕНИЕ

Простагландины представляют собой группу высокоактивных соединений, которые обладают широким

спектром биологического действия и выполняют регуляторные функции, оказывая стимулирующие или тормозящие эффекты. В настоящий момент описаны де-

вать разных простагландиновых рецепторов, из которых в глазном яблоке человека наиболее часто встречаются FP-рецепторы, локализующиеся в цилиарной мышце, трабекулярной ткани, меланоцитах радужки и эпителии капсулы хрусталика [1–3].

ГИПОТЕНЗИВНЫЕ АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Глазные гипотензивные аналоги простагландинов (АПГ) представляют собой пролекарства, которые проникают через роговицу и становятся биологически активными после гидролиза эстеразой роговицы. Они снижают внутриглазное давление (ВГД) за счет увеличения оттока водянистой влаги по увеосклеральному пути и уменьшения сопротивления оттоку. Точный механизм, посредством которого происходят эти изменения, до конца не определен. Считается, что АПГ связываются с различными рецепторами, наиболее важным из которых является рецептор простагландина $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), запуская каскад событий, активирующих матриксные металлопротеиназы. Это в свою очередь приводит к ремоделированию цилиарного тела, трабекулярной сети и, возможно, склерального внеклеточного матрикса, поэтому скорость потока водянистой влаги через эти ткани увеличивается. Местное применение АПГ приводит к увеличению пространства между мышечными волокнами в цилиарном теле, через которое происходит увеосклеральный отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) [4].

Первое исследование, демонстрирующее снижение ВГД после местного применения АПГ, было опубликовано в 1977 г. [5]. Наиболее распространенный на сегодняшний день аналог простагландина — латанопрост. Он был одобрен для медицинского применения в США еще в 1996 г. и быстро стал самым распространенным глазным гипотензивным средством во всем мире. Переход от топических β -блокаторов к АПГ как препаратам первого ряда можно объяснить их эффективностью, простотой применения (1 р/сут), местной переносимостью и отсутствием системных побочных эффектов. АПГ доступны и наиболее эффективны при местном применении для снижения ВГД [6–9].

На сегодняшний день АПГ представлены несколькими молекулами активных веществ. Латанопрост — эстерифицированный предшественник простагландина $F_{2\alpha}$, оказывающий высокоселективное действие на FP-рецепторы. Травопрост — синтетический аналог простагландина $F_{2\alpha}$, полный агонист FP-рецепторов. Тафлупрост — фторированный аналог простагландина $F_{2\alpha}$, эфир тафлупростовой кислоты. Латанопрост, травопрост и тафлупрост являются пролекарствами, гидролизующимися до кислоты ферментом эстеразой в тканях склеры и роговицы в процессе поступления в ВГЖ. Биматопрост — это синтетический простагмид, по химической структуре сходный с простагландином $F_{2\alpha}$. Хотя рецепторы к простагидам еще до конца не изучены, однако не было показано, чтобы биматопрост реализовал свой эффект независимо от FP-рецепторов [10–12]. Травопрост и биматопрост приблизительно в 10 и от 3 до 10 раз соответственно обладают большим сродством к FP-рецепторам, чем латанопрост [13]. АПГ сохраняют актуальность, оставаясь препаратами первой линии терапии для пациентов с впервые выявленной глаукомой [14, 15].

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

Терапия глаукомы требует тщательной оценки рисков и пользы местных антиглаукомных препаратов, назначаемых каждому конкретному пациенту с учетом его исходного состояния и стадии заболевания, возможного возникновения непереносимости, аллергических реакций и осложнений при длительной терапии глаукомы [16]. Двумя основными векторами развития современной фармакотерапии глаукомы являются фиксированные комбинации (ФК) и бесконсервантные формы гипотензивных препаратов. К преимуществам ФК по сравнению с одновременным применением отдельных активных ингредиентов можно отнести: более низкую стоимость, снижение риска вымывания одного препарата другим, меньшее количество инстилляций (что упрощает выполнение предписанного режима терапии и экономит время). Все это в совокупности улучшает приверженность лечению. Важным аспектом является также уменьшение количества консервантов, контактирующих с глазной поверхностью [17, 18], так как частота и выраженность нежелательных явлений при применении офтальмологических препаратов может зависеть не только от действующих веществ [15, 19]. Побочные эффекты гипотензивных препаратов, обусловленные в большинстве своем консервантами, являются второй по распространенности причиной замены препарата [20, 21].

ВОЗДЕЙСТВИЕ КОНСЕРВАНТОВ НА ТКАНИ ГЛАЗА

До недавних пор добавление в глазные капли антимикробного агента или консерванта рекомендовалось для предотвращения и ограничения микробного обсеменения содержимого флакона после его вскрытия [22–24], однако исследования показали, что консерванты токсичны для глазной поверхности, особенно при длительном применении. Консерванты приводят к развитию синдрома сухого глаза (ССГ) у пациентов с глаукомой, предрасположенных к этому нарушению [25]. Так, было установлено наличие ССГ легкой и средней степени выраженности у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой еще до назначения местной гипотензивной терапии, что подтверждалось объективным исследованием функционального состояния прекорнеальной слезной пленки и морфологическим исследованием роговицы [26].

Свое деструктивное действие консервант начинает оказывать сразу после инстилляцией препарата в конъюнктивальную полость, разрушая все слои слезной пленки: липидный, водный и муциновый [27]. Помимо нарушения структуры слезной пленки, провоцирует выброс провоспалительных медиаторов, стимулирующих серию трофических изменений тканей поверхности глаза, усугубляя течение ССГ и запуская таким образом порочный круг развития патологии [28, 29].

В августе 2017 г. Международное сообщество экспертов по слезной пленке и глазной поверхности (TFOS) представило отчет, где рекомендует реже применять глазные капли с консервантами, а в идеале — использовать только бесконсервантные средства [30].

Все применяющиеся на сегодняшний день консерванты подразделяют на детергенты и окислители; недавно появившаяся группа ионно-буферных консервантов по механизму действия сходна с окисляющими консервантами [31].

Первой и наиболее распространенной группой являются детергенты — поверхностно-активные вещества, разрушающие липидную пленку. В качестве консервантов эти вещества используются благодаря способности разрушать клеточную мембрану; также детергенты применяются в бытовой химии, антисептических и гигиенических средствах.

Окисляющие консерванты воздействуют на липидную мембрану бактерий иначе, проникая внутрь клетки и воздействуя на ее ДНК, белковые и липидные компоненты. Меньшее воздействие этих веществ на слезную пленку и клетки конъюнктивы позволило отнести их к консервантам второго поколения. По такому же принципу действуют ионно-буферные консерванты, оставаясь, однако, неактивными при контакте с катионами слезной пленки [25, 32].

Наиболее распространенным консервантом в офтальмологических препаратах является бензалкония хлорид (БАХ), относящийся к группе детергентов. Многочисленные исследования позволили установить, что систематические инстилляциии глазных капель, содержащих БАХ, оказывают дозозависимое цитотоксическое действие на клетки конъюнктивы и роговицы, способствуют развитию воспалительных явлений, уменьшают время разрыва слезной пленки, разрушая липидный слой [33, 34]. БАХ оказывает токсическое воздействие на глазную поверхность посредством большого количества механизмов, включая апоптоз, нейротоксичность, повреждение ДНК. [35–37]. Помимо вышеперечисленных дистрофических изменений тканей глазной поверхности, консервант оказывает токсическое действие на состояние зоны трабекулы, угла передней камеры и повышает риск прогрессирования глаукомы [38, 39]. Изменения переднего отрезка глаза, индуцированные БАХ, позволяют рассматривать его как одну из причин неудач антиглаукомной хирургии [40].

Очевидные недостатки экспозиции глазных капель с консервирующим веществом являются предпосылкой к использованию лекарственных форм без консервантов. Производство бесконсервантных препаратов в свою очередь требует подходящих носителей для доставки лекарственного вещества — особых флаконов, не разгерметизирующихся при использовании, либо монодоз [21, 41].

При применении бесконсервантных препаратов в стандартных флаконах для многократного использования уровень их контаминации достигает 8,4%, а в каплях, не являющихся антибиотиками (в том числе и антиглаукомных), — 19%. Среди семи обнаруженных микроорганизмов только один относился к нормальной микрофлоре конъюнктивы (коагулазонегативный стафилококк). При этом контаминация стандартных флаконов с бесконсервантными препаратами происходит в первые 10 ч. Как при использовании консервантов, так и без них многократные флаконы чаще всего обсеменяются золотистым стафилококком [42–44].

В настоящее время разработаны многократные полимерные флаконы-капельницы, снабженные клапаном, контролирующим отсутствие обратного забора жидкости, насадкой с антибактериальными элементами (чаще используются ионы серебра) и встроенным стерилизующим фильтром для воздуха. При сдавливании полимерного флакона под давлением внутреннего воздуха происходит открытие клапана, доза лекарственного средства в виде капли проходит через насадку с антибактериальным покрытием и собирается на кончике. После окончания компрессии

воздух проходит через стерилизующий фильтр и восполняет разность давлений вне и внутри упаковки [45]. На сегодняшний день данное решение является инновационным и наиболее перспективным.

ТРАВОПРОСТ В ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

На фармацевтическом рынке сегодня представлен травопрост в лекарственной форме капли глазные 0,04 мг/мл, в которой реализуется вышеописанный механизм хранения и доставки лекарственного средства. Результаты нескольких исследований продемонстрировали, что травопрост снижал ВГД на 25–32% и обеспечивал его контроль в течение 24 ч [46, 47]. Монотерапия травопростом, применяемым 1 р/сут, снижает ВГД на 6,5–9,0 мм рт. ст. [48].

В 2001 г. группа авторов из США оценила безопасность и эффективность двух концентраций травопроста (0,0015% и 0,004%) по сравнению с 0,005% латанопростом и 0,5% тимололом у пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией. Были сделаны выводы, что травопрост (0,0015% и 0,004%) равен или превосходит латанопрост 0,005% и превосходит тимолол 0,5% в снижении ВГД у пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией. Кроме того, травопрост 0,004% значительно лучше, чем латанопрост или тимолол, снижал ВГД у представителей негроидной расы [49].

R.L. Fellman et al. [50] рандомизировали 605 пациентов с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией для лечения травопростом 0,0015% или 0,004% 1 р/сут вечером или тимололом малеатом 0,5% 2 р/сут. На всех визитах в течение 6 мес. лечения среднее снижение ВГД варьировало от 6,5 до 8,0 мм рт. ст. при использовании травопроста 0,004% и от 5,2 до 7,0 мм рт. ст. при использовании тимолола 0,5%. В целом травопрост 0,004% обеспечил снижение ВГД на 0,9–2,4 мм рт. ст. больше, чем тимолол, во всех 13 временных точках. У пациентов, получавших травопрост 0,004%, ВГД снижалось на 25% и больше по сравнению с теми, кто получал тимолол 0,5% (62,0–64,6% против 37,6–47,9% соответственно); эта разница была особенно заметна в 16:00 (64,6% против 37,6% соответственно) по сравнению со снижением давления в утренние часы — 8:00 и 10:00.

В проспективном перекрестном наблюдательном исследовании [51] с ретроспективным сбором данных сравнивалась эффективность травопроста и латанопроста в отношении снижения ВГД. В исследовании учитывали время с момента последней инстилляциии и время измерения ВГД. Всего в исследовании приняли участие 2052 пациента, получавших травопрост (n=1704) или латанопрост (n=348). Когда интервал между последней инстилляциией препарата и измерением ВГД составлял <24 ч (n=1241), 82% пациентов, получавших травопрост, достигали заданного целевого ВГД по сравнению с 67% пациентов, получавших латанопрост (p<0,0001). Эта разница была наибольшей после 16:00, когда среднее ВГД составляло 16,5 мм рт. ст. для пациентов, получавших травопрост, и 17,7 мм рт. ст. для пациентов, получавших латанопрост (p=0,0025). Когда интервал между лечением и измерением ВГД был >24 ч (n=461), травопрост превосходил латанопрост, т. е. у большего числа пациентов, применявших травопрост, достигалось predetermined целевое ВГД (78,5% против 68,3%; p=0,0344), а среднее значение ВГД было ниже в группе травопроста (16,8 мм рт. ст. про-

тив 17,8 мм рт. ст.; $p=0,0016$). После поправки на искажающие факторы были получены аналогичные результаты.

W.A. Franks et al. [52]. сравнили снижение ВГД, обеспечиваемое травопростом, со снижением ВГД, обеспечиваемым ФК латанопроста 0,005% и тимолола 0,5%. В шестинедельном исследовании 110 пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией были рандомизированы для инстилляций либо травопроста 1 р/сут вечером, либо латанопроста/тимолола 1 р/сут утром; маскировка была достигнута использованием плацебо утром или вечером, в зависимости от рандомизации. Травопрост снижал ВГД на 7,0 мм рт. ст. в 9:00 по сравнению с 6,4 мм рт. ст. для латанопроста/тимолола; в 17:00 снижение ВГД для травопроста и латанопроста/тимолола составило 6,8 и 6,1 мм рт. ст. соответственно.

Группа исследователей из Бразилии [53] оценила относительное снижение ВГД при применении травопроста по сравнению с ФК дорзоламида 2% и тимолола 0,5%. Пятьдесят шесть пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией были рандомизированы для получения либо травопроста 1 р/сут вечером, либо дорзоламида/тимолола 2 р/сут. Среднее ВГД на всех визитах и во всех временных точках было статистически значимо ниже в группе травопроста, чем в группе дорзоламида/тимолола ($p<0,01$). Через 3 и 6 нед. среднее ВГД при использовании травопроста колебалось от 7,1 до 7,5 мм рт. ст. по сравнению с 4,5–4,8 мм рт. ст. при использовании дорзоламида/тимолола.

H.V. Dubiner et al. [54] провели два исследования по оценке продолжительности снижения ВГД после применения травопроста. В первом небольшом неконтролируемом открытом пилотном исследовании 21 пациент с открытоугольной глаукомой получал травопрост 1 р/сут вечером в течение 2 нед. После последней дозы вечером 14-го дня ВГД оценивали каждые 4 ч в течение 36 ч, затем снова через 60 и 84 ч после введения дозы. Пиковое снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем находилось в диапазоне 10,2–11,2 мм рт. ст., ВГД ниже исходного сохранялось в течение всех 84 ч после приема последней дозы ($p<0,001$). Среднее снижение ВГД через 60 и 84 ч после применения препарата составило 7,2 и 6,6 мм рт. ст. соответственно. В последующем исследовании 35 пациентов с открытоугольной глаукомой были проспективно рандомизированы для получения либо травопроста, либо латанопроста 1 р/сут в течение 2 нед. Завершили исследование 34 пациента. ВГД оценивали каждые 4 ч в течение 44 ч после применения последней дозы. И травопрост, и латанопрост статистически значимо снижали ВГД по сравнению с исходным уровнем во все моменты времени ($p\leq 0,001$). Латанопрост обеспечивал статистически значимо более низкое ВГД, чем травопрост (на 2,5 мм рт. ст.), через 4 ч после последней дозы ($p=0,04$), а травопрост обеспечивал статистически значимо более низкое ВГД, чем латанопрост (на 3,3 мм рт. ст.), через 24 ч после последней дозы ($p=0,006$). Травопрост также обеспечивал более низкое ВГД, чем латанопрост (на 2,5 мм рт. ст.), при оценке ВГД в 20:00 непосредственно перед введением последней дозы ($p=0,041$). Латанопрост обеспечивал статистически значимо более низкое ВГД, чем травопрост (на 2,5 мм рт. ст.), через 4 ч после последней дозы ($p=0,04$), а травопрост обеспечивал статистически более низкое ВГД, чем латанопрост (на 3,3 мм рт. ст.), через 24 ч после последней дозы ($p=0,006$). Травопрост также обеспечи-

вал более низкое ВГД, чем латанопрост (на 2,5 мм рт. ст.), при оценке ВГД в 20:00 непосредственно перед применением последней дозы ($p=0,041$). Латанопрост обеспечивал статистически значимо более низкое ВГД, чем травопрост (на 2,5 мм рт. ст.), через 4 ч после последней дозы ($p=0,04$), а травопрост обеспечивал статистически значимо более низкое ВГД, чем латанопрост (на 3,3 мм рт. ст.), через 24 ч после последней дозы ($p=0,006$). Травопрост также обеспечивал более низкое ВГД, чем латанопрост (на 2,5 мм рт. ст.), при оценке ВГД в 20:00 непосредственно перед введением последней дозы ($p=0,041$).

J. García-Feijoo et al. [55] сравнили продолжительность действия травопроста и латанопроста у 62 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией. В этом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании пациенты получали лечение 1 р/сут в 20:00 в течение 14 дней, а затем им проводили оценку ВГД в положении сидя и лежа (с помощью тонометра Перкинса) каждые 4 ч вплоть до 48 ч после применения препарата. В положении сидя травопрост вызывал более низкое среднее ВГД, чем латанопрост, как в первые, так и во вторые 24 ч после применения последней дозы, но эти различия не достигли уровня статистической значимости. В положении лежа ВГД было ниже в группе травопроста при каждом измерении ВГД в течение 48 ч после последней дозы; эти различия достигли статистической значимости через 12, 16, 20, 24, 36, 40 и 48 ч после применения последней дозы.

Переход пациентов, получающих латанопрост 0,005% с БАХ, на травопрост 0,004% без БАХ может привести к значительному улучшению симптомов заболевания глазной поверхности при глаукоме или внутриглазной гипертензией [56, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глазные гипотензивные АПГ являются эффективным, безопасным и хорошо переносимым классом гипотензивных препаратов. Можно рассмотреть возможность использования АПГ без консервантов, особенно при плохой переносимости лечения, развитии связанных с ним ССГ или изменений глазной поверхности. Травопрост, капли глазные 0,04 мг/мл, без консерванта расширяет линейку доступных противоглаукомных препаратов. Минимизация местных негативных симптомов и улучшение качества жизни в целом могут повысить приверженность лечению и обеспечить постоянство терапии глаукомы, а в долгосрочной перспективе — сохранить зрение пациента.

Литература / References

1. Hata A.N., Breyer R.M. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol Ther.* 2004;103(2):147–166. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.06.003.
2. Sharif N.A., Kelly C.R., Crider J.Y. et al. Ocular hypotensive FP prostaglandin (PG) analogs: PG receptor subtype binding affinities and selectivities, and agonist potencies at FP and other PG receptors in cultured cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003;19(6):501–515. DOI: 10.1089/108076803322660422.
3. Swymer C., Neville M.W. Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2012;46(11):1506–1510. DOI: 10.1345/aph.1R229.
4. 2021–2022 Basic and Clinical Science Course, Section 10: Glaucoma. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2021.
5. Camras C.B., Bito L.Z., Eakins K.E. Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16(12):1125–1134. PMID: 924742.

6. Eisenberg D.L., Toris C.B., Camras C.B. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol.* 2002;47 Suppl 1:S105–S115. DOI: 10.1016/s0039-6257(02)00327-2.
7. Netland P.A., Landry T., Sullivan E.K. et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(4):472–484. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01177-1.
8. Sherwood M., Brandt J.; Bimatoprost Study Groups 1 and 2. Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2001;45 Suppl 4:S361–S368. DOI: 10.1016/s0039-6257(01)00219-3.
9. Li T., Lindsley K., Rouse B. et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016;123(1):129–140. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
10. Sharif N.A., Klimko P. Update and commentary on the pro-drug bimatoprost and a putative "prostamide receptor". *Expert Rev. Ophthalmol.* 2009;4(5):477–489. DOI: 10.1586/eop.09.40.
11. Patil A.J., Vajaranant T.S., Edward D.P. Bimatoprost — a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(16):2759–2768. DOI: 10.1517/14656560903292649.
12. Redell M.A., Yang D.C., Lee V.H. The role of esterase activity in the ocular disposition of dipivalyl epinephrine in rabbits. *Int J Pharm.* 1983;17:299–312. DOI: 10.1016/0378-5173(83)90041-8.
13. Stjernschantz J. Studies on ocular inflammation and development of a prostaglandin analogue for glaucoma treatment. *Exp Eye Res.* 2004;78(4):759–766. DOI: 10.1016/j.exer.2003.11.016.
14. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. Егорова Е.А., Еричева В.П. 4-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [National guidelines for glaucoma: for practitioners. Egorov E.A., Eriчев V.P. eds. 4th ed., revised. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).]
15. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 5th edition. (Electronic resource.) URL: <https://www.eugs.org/eng/guidelines.asp> (access date: 10.07.2022).
16. Оганезова Ж.Г., Симонова С.В. Особенности выбора терапии при первичной открытоугольной глаукоме. *Клиническая офтальмология.* 2019;19(3):159–162. [Oganезова J.G., Simonova S.V. Modalities for the treatment of primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2019;19(3):159–162 (in Russ.).]
17. Hollo G., Topouzis F., Fechtner R.D. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(12):1737–1747. DOI: 10.1517/14656566.2014.936850.
18. Алексеев И.Б., Королева И.А. Бесконсервантные гипотензивные препараты: преимущества терапии. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2019;19(3):137–142. DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-3-137-142. [Aleksееv I.B., Koroleva I.A. Preservative-free IOP-lowering medications: potential advantages. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2019;19(3):137–142 (in Russ.).] DOI: 10.32364/2311-7729-2019-19-3-137-142.
19. Pinheiro R., Panfil C., Schrage N., Dutescu R. M. The Impact of Glaucoma Medications on Corneal Wound Healing. *J Glaucoma.* 2016;25(1):122–127. DOI: 10.1097/JG.0000000000000279.
20. Zimmerman T.J., Hahn S.R., Gelb L. et al. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25(2):145–152. DOI: 10.1089/jop.2008.0072.
21. Еричев В.П., Волжанин А.В. Бесконсервантная терапия глаукомы. Национальный журнал Глаукома. 2020;19(1):69–78. DOI: 10.25700/NJG.2020.01.10. [Eriчев V.P., Volzhanin A.V. Non-preservative glaucoma treatment. *National Journal Glaucoma.* 2020;19(1):69–78 (in Russ.).] DOI: 10.25700/NJG.2020.01.10.
22. The United States Pharmacopoeia 24th revision. The National Formulary, 19th edition. Rockville, MD: The United States Pharmacopoeial Convention, Inc.; 2000.
23. European Pharmacopoeia, 7th edition. Strasbourg: Council of Europe; 2010.
24. Kallings L.O., Ringertz O., Silverstolpe L. Microbiological contamination of medical preparations. *Acta Pharm Suec.* 1966;3(3):219–228. PMID: 5967307.
25. Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В., Казарян С.А. Длительная терапия противоглаукомными препаратами как фактор риска развития синдрома сухого глаза. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(6):117–123. DOI: 10.17116/oftalma201913506117. [Eriчев V.P., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V., Ghazaryan S.A. Continuous anti-glaucoma drug therapy as a risk factor of dry eye. *The Russian annals of ophthalmology.* 2019;135(6):117–123 (in Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma201913506117.
26. Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В., Попова А.А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал Глаукома.* 2016;15(1):13–24. [Aleksееv I.B., Strakhov V.V., Melnikova N.V., Popova A.A. Changes in the fibrous tunic of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *National Journal Glaucoma.* 2016;15(1):13–24 (in Russ.).]
27. Wilson W.S., Duncan A.J., Jay J.L. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol.* 1975;59(11):667–669. DOI: 10.1136/bjo.59.11.667.
28. Baudouin C. Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. *J Fr Ophthalmol.* 2007;30(3):239–246 (in French). DOI: 10.1016/s0181-5512(07)89584-2.
29. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):93–107. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70082-4.
30. Nelson J.D., Craig J.P., Akpek E.K. et al. TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf.* 2017;15(3):269–275. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.005.
31. Freeman P.D., Kahook M.Y. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Review of Ophthalmology.* 2009;4(1):59–64. DOI: 10.1586/17469899.4.1.59.
32. Kahook M.Y. Travoprost Z ophthalmic solution with sofZia: clinical safety and efficacy. *Expert Review of Ophthalmology.* 2007;2(3):363–368. DOI: 10.1586/17469899.2.3.363.
33. Baudouin C., Labbé A., Liang H. et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(4):312–334. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001.
34. Pellinen P., Huhtala A., Tolonen A. et al. The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo. *Curr Eye Res.* 2012;37(2):145–154. DOI: 10.3109/02713683.2011.626909.
35. Aguayo Bonniard 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):1279–1289. DOI: 10.1080/17425255.2016.1209481.
36. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: Implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(7):716–726. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01250.x.
37. Дорофеев Д.А., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р. и др. Предпосылки применения бесконсервантных препаратов при медикаментозной терапии глаукомы. *Офтальмология.* 2021;18(3):532–538. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-532-538. [Dorofeev D.A., Brezhnev A.Yu., Gazizova I.R. et al. Prerequisites to Use Preservative-Free Drugs in Medication Therapy of Glaucoma. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3):532–538 (in Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-532-538.
38. Denis P., Lafuma A., Berdeaux G. Medical outcomes of glaucoma therapy from a nationwide representative survey. *Clin Drug Investig.* 2004;24(6):343–352. DOI: 10.2165/00044011-200424060-00004.
39. Фурсова А.Ж., Гусаревич О.Г., Литвинова Н.В., Ушакова С.Ф. Бесконсервантная фиксированная комбинация: рациональный подход к лечению больных первичной глаукомой. *Национальный журнал Глаукома.* 2017;16(4):3–10. [Fursova A.Z., Gusarevich O.G., Litvinova N.V., Ushakova S.F. Preserved fixed combination: a confident step towards effective treatment of primary open-angle glaucoma. *National Journal Glaucoma.* 2017;16(4):3–10 (in Russ.).]
40. Лебедев О.И., Яворский А.Е., Калижникова Е.А., Ковалевский В.В. Бензалкония хлорид как одна из причин недостаточной эффективности антиглаукоматозных операций. *Офтальмохирургия.* 2012;2:48–50. [Lebedev O.I., Yavorsky A.E., Kalizhnikova E.A., Kovalevsky V.V. Benzalkonium chloride as one of the causes of insufficient efficacy in glaucoma surgeries. *Oftalmokhirurgiya.* 2012;2:48–50 (in Russ.).]
41. British National Formulary (BNF). 72th edition. London: Pharmaceutical Press; 2016.
42. Kim M.S., Choi C.Y., Kim J.M. et al. Microbial contamination of multiply used preservative-free artificial tears packed in reclosable containers. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(11):1518–1521. DOI: 10.1136/bjo.2008.144469.
43. Tasli H., Cosar G. Microbial contamination of eye drops. *Cent Eur J Public Health.* 2001;9(3):162–164. PMID: 11505742.
44. Rahman M.Q., Tejwani D., Wilson J.A. et al. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(2):139–141. DOI: 10.1136/bjo.2005.078386.
45. Вахрушина Е.О., Анурова М.Н., Демина Н.Б. и др. Системы доставки офтальмологических препаратов (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021;10(1):57–66. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66. [Bakhrushina E.O., Anurova M.N., Demina N.B. et al. Ophthalmic Drug Delivery Systems (Review). *Drug development & registration.* 2021;10(1):57–66 (in Russ.).] DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66.
46. Quaranta L., Riva I., Katsanos A., Floriani I. et al. Safety and efficacy of travoprost solution for the treatment of elevated intraocular pressure. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:633–643. DOI: 10.2147/OPHTH.S61444.
47. Konstas A.G., Mikropoulos D., Kaltsos K. et al. 24-hour intraocular pressure control obtained with evening- versus morning-dosed travoprost in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2006;113(3):446–450. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.053.
48. Denis P., Covert D., Realini A. Travoprost in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2007;1(1):11–24. PMID: 19668462.
49. Netland P.A., Landry T., Sullivan E.K. et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(4):472–484. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01177-1.
50. Fellman R.L., Sullivan E.K., Ratliff M. et al. Travoprost Study Group. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure: a 6-month, masked, multicenter trial. *Ophthalmology.* 2002;109(5):998–1008. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01010-2.
51. Denis P., Launois R., Devaux M., Berdeaux G. Comparison of diurnal intraocular pressure control by latanoprost versus travoprost: results of an observational survey. *Clin Drug Investig.* 2006;26(12):703–714. DOI: 10.2165/00044011-200626120-00004.
52. Franks W.A., Renard J.P., Cunliffe I.A., Rojanapongpun P. A 6-week, double-masked, parallel-group study of the efficacy and safety of travoprost 0.004% compared with latanoprost 0.005%/timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ther.* 2006;28(3):332–339. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.03.001.
53. Suzuki E.R.Jr., Franklin L.M., da Silva L.J. et al. Comparison of the efficacy and safety of travoprost with a fixed-combination of dorzolamide and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(9):1799–1805. DOI: 10.1185/030079906X121020.

54. Dubiner H.B., Sircy M.D., Landry T. et al. Comparison of the diurnal ocular hypotensive efficacy of travoprost and latanoprost over a 44-hour period in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther.* 2004;26(1):84–91. DOI: 10.1016/s0149-2918(04)90008-2.
55. García-Feijoo J., Martínez-de-la-Casa J.M., Castillo A. et al. Circadian IOP-lowering efficacy of travoprost 0.004% ophthalmic solution compared to latanoprost 0.005%. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(9):1689–1697. DOI: 10.1185/030079906X120959.
56. Katz G., Springs G.L., Craven E.R., Montecchi-Palmer M. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:1253–1261. DOI: 10.2147/OPHT.S14113.
57. Lopes J.F., Hubatsch D.A., Amaris P. Effect of benzalkonium chloride-free travoprost on intraocular pressure and ocular surface symptoms in patients with glaucoma previously on latanoprost: an open-label study. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:166. DOI: 10.1186/s12886-015-0151-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алексеев Игорь Борисович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-4506-4986.

Волкова Алина Владимировна — клинический ординатор второго года обучения хирургического факультета кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0001-9079-9765.

Алексеева Любовь Игоревна — студентка 1-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-8068-040X.

Контактная информация: Волкова Алина Владимировна, e-mail: ali3551@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.05.2022.

Поступила после рецензирования 21.06.2022.

Принята в печать 14.07.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Igor B. Alekseev — *Dr. Sc. (Med.)*, Professor of the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, build. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4506-4986.

Alina V. Volkova — Second Year Clinical Resident at the Surgical Faculty of the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, build. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9079-9765.

Lyubov I. Alekseeva — 1st year student of the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8068-040X.

Contact information: Alina V. Volkova, e-mail: ali3551@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 26.05.2022.

Revised 21.06.2022.

Accepted 14.07.2022.