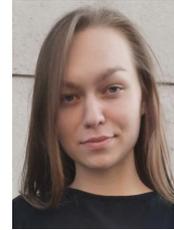


Предпосылки применения бесконсервантных препаратов при медикаментозной терапии глаукомы

Д.А. Дорофеев¹А.Ю. Брежнев²И.Р. Газизова³М.А. Глазунова⁴Е.В. Кирилик¹, А.В. Нуроедов⁵, А.В. Селезнев⁶, А.Г. Шукуров⁴¹ МАУЗ «Городская клиническая больница № 2», поликлиника № 1
ул. Российской, 200, Челябинск, 454090, Российская Федерация² ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. К. Маркса, 3, Курск, 305041, Российская Федерация³ ФГУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева» Российской академии наук
ул. Анадеева Павлова, 9, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация⁵ ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации
ул. Большая Оленья, 8а, Москва, 107014, Российская Федерация⁶ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шереметевский просп., 8, Иваново, 153012, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3):532–538

Цель — проанализировать литературные данные о преимуществах бесконсервантной медикаментозной терапии глаукомы.

Материалы и методы. Были проанализированы 482 статьи в базе данных Pubmed, опубликованных с 1975 по 2020 год, с использованием терминов «глаукома», «консерванты», «бесконсервантная терапия», «бензалкония хлорид» (БАХ). В обзор включено 54 источника информации. Критерии включения: исследования, в которых изучалось влияние местной гипотензивной терапии на состояние глазной поверхности в сравнении с бесконсервантными препаратами. **Обсуждение.** БАХ — самый распространенный консервант, используемый в офтальмологии, на долю которого приходится 70 % рецептур глазных капель. БАХ оказывает выраженное токсическое воздействие на глазную поверхность, поэтому были разработаны другие классы консервантов. К ним относятся детергент поливинилпирролидон-1; окисляющие консерванты — стабилизированный оксихлорококомплекс и перборат натрия; ионный буферный консервант. Однако большая часть публикаций посвящена БАХ, так как он считается наиболее токсичным и при этом самым часто используемым консервантом. Существует большое количество исследований по переключению с консервантной терапии на бесконсервантную, в которых изучались практически все группы препаратов, используемых для терапии глаукомы. Применение гипотензивных препаратов сопряжено с действием не только консервантов, но и активного вещества, вспомогательных веществ и буферов. Тем не менее большинство исследований демонстрируют преимущества бесконсервантных препаратов. В других исследованиях проводилось сравнение консервантных и бесконсервантных препаратов с одинаковыми действующими веществами, в которых был выявлен сопоставимый гипотензивный эффект и профиль безопасности, что указывает на то, что БАХ не требуется для адекватного проникновения действующего вещества к точке приложения. При этом также выявлены статистически значимые преимущества в переносимости бесконсервантной терапии.

Заключение. Консервантная терапия глаукомы оказывает токсическое влияние на глазную поверхность, что приводит к снижению качества жизни и комплаентности. Переход на бесконсервантные препараты может помочь добиться снижения ятрогенных осложнений при длительном лечении пациентов с глаукомой.

Ключевые слова: глаукома, синдром сухого глаза, патология глазной поверхности, бесконсервантная терапия, консерванты глазных капель, бензалкония хлорид

Для цитирования: Дорофеев Д.А., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р., Глазунова М.А., Кирилик Е.В., Нуроедов А.В., Селезнев А.В., Шукуров А.Г. Предпосылки применения бесконсервантных препаратов при медикаментозной терапии глаукомы. *Офтальмология*. 2021;18(3):532–538. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-532-538>

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

Конфликт интересов отсутствует



Prerequisites to Use Preservative-Free Drugs in Medication Therapy of Glaucoma

D.A. Dorofeev¹, A.Yu. Brezhnev², I.R. Gazizova³, M.A. Glasunova⁴, E.V. Kirilik¹, A.V. Kuroedov⁵, A.V. Seleznev⁶, A.G. Shukurov⁴

¹Chelyabinsk Public Clinical Hospital № 2, Polyclinic № 1
Rossiyskaya str., 200, Chelyabinsk, 454090, Russian Federation

²Hursk State Medical University
H. Marks str., 3, Hursk, 305041, Russian Federation

³Institute of the Human Brain, RAS
Academician Pavlov str., 9, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

⁴South Ural State Medical University
Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

⁵Mandryka Central Clinical Hospital
Bol'shaya Olen'ya str., 8A, Moscow, 107014, Russian Federation

⁶Ivanovo State Medical Academy
Sheremetevskiy ave., 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3):532–538

Purpose — to analyze the literature data on the benefits of preservative-free medication therapy for glaucoma. **Materials and methods.** 482 articles in the Pubmed database published from 1975 to 2020 were analyzed using the terms: "glaucoma", "preservatives", "preservative-free therapy", "benzalkonium chloride". The review includes 78 articles. Inclusion criteria: studies that examined the effect of local antihypertensive therapy on the condition of the ocular surface in comparison with preservative-free drugs. **Discussion.** BAC is the most common preservative used in ophthalmology, accounting for 70 % of eye drop formulations. But it has a pronounced toxic effect on the ocular surface, so other classes of preservatives have been developed. These include polyquaternium-1 detergent; oxidizing preservatives — stabilized oxochloro-complex and sodium perborate; ionic buffer preservative. However, most of the publications are devoted to BAC, as it is considered the most toxic and, at the same time, the most commonly used preservative. There is a large number of switching studies from preservative therapy to preservative-free, in which almost all groups of drugs used for the treatment of glaucoma were studied, but the use of antihypertensive drugs is associated not only with the action of preservatives, but also with the active substance, excipients and buffers. However, most switching studies demonstrate the benefits of preservative-free drugs. Other studies compared preservative and preservative-free drugs with the same active ingredients, in which a comparable hypotensive effect and safety profile was revealed, which indicates that BAC is not required for adequate penetration of the active substance to the point of application. At the same time, statistically significant advantages in the tolerability of preservative-free therapy were also revealed. **Conclusion.** Glaucoma preservative therapy has a toxic effect on the ocular surface, which leads to a decrease in the quality of life and compliance. Switching to preservative-free drugs can help reduce iatrogenic complications during long-term treatment of patients with glaucoma.

Keywords: glaucoma, dry eye syndrome, ocular surface pathology, preservative-free therapy, preservatives for eye drops, benzalkonium chloride

For citation: Dorofeev D.A., Brezhnev A.Yu., Gazizova I.R., Glasunova M.A., Kirilik E.V., Kuroedov A.V., Seleznev A.V., Shukurov A.G. Prerequisites to Use Preservative-Free Drugs in Medication Therapy of Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3):532–538. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-532-538>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Синдром сухого глаза (ССГ) является многофакторным заболеванием, при котором выявляются изменения во всех структурах глазной поверхности: в эпителии конъюнктивы и роговицы, слезных и мейбомиевых железах, что приводит к специфическим жалобам со стороны пациента и/или снижению качества зрения [1, 2]. ССГ может быть как самостоятельным заболеванием, так и сочетаться с другой офтальмологической патологией. Кроме того, он может развиваться или усугубляться в результате ятрогенных вмешательств, таких как длительная гипотензивная терапия [3], применение системных лекарственных препаратов [4, 5] или оперативные вмешательства [6, 7]. В этом обзоре мы сосредоточимся на взаимосвязи ССГ и местной гипотензивной терапии глаукомы.

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты и слабовидения в мире. Заболеваемость глаукомой, по данным ВОЗ, составляет от 60 до 105 млн человек в мире, причем в ближайшие 10 лет это число увеличится еще на 10 млн [8]. Распространенность глаукомы у лиц старше 50 лет, страдающих ССГ, превышает 10 % [8, 9]. При этом частота ССГ у пациентов с глаукомой, получающих местную гипотензивную терапию, по некоторым данным, составляет 60 % [10, 11].

В ряде исследований отмечается, что жалобы, характерные для ССГ, такие как жжение, раздражение, зуд, слезотечение, снижение остроты и/или качества зрения, пациенты связывают с применением гипотензивных капель [11, 12]. Кроме того, ССГ ассоциируется с большей частотой неуспеха фильтрующей хирургии [13, 14] и жалобами пациента на проявления

синдрома сухого глаза после катарактальной хирургии [15].

Исследование базальной продукции слезы, определяемой при помощи флуорофотометрии как процент уменьшения концентрации флуоресцеина в слезной пленке в течение минуты после закапывания флуоресцеина, снижена у пациентов с ПОУГ (впервые выявленная без лечения) на 27 % по сравнению со здоровыми пациентами [16]. А возникновение ССГ у пациентов с глаукомой может приводить к плохому соблюдению гипотензивного режима [17, 18] и, как следствие, прогрессированию глаукомного процесса [19].

Таким образом, успех терапии глаукомы в некотором роде зависит от состояния глазной поверхности пациентов, получающих гипотензивную терапию, и наоборот, применение гипотензивной терапии может приводить к развитию и/или усугублению ССГ [20]. Мы проанализировали доступную литературу, чтобы отразить взаимосвязь гипотензивной терапии глаукомы и ССГ. Несмотря на то что токсичность бензалкония хлорида (БАХ) и новых детергентов, таких как Purite® (Allergan Inc., США), Polyquaternum 1 или Polyquad® (Alcon Research, США), SofZia® (Novartis AG, Швейцария) остается приемлемой, их длительное использование может приводить к усугублению неблагоприятного состояния глазной поверхности [21, 22]. В результате, обобщая современные представления о токсичности консервантов, входящих в состав гипотензивных капель, и их влияние на развитие ССГ, нами была поставлена **цель исследования**: проанализировать литературные данные о влиянии консервантов на глазную поверхность при терапии глаукомы и выявить потенциальные преимущества бесконсервантной терапии глаукомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы 482 статьи из базы данных Pubmed, опубликованных в период с 1975 по 2020 год с использованием терминов «глаукома» (glaucoma), «консерванты» (preservatives), «бесконсервантная терапия» (preservative-free), «бензалкония хлорид»

(benzalkoniumchloride). Из них были включены в этот обзор 54 статьи. Критериями включения были исследования, целью которых было изучение влияния местной гипотензивной терапии на состояние глазной поверхности в сравнении с бесконсервантными препаратами. Критерии не включения: эксперименты на животных, клинические случаи и исследования, не удовлетворяющие критериям включения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Долгие годы (с 1949 г.) БАХ применяется в качестве консерванта в рецептурах глазных капель (в разных концентрациях: от 0,004 до 0,02 %). Вместе с тем известна способность БАХ разрушать слезную пленку. Так, в 1975 году W.S. Wilson и соавт. [23] выяснили, что закапывание капель, содержащих БАХ (0,01 %), вызывало уменьшение времени появления сухих пятен на поверхности роговицы практически в два раза. Но, тем не менее, это самый распространенный консервант, применяемый в офтальмологических препаратах, на долю которого приходится практически 70 % рецептур глазных капель [13, 21]. Консервант оказывает токсическое воздействие на глазную поверхность посредством большого количества механизмов, включая апоптоз, нейротоксичность, воздействие на трабекулярную сеть, эпителий хрусталика и повреждение ДНК [24, 25].

Обеспокоенность по поводу токсичности БАХ привела к разработке других классов консервантов. К ним относятся поликватерниум-1 (Polyquad®), который является детергентом; окисляющие консерванты, такие как стабилизированный оксихлорокомплекс (SOC, торговое наименование Purite®) и перборат натрия (GenAqua®), и ионный буферный консервант SofZia®. Кроме того, ранее применялись практически не используемые в настоящий момент консерванты, такие как органортутные производные (тимеросал), которые осаждают бактериальные белки и активны против грамположительных бактерий и неспорообразующих организмов; амидины (такие, как хлоргексидин), которые повреждают цитоплазматическую мембрану

Таблица. Часто используемые консерванты в глазных каплях

Table. Commonly used preservatives in eye drops

Консервант / Preservative	Класс / Class	Антимикробное действие / Antimicrobial action	Торговое название / Trade name	Пример / Example
БАХ / BAC	Четвертичный аммоний / Quaternary ammonium	Растворяет клеточные стенки и мембраны / Dissolves cell walls and membranes	-	Люмиган, Ксалатан и др. / Lumigan, Xalatan, etc.
Поликватерниум 1 / Polyquaternium 1	Детергент / Detergent	Действует на клеточные мембраны / Acts on cell membranes	Поликвад / Polyquad	Траватан PQ / Travatan PQ
Стабилизированный оксихлорокомплекс / stabilized oxychloro complex	Окислители / Oxidants	Окисление внутриклеточных липидов и глутатиона / Oxidation of intracellular lipids and glutathione	Пурит / Purite	Альфеган P / Alphagan P
Перборат натрия / Sodium perborate	Окислители / Oxidants	Окисление внутриклеточных липидов и глутатиона / Oxidation of intracellular lipids and glutathione	ГенАква / GenAqua	Джентал / Gental
Борат, сорбитол, пропиленгликоль и цинк / Borate, sorbitol, propylene glycol and zinc	Ионный буфер / Ionic buffer	Несколько / Several	СофЗиа / SofZia	Траватан Z / Travatan Z

Примечание: адаптировано из публикации Steven и соавт. от 2018 года [26].
Note: adopted from Steven et al. publication 2018 [26].

и особенно активны в отношении грамположительных бактерий и кокков; спирты (такие как хлорбутанол), которые могут разрушать бактериальный липидный слой; парабены (сложный эфир парагидроксибензойной кислоты), которые воздействуют на грибы, и, наконец, оксихлорированные комплексы, которые нарушают функцию клеток.

Однако бóльшая часть публикаций посвящена БАХ, так как он считается наиболее токсичным (из ныне применяемых консервантов) и при этом используется чаще всего. Было показано, что некоторые консерванты проявляют меньшую токсичность по сравнению с БАХ [27], при этом установлено, что антимикробная активность консерванта прямо пропорциональна его детергентному действию [28].

Токсичность БАХ была выявлена в ряде эпидемиологических исследований, проведенных у пациентов с глаукомой, получающих местную терапию [29, 30]. Первое исследование было проведено в 1999 году на 850 пациентах и выявило значительно меньшее количество жалоб на состояние глазной поверхности (дискомфорт, боль, раздражение глаз и клинические проявления воспаления конъюнктивы) у пациентов, применявших гипотензивные препараты без консервантов (35 % против 52 %; $p = 0,001$). Более того, у той части пациентов, которой была проведена замена препарата, содержащего консервант, на бесконсервантную терапию, частота всех симптомов и объективных проявлений ССГ снизилась в 3 раза ($p < 0,001$) [31].

В другом эпидемиологическом исследовании (9658 пациентов) были выявлены схожие данные о меньшем проявлении ССГ при применении бесконсервантной (БК) терапии глаукомы, при переходе терапии с содержащей консерванты на БК терапию, а также уменьшении количества «капель» во всех вариантах смены терапии [12]. Кроме того, в ряде исследований у пациентов, применяющих препараты, содержащие БАХ, были выявлены увеличение маркеров воспаления, уменьшение количества бокаловидных клеток и изменения в цитологических отпечатках, свидетельствующие о повышенном апоптозе, а также об изменениях проницаемости роговицы [32, 33].

Многоцентровое международное исследование группы ученых «Научный авангард» продемонстрировало значительное снижение времени разрыва слезной пленки (проба Норна; $7,34 \pm 0,15$ и $9,86 \pm 0,29$; $p < 0,05$), суммарной слезопродукции (тест Ширмера I; $12,40 \pm 0,28$ и $15,58 \pm 0,45$ мм; $p < 0,05$), увеличение окрашивания глазной поверхности (витальное окрашивание лиссаминовым зеленым; $1,37 \pm 0,04$ и $0,72 \pm 0,06$ балла, $p < 0,05$) и субъективных жалоб (опросник OSDI; 72,54 (69,08–76,00) и 49,33 (42,80–55,86), доля пациентов, предъявляющих жалобы, и 95 % ДИ; $p < 0,05$) у пациентов, получающих гипотензивную терапию, по сравнению с контрольной группой, в которой пациенты не использовали ни один из офтальмологических препаратов [3].

Однако в этом исследовании не сравнивали содержащие консервант и бесконсервантные формы.

В другом многоцентровом международном исследовании была определена одинаковая гипотензивная эффективность латанопроста с консервантом и без, но при этом выявлены статистически значимые преимущества в отношении переносимости бесконсервантной терапии [34]. В свою очередь, перевод на бесконсервантную терапию приводил к уменьшению жалоб на состояние глазной поверхности уже после 42 дней после смены терапии [34], что, вероятно, должно влиять на приверженность пациентов к лечению [35, 36] и экономическую целесообразность применения бесконсервантной терапии [37].

Значительное снижение количества бокаловидных клеток в группе, получавшей тимолол, содержащий консервант, ($86,8$ vs $48,3$; $p < 0,001$) было выявлено в исследовании P. Frezzotti (60 пациентов, срок наблюдения 12 месяцев) [38], при этом количество бокаловидных клеток не отличалось в группах бесконсервантной терапии и контрольной группы ($86,8$ vs $88,9$; $p > 0,05$). Схожую динамику проявили тест Ширмера I и время разрыва слезной пленки [38].

Если детергентное действие консервантов подтверждается лабораторными, эпидемиологическими и проспективными исследованиями, то в клинической практике должно быть выявлено улучшение состояния глазной поверхности при смене «консервантной» терапии на бесконсервантную, что и подтверждается многочисленными «исследованиями переключения». Так, первым подобным исследованием, которое нам удалось найти, стала работа F. Levrat и соавт. [38], включившая 919 пациентов, 125 офтальмологов. Стоит отметить, что у 164 пациентов в период выполнения исследования была проведена смена «консервантной терапии» на бесконсервантную, что позволило за период 3,3 месяца статистически значимо снизить проявления ССГ [31].

При этом большинство подобных исследований не было двойным слепым рандомизированным [34, 39], при этом не сравнивали консервантные и бесконсервантные препараты, содержащие разные действующие вещества [40, 41]. Нам удалось найти несколько рандомизированных слепых контролируемых клинических исследований [42, 43], в которых изучали эффективность и безопасность применения препаратов с одинаковыми действующими веществами, а группы отличались по наличию или отсутствию БАХ.

Несмотря на то что во всех трех исследованиях были разные действующие вещества, консервантные и бесконсервантные препараты проявили сопоставимый гипотензивный эффект и профиль безопасности, что указывает на то, что БАХ не требуется для адекватного проникновения действующего вещества к точке приложения. В свою очередь, схожий профиль безопасности консервантных и бесконсервантных форм препарата может свидетельствовать об относительной безопасности

применения консервантных препаратов у пациентов без сопутствующей патологии глазной поверхности. Но, как было показано выше, длительное применение препаратов, содержащих консерванты, может приводить к развитию ССГ.

Нам встретилось упоминание о нескольких неопубликованных исследованиях — травопрост (SofZia) vs латанопрост БК (NCT00798759 (2008 г.), NCT00690794 (2008 г.), NCT00527592 (2007 г.)), доступных на <https://clinicaltrials.gov>. Вероятно, результаты этих исследований не были опубликованы из-за отсутствия клинически значимых различий между группами сравнения.

В настоящее время существует большое количество исследований, в которых изучали практически все группы препаратов в отношении переключения с консервантных препаратов на бесконсервантные. Так, использование β -блокаторов без консервантов у пациентов с глаукомой улучшает качество жизни за счет снижения проявлений симптомов синдрома сухого глаза: уменьшение сухости, гиперемии, фолликулярной гиперплазии, ощущения инородного тела. При этом уровень офтальмотонуса оставался стабильным [44, 45].

В исследовании аналогов простагландинов выявлено, что травопрост 0,004 % без БАХ эквивалентен травопросту 0,004 % с БАХ как по безопасности, так и по эффективности. Переход с латанопроста, содержащего консервант БАХ 0,005 %, на травопрост, не содержащий БАХ 0,004 %, привел к значительному снижению выраженности симптомов ССГ по опроснику OSDI. Тафлупрост, не содержащий консервантов, поддерживает офтальмотонус на том же уровне, что и латанопрост, но лучше переносится пациентами с симптомами ССГ, что приводит к улучшению качества жизни, повышению удовлетворенности лечением и снижению дискомфорта [41, 46, 47], что также подтверждается метаанализом, проведенным Uusitalo и соавт. в 2016 году [40].

При изучении ингибиторов карбоангидразы доказано, что бесконсервантный дорзоламид обладает наименьшей цитотоксичностью для культуры человеческих эндотелиальных клеток роговицы в сравнении с кон-

сервантными препаратами тимолол, тросопт, траватан, ксалатан [48, 49].

И, наконец, в исследованиях комбинированных препаратов выявлено, что дорзоламид + тимолол без консервантов и с консервантом были эквивалентны по эффективности и имели аналогичную переносимость, а переход на бесконсервантный дорзоламид + тимолол значительно улучшил самооценку качества жизни пациентов с глаукомой [48, 50, 51].

Однако применение гипотензивных препаратов сопряжено с детергентным действием не только консервантов, но и самого активного вещества, а также вспомогательных веществ и буферов [52]. Но, тем не менее, большинство исследований переключения демонстрирует преимущества бесконсервантных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с глаукомой, получающие местную гипотензивную терапию, чаще страдают от проявлений ССГ по сравнению с аналогичной контрольной группой [3, 36], что приводит к снижению качества жизни и приверженности лечению [53, 54], а при дальнейшем прогрессировании процесса и необходимости оперативного лечения глаукомы уменьшает вероятность ее успеха [7, 13, 14]. Все эти обстоятельства, время и дозозависимый эффект от применения гипотензивных препаратов, содержащих консерванты, предъявляют определенные требования к гипотензивным препаратам, и, вероятно, бесконсервантные препараты позволяют добиться снижения некоторых ятрогенных осложнений со стороны глазной поверхности при длительном лечении пациентов с глаукомой.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Дорофеев Д.А. — концепция, написание текста;
Брежнев А.Ю. — концепция, редактирование текста;
Газизова И.Р. — редактирование текста;
Глазунова М.А. — сбор и обработка материала, написание текста, подготовка текста к публикации;
Кирилик Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста, подготовка текста к публикации;
Куроедов А.В. — редактирование текста;
Селезнев А.В. — редактирование текста;
Шукуров А.Г. — сбор и обработка материала, написание текста, подготовка текста к публикации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ramli N., Supramaniam G., Samsudin A., Juana A., Zahari M., Choo M.M. Ocular surface disease in glaucoma: Effect of polypharmacy and preservatives. *Optom Vis Sci.* 2015;92(9):e222–e226. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000542
- Pflugfelder S.C., de Paiva C.S. The Pathophysiology of Dry Eye Disease: What We Know and Future Directions for Research. *Ophthalmology.* 2017;124(11):S4–S13. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.07.010
- Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2017;17(2):74–82. [Abysheva L.D., Avdeev R.V., Alexandrov A.S. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya.* 2017;17(2):74–82 (In Russ.).] DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82
- Gomes J.A.P., Azar D.T., Baudouin C. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):511–538. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.004
- Askeroglu U., Alleyne B., Guyuron B. Pharmaceutical and herbal products that may contribute to dry eyes. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(1):159–167. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318272a00e
- Koller T., Stürmer J., Gloor B. Risk factors for trabeculectomy failure *Klin Monbl Augenheilkd.* 1998;213(07):1–8. DOI: 10.1055/s-2008-1034936
- Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: Mutual relationships. *Dev Ophthalmol.* 2012;50:64–78. DOI: 10.1159/000334791
- Quigley H., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262–267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
- Ali F.S., Akpek E.K. Glaucoma and Dry Eye. *Ophthalmology.* 2009;116(6):1232. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.034
- Fechtner R.D., Godfrey D.G., Budenz D., Stewart J.A., Stewart W.C., Jasek M.C. Prevalence of ocular surface complaints in patients with lalouma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea.* 2010;29(6):618–621. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181c325b2
- Prum B.E., Rosenberg L.F., Gedde S.J. Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology.* 2016;123(1):P41–P111. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053
- Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P., Manni G., Figueiredo A., Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(3):341–349. DOI: 10.1177/112067210701700311
- 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.* 1994;112(11):1446–1454. DOI: 10.1001/archophth.1994.01090230060021

14. Skalicky S.E., Goldberg I., McCluskey 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
15. Movahehdan A., Djalilian A.R. Cataract surgery in the face of ocular surface disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(1):68–72. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834d90b7
16. Kuppens E.V.M.J., Van Best J.A., Sterk C.C., De Keizer R.J.W. Decreased basal tear turnover in patients with untreated primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(1):41–46. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)73757-2
17. Castel O.C., Keinan-Boker L., Geyer O., Milmana U., Karkabi K. Factors associated with adherence to glaucoma pharmacotherapy in the primary care setting. *Fam Pract.* 2014;31(4):453–461. DOI: 10.1093/fampra/cmu031
18. Kastelan S., Tomic M., Metez Soldo K., Salopek-Rabatic J. How ocular surface disease impacts the glaucoma treatment outcome. *Biomed Res Int.* 2013;2013:696328. DOI: 10.1155/2013/696328
19. Nordstrom B.L., Friedman D.S., Mozaffari E., Quigley H.A., Walker A.M. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(4):598.e1–598.e11. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.04.051
20. Anwar Z., Wellik S.R., Galora A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: Current literature and recommendations. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(2):136–143. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32835c8aba
21. Freeman P.D., Kahook M.Y. Preservatives in topical ophthalmic medications: Historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol.* 2009;4(1):59–64. DOI: 10.1586/17469899.4.1.59
22. Alessandro G.A., Teresa R. Ocular Surface Alterations and Topical Antiglaucomatous Therapy: A Review. *Open Ophthalmol J.* 2014;8(1):67–72. DOI: 10.2174/1874364101408010067
23. 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
24. 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
25. 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
26. Steven D.W., Alagband P., Lim K.S. Preservatives in glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(11):1497–1503. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311544
27. Ammar D.A., Noecker R.J., Kahook M.Y. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther.* 2010;27(11):837–845. DOI: 10.1007/s12325-010-0070-1
28. Tu E.Y. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J Ophthalmol.* 2014;28(3):182–187. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.06.006
29. Rouland J.F. Acceptability of preservative-free beta-blocker eye drops in the treatment of glaucoma. *Réflexions Ophthalmol.* 2011;150:43–46.
30. Pisella P.J., Poulliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):418–423. DOI: 10.1136/bjo.86.4.418
31. 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 Ophthalmol.* 1999;22(2):186–191.
32. Pisella P.J., Debbasch C., Hamard P. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: An ex vivo and in vivo study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(5):1360–1368. DOI: 10.1167/iovs.03-1067
33. Campagna P., Macri A., Rolando M., Calabria G. Chronic topical eye preservative-free beta-blocker therapy effect on the ocular surface in glaucomatous patients. *Acta Ophthalmologica Scandinavica, Supplement.* 1997;75:53. DOI: 10.1111/j.1600-0420.1997.tb00480.x
34. Rouland J.F., Traverso C.E., Stalmans I. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(2):196–200. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302121
35. Newman-Casey P.A., Blachley T., Lee P.P., Heisler M., Farris K.B., Stein J.D. Patterns of glaucoma medication adherence over four years of follow-up. *Ophthalmology.* 2015;122(10):2010–2021. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.06.039
36. Rossi G.C.M., Tinelli C., Pasinetti G.M., Milano G., Bianchi P.E. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(4):572–579. DOI: 10.1177/112067210901900409
37. Ловпаче Д.Н., Дорофеев Д.А. Фармакоэкономическая целесообразность применения бесконсервантной терапии при лечении первичной открытоугольной глаукомы у пациентов с синдромом «сухого глаза» (промежуточные результаты). *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2017;17(4):195–200. [Louvache D.N., Dorofeev D.A. Pharmacoeconomic expediency of the use of preservative-free therapy in the treatment of primary open-angle glaucoma in patients with the dry eye syndrome (intermediate results). *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya.* 2017;17(4):195–200 (In Russ.).] DOI: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-195-200
38. Frezzotti P., Fogagnolo P., Haka G. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1 % gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(2):e133–e140. DOI: 10.1111/aos.12261
39. DuBiner H.B., Hubatsch D.A. Late-day intraocular pressure-lowering efficacy and tolerability of travoprost 0.004 % versus bimatoprost 0.01 % in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: A randomized trial. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:151. DOI: 10.1186/1471-2415-14-151
40. Uusitalo H., Egorov E., Kaariranta K., Astakhov Y., Ropo A. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: A meta-analysis of two phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:445–454. DOI: 10.2147/OPHT. S91402
41. Katz G., Springs C.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(1):1253–1261. DOI: 10.2147/OPHT.S14113
42. Shedden A., Adamson I.A., Getson A.J. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPTM) in patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(12):1757–1764. DOI: 10.1007/s00417-010-1397-7
43. Day D.G., Walters T.R., Schwartz G.F. Bimatoprost 0.03 % preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03 % ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension: A 12-week, randomised, double-masked trial. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(8):989–993. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-303040
44. Bron A., Chiambaretta F., Poulliquen P., Rigal D., Rouland J.F. Efficacy and safety of substituting a twice-daily regimen of timolol with a single daily instillation of non-preserved beta-blocker in patients with chronic glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophthalmol.* 2003;26(7):668–674.
45. Iester M., Telani S., Frezzotti P. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(6):476–481. DOI: 10.1089/jop.2013.0216
46. Uusitalo H., Chen E., Pfeiffer N. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(3):329–336. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x
47. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Оценка эффективности и безопасности глазных капель тафлупроста 0,015 % без консерванта у пациентов с офтальмогипертензией и открытоугольной глаукомой. *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2015;15(1):1–6. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. Evaluation of efficacy and safety of preservative-free tafluprost 0.015 % eye drops in patients with POAG and ophthalmohypertension. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya.* 2015;15(1):1–6 (In Russ.).]
48. Дорофеев Д.А., Тур Е.В., Визгалова Л.О., Тряпицин И.Д., Цыганов А.З. Влияние бесконсервантной терапии первичной открытоугольной глаукомы на состояние глазной поверхности при комбинированном лечении (промежуточные результаты). *Вестник офтальмологии.* 2019;135(6):52–59. [Dorofeev D.A., Tur E.V., Vizgalova L.O., Tryapitsin I.D., Ciganov A.Z. The effect of preservative-free treatment of primary open-angle glaucoma on the state of ocular surface in combination therapy (intermediate results). *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2019;135(6):52–59 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma201913506152
49. Суббот А.М., Фисенко Н.В., Труфанов С.В. Цитотоксичность турсопта и дорзолана соло на первичной культуре эндотелиальных клеток роговицы человека. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020;83(7):27–31. [Subbot A.M., Fisenko N.V., Trufanov S.V. Cytotoxicity of trusopt and dorzolanol solo drugs to primary culture of human corneal endothelial cells. *Experimental and Clinical Pharmacology = Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2020;83(7):27–31 (In Russ.).] DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-7-27-31
50. Дорофеев Д.А., Крыжановская А.В., Цыганов А.З. Эффективность гипотензивной бесконсервантной терапии фиксированной комбинацией биматопроста и тимолола (промежуточные результаты). *Вестник офтальмологии.* 2020;136(2):73. [Dorofeev D.A., Kryzhanovskaya A.V., Ciganov A.Z. Effectiveness of antihypertensive conservative-free therapy with fixed combination of bimatoprost and timolol (intermediate results). *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2020;136(2):73 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma202013602173
51. Renieri G., Führer K., Scheithe K., Lorenz K., Pfeiffer N., Thieme H. Efficacy and Tolerability of Preservative-Free Eye Drops Containing a Fixed Combination of Dorzolamide and Timolol in Glaucoma Patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26(6):597–603. DOI: 10.1089/jop.2010.0060
52. Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В. Влияние на состояние глаз пациентов с глаукомой основных действующих веществ гипотензивных капель. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2020;3:5–10. [Onufriyuchuk O.N., Gazizova I.R., Kuroedov A.V., Seleznev A.V. The effect of the main active substances of antihypertensive eye drops on condition of the eyes of glaucoma patients. *Pacific Medical Journal = Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2020;3:5–10 (In Russ.).] DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-5-10
53. Bayer A., Weiler W., Oeverhaus U., Skrotzki F.E., Stewart W.C. Two-year follow-up of latanoprost 0.005 % monotherapy after changing from previous glaucoma therapies. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004;20(6):470–478. DOI: 10.1089/jop.2004.20.470
54. Nordmann J.P., Auzanneau N., Ricard S., Berdeaux G. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:75. DOI: 10.1186/1477-7525-1-75

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

МАУЗ «Городская клиническая больница № 2», поликлиника № 1
Дорофеев Дмитрий Александрович
врач-офтальмолог
ул. Российская, 200, Челябинск, 454090, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3352-8170>

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министер-
ства здравоохранения Российской Федерации
Брежнев Андрей Юрьевич
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
ул. К. Маркса, 3, Курск, 305041, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5597-983X>

ФГУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук
Газизова Ильмира Рифовна
доктор медицинских наук, ученый секретарь, заведующая отделением офтальмо-
логии
ул. Академика Павлова, 9, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Глазунова Марина Александровна
студентка
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3215-0348>

МАУЗ «Городская клиническая больница № 2», поликлиника № 1
Кирилик Елена Викторовна
врач-офтальмолог
ул. Российская, 200, Челябинск, 454090, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0189-9586>

ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Мини-
стерства обороны Российской Федерации
Куроедов Александр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор кафедры, заведующий офтальмологиче-
ским отделением
ул. Большая Оленья, 8а, Москва, 107014, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9606-0566>

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министер-
ства здравоохранения Российской Федерации
Селезнев Алексей Владимирович
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
Шереметевский просп., 8, Иваново, 153012, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шукуров Ахмед Гярай оглы
студент
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0244-4169>

ABOUT THE AUTHORS

Chelyabinsk Public Clinical Hospital No. 2, Polyclinic No. 1
Dorofeev Dmitry A.
ophthalmologist
Rossiiskaya str., 200, Chelyabinsk, 454090, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3352-8170>

Kursk State Medical University
Brezhnev Andrey Yu.
PhD, Associate Professor
K. Marks str., 3, Kursk, 305041, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5597-983X>

Institute of the Human Brain, RAS
Gazizova Ilmira R.
MD, scientific secretary, head of Ophthalmological Department
Academician Pavlov str., 9, St. Petersburg, 197376, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

South Ural State Medical University
Glasunova Marina A.
student
Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3215-0348>

Chelyabinsk Public Clinical Hospital No. 2, Polyclinic No. 1
Kirilik Elena V.
ophthalmologist
Rossiyskaya str., 200, Chelyabinsk, 454090, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0189-9586>

Mandryka Central Clinical Hospital
Kuroedov Alexandr V.
MD, Professor of the Ophthalmology department, head of the ophthalmology Division
Bol'shaya Olen'ya str., 8A, Moscow, 107014, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9606-0566>

Ivanovo State Medical Academy
Seleznev Alexey V.
PhD, Associate Professor
Sheremetevskiy ave., 8, Ivanovo, 153012, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

South Ural State Medical University
Shukurov Akhmed G.
student
Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0244-4169>