

Новая наномицеллярная форма латанопроста 0,005 % в терапии первичной открытоугольной глаукомы

А.С. Духанин¹А.Ш. Загидуллина^{2,3}Г.А. Азаматова²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Ленина, 3, Уфа, 450000, Российская Федерация

³ Клиника «Будь Здоров», филиал
проспект Октября, 6/1, Уфа, 450001, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(2):375–385

В обзоре представлена информация о препарате Ланпрессан[®], который представляет собой новую лекарственную форму латанопроста в виде мицеллярной наноэмульсии без содержания бензалкония хлорида (БАХ). Описана фармакокинетика и фармакодинамика препарата, а также отличия новой формы: благодаря инновационному варианту доставки лекарственного вещества в ткань глаза и отсутствию детергентного консерванта (БАХ, поликватерний и др.). Ланпрессан[®] обладает лучшей переносимостью и профилем безопасности по отношению к структурам глазной поверхности, что предполагает хорошую комплаентность пациентов с глаукомой к длительному лечению. В статье представлены результаты клинических исследований, которые показали высокую гипотензивную эффективность препарата Ланпрессан[®]. Проведенный анализ исследований безопасности и влияния на глазную поверхность препарата продемонстрировал хорошую переносимость бесконсервантной наноэмульсии латанопроста пациентами. Дана оценка перспектив применения препарата Ланпрессан[®] в лечении лиц с открытоугольной формой глаукомы.

Ключевые слова: лечение глаукомы, аналоги простагландинов, латанопрост, Ланпрессан[®], консервант, глазная поверхность

Для цитирования: Духанин А.С., Загидуллина А.Ш., Азаматова Г.А. Новая наномицеллярная форма латанопроста 0,005 % в терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмология*. 2024;21(2):375–385. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-375-385>

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

Конфликт интересов отсутствует.



New Nanomicellar Form of Latanoprost 0,005 % in Treatment Open Angle Glaucoma

A.S. Dukhanin¹, A.Sh. Zagidullina^{2,3}, G.A. Azamatova²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

² Bashkir State Medical University
Lenina str., 3, Ufa, 450000, Russian Federation

³ Branch of Clinic Bud Zdorov
Oktyabrya ave., 6/1, Ufa, 450001, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(2):375–385

This article provides a review of Lanpressun[®], a new formulations of latanoprost micellar nanoemulsion without benzaltonium chloride (BAH). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of new formulations are presented. Due to innovative delivery system and absence of detergent preservative (BAH, poliquaternium and others) Lanpressun[®] possess better tolerability and safety to ocular surface, that provides patients adherence to longer therapy. The article presents the results of clinical trials demonstrating high hypotensive efficacy of Lanpressun[®]. Literature analysis of studies on safety and effect on ocular surface shows good tolerability of preservative-free latanoprost nanoemulsion. The authors give the assessment of Lanpressun[®] future perspectives in treatment of patients with open-angle glaucoma.

Keywords: treatment of glaucoma, prostaglandine analogues, latanoprost, Lanpressun[®], preservative, ocular surface

For citation: Dukhanin A.S., Zagidullina A.Sh., Azamatova G.A. New Nanomicellar Form of Latanoprost 0,005 % in Treatment Open Angle Glaucoma. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(2):375–385. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-375-385>

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

There is no conflict of interests.

Глаукома представляет собой серьезное офтальмологическое и социально значимое инвалидизирующее заболевание органа зрения, которое при отсутствии лечения приводит к необратимому снижению остроты зрения вплоть до полной слепоты [1–4]. Метаанализ 2021 г. продемонстрировал, что глаукома выступает второй причиной слепоты и четвертой причиной слабости зрения в мире [5]. Основной целью лечения пациентов с глаукомой является сохранение зрительных функций и обеспечение приемлемого качества жизни. Согласно актуальным рекомендациям Национального руководства по глаукоме, представленного Российским глаукомным обществом (2023 г.), современный алгоритм лечения больных с данным заболеванием включает: снижение уровня внутриглазного давления (ВГД), улучшение глазного кровотока, нейропротекцию [6]. Необходимо отметить, что единственным доказанным способом замедления прогрессирования глаукомной оптической нейропатии является снижение уровня ВГД [4, 6]. Среди лекарственных средств с гипотензивным эффектом, применяемых для лечения глаукомы, аналоги простагландинов (АП), обладающие высокой способностью контролировать ВГД и низким уровнем системных побочных эффектов, выступают препаратами первой линии терапии открытоугольной глаукомы (ОУГ) [7–10]. Благодаря доказанной гипотензивной эффективности, безопасности и нейропротекторным свойствам

латанопрост является самым распространенным аналогом простагландинов и рекомендуется в качестве препарата выбора из всех доступных в настоящее время АП [6, 7, 9, 11–14]. В оригинальном составе латанопроста в качестве консерванта используется 0,02 % раствор бензалкония хлорида. Стоит отметить, что, несмотря на эффективность консервант содержащих аналогов простагландинов, наблюдается высокая частота самостоятельной отмены пациентами данных лекарственных средств, так как на фоне их использования формируется непереносимость препаратов из-за негативного влияния на глазную поверхность. Данная проблема подвела офтальмологов к поискам препарата, который будет обладать не только способностью к должной компенсации уровня ВГД, но и лучшей переносимостью.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОЭМУЛЬСИИ ЛАТАНОПРОСТА

Полная фармакологическая характеристика лекарственного препарата включает разбор по трем направлениям: фармакодинамика действующего начала, фармакокинетические свойства, лекарственная форма и дозировка.

Фармакодинамический этап начинается с того, что действующее начало находит и селективно связывается со своей молекулярной мишенью действия: *on-target эффект*. Все аналоги простагландина F_{2α} по механизму

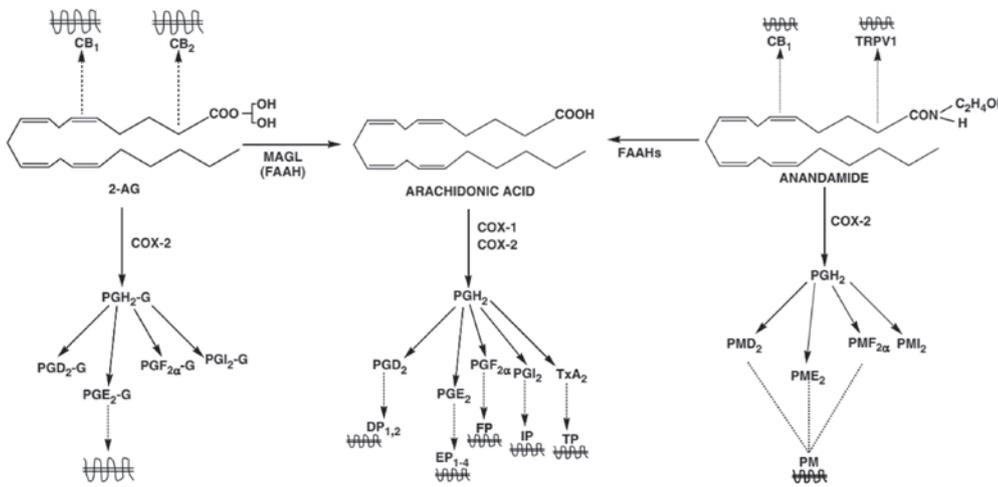


Рис. 1. Молекулярные мишени — рецепторы различных классов простагландинов [16]

Fig. 1. Molecular targets — receptors of different classes of prostaglandins [16]

действия являются избирательными антагонистами FP-рецепторов с общей терапевтической мишенью. Стимулируя FP-рецепторы, аналоги простагландинов снижают уровень внутриглазного давления за счет улучшения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути. Механизм реализации рецепторопосредованного действия аналогов простагландинов на увеосклеральный отток по-прежнему до конца не изучен. Общеизвестно, что усиление оттока вызвано разрежением экстрацеллюлярного матрикса ресничного тела с увеличением межклеточных пространств в коллагене цилиарной мышцы за счет снижения тонуса мышцы и стимулирования образования полостей в пучках цилиарных мышц коллагеназами и матриксными металлопротеиназами [15]. Однако влияние на реконструирование тканей в увеосклеральном тракте не объясняет быстрое снижение ВГД уже в первые часы после инстилляции препарата, что очевидно указывает на наличие дополнительного эффекта.

В ряду аналогов простагландина латанопрост выделяется высокой способностью связываться с FP-рецепторами, в то время как аффинность к EP1-рецепторам у него заметно ниже, латанопрост практически не взаимодействует с рецепторами тромбосана [10]. Высокая селективность к мишеням действия лежит в основе благоприятного профиля эффективности и безопасности лекарственного препарата. Взаимодействие

физиологических эффектов простагландинов определяется их способностью взаимодействовать с различными типами рецепторов простагландинов, расположенных на внешней мембране клеток (рис. 1).

Предположительно такое побочное явление аналогов простагландинов F_{2α}, как гиперемия конъюнктивы, обусловлено активацией циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты с выбросом медиаторов воспаления [17].

Другим примером побочного действия служит гиперпигментация радужки в результате воздействия на FP-рецепторы простагландинов фибробластов радужки. В основе данного *off-target эффекта* лежит стимуляция нецелевых рецепторов, расположенных на мембранах другого типа клеток [18, 19].

Фармакокинетика

Латанопрост является пролекарством, эфирным соединением, производным простагландина F_{2α} (рис. 2).

В результате метаболизма латанопроста (гидролиза эфирной связи — место гидролиза отмечено на рисунке красной линией) высвобождается его активная форма,

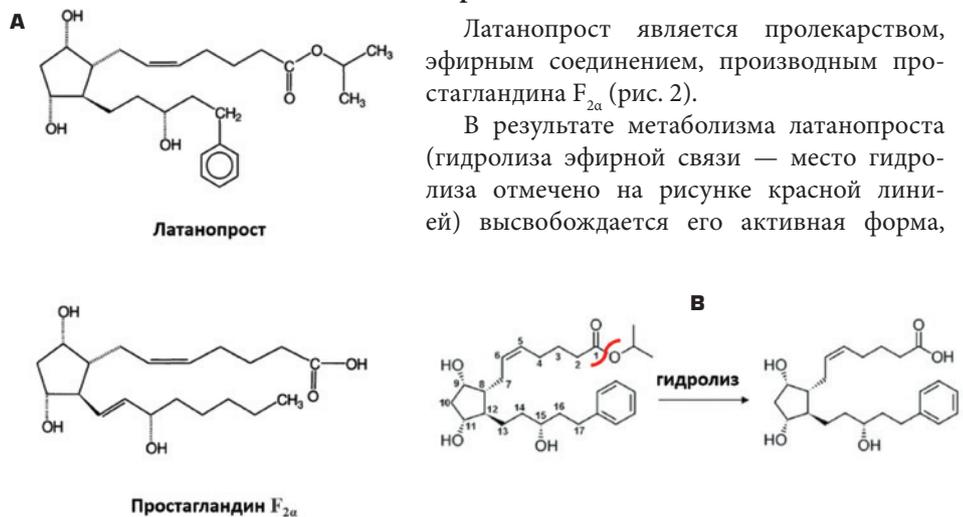


Рис. 2. Структурные формулы простагландина F_{2α} и его производного латанопроста (А), активного метаболита, образованного после гидролиза эфирной связи (В)

Fig. 2. Structural formulas of prostaglandin F_{2α} and its derivative latanoprost (A), the active metabolite formed after hydrolysis of the ester bond (B)

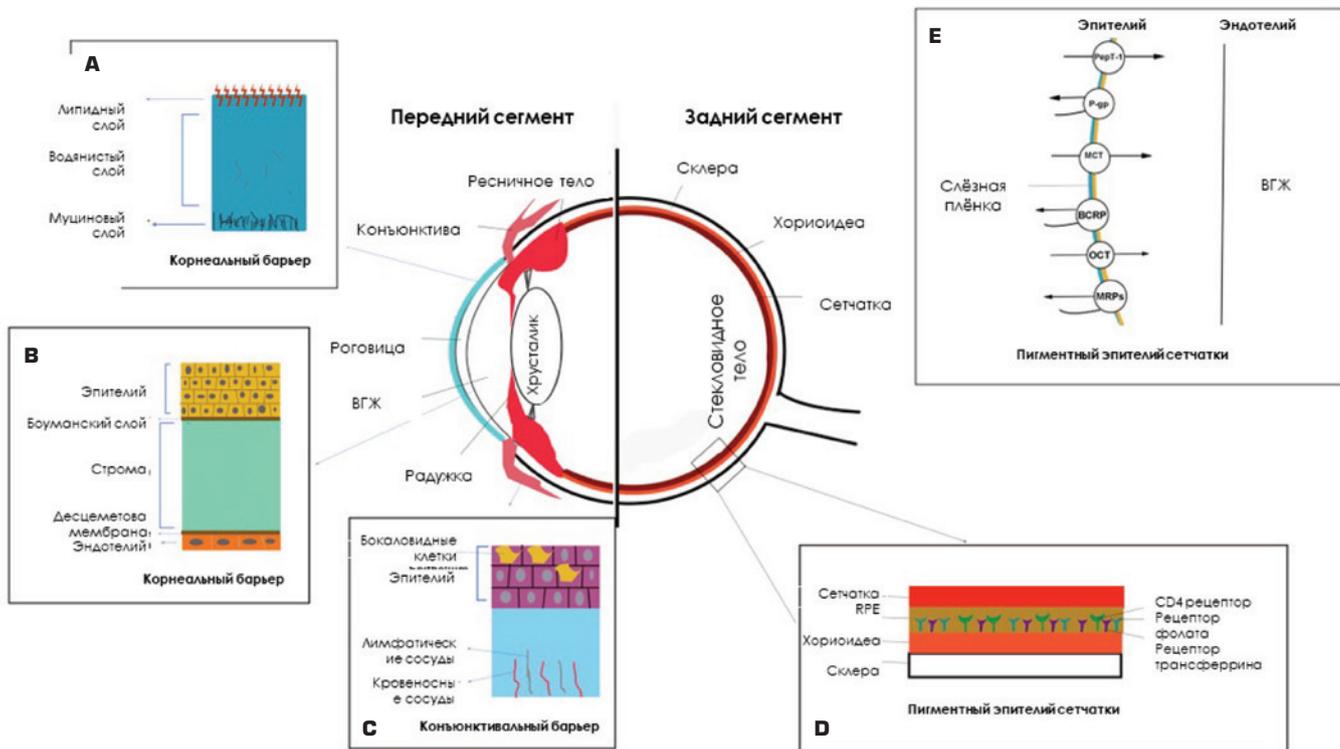


Рис. 3. Анатомия глаза и биологические барьеры, определяющие биодоступность лекарственных веществ при топическом применении: А — слезная пленка; В — роговица; С — конъюнктивальный барьер; D — рецептор CD44, рецептор фолиевой кислоты и рецептор трансферрина; E — мембранные транспортеры-переносчики эпителия роговицы [20]

Fig. 3. Anatomy of the eye and biological barriers that determine the bioavailability of drugs during topical use: A — tear film; B — cornea; C — conjunctival barrier; D — CD44 receptor, folate receptor and transferrin receptor; E — membrane transporters of the corneal epithelium [20]

которая прочно связывается с простагландиновыми FP-рецепторами в различных структурах глаза.

Как пролекарств, латанопрост более липофилен и в связи с этим обладает лучшей способностью проникать через роговицу. Пролекарство хорошо всасывается через роговицу и полностью гидролизуеться при попадании в водянистую влагу. C_{\max} латанопроста в водянистой влаге достигается через 2 часа после инстилляций. Активная форма латанопроста практически не метаболизируется в глазу, однако подвергается биотрансформации в печени в реакциях бета-окисления и дальнейшей, преимущественно почечной, экскреции. Период полувыведения ($T_{1/2}$) кислоты латанопроста составляет около 17 минут.

Использование аналогов простагландинов в форме пролекарства является общим принципом для создания аналогов простагландинов: латанопроста, травопроста и тафлупроста. Биматопрост — единственный представитель простаминов, спектр его мишеней действия принципиально отличается (рис. 1). Возможно, с этим связана более высокая частота развития гиперемии конъюнктивы при применении биматопроста [10].

Фармакокинетика отвечает на вопрос: когда, где и в какой концентрации окажется действующее начало. Задача, в случае офтальмологического топического препарата, крайне сложная, учитывая число и разнообразие

биологических барьеров, стоящих на пути латанопроста к FP-рецепторам.

С одной стороны, особенности анатомии глаза эффективно защищают от внешних неблагоприятных факторов, а с другой стороны, служат барьером для абсорбции лекарственных веществ (рис. 3).

Основными препятствиями для доставки лекарств являются конъюнктивa, слезная пленка, роговица, гемато-водный барьер и гематоретинальный барьер, причем роговица и сетчатка оказываются особенно устойчивы к проникновению лекарств.

Прекорнеальные факторы. Слезная пленка — первое препятствие для лекарства при местном применении. Человеческая слеза имеет анатомический объем 7–30 мкл со скоростью оборота 0,5–2,2 мкл/мин. и быстрым временем восстановления (2–3 мин.), что способствует более высокому выведению лекарства или препарата-носителя по сравнению со скоростью поглощения. Офтальмологические лекарственные формы для местного применения быстро удаляются из конъюнктивального мешка, поэтому время поглощения лекарства составляет только несколько минут, определяя низкую биодоступность лекарственного препарата, обычно менее 5% [21]. «Слезный» клиренс обеспечивает удаление препарата из прекорнеальной области и увеличивает всасывание препарата окружающими тканями.

Роговица. Анатомическая особенность роговицы заключается в наличии 3-х различных сред, каждая из которых предьявляет свои условия для их преодоления лекарственными веществами: наружный эпителий, медиальная строма и внутренний слой эндотелиальных клеток.

Эпителий роговицы обладает гидрофобными свойствами и служит препятствием для трансмембранного транспорта гидрофильных лекарственных форм.

Напротив, строма, составляющая 90 % объема роговицы, демонстрирует сильные гидрофильные свойства, которые ограничивают проникновение гидрофобных молекул. В то же время внутренний эндотелиальный слой клеток действует как гидрофобный барьер.

Таким образом, эффективная скорость и степень транскорнеального транспорта лекарственных веществ (ЛВ) зависит от сочетания их индивидуальных гидрофобных и гидрофильных свойств.

В доставке лекарственных средств через роговицу преобладает механизм простой диффузии с поверхности глаза в более глубокие ткани глаза, особенно для доступа в переднюю камеру глаза [22].

Роговица и конъюнктив также содержат транспортеры, участвующие в транспорте ЛВ. В частности, Р-гликопротеин (P-gp) и белок множественной лекарственной устойчивости (MRP) ограничивают поглощение лекарств, осуществляя эффлюкс (транспорт наружу клетки).

Сведения о роли различных биологических барьеров, ограничивающих биодоступность лекарственных препаратов при местном применении, суммированы в таблице 1.

Еще одним барьером, ограничивающим биодоступность офтальмологических лекарственных средств местного применения, являются ферменты лекарственного метаболизма, экспрессирующиеся в тканях передней камеры глаза: роговице, ресничном теле, хрусталике, конъюнктиве [21].

В рамках фармакокинетического этапа аналог простагландина — химическая молекула, ее всасывание,

распределение, метаболизм и выведение напрямую зависят от ее химической структуры, физико-химических особенностей (молекулярная масса, заряд и полярность молекулы, растворимость в липидах, рН среды и др.). Поскольку аналоги простагландинов имеют различную химическую структуру, отличаются молекулярной массой, полярностью, липофильностью, следовательно, их фармакокинетика индивидуальна.

В задачи фармакокинетики входит доставка молекул латанопроста к мишеням действия, расположенным в тканях передней камеры глаза. Помочь в реализации этой задачи призвана специально разработанная лекарственная форма.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЭТАП, РОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Топические формы (глазные капли, мази и гели) значимо снижают побочные системные эффекты лекарственных средств, применяемых в офтальмологии, вклад которых в лечение заболеваний глаз достигает 90 % [24]. Существующие исследования указывают на значительный потенциал глазных капель в форме наноэмульсий благодаря своим уникальным характеристикам, таким как высокие адгезивные свойства и небольшой размер мицелл. Эти качества дают возможность повысить биодоступность лекарств, способствуют улучшению транспорта через роговицу, уменьшению раздражения глаз и позволяют свести к минимуму побочные реакции [21].

Инновационные формы доставки ЛВ

Наномицеллярная форма латанопроста 0,005 % (препарат Ланпрессан®) разработана по инновационной технологии Lipixelle® компании «Сан Фарма». В структуру эмульсии препарата Ланпрессан® входят наномицеллы размером 10–100 нм, состоящие из гидрофобного ядра, окруженного стабилизирующей полимерной амфифильной оболочкой [25]. В состав полимерной оболочки наномицелл препарата Ланпрессан® входит Solutol HS15 [26]. Водонерастворимое лекарственное вещество латанопрост заключено в гидрофобное ядро.

Таблица 1. Физиологические препятствия доставки ЛВ в ткани глаза [23]

Table 1. Physiological obstacles to drug delivery to the eye tissue [23]

Проблемы доставки ЛВ в ткани глаза / Problems of drug delivery to eye tissue	Последствия / Consequences
Анатомические и физиологические ограничения / Anatomical and physiological restrictions	<ul style="list-style-type: none"> • Сокращение времени прекорнеальной экспозиции / Reduced precorneal exposure time • Требуется частое дозирование; что приводит к снижению комплаентности пациентов / Frequent dosing required; which leads to decreased patient compliance • «Утечка» через назолакримальный канал приводит к потере препарата / "Leakage" through the nasolacrimal channel leads to loss of drug • Системная токсичность / Systemic toxicity • Локальная токсичность / Local toxicity
Физико-химические ограничения / Physico-chemical restrictions	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение транскорнеального транспорта / Reduced transcorneal transport • Плохая растворимость и проницаемость лекарственного средства / Poor drug solubility and permeability • Нестабильность хранения лекарств, приводящая к снижению эффективности и увеличению стоимости / Instability of drug storage, leading to decreased effectiveness and increased cost
Токсичность / Toxicity	<ul style="list-style-type: none"> • Повреждение тканей глаза (некроз сетчатки, гибель ганглиозных клеток сетчатки, отек роговицы, неоваскуляризация и воспаление роговицы / Damage to ocular tissue (retinal necrosis, death of retinal ganglion cells, corneal edema, neovascularization and corneal inflammation) • Возникновение системной токсичности (гепатотоксичности и нефротоксичности) и системных побочных эффектов (желудочно-кишечные расстройства) / Occurrence of systemic toxicity (hepatotoxicity and nephrotoxicity) and systemic side effects (gastrointestinal disorders)



Рис. 4. Схематическое представление технологии получения наномицеллярной формы латанопроста 0,005 % (ПАВ — поверхностно-активные вещества) (Halder et al., 2020)

Fig. 4. Schematic representation of the technology for obtaining the nanomicellar form of latanoprost 0.005 % (surfactants) (Halder et al., 2020)

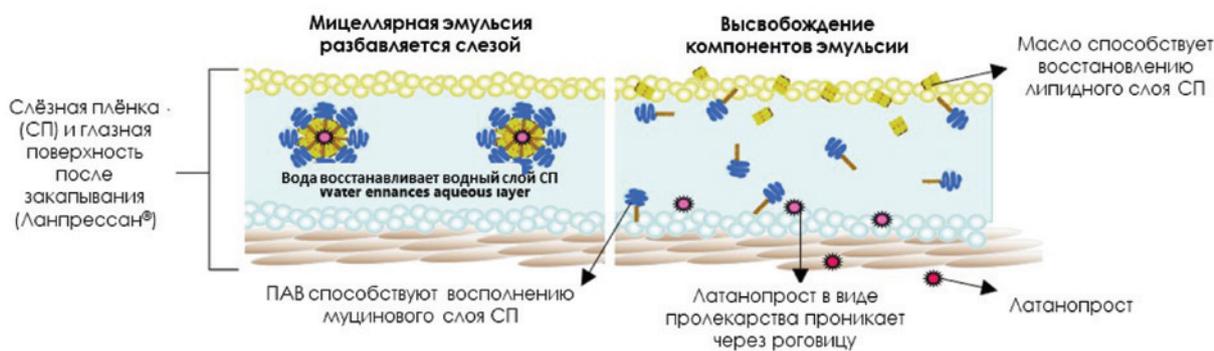


Рис. 5. Сберегающий эффект мицеллярной эмульсии латанопроста на слезную пленку

Fig. 5. Saving effect of latanoprost micellar emulsion on the tear film

Сверхмалый (нанометровый диапазон) размер мицелл благоприятствует клеточному поглощению мицелл, осуществляя доставку лекарств с помощью механизма клеточного эндоцитоза.

Наномицеллы амфифильной природы, такие как наноэмульсия Ланпрессан® (латанопрост 0,005 %), состоят из двух различных компонентов: внешнего гидрофильного и внутреннего гидрофобного (рис. 4). В качестве гидрофобной оболочки служит масло семян клещевины, а гидрофильной — поверхностно активное вещество Solutol HS15. Эта конструктивная особенность учитывает послойное строение роговицы — последовательно сменяющиеся гидрофобные и гидрофильные биологические барьеры. Кроме того, дополнительную актуальность этой проблеме придает многослойность слезной пленки с ее гидрофильными и гидрофобными компонентами [27].

Размер частиц эмульсии колеблется от 54 до 63 нм, что подтверждает наномицеллярный диапазон препарата Ланпрессан®.

Можно предположить следующую последовательность доставки через роговицу глаза латанопроста в форме наноэмульсии. Наружный эпителиальный барьер,

образующий межклеточные плотные контакты, преодолевается за счет механизмов эндоцитоза, которому способствует сверхмалый размер частиц и абсорбционная активность их внешней поверхности. Строма роговицы состоит из коллагеновых фибрилл и гликозаминогликанов, что ограничивает проникновение липофильных препаратов. В интактном состоянии мицеллы совместимы с гидрофильным окружением стромы за счет присутствия водорастворимого компонента (Solutol HS15). Через внутренний эндотелий роговицы, по-видимому, латанопрост проходит в составе гидрофобного ядра, окруженного масляной фазой.

Дополнительные возможности влияния лекарственной формы в виде эмульсии на глазную поверхность и слезную пленку

Смешиваясь со слезой, мицеллярная эмульсия Ланпрессан® дестабилизируется, высвобождая компоненты (Solutol HS15, масло семян клещевины), которые затем дополняют все 3 слоя слезной пленки и восстанавливают ее. После распада внешних оболочек мицеллы из ее ядра высвобождается действующее вещество — латанопрост (рис. 5).

Опыт применения эмульсии латанопроста «масло в воде» подтвердил гипотезу о возможности восстановления состояния глазной поверхности, снижения активности воспалительного процесса в эпителии роговицы и конъюнктивы у пациентов с глаукомой [28].

Использование наноэмульсии позволяет отказаться от БАХ консервантов, учитывая, что БАХ влияет на формирование мицелл, изменяя критическую концентрацию мицеллообразования [29]. Благодаря минимальным размерам мицелл улучшается биодоступность препарата и может повышаться его эффективность, однако это требует проведения дополнительных клинических исследований.

Преимущества использования наноэмульсий латанопроста по сравнению с латанопростом с БАХ

На экспериментальной модели *in vivo* сравнивали цитотоксичность раствора латанопроста, содержащего консервант БАХ, и латанопрост в форме эмульсии (LCEm) [30]. Новая формула LCEm хорошо себя зарекомендовала, переносится, не вызывая повреждения поверхности глаз, и может улучшить долгосрочную переносимость по сравнению с местными антиглаукомными препаратами, содержащими БАХ.

Мицеллярная форма латанопроста обеспечивает его растворимость в водной среде без необходимости использования БАХ в качестве дополнительного солюбилизирующего агента. В новой рецептуре латанопроста (препарат Ланпрессан®), не содержащей БАХ, используется сорбат калия — соединение, которое представляет собой более мягкую консервирующую систему с более низким повреждающим действием в отношении поверхности глаза [31]. По результатам анализа мицеллярный состав продемонстрировал меньшую токсичность в отношении клеток роговицы, чем 0,005 % офтальмологический раствор латанопроста у кроликов. Помимо минимизации повреждения роговицы, благодаря мицеллярному составу также может повыситься комплаентность пациента за счет уменьшения раздражения глаз по сравнению с составами, содержащими БАХ.

- Латанопрост в составе Ланпрессан® заключен в особый мицеллярный состав, содержащий касторовое масло и особые мягкие ПАВ, которые безопасны для клеток роговицы [30].
- Именно форма мицеллярной эмульсии обеспечивает препарату высокую проникающую способность, повышая биодоступность действующего вещества.
- Использование наноэмульсии позволяет отказаться от БАХ консервантов, они не совместимы с наноэмульсиями.

Отметим особенности наноэмульсии латанопроста 0,005 % в сравнении с раствором латанопроста 0,005 %.

Латанопрост 0,005 % в форме раствора содержит 0,02 % (БАХ) как консервант. При этом известно, что БАХ может проявлять цитотоксичность даже в таких низких концентрациях, как 0,00002 % [27]. В то же

время технологическая система приготовления препарата Ланпрессан® позволяет солюбилизовать латанопрост в офтальмологическом составе без необходимости использования БАХ.

Сравним условия хранения двух лекарственных форм латанопроста: раствора и наноэмульсии (согласно инструкциям по медицинскому применению) [32].

Латанопрост 0,005 % в форме раствора необходимо хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С. Ланпрессан® — латанопрост 0,005 % в форме наноэмульсии. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С.

Отличие в условиях хранения указывает на возможные проблемы в соблюдении правил хранения препарата в домашних условиях, повышенный риск нарушения стабильности и химического состава лекарственного средства [33].

ВЛИЯНИЕ НАНОЭМУЛЬСИИ ЛАТАНОПРОСТА 0,005 % НА ГЛАЗНУЮ ПОВЕРХНОСТЬ

Местная гипотензивная терапия вызывает у пациентов нарушение стабильности прероговичной слезной пленки, симптомы воспаления, аллергические реакции и разнообразные клинические проявления синдрома сухого глаза (ССГ) [34]. Ведущим фактором развития данных изменений считаются инстилляционные глазных капель, имеющих в своем составе консервант. Наиболее распространенным консервантом в офтальмологических препаратах является бензалкония хлорид (БАХ). Доказано, что БАХ деструктивно воздействует на слезную пленку, разрушая все ее слои: липидный, водный и муциновый; способствует развитию воспалительных явлений, оказывает цитотоксическое действие на клетки конъюнктивы и роговицы, приводит к потере бокаловидных клеток; стимулирует серию трофических изменений тканей поверхности глаза с последующим развитием синдрома сухого глаза [35–38]. Выявлено, что консервант оказывает токсическое действие не только на ткани глазной поверхности, но и на состояние трабекулярной сети, угла передней камеры, что и повышает риск прогрессирования глаукомы [39]. Кроме того, соли бензалкония хлорида обладают умеренным сенсibiliзирующим действием, что может привести к аллергическим реакциям и реакциям гиперчувствительности замедленного типа. Все эти нежелательные явления у пациентов, которые нуждаются в постоянном использовании гипотензивных местных препаратов, вызывают дискомфорт и могут приводить к отказу от инстилляций необходимых лекарственных препаратов, следовательно, к прогрессированию глаукомного процесса [40]. Международное сообщество экспертов по слезной пленке и глазной поверхности рекомендует по возможности отказываться от назначения глазных капель с консервантами в пользу бесконсервантных препаратов [41].

Таким образом, использование в терапии ОУГ бесконсервантных форм аналогов простагландинов является наиболее правильным решением с точки зрения длительного сохранения зрительных функций и улучшения качества жизни [9, 42].

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В процессе внедрения нового лекарственного препарата во врачебную практику офтальмолога проходят несколько этапов клинических исследований с анализом эффективности, безопасности и переносимости данного препарата.

В ходе проспективного открытого одногруппового многоцентрового исследования фазы III продолжительностью 8 недель T. Walimbe и соавт. изучали субъективные и объективные признаки изменений глазной поверхности при использовании наноэмульсии латанопроста, не содержащего БАХ (Ланпрессан® (латанопрост 0,005 %)). Пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, применяющих в виде монотерапии латанопрост, содержащий БАХ, переводили на наноэмульсию латанопроста 0,005 % без БАХ с сохранением режима закапывания (один раз в день). Данное исследование показало, что переход с латанопроста, содержащего БАХ, на наноэмульсию латанопроста, не содержащую БАХ, привел к значительному улучшению объективных показателей состояния глазной поверхности: увеличению времени разрыва слезной пленки (при исходном визите $3,67 \pm 1,60$ с с увеличением до $5,03 \pm 2,64$ с через 28 дней лечения и до $6,06 \pm 3,39$ с после 56 дней лечения латанопростом без БАХ), снижению показателей гиперемии конъюнктивы и изменению состояния эпителия роговицы (при окрашивании роговицы). В ходе анкетирования

пациентов выявлено снижение индекса патологии поверхности глаз (Ocular Surface Disease Index, OSDI): средний показатель на исходном визите находился на уровне легкой степени нарушений — $18,09 \pm 18,61$, снизился до $12,06 \pm 13,40$ после 28 дней лечения и достиг нормальных значений — $7,06 \pm 10,75$ через 56 дней. Авторы исследования отметили, что среднее значение ВГД составляло $14,43 \pm 3,55$ мм рт. ст. при монотерапии латанопростом, содержащим БАХ; $13,73 \pm 4,0$ и $13,70 \pm 4,26$ мм рт. ст., соответственно, через 28 и 56 дней лечения латанопростом, не содержащим БАХ, что подтверждает отсутствие статистически значимой разницы между группами [43].

В открытом расширенном исследовании фазы III (B. Shen Lee и соавт., 2022) оценивали долгосрочную эффективность и безопасность наноэмульсии латанопроста, не содержащей БАХ, по сравнению 0,005 % офтальмологическим раствором латанопроста, содержащим БАХ, в лечении пациентов с открытоугольной глаукомой. Обследуемые самостоятельно закапывали в конъюнктивальную полость пораженного глаза 1 каплю латанопроста без БАХ один раз в день в 20.00 часов в течение 36 недель. Результаты сравнительного исследования эффективности бесконсервантной наноэмульсии латанопроста и латанопроста с БАХ у 161 пациента с ОУГ продемонстрировали, что оба препарата обладают сравнимым гипотензивным эффектом в течение всего 36-недельного срока наблюдения (рис. 6). Исследование также показало,

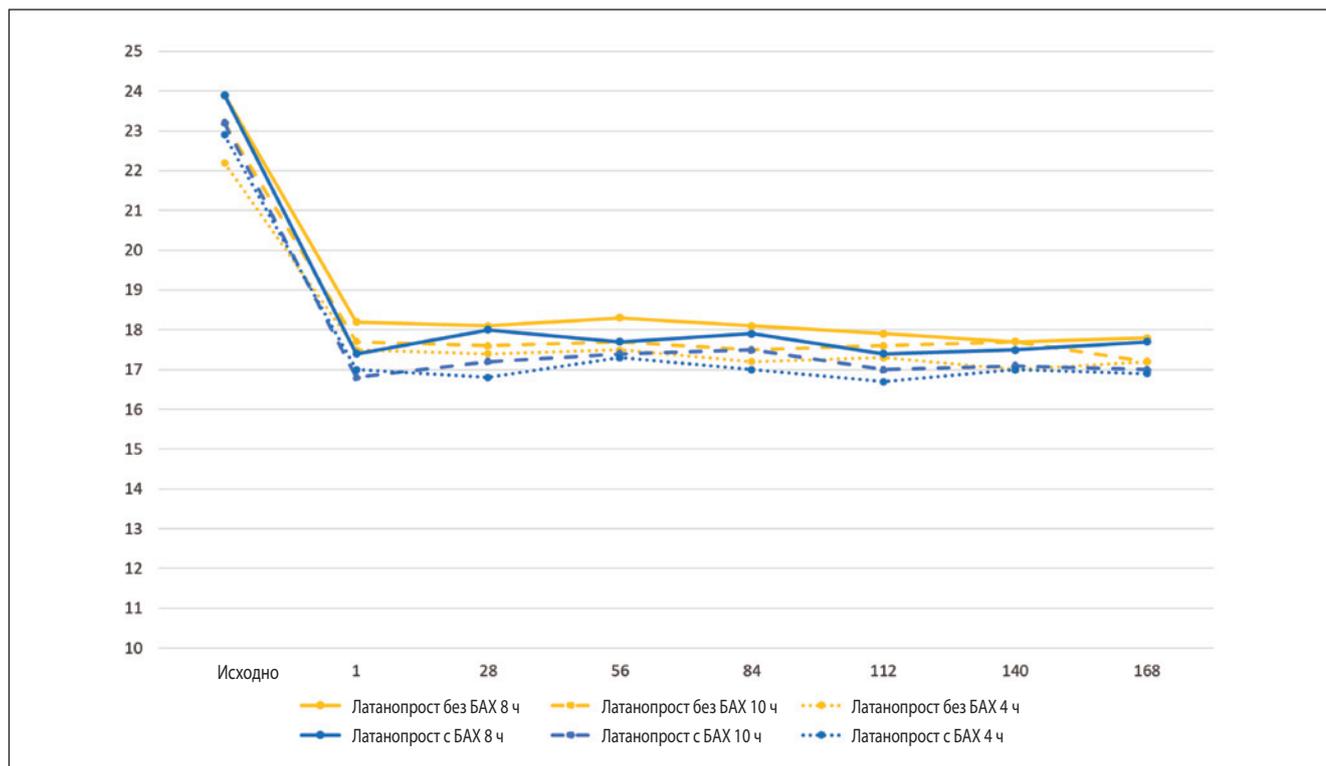


Рис. 6. Сравнительная гипотензивная эффективность наноэмульсии латанопроста 0,005 % без БАХ и раствора латанопроста 0,005 % с БАХ [44]

Fig. 6. Comparative antihypertensive efficacy of latanoprost 0.005 % nanoemulsion without BAC and latanoprost 0.005 % solution with BAC [44]

что длительное применение латанопроста без БАХ безопасно и хорошо переносится пациентами с ОУГ [44].

Серия клинических исследований продемонстрировала, что Ланпрессан® обладает высокой стабильной гипотензивной эффективностью, которая сопоставима с оригинальным препаратом (латанопрост, содержащий БАХ). Одно из основных преимуществ данного лекарственного препарата — снижение местной цитотоксичности за счет технологии мицеллярной наноэмульсии и отсутствия бензалкония хлорида в его составе. Неоспоримым фактом является то, что негативное воздействие консервантов местных гипотензивных препаратов на глазную поверхность способствует нарушению режима инстилляций антиглаукомных средств и тем самым усугубляет прогрессирование глаукомной оптической нейропатии у больных глаукомой. В ходе клинических исследований новая форма латанопроста в виде эмульсии, не содержащая консервант, была высоко оценена как исследователями, так и пациентами. Уменьшение субъективной симптоматики раздражения глазной поверхности (покраснение глаз, ощущение инородного тела и жжение в глазах, повышенная реакция на свет и др.) делает лечение для пациентов более комфортным и приводит к повышению приверженности больных ОУГ к назначенной офтальмологом ежедневной гипотензивной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапевтические свойства офтальмологического препарата аналога простагландина, профиль его эффективности и безопасности задаются тремя предшествующими этапами:

- фармацевтическим, лекарственная форма;
- фармакокинетическим — преодоление различных офтальмологических барьеров, создание и поддержание терапевтических концентраций в месте действия;
- фармакодинамическим — способность селективно связываться с молекулярными мишенями действия — FP-рецепторами простагландинов.

Для успешной доставки ЛВ при местном применении необходимо преодолеть пре- и посткорнеальные анатомо-физиологические барьеры. Для решения этой задачи используются новые инновационные подходы, в том числе включающие разработку лекарственных форм, содержащих латанопрост в составе мицеллярных структур. Суммируя выявленные преимущества наномицеллярных форм офтальмологических средств [27]: транскорнеальная проницаемость мицеллярной формы значительно выше по сравнению с раствором, что обеспечивает более высокую биодоступность как *in vivo*,

так и *in vitro*; отсутствие токсического действия на ткани глаза (*in vitro* и *in vivo*); усовершенствованные фармакокинетические и фармакодинамические свойства определяют благоприятный профиль эффективности и безопасности по сравнению с препаратами сравнения в форме раствора.

Использование наномицеллярной формы латанопроста 0,005 % (Ланпрессан®) позволяет повысить не только эффективность, но и безопасность, укрепить позицию аналогов простагландинов как препаратов первой линии терапии при глаукоме. На североамериканском фармацевтическом рынке препарат Ланпрессан® присутствует под торговым названием XELPROS — *latanoprost solution/ drops* (Sun Pharmaceutical Industries, Inc.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективное и безопасное местное гипотензивное лечение глаукомы на сегодняшний день является одной из наиболее приоритетных задач офтальмологии [6]. В 2024 году в России появился первый и единственный латанопрост без консерванта в новой формуле мицеллярной наноэмульсии — Ланпрессан® (латанопрост 0,005 %). Наноэмульсия латанопроста, представляющая собой наноразмерные мицеллярные структуры, имеет преимущества в качестве системы доставки при наружном применении. Входящие в состав мицеллы компоненты образуют амфифильную конструкцию оболочек и высоколипофильное ядро, включающее молекулы латанопроста, что определяет условия для их эффективного проникновения через гидрофильные и липофильные среды передней камеры глаза. Благодаря этому препарат Ланпрессан® является оптимальным средством транспорта лекарственных препаратов при инстилляциях в конъюнктивальный мешок для целенаправленной доставки в ткани глаза при лечении глаукомы.

Данный препарат имеет благоприятный баланс доказанной эффективности, безопасности и переносимости, который обеспечивает стабилизацию уровня ВГД и повышенную комплаентность пациентов с глаукомой к длительному лечению. Учитывая вышесказанное, Ланпрессан® может быть рекомендован для лечения пациентов с открытоугольной глаукомой как препарат выбора.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Духанин А.С. — научное консультирование, существенный вклад в замысел и дизайн работы, сбор данных, написание текста, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;

Загидуллина А.Ш. — научное консультирование, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;

Азаматова Г.А. — существенный вклад в замысел и дизайн работы, сбор данных, написание текста, редактирование статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Фахретдинова Э.В., Арсланова А.И. Первичная инвалидность вследствие глаукомы в Республике Башкортостан за 2014–2019 годы. Национальный журнал Глаукома. 2021;20(1):39–46. Aznabaev BM, Zagidullina AS, Fakhretdinova EV, Arslanova AI. Primary disability caused by glaucoma in the Republic of Bashkortostan in 2014–2019. National Journal glaucoma. 2021;20(1):39–46 (In Russ.). doi: 10.25700/NJG.2021.01.05.
2. Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Арсланова А.И. Инвалидность вследствие глаукомы в Республике Башкортостан за 2014–2019 годы. Национальный журнал Глаукома. 2021;20(2):44–50. Aznabaev BM, Zagidullina AS, Arslanova AI. Disability caused by glaucoma in the Republic of Bashkortostan in the years 2014–2019. National Journal glaucoma. 2021;20(2):44–50 (In Russ.). doi: 10.53432/2078-4104-2021-20-2-44-50.

3. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5(12):e1221–e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
4. Prum BE Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, Herndon LW Jr, Lim MC, Williams RD. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern(®) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):P41–P111. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053.
5. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144–e160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
6. Первичная открытоугольная глаукома. Национальное руководство / Под ред. Е.А. Егорова, А.В. Куроедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023:1032. Primary open-angle glaucoma. National guidelines / Edited by E.A. Egorov, A.V. Kuroedova. Moscow: GEOTAR-Media; 2023:1032 (In Russ.). doi:10.33029/9704-7661-1-LFP-2023-1-1032.
7. Курьшева Н.И. Долгосрочное применение латанопроста в лечении глаукомы. Вестник офтальмологии. 2020;136(2):125–132. Kuryshcheva NI. Long-term use of latanoprost in the treatment of glaucoma. *Vestnik Ophthalmologii*. 2020;136(2):125–132 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136021125.
8. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, Wormald R, Dickersin K. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):129–140. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
9. Алексеев И.Б., Волкова А.В., Алексеева Л.И. Особенности терапии глаукомы аналогами простагландинов в современных реалиях. Клиническая офтальмология. 2022;22(3):175–180. Alekseev IB, Volkova AV, Alekseeva LI. 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.
10. Еричев В.П. Простагландины в офтальмологии. Вестник офтальмологии. 2022;138(1):107–114. Erichev VP. Prostaglandins in ophthalmology. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2022;138(1):107–114 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202213801107.
11. Drago F, Valzelli S, Emmi I, Marino A, Scalia C, Marino V. Latanoprost exerts neuroprotective activity in vitro and in vivo. *Exp Eye Res*. 2001 Apr;72(4):479–486. doi: 10.1006/exer.2000.0975.
12. Kanamori A, Naka M, Fukuda M, Nakamura M, Negi A. Latanoprost protects rat retinal ganglion cells from apoptosis in vitro and in vivo. *Exp Eye Res*. 2009 Mar;88(3):535–541. doi: 10.1016/j.exer.2008.11.012.
13. Lin L, Zhao YJ, Chew PT, Sing CC, Wong HT, Yip LW, Wu TS, Bautista D, Teng M, Khoo AL, Lim BP. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother*. 2014 Dec;48(12):1585–1593. doi: 10.1177/1060028014548569.
14. Yadav KS, Rajpurohit R, Sharma S. Glaucoma: Current treatment and impact of advanced drug delivery systems. *Life Sci*. 2019 Mar 15;221:362–376. doi: 10.1016/j.lfs.2019.02.029.
15. Weinreb RN, Lindsey JD, Kashiwagi K, Sagara T, Gatton DD. Prostaglandin Effects on the Uveoscleral-Outflow Pathway. In: *Glaucoma Update VI*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2020. doi: 10.1007/978-3-642-57056-8_30.
16. Woodward DF, Liang Y, Krauss AH. Prostaglandin analogues (prostaglandin-ethanolamides) and their pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2008 Feb;153(3):410–419. doi: 10.1038/sj.bjp.0707434.
17. Белогурова А.В., Эскина Э.Н., Оганезова Ж.Г. Гипотензивный эффект и переносимость аналогов простагландинов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией как факторы риска прогрессирования глаукомы. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2019;19(1):21–26. doi: 10.21689/2311-7729-2019-19-1-21-26. Belogurova AV, Eskina EN, Oganeyzova JG. IOP-lowering effect and tolerability of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension as risk factors for glaucoma progression. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(1):21–26 (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2019-19-1-21-26.
18. Казанова С.Ю. Побочные эффекты аналогов простагландинов, используемых в офтальмологической практике. Российский офтальмологический журнал. 2021;14(2):85–89. Kazanova SYU. Adverse effects of prostaglandin analogues used in ophthalmological practice. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(2):85–89 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-85-89.
19. Okada Y. Effects of topical antiglaucoma medications on corneal epithelium as evaluated by gene expression patterns. *Cornea*. 2007;26(9Suppl1):S46–54. doi: 10.1097/ICO.0b013e31812f6a71.
20. Yanyan Wang, Xiaoyue Xu, Yan Gu, Yanju Cheng & Feng Cao. Recent advance of nanoparticle-based topical drug delivery to the posterior segment of the eye. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2018. doi: 10.1080/17425247.2018.1496080.
21. Аляутдин Р.Н., Иежица И.Н., Агарвал Р. Транспорт лекарственных средств через роговицу глаза: перспективы применения липосомальных лекарственных форм. Вестник офтальмологии. 2014;130(4):117–122. Aliautdin RN, Iezhitsa IN, Agarwal R. Transcorneal drug delivery: prospects for the use of liposomes. *Vestnik Ophthalmologii*. 2014;130(4):117–122 (In Russ.).
22. Lakhani P, Patil A, Majumdar S. Recent advances in topical nano drug-delivery systems for the anterior ocular segment. *Ther Deliv*. 2018;9(2):137–153. doi: 10.4155/tde-2017-0088.
23. Lim C, Kim DW, Sim T, Ngoc HH, Lee JW, Lee E. Preparation and characterization of a lutein loading nanoemulsion system for ophthalmic eye drops. *J. Drug. Deliv. Sci. Tec*. 2016;36:168–174. doi:10.1016/j.jddst.2016.10.009.
24. Salatin S. Nanoparticles as potential tools for improved antioxidant enzyme delivery. *J. Adv. Chem. Pharm. Mater*. 2018;1(3):65–66. URL: <http://advchempharm.ir/journal/index.php/JACPM/article/view/47>
25. Li Z, Liu M, Ke L, Wang LJ, Wu C, Li C, Li Z, Wu YL. Flexible polymeric nanosized micelles for ophthalmic drug delivery: research progress in the last three years. *Nanoscale Adv*. 2021;3(18):5240–5254. doi: 10.1039/d1na00596k.
26. Halder A, Khopade AJ. Physicochemical Properties and Cytotoxicity of a Benzalkonium Chloride-Free, Micellar Emulsion Ophthalmic Formulation of Latanoprost. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3057–3064. doi: 10.2147/OPHT.S266453.
27. Ghezzi M, Ferraboschi I, DelleDonne A, Pescina S, Padula C, Santi P. Cyclosporine-loaded micelles for ocular delivery: Investigating the penetration mechanisms. *J. Control. Release*. 2022;349:744–755. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.07.019.
28. Daull P, Garrigue JS, Liang H, Baudouin C. Use of a Cationic Emulsion of Latanoprost to Treat Glaucoma Patients with Ocular Surface Disease: A Preclinical Review. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2023;39(4):240–251. doi: 10.1089/jop.2022.0155.
29. Liu J, Lu GW, Sandoval M, Ciringh Y, Xue G, Jaeger D, Kompanik K, Jiao J, Gelotte KM. Determination of benzalkonium chloride partition in micelle solutions using ultrafiltration method. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(4):1216–1223. doi: 10.1208/s12249-009-9314-2.
30. Liang H, Baudouin C, Faure MO, Lambert G, Brignole-Baudouin F. Comparison of the ocular tolerability of a latanoprost cationic emulsion versus conventional formulations of prostaglandins: an in vivo toxicity assay. *Mol Vis*. 2009;15:1690–1699. PMID: 19710954; PMCID: PMC2731833.
31. Tau J, Passerini MS, Del Papa M, Aguilar A, Berra A. A novel ophthalmic latanoprost 0.005 % nanoemulsion: a cytotoxicity study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Jun;260(6):1941–1946. doi: 10.1007/s00417-021-05536-y.
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Ланпрессан® ЛП-008778 от 17.04.2023. Instructions for medical use of the drug Lanpressan® LP-008778 dated 04/17/2023.
33. Духанин А.С. Выбор системного противогрибкового препарата для лечения вагинального кандидоза: оригинальный или генерический препарат флуконазола? Медицинский совет. 2015;9:18–25. Dukhanin AS. Choosing a systemic antifungal agent for the treatment of vaginal candidiasis: original or generic fluconazole? *Med.Sovet*. 2015;9:18–25 (In Russ.).
34. Абышева Л.Д., Авдеев Р.В., Александров А.С., Арапиев М.У., Бакунина Н.А., Баранова Н.А., Басинский А.С., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р., Галимова А.Б., Гапонько О.В., Гарькавенко В.В., Тетманова А.М., Городничий В.В., Гусаревич А.А., Дорофеев Д.А., Жаворонков С.А., Завадский П.Ч., Захарова М.А., Захидов А.Б., Зверева О.Г., Исаков И.Н., Каримов У.Р., Кондракова И.В., Куроедов А.В., Ланин С.Н., Ловпаче Дж.Н., Лоскутов И.А., Молчанова Е.В., Нагорнова З.М., Онуфрийчук О.Н., Петров С.Ю., Рожко Ю.И., Селезнев А.В., Таштитова Л.Б., Хохлова А.С., Шапошникова И.В., Шахалова А.П. Влияние местной гипотензивной терапии глаукомы на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;17(2):74–82. Abyshcheva LD, Avdeev RV, Aleksandrov AS, Arapiyev MU, Bakunina NA, Baranova NA, Basinsky AS, Brezhnev AV, Gazizova IR, Galimova AB, Gaponko OV, Garkavenko VV, Getmanova AM, Gorodnichiy VV, Gusarevich AA, Dorofeev DA, Zhavoronkov SA, Zavadsky PCh, Zakhharova MA, Zakhidov AB, Zvereva OG, Isakov IN, Karimov UR, Kondrakova IV, Kuroedov AV, Lanin SN, Lovpache JN, Loskutov IA, Molchanova EV, Nagornova ZM, Onufriyчук ON, Petrov SYU, Rozhko YuI, Seleznev AV, Tashtitova LB, Khokhlova AS, Shaposhnikova IV, Shakhlova AP. Influence of local hypotensive glaucoma therapy on the development and progression of dry eye syndrome. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology*. 2017;17(2):74–82 (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-2-74-82.
35. Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL. 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.
36. Бржеский В.В., Радхуан М. Глаукома и синдром «сухого глаза». Офтальмологические ведомости. 2014;7(2):37–49. Brjesky VV, Radkhuan M. Glaucoma and the dry eye syndrome. *Ophthalmology journal* 2014;7(2):37–49 (In Russ.).
37. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: 464. Brzheskiy VV, Egorova GB, Egorov EA. The dry eye disease and ocular surface disease: clinical features, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2016: 464 (In Russ.).
38. Каменских Т.Г., Веселова Е.В., Колбенева И.О., Петрова Ю.В. Влияние различных консервантов на состояние роговицы при инстилляциях аналогов простагландинов. Национальный журнал Глаукома. 2015;14(3):49–57. Kamenskikh TG, Veselova EV, Kolbeneva IO, Petrova YuV. Effect of different preservatives on the cornea during instillation of prostaglandin analogues. *National Journal glaucoma*. 2015;14(3):49–57 (In Russ.).

39. 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.
40. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002 Apr;86(4):418–423. doi: 10.1136/bjo.86.4.418.
41. Nelson JD, Craig JP, Akpek EK, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Clayton JA, Dogru M, Dua HS, Foulks GN, Gomes JAP, Hammitt KM, Holopainen J, Jones L, Joo CK, Liu Z, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Sangwan V, Stapleton F, Tomlinson A, Tsubota K, Willcox MDP, Wolfsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Introduction. *Ocul Surf*. 2017 Jul;15(3):269–275. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.005.
42. Лоскутов И.А., Андрюхина О.М., Коврижнина А.А. Бесконсервантные формы аналогов простагландинов в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(20):16–18.
- Loskutov IA, Andryukhina OM, Kovrizhnikina AA. Preservative-free forms of prostaglandin analogues in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(20):16–18 (In Russ.). doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-20-16-18.
43. Walimbe T, Chelkerkar V, Bhagat P, Joshi A, Raut A. Effect of benzalkonium chloride-free latanoprost ophthalmic solution on ocular surface in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2016 May 9;10:821–827. doi: 10.2147/OPTH.S102976.
44. Shen Lee B, Malhotra R, Sall K, Mitchell B, Peace J. Open-Label Extension Study Comparing Latanoprost 0.005 % Without vs With Benzalkonium Chloride in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Clin. Ophthalmol*. 2022 Jul;19(16):2285–2293. doi: 10.2147/OPTH.S367756.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Духанин Александр Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева

ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Загидуллина Айгуль Шамильевна

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии

ул. Ленина, 3, Уфа, 450000, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-4576-3709>

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Филиал клиники «Будь Здоров»

Азаматова Гульнара Азаматовна

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии;

врач-офтальмолог

ул. Ленина, 3, Уфа, 450000, Российская Федерация

проспект Октября, 6/1, Уфа, 450001, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0001-8158-8333>

ABOUT THE AUTHORS

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Dukhanin Alexandr S,

MD, Professor of Molecular pharmacology and radiology
chair n. academician P.V. Sergeev

Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

Bashkir State Medical University

Zagidullina Aigul Sh.

MD, Docent, Professor of Ophthalmology chair

Lenina str., 3 Ufa, 450000, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4576-3709>

Bashkir State Medical University

Branch of Clinic Bud Zdorov

Azamatova Gulnara A.

PhD, Docent, Docent of Ophthalmology chair

Lenina str., 3, Ufa, 450000, Russian Federation

Oktyabrya ave., 6/1, Ufa 450001, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-8158-8333>