

# Эффективность и безопасность применения биматопроста в стартовой гипотензивной терапии при первичной открытоугольной глаукоме

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы<sup>1</sup>;

Петров С.Ю., д.м.н., ведущий научный сотрудник<sup>1</sup>;

Козлова И.В., к.м.н., старший научный сотрудник<sup>1</sup>;

Волжанин А.В., аспирант<sup>1</sup>;

Мураховская Ю.К., студент<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, д. 11А, Б;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 110001, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.  
Конфликт интересов: отсутствует.

**Для цитирования:** Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Волжанин А.В., Мураховская Ю.К. Эффективность и безопасность применения биматопроста в стартовой гипотензивной терапии при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18(1):33-38.

## Резюме

**ЦЕЛЬ.** Изучить эффективность и безопасность препарата Бимоптик® (биматопрост 0,03%, «Rompharm Company») в стартовой монотерапии при начальной и развитой стадиях первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

**МЕТОДЫ.** В 2018 г. в клиниках 23 городов России было набрано 178 пациентов (294 глаза) с впервые диагностированной ПОУГ начальной и развитой стадий с некомпенсированным офтальмотонусом (84 мужчины, 94 женщины, средний возраст 64,3 года). Начальная стадия была диагностирована в 72, развитая — в 222 глазах. Тонometriю проводили с помощью тонометра Маклакова массой 10 г. Всем пациентам после стандартного офтальмологического исследования назначали биматопрост 0,03% 1 раз в сутки. Тонometriю проводили перед включением в исследование, на 1, 2 и 3-й месяц.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Начальное внутриглазное давление (ВГД) составило  $26,2 \pm 3,4$  мм рт.ст. Через 1 месяц ВГД снизилось на 25,6% до  $19,5 \pm 2,5$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ). Через 2 месяца ВГД составило 18,5 мм рт.ст. (снижение на 29,4%,  $p < 0,0001$ ), на 3-й месяц — 18,1 мм рт.ст. (снижение на 31%,  $p < 0,0001$ ).

Через 1 месяц достичь компенсации ВГД удалось в 94% случаев, через 2 месяца — в 98%, через 3 — в 99% случаев.

Биматопрост переносился хорошо. Наиболее распространенным побочным эффектом была конъюнктивальная гиперемия (4,5% случаев).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Биматопрост позволяет достичь компенсации ВГД в монотерапии у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глаукома, гипотензивная эффективность, монотерапия, биматопрост.

## Для контактов:

Петров Сергей Юрьевич, e-mail: glaucomatosis@gmail.com

# БИМОПТИК РОМФАРМ

Биматопрост 0,03% - 3 мл, капли глазные

Новый простагмид для максимального снижения ВГД



- ✓ Мощный гипотензивный эффект на всех стадиях глаукомы в монотерапии и в сочетании с другими ППП<sup>2,3,4</sup>
- ✓ Надежная альтернатива при недостаточном эффекте от других простагландинов<sup>3,4,5</sup>
- ✓ Комфортная переносимость (благодаря нейтральному pH и минимальному количеству консерванта)<sup>1,5</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Бимоптик Ромфарм

2. «Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей», Москва, «ГЕОТАР-Медиа», 2015

3. Holmstrom S, Buchholz P, Walt J, Wickstrom J, Aagren M. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. Curr Med Res Opin. 2005 Nov; 21(11):1875-83

Cantor LB, Hoop J, Morgan L, Wudunn D, Catoira Y. Intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost 0.03% and travoprost 0.004% in patients with glaucoma or ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2006; 90:1370-1373

4. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. [http://www.eugs.org/eng/EGS\\_guidelines.asp](http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp). Accessed March 1, 2014

5. Коротких С.А., Жиборкин Г.В., Князева Е.С., Русакова Л.В. Эффективность монотерапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой препаратом Биматопрост 0,03 % (Бимоптик). Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (4)

Перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции

Более подробная информация доступна на сайте [www.rompharma.ru](http://www.rompharma.ru)



Производитель: К.О. Ромфарм Компани С.РЛ., Румыния  
Представительство в РФ: Rompharm Company  
121596, г. Москва, Ул. Горбунова, д.2, стр. 204, офис 623  
Тел./факс: (495) 787-78-44, (495) 269-00-39

## ENGLISH

## Bimatoprost efficacy and safety as an initial hypotensive therapy in primary open-angle glaucoma

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Department<sup>1</sup>;

PETROV S.YU., Med.Sc.D., leading research associate<sup>1</sup>;

KOZLOVA I.V., Ph.D., senior research associate<sup>1</sup>;

VOLZHANIN A.V., postgraduate student<sup>1</sup>;

MURAKHOVSKAYA YU.K., student<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Research Institute of Eye Diseases of Russian Academy of Medical Sciences, 11 A,B Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow Medical University, 8-2 Trubetskaya st., Moscow, Russian Federation, 119991.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

**For citations:** Erichev V.P., Petrov S.Yu., Kozlova I.V., Volzhanin A.V., Murakhovskaya Yu.K. Bimatoprost efficacy and safety as an initial hypotensive therapy in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18(1):33-38.

### Abstract

**PURPOSE:** To study the efficacy and safety of Bimoptic® (bimatoprost 0.03%, "Rompharm Company") as the initial monotherapy in early and advanced stages of primary open-angle glaucoma.

**METHODS:** In 2018, clinics in 23 cities of Russia recruited 178 patients (294 eyes) with newly diagnosed primary open-angle glaucoma with uncompensated IOP (84 men, 94 women, average age — 64.3 years). The mild stage was diagnosed in 72, moderate — in 222 eyes. Tonometry was performed using a Maklakov 10 g tonometer. All patients after standard ophthalmologic examination were prescribed bimatoprost 0.03% 1 time per day. Tonometry was performed before the study, and on the months 1, 2, and 3.

**RESULTS:** Initial IOP equaled 26.2±3.4 mmHg. On the month 1 IOP decreased by 25.6% to 19.5±2.5 mmHg ( $p<0.0001$ ). On the month 2 IOP was 18.5 mmHg (29.4% decrease,  $p<0.0001$ ), on the month 3 — 18.1 mmHg (31% decrease,  $p<0.0001$ ).

On the month 1, IOP was compensated in 94% of all patients, on month 2 — in 98%, on month 3 — in 99% patients.

Bimatoprost was tolerated well. The most common adverse effect was conjunctival hyperemia (4.5% of all patients).

**CONCLUSION:** Bimatoprost allows compensating IOP as monotherapy in patients with early and advanced stages of primary open-angle glaucoma.

**KEYWORDS:** glaucoma, hypotensive efficacy, monotherapy, bimatoprost.

Среди гипотензивных препаратов первой линии для лечения глаукомы наиболее эффективными и рекомендованными для стартовой монотерапии являются аналоги простагландинов F2α [1, 2]. Их гипотензивный эффект основан на улучшении увеосклерального оттока и составляет 25-35% [3]. Эти препараты являются жирными кислотами, однако дальнейшие исследования привели к появлению простаминов F2α — амидов жирных кислот. Ключевое структурное различие простаминов от аналогов простагландинов — отсутствие карбоксильной группы, что делает их нейтральными липидами [4]. Простамины не демонстрируют родства к простагландиновым либо иным рецепторам, ассоциированным со снижением ВГД, что позволяет предположить наличие особых простаминарных рецепторов [5, 6].

Единственным простамином, применяющимся в данный момент в качестве гипотензивного препарата, является биматопрост. Объясняя гипотензивное действие биматопроста, его описывают как агониста протанойдных FP-рецепторов, эфирное пролекарство и простаминарный миметик. При этом констатируется, что биологическую роль простаминов (учитывая их секрецию из эндоканнабиноидов с помощью циклооксигеназы-2) еще следует установить [7]. Биматопрост воздействует как на трабекулярный, так и на увеосклеральный отток. Улучшение увеосклерального оттока происходит преимущественно за счет ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса с последующим формированием путей оттока в цилиарной мышце; в трабекулярной сети наблюдаются изменения, позволяющие предположить наличие там

специфических простаமிдных рецепторов [8, 9]. Проникновение препарата в глаз происходит преимущественно сквозь склеру, при этом концентрация в радужке и цилиарном теле в 10-100 раз превышает концентрацию в водянистой влаге. Данные о метаболизме биматопроста противоречивы: в исследованиях на животных в глазу не обнаружили продукты гидролиза простаминов (свободная кислота 17-фенил-простагландин-F2 $\alpha$ ), что вкупе с высокой концентрацией в тканях свидетельствует о непосредственном гипотензивном действии биматопроста [6]. В исследовании биматопроста *in vitro*, однако, 17-фенил-простагландин-F2 $\alpha$  через несколько часов после инстилляции обнаружили почти во всех тканях глаза, что поставило под сомнение концепцию «агониста простаமிдных рецепторов» и позволило говорить о биматопросте как пролекарстве группы простагландинов [10]. В пользу доминирующего «пролекарственного» механизма также говорит высокая концентрация 17-фенил-простагландин-F2 $\alpha$  в водянистой влаге [11], однако ни в одной работе по исследованию фармакокинетики биматопроста *in vitro* не наблюдалось быстрого и полного метаболизирования, характерного для пролекарства [12-14]. С другой стороны, метаболическая стабильность биматопроста и его действие через собственные рецепторы подтверждаются его детекцией в системном кровотоке у здоровых добровольцев после инстилляций [5] и эффективным снижением ВГД у пациентов, толерантных к латанопросту [15-17].

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения биматопроста (Бимоптик<sup>®</sup>, «Rompharm Company») в качестве стартовой терапии у пациентов с ПОУГ начальной и развитой стадий.

## Материалы и методы

В 2018 г. в клиниках 23 городов России (Армавир, Астрахань, Барнаул, Брянск, Волгоград, Иваново, Киров, Краснодар, Москва, Нижний Новгород, Новороссийск, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Смоленск, Ставрополь, Стерлитамак, Тамбов, Томск, Тюмень, Уфа, Челябинск, Ярославль) было набрано 178 пациентов (294 глаза) с впервые диагностированной ПОУГ с некомпенсированным офтальмотонусом начальной и развитой стадий (84 мужчины, 94 женщины, средний возраст — 64,3 года). Начальная (I) стадия была диагностирована в 72, развитая (II) — в 222 глазах. Тонometriю (Pт) проводили с помощью тонометра Маклакова массой 10 г. Среднее значение исходного Pт составило 26,2 $\pm$ 3,4 мм рт.ст.

Всем пациентам назначали раствор биматопроста 0,03% (0,3 мг/мл) (Бимоптик<sup>®</sup>, «Rompharm Company») однократно в вечернее время.

Препарат Бимоптик<sup>®</sup> зарегистрирован в России 28.03.2017 г. под регистрационным номером ЛП-004214. Бимоптик<sup>®</sup> продается в стандартных

флаконах по 3 мл для многократного использования и обладает нейтральной кислотностью: путем добавления хлористоводородной кислоты или гидроксида натрия в растворе достигают pH 7,3.

Всем пациентам перед включением в исследование проводили визометрию, периметрию, биомикроскопию и офтальмоскопию. Стадия глаукомы устанавливалась и верифицировалась по данным обследования.

Контрольную тонометрию осуществляли спустя 1, 2 и 3 месяца. Проводили оценку степени снижения офтальмотонуса, а также его нормализацию соответственно для I и II стадий глаукомной оптической нейропатии, что, согласно Национальному руководству по глаукоме, составляет 22-24 мм рт.ст. для I и 19-21 мм рт.ст. для II стадии [2].

Таким образом, проведенная работа является проспективным несравнительным клиническим исследованием.

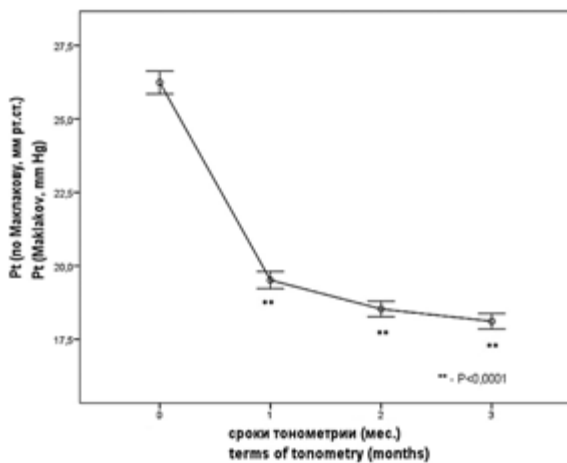
Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics версии 22. Статистически значимые различия между исходной и контрольной тонометрией через 1 месяц, между контрольной тонометрией через 1 и 2 месяца и между контрольной тонометрией через 2 и 3 месяца были определены с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона для двух связанных выборок. Критерий знаковых рангов Вилкоксона для двух связанных выборок использовался и для определения достоверных различий при сравнении степени снижения Pт от исходной величины Pт в различные сроки наблюдения (через 1, 2 и 3 месяца). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

## Результаты

По данным тонометрии, к 1-му месяцу наблюдения ВГД снизилось в среднем с 26,2 $\pm$ 3,4 до 19,5 $\pm$ 2,5 мм рт.ст., что составило порядка 25,6% от исходного значения ( $p < 0,0001$ ). Ко 2-му месяцу Pт соответствовало уже 18,5 мм рт.ст. (29,4% от исходного офтальмотонуса,  $p < 0,0001$ ). К концу срока наблюдения (3 месяца) было зафиксировано максимальное снижение Pт до 18,1 мм рт.ст., что соответствовало 31% от исходной величины ( $p < 0,0001$ ). Динамика и степень снижения офтальмотонуса отражены на рис. 1 и 2.

К 1-му месяцу ВГД было компенсировано в 277 глазах из 294, что составило 94%, ко 2 месяцу — в 288 (98%) глазах, к 3 месяцу — в 292 (99%) глазах.

У 8 (4,5%) пациентов офтальмологами была отмечена поверхностная гиперемия конъюнктивы слабой степени, двое (1%) больных самостоятельно пожаловались на покраснение глаз, один пациент (0,6%) — на гиперемию век. В 2 (1%) случаях предъявлялись жалобы на резь в глазах, еще в 4 (2%) — на сухость. В 2 (1%) случаях пациенты предъявляли жалобы на заметный рост ресниц,

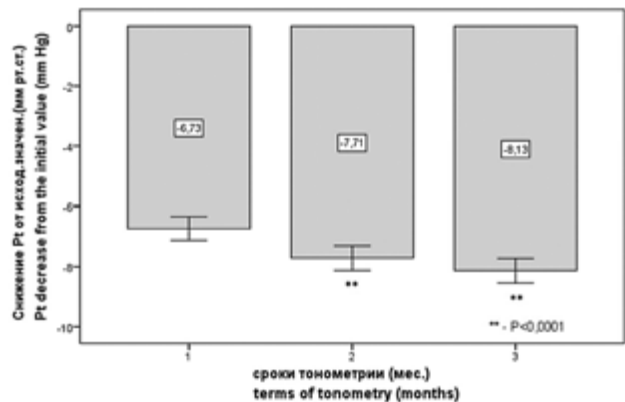


**Рис. 1.** Динамика снижения Pt до назначения препарата и в различные сроки наблюдения

**Fig. 1.** Pt decrease trend before drug administration and in different terms of observation

в 1 (0,6%) случае развилось субконъюнктивальное кровоизлияние. Всего побочные эффекты наблюдались в 20 (6,8%) глазах из 294, что свидетельствует о хорошей местной переносимости препарата.

Полученные результаты сравнимы с данными других исследований, посвященных эффективности и безопасности биматопроста 0,03%. В работе Kaidi Wang снижение ВГД через 1 месяц инстилляций составило  $8,0 \pm 3,3$  мм рт.ст., через 3 месяца —  $8,0 \pm 3,7$  мм рт.ст. Препарат также переносился хорошо: самым распространенным нежелательным явлением была конъюнктивальная гиперемия, наблюдавшаяся в 4,8% случаев на 1-й неделе и в 4,2% случаев — на 3-й месяц. После конъюнктивальной гиперемии самым наблюдаемым побочным эффектом был усиленный рост ресниц [18]. В работе D. Day снижение ВГД при применении биматопроста 0,03% варьировало от 6,06 до 7,77 мм рт.ст. и сохранялось стабильным в течение одного года. Авторы также сообщают о хорошей переносимости препарата [19]. В ряде исследований, посвященных



**Рис. 2.** Степень снижения Pt от исходной величины в различные сроки наблюдения

**Fig. 2.** Degree of Pt decrease, compared with initial in different observation terms

сравнению биматопроста 0,03% с иными аналогами простагландинов и бета-блокаторами, также констатируется их лучший гипотензивный эффект и хорошая переносимость [20, 21].

## Заключение

Бимоптик® обладает значимым гипотензивным эффектом и позволяет достичь компенсации ВГД в условиях монотерапии. В представленной выборке пациентов со средним возрастом 64 года с ПОУГ начальной и развитой стадий препарат достоверно снизил офтальмотонус на 8,1 мм рт.ст. от исходного значения, что соответствовало 31% и позволило нормализовать офтальмотонус в 99% случаях. Бимоптик® продемонстрировал хорошую переносимость: наиболее распространенным побочным эффектом была конъюнктивальная гиперемия (4,5% случаев). Таким образом, Бимоптик® является оптимальным препаратом для стартовой терапии ПОУГ у пациентов с начальной и развитой стадиями.

## Литература

1. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition. Savona: Italy PubliComm; 2014.
2. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание, исправленное и дополненное. Под ред.: Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015; 456.
3. Hylton C., Robin A.L. Update on prostaglandin analogs. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003; 14(2):65-69.
4. Krauss A.H., Woodward D.F. Update on the mechanism of action of bimatoprost: a review and discussion of new evidence. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49 Suppl 1:S5-11. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.014.
5. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Lai R.K., Spada C.S., Burk R.M., Andrews S.W., Shi L., Liang Y., Kedzie K.M., Chen R., Gil D.W., Kharlamb A., Archeampong A., Ling J., Madhu C., Ni J., Rix P., Usansky J., Usansky H., Weber A., Welty D., Yang W., Tang-Liu D.D., Garst M.E., Brar B., Wheeler L.A., Kaplan L.J. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S337-345.

## References

1. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition. Savona: Italy PubliComm; 2014.
2. National Guidelines for Glaucoma: Manual for the doctors, 3rd ed. Edited by: Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 456 p. (In Russ).
3. Hylton C., Robin A.L. Update on prostaglandin analogs. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003; 14(2):65-69.
4. Krauss A.H., Woodward D.F. Update on the mechanism of action of bimatoprost: a review and discussion of new evidence. *Surv Ophthalmol.* 2004; 49 Suppl 1:S5-11. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.014.
5. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Lai R.K., Spada C.S., Burk R.M., Andrews S.W., Shi L., Liang Y., Kedzie K.M., Chen R., Gil D.W., Kharlamb A., Archeampong A., Ling J., Madhu C., Ni J., Rix P., Usansky J., Usansky H., Weber A., Welty D., Yang W., Tang-Liu D.D., Garst M.E., Brar B., Wheeler L.A., Kaplan L.J. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S337-345.

6. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Liang Y., Li C., Protzman C.E., Bogardus A., Chen R., Kedzie K.M., Krauss H.A., Gil D.W., Kharlamb A., Wheeler L.A., Babusis D., Welty D., Tang-Liu D.D., Cherukury M., Andrews S.W., Burk R.M., Garst M.E. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305(2):772-785. doi: 10.1124/jpet.102.047837.
7. Brubaker R.F., Schoff E.O., Nau C.B., Carpenter S.P., Chen K., Vandenburgh A.M. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(1):19-24.
8. Richter M., Krauss A.H., Woodward D.F., Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(10):4419-4426.
9. Wan Z., Woodward D.F., Cornell C.L., Fliri H.G., Martos J.L., Pettit S.N., Wang J.W., Kharlamb A.B., Wheeler L.A., Garst M.E., Landsverk K.J., Struble C.S., Stamer W.D. Bimatoprost, prostamide activity, and conventional drainage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(9):4107-4115. doi: 10.1167/iovs.07-0080.
10. Davies S.S., Ju W.K., Neufeld A.H., Abran D., Chemtob S., Roberts L.J., 2nd. Hydrolysis of bimatoprost (Lumigan) to its free acid by ocular tissue in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003; 19(1):45-54. doi: 10.1089/108076803762718105.
11. Camras C.B., Toris C.B., Sjoquist B., Milleson M., Thorngren J.O., Hejkal T.W., Patel N., Barnett E.M., Smolyak R., Hasan S.F., Hellman C., Meza J.L., Wax M.B., Stjernschantz J. Detection of the free acid of bimatoprost in aqueous humor samples from human eyes treated with bimatoprost before cataract surgery. *Ophthalmology.* 2004; 111(12):2193-2198. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.06.028.
12. Maxey K.M., Johnson J.L., LaBrecque J. The hydrolysis of bimatoprost in corneal tissue generates a potent prostanoid FP receptor agonist. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S34-40.
13. Hellberg M.R., Ke T.L., Haggard K., Klimko P.G., Dean T.R., Graff G. The hydrolysis of the prostaglandin analog prodrug bimatoprost to 17-phenyl-trinor PGF<sub>2</sub>alpha by human and rabbit ocular tissue. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003; 19(2):97-103. doi: 10.1089/108076803321637627.
14. Eisenberg D.L., Toris C.B., Camras C.B. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S105-115.
15. Gandolfi S.A., Cimino L. Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost. *Ophthalmology.* 2003; 110(3):609-614. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01891-2.
16. Simmons S.T., Dirks M.S., Noecker R.J. Bimatoprost versus latanoprost in lowering intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension: results from parallel-group comparison trials. *Adv Ther.* 2004; 21(4):247-262.
17. Eisenberg D. Latanoprost versus bimatoprost. *Ophthalmology.* 2003; 110(9):1861-1862; author reply 1862. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00849-2.
18. Wang K., Xu L., Yuan Z., Yao K., Zhao J., Xu L., Fang A., Zhang M., Wu L., Ji J., Hou J., Liu Q., Sun X. Intraocular pressure-lowering efficacy and safety of bimatoprost 0.03% therapy for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension patients in China. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14:21. doi:10.1186/1471-2415-14-21.
19. Day D.G., Walters T.R., Schwartz G.F., Mundorf T.K., Liu C., Schiffman R.M., Bejani M. 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.
20. Mishra D., Sinha B.P., Kumar M.S. Comparing the efficacy of latanoprost (0.005%), bimatoprost (0.03%), travoprost (0.004%), and timolol (0.5%) in the treatment of primary open angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 2014; 28(5):399-407. doi: 10.3341/kjo.2014.28.5.399.
21. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., Group X.L.T.S. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5):688-703.
22. Berenson K.L., Kymes S., Hollander D.A., Fiscella R., Burk C., Patel V.D. Cost-offset analysis: bimatoprost versus other prostaglandin analogues in open-angle glaucoma. *Am J Manag Care.* 2011; 17(9):e365-374.
6. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Liang Y., Li C., Protzman C.E., Bogardus A., Chen R., Kedzie K.M., Krauss H.A., Gil D.W., Kharlamb A., Wheeler L.A., Babusis D., Welty D., Tang-Liu D.D., Cherukury M., Andrews S.W., Burk R.M., Garst M.E. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305(2):772-785. doi: 10.1124/jpet.102.047837.
7. Brubaker R.F., Schoff E.O., Nau C.B., Carpenter S.P., Chen K., Vandenburgh A.M. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(1):19-24.
8. Richter M., Krauss A.H., Woodward D.F., Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44(10):4419-4426.
9. Wan Z., Woodward D.F., Cornell C.L., Fliri H.G., Martos J.L., Pettit S.N., Wang J.W., Kharlamb A.B., Wheeler L.A., Garst M.E., Landsverk K.J., Struble C.S., Stamer W.D. Bimatoprost, prostamide activity, and conventional drainage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; 48(9):4107-4115. doi: 10.1167/iovs.07-0080.
10. Davies S.S., Ju W.K., Neufeld A.H., Abran D., Chemtob S., Roberts L.J., 2nd. Hydrolysis of bimatoprost (Lumigan) to its free acid by ocular tissue in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003; 19(1):45-54. doi: 10.1089/108076803762718105.
11. Camras C.B., Toris C.B., Sjoquist B., Milleson M., Thorngren J.O., Hejkal T.W., Patel N., Barnett E.M., Smolyak R., Hasan S.F., Hellman C., Meza J.L., Wax M.B., Stjernschantz J. Detection of the free acid of bimatoprost in aqueous humor samples from human eyes treated with bimatoprost before cataract surgery. *Ophthalmology.* 2004; 111(12):2193-2198. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.06.028.
12. Maxey K.M., Johnson J.L., LaBrecque J. The hydrolysis of bimatoprost in corneal tissue generates a potent prostanoid FP receptor agonist. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S34-40.
13. Hellberg M.R., Ke T.L., Haggard K., Klimko P.G., Dean T.R., Graff G. The hydrolysis of the prostaglandin analog prodrug bimatoprost to 17-phenyl-trinor PGF<sub>2</sub>alpha by human and rabbit ocular tissue. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003; 19(2):97-103. doi: 10.1089/108076803321637627.
14. Eisenberg D.L., Toris C.B., Camras C.B. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47 Suppl 1:S105-115.
15. Gandolfi S.A., Cimino L. Effect of bimatoprost on patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension who are nonresponders to latanoprost. *Ophthalmology.* 2003; 110(3):609-614. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01891-2.
16. Simmons S.T., Dirks M.S., Noecker R.J. Bimatoprost versus latanoprost in lowering intraocular pressure in glaucoma and ocular hypertension: results from parallel-group comparison trials. *Adv Ther.* 2004; 21(4):247-262.
17. Eisenberg D. Latanoprost versus bimatoprost. *Ophthalmology.* 2003; 110(9):1861-1862; author reply 1862. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00849-2.
18. Wang K., Xu L., Yuan Z., Yao K., Zhao J., Xu L., Fang A., Zhang M., Wu L., Ji J., Hou J., Liu Q., Sun X. Intraocular pressure-lowering efficacy and safety of bimatoprost 0.03% therapy for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension patients in China. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14:21. doi:10.1186/1471-2415-14-21.
19. Day D.G., Walters T.R., Schwartz G.F., Mundorf T.K., Liu C., Schiffman R.M., Bejani M. 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.
20. Mishra D., Sinha B.P., Kumar M.S. Comparing the efficacy of latanoprost (0.005%), bimatoprost (0.03%), travoprost (0.004%), and timolol (0.5%) in the treatment of primary open angle glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 2014; 28(5):399-407. doi: 10.3341/kjo.2014.28.5.399.
21. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., Group X.L.T.S. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5):688-703.
22. Berenson K.L., Kymes S., Hollander D.A., Fiscella R., Burk C., Patel V.D. Cost-offset analysis: bimatoprost versus other prostaglandin analogues in open-angle glaucoma. *Am J Manag Care.* 2011; 17(9):e365-374.