

Артифициальный синдром «сухого» глаза, индуцированный длительной топической гипотензивной терапией. Возможности медикаментозной коррекции

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы;

Аверич В.В., к.м.н., младший научный сотрудник отдела рефракционных нарушений.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Еричев В.П., Аверич В.В. Артифициальный синдром «сухого глаза», индуцированный длительной топической гипотензивной терапией. Возможности медикаментозной коррекции.

Национальный журнал глаукома. 2020; 19(1):55-60.

Резюме

В статье рассмотрено влияние длительных инстилляций офтальмогипотензивных капель на ткани глазной поверхности как один из патогенетических факторов, способствующих возникновению артифициального или вторичного синдрома «сухого» глаза (ССГ). Известно, что подавляющее большинство антиглаукомных капель содержит в своем составе консервант, необходимый для профилактики бактериальной контаминации флакона: пролонгируя срок годности капель, консервант предотвращает биодеградацию и сохраняет эффективность препарата, позволяя применять удобный и безопасный флакон. На сегодняшний день самым распространенным консервантом остается бензалкония хлорид (БХ).

Но известно и другое: даже в минимальной концентрации БХ способен оказывать цитотоксический эффект на все структуры глазной поверхности. Снизить токсическое воздействие консерванта на глазную поверхность и купировать симптомы ССГ возможно с помощью средств слезозаменительной терапии. Предложенная в статье стартовая слезозаменительная терапия является бесконсервантной, а действующие вещества, входящие в состав препаратов, имеют доказанную эффективность в лечении и предупреждении роговично-конъюнктивального ксероза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром «сухого» глаза, слезная пленка, антиглаукомные капли, консерванты, гиалуронат натрия, слезозаменители.

ENGLISH

Artificial “dry” eye syndrome induced by long-term ophthalmic hypotensive therapy. Possibilities of medical correction

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Department;

AVERICH V.V., M.D., Ph.D., Junior Science researcher of Refractive Department.

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Eriчев V.P., Averich V.V. Artificial “dry” eye syndrome induced by long-term ophthalmic hypotensive therapy. Possibilities of medical correction. *Natsional’nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(1):55-60.

Для контактов:

Аверич Вероника Валерьевна, e-mail: veronikky@mail.ru

Abstract

This article discusses the effect of prolonged instillations of ophthalmic antihypertensive drops on the ocular surface tissue, as one of the pathogenetic factors contributing to the occurrence of artificial or secondary dry eye syndrome (DES). It is known that the vast majority of anti-glaucoma drops contain a preservative for the prevention of bacterial contamination of the vial: prolonging the shelf life of drops, the preservative prevents biodegradation and preserves the effectiveness of the drug, allowing you to use a convenient and safe bottle. The most common preservative, to date, is still benzalkonium chloride (BAK). But another thing is known: even at a minimum concentration,

BAK is able to have a cytotoxic effect on all structures of the eye surface. Even at a minimal concentration, BAK is capable of exerting a cytotoxic effect on all structures of the ocular surface. It is possible to reduce the toxic effects of the preservative on the ocular surface and stop the symptoms of DES using tear replacement therapy. The artificial tears replacement therapy proposed in the article is non-preservative, and the active substances that make up the preparations have proven effectiveness in the treatment and prevention of ocular surface xerosis.

KEY WORDS: “dry” eye syndrome, tear film, antiglaucomic drops, preservatives, sodium hyaluronate, artificial tears.

Синдром «сухого» глаза (ССГ) представляет большую медико-социальную и научную проблему для офтальмологов во всем мире. Причины нарушения стабильности прекоorneальной слезной пленки разнообразны и зависят как от внешних, так и от внутренних факторов. К одним из внешних факторов риска относят инстилляцию капель, содержащих в своем составе консерванты. Длительные применение медикаментозных препаратов при хронических состояниях, таких как глаукома, приводят к нарушению нормального функционирования слезной пленки и появлению признаков искусственного или вторичного синдрома ССГ [1-4].

Применительно к глаукоме это имеет особое значение. Около 80% больных глаукомой для достижения безопасного уровня внутриглазного давления (ВГД) должны применять местную гипотензивную терапию, нередко в течение многих лет. И большинство топических лекарственных средств в своем составе имеют бензалкония хлорид (БХ), что в контексте развития ССГ является существенным фактором.

Распространенность ССГ у больных глаукомой во всем мире весьма вариабельна. В.В. Бржеский в своей монографии «Глаукома и синдром «сухого глаза» (2018) представил данные различных авторов о распространенности искусственного ССГ — от 11 до 100%. Однако такие колебания в показателях, по мнению В.В. Бржеского, скорее всего связаны с отсутствием разделения больных по гендерно-возрастному признаку, получаемой медикаментозной терапии, а также с использованием различных критериев в постановке диагноза ССГ [3].

Тяжесть и частота ССГ зависят от многих факторов: клинической формы глаукомы, возраста пациента и его пола, сочетанной соматической патологии, приема системных лекарственных средств. Контингент пациентов, имеющих глаукому в анамнезе, неоднороден. Однако преобладающее большинство из них составляют люди пожилого и старческого возраста. Помимо этого, следует принимать во внимание и признаки уже имеющегося ССГ при манифестации глаукомы, а также снижение слезопродукции

на фоне климактерического периода у женщин. Увеличение частоты развития хронических заболеваний с годами, их лечение соответствующими препаратами, в свою очередь, также могут угнетать слезопродукцию и повышать риск возникновения симптомов, характерных для ССГ (при приеме бета-адреноблокаторов, антиаритмических средств, диуретиков, антидепрессантов, антигистаминных препаратов и др.) [5].

Известно, что практически все антиглаукомные препараты, за небольшим исключением, помимо основного действующего вещества содержат в своем составе консервант. Благодаря обширному спектру антимикробного действия, широкое распространение получил консервант бензалкония хлорид (БХ). С 1940-х годов БХ начали использовать в составах растворов для ухода за контактными линзами, а вскоре его стали добавлять практически во все топические офтальмологические препараты. Содержание консерванта играет, с одной стороны, положительную роль, сохраняет стерильность флакона и содержащегося в нем лекарства, пролонгирует период полураспада активного вещества, увеличивая тем самым срок годности препарата. С другой стороны, обладая цитотоксическим свойством, консервант, попадая на глазную поверхность вместе с лекарственной формой препарата, вызывает изменение и гибель клеток переднего отрезка глаза [6-9, 20].

Помимо бактерицидных свойств, БХ обладает еще и цитотоксическим, т. к. его выраженная антимикробная активность не является избирательной. Попадая с лекарственной формой на глазную поверхность, БХ, обладая свойствами детергента, эмульсифицирует липидный слой прекоorneальной слезной пленки, создавая себе тем самым прямой доступ к эпителию роговицы. Затем БХ адсорбируется на эпителиальных клетках, взаимодействует с фосфолипидами цитоплазматических мембран, следствием чего является лизис клеточных стенок и нарушение их барьерной функции, вызывает внутриклеточную дезорганизацию и, как следствие, клеточный апоптоз.

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования во всем мире доказали выраженный цитотоксический эффект БХ по отношению к эпителию роговицы [6-8, 11-18]. В ФГБНУ «НИИГБ» (2017) в ходе проведения экспериментального исследования на культуре клеток лимбальной стромы роговицы было подтверждено токсическое повреждающее действие БХ. Уровень выживаемости клеток составил 13,95% по сравнению с группой контроля, принятого за 100% [14]. Аналогичным образом происходит воздействие БХ и на эпителиальную выстилку конъюнктивы и включенные в нее бокаловидные клетки, секреторирующие муцин и отвечающие за водно-муциновую составляющую слезной пленки [8, 11, 13, 15-18]. Помимо этого, имеется ряд зарубежных работ, посвященных изучению влияния БХ на мейбомиевы железы [16, 19, 20]. Именно секрет мейбомиевых желез и играет основную роль в образовании липидного слоя прекорнеальной слезной пленки и предотвращает испарение ее водно-муциновой части. Клинические исследования показали, что длительное использование антиглаукомных капель с БХ изменяет морфологию мейбомиевых желез, приводя к их дисфункции. Эти изменения происходят за счет атрофии ацинусов и структурных изменений канальцев желез, приводящих к гиперкератинизации эпителиальной выстилки [16, 19, 20]. Недавно опубликованные исследования *in vitro* на культуре эпителиальных клеток мейбомиевой железы человека показали, что цитотоксический эффект БХ регистрировался уже при концентрации от 0,001% [16].

По данным ряда исследований установлено, что не только содержащийся в составе капель консервант, но и само действующее (основное) вещество может вызывать количественное и качественное нарушение прекорнеальной слезной пленки. Таким побочным эффектом обладают гипотензивные препараты из группы бета-адреноблокаторов. Признаки ксероза тканей глазной поверхности регистрировались в 59-80,1% случаев у пациентов с глаукомой, получавших длительную гипотензивную терапию бета-адреноблокаторами [1, 4, 21, 22].

Длительное изменение свойств и состава прекорнеальной слезной пленки, повышение осмолярности слезы, а также повреждение эпителия глазной поверхности, индуцированные воздействием БХ, приводят к запуску механизмов воспалительной и аллергической реакций. Установлено, что длительное применение офтальмогипотензивных препаратов (более 3 лет) вызывает повышенную экспрессию маркеров воспаления и активацию фибробластов, макрофагов и тучных клеток в конъюнктиве [6, 7]. В результате хронического воспаления в конъюнктиве формируются признаки фиброза ткани, приводящего в дальнейшем к неблагоприятному исходу антиглаукомных операций — развитию избыточного рубцевания в зоне хирургического вмешательства и снижению гипотензивной эффективности операции [7].

Подводя итог всему вышесказанному, результатом длительного воздействия БХ на глазную поверхность является появление признаков артериальной или вторичной ССГ, что ухудшает переносимость антиглаукомной терапии и впоследствии снижает комплаентность и приверженность пациента к лечению. Лечение таких пациентов представляет значимую проблему и требует разработки схемы медикаментозной терапии.

Возможности медикаментозной коррекции ССГ у пациентов с глаукомой

При назначении гипотензивной терапии пациентам с глаукомой в первую очередь необходимо правильно оценить клиническую ситуацию и выбрать эффективный и максимально безопасный инстилляционный режим. В реальной практике лечения глаукомы для компенсации ВГД широко применяется назначение от одного до нескольких наименований гипотензивных капель. На сегодняшний день офтальмологи располагают широким арсеналом комбинированных топических лекарственных препаратов. Это позволяет снизить кратность инстилляций и значительно уменьшить токсическое действие консерванта [23]. При невозможности назначения комбинированной формы целесообразно подобрать такие топические препараты, при использовании которых риск реализации токсических эффектов от консерванта можно было бы свести к минимуму.

В последние годы фирмы-производители глазных капель все чаще прибегают к использованию консервантов нового поколения с относительно низкой токсичностью. Одними из таких консервантов являются стабилизированный оксихлороксомплекс (Пурит) и Поликватерниум-1 (Поликвад). Пурит является консервантом окислительного типа, оказывающим консервирующее действие за счет окисления ненасыщенных липидов и глутатиона в микроорганизмах. Состоит из смеси хлорида натрия, хлората натрия и хлора диоксида. Попадая на глазную поверхность, он распадается на ионы натрия, хлора, кислород и воду [7, 24, 25]. Все конечные продукты распада этого консерванта не являются цитотоксичными в отношении тканей глазной поверхности. Поликвад, обладая детергентными свойствами, как и БХ, связываясь с бактериальными клетками, не адсорбируется на клетках эпителиального пласта (клетки эпителия отталкивают молекулы консерванта) и тем самым практически не разрушает эпителиальный барьер роговицы. Его влияние на проницаемость ограничивается поверхностными слоями эпителия, в то время как БХ приводит к выраженному повреждению всех эпителиальных слоев глазной поверхности [5, 7, 27].

Появление в офтальмологии гипотензивных препаратов без консервантов позволило сделать топическую терапию глаукомы в значительной степени безопасной. В настоящее время бесконсервантные формы являются препаратами выбора в стартовой терапии в лечении глаукомы у пациентов, имеющих начальные признаки ССГ. Вместе с тем у пациентов, уже находящихся на антиглаукомной терапии с консервантами и имеющих ряд как субъективных, так и объективных признаков артериального ССГ, имеет смысл заменить офтальмогипотензивный препарат на аналог без консерванта. Такой перевод в большинстве случаев позволяет снизить выраженность клинических проявлений ксероза тканей глазной поверхности.

Кроме того, при выявлении признаков ССГ, индуцированного длительной терапией глаукомы, целесообразно добавить к лечению слезозаменительную терапию.

Одним из критериев выбора слезозаменительного препарата является степень выраженности ксеротического процесса. Длительность слезозаменительной терапии также прямо пропорциональна степени тяжести ССГ. У пациентов старшей возрастной группы, длительно получающих гипотензивную терапию в виде инстилляций, слезозаменители назначают на продолжительный период времени, в ряде случаев — в течение всей жизни.

При начальных признаках ксероза тканей глазной поверхности применяют слезозаменительные препараты низкой вязкости, не содержащие консервантов в своем составе. Наиболее оптимальными препаратами низкой вязкости являются препараты на основе природных полисахаридов, в частности, натриевой соли гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота, являясь физиологическим гликозаминогликаном, содержится в тканях глаза, таких как стекловидное тело, роговица, слезная жидкость, конъюнктивы. Благодаря способности связывать свободные радикалы, гиалуроновая кислота защищает клетки от окислительного стресса, обладает противовоспалительным и заживляющим эффектом. На российском фармацевтическом рынке слезозаменители представлены достаточно широко, но отдельно следует отметить линейку препаратов компании «Урсафарм» («Урсафарм Арцнаймиттель ГмбХ»). Стерильность препаратов обеспечивает запатентованный данной фирмой контейнер системы COMOD (англ.: Continuous Mono Dose; рус.: непрерывная монодоза). Такая герметичная система в момент закапывания препарата не позволяет атмосферному воздуху проникнуть внутрь флакона, тем самым предотвращая возможность его контаминации.

Препарат Хило-комод представляет собой увлажняющий стерильный водный раствор 0,1% гиалуроната натрия и предназначен для ежедневных инстилляций пациентам с начальными признаками

артифициального ССГ, или в комбинации со стартовой антиглаукомной терапией для профилактики ксеротического процесса.

При развитой степени артериального ССГ назначают слезозаменительные препараты повышенной вязкости. В частности, препарат Хиломакс-комод, содержащий 0,2% концентрацию натриевой соли гиалуроновой кислоты, что придает раствору большую вязкость и оказывает более пролонгированное увлажнение глазной поверхности.

Помимо этого, существуют комбинированные слезозаменительные препараты, содержащие компоненты для дополнительной стимуляции регенераторных процессов. Хилозар-комод является препаратом, сочетающим комбинацию 0,1% гиалуроновой кислоты и 2% декспантенола (провитамин В5). Декспантенол — производное пантотеновой кислоты. Пантотеновая кислота, являющаяся составной частью кофермента А, стимулирует регенеративные процессы слизистых оболочек и кожи, ускоряет митоз, увеличивает плотность коллагеновых волокон, а также нормализует клеточный метаболизм. Пантотеновая кислота нормализует обмен углеводов, поддерживая водный баланс в тканях, и тем самым способствует снижению степени реактивного отека при различных повреждениях.

Хилопарин-комод, помимо гиалуроната натрия, содержит в составе гепарин натрия в дозировке 1300 МЕ. Гепарин, являясь природным гликозаминогликаном, по своей химической структуре схож с гиалуроновой кислотой и муциновым слоем прероговичной слезной пленки. Как и гиалуронат натрия, молекула гепарина может удерживать вокруг себя молекулы воды, тем самым поддерживая увлажняющий эффект гиалуроната натрия и создавая условия для восстановления и регенерации эпителия глазной поверхности. Проведенные отечественными учеными клинические исследования доказывают, что Хилопарин-комод эффективен у пациентов с кератопатиями различной этиологии, послеоперационными субконъюнктивальными кровоизлияниями, гифемами, ожогами, а также, обладая достаточно выраженным противовирусным эффектом, рекомендован в комплексной терапии вирусной патологии переднего отрезка глаза.

При отсутствии должного эффекта от препаратов низкой и средней вязкости возможно назначение или их комбинация с препаратами повышенной вязкости: Парин-ПОС (гепарин натрия), Вита-ПОС. Последний, благодаря содержанию ретинола пальмитата (витамин А), равномерно распределяется по передней поверхности глаза и, образуя дополнительный защитный слой, способствует улучшению состояния слезной пленки и глазной поверхности в целом [29]. Гелевые препараты следует назначать непосредственно перед ночным сном, после инстилляций всех других препаратов.

Заключение

Длительная терапия глаукомы топическими препаратами, содержащими консерванты, может способствовать появлению клинических симптомов искусственного ССГ, а также усиливать уже имеющиеся признаки ксероза тканей глазной поверхности. При переводе пациента на бесконсервантную форму далеко не всегда удается достичь

желаемого гипотензивного эффекта, что требует применения комбинации нескольких препаратов. Одновременное назначение слезозаменительной терапии и антиглаукомных препаратов гипотензивного действия (схема должна быть индивидуальной) позволяет снизить цитотоксический эффект от консервантов и значительно повысить приверженность пациентов с глаукомой лечению.

Литература

1. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г. Консерванты и вторичный синдром «сухого глаза» при длительной местной медикаментозной терапии первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2011; 2:59-66.
2. Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Исследование эффективности применения препарата Офтолик в лечении болезни сухого глаза. *Клиническая офтальмология*. 2009; 10(1):33-35.
3. Бржеский В.В. Глаукома и синдром «сухого глаза». М.: ООО «Компания Боргес»; 2018. 228 с.
4. Егоров Е.А. Нежелательные явления гипотензивной терапии глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2007; 8(4):144-147.
5. Farris R.L. Abnormalities of the tears and treatment of dry eye. *The Cornea*. Butterworth-Heinemann: Newton; 1998: 109-129.
6. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C. Adverse effects of topical anti-glaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(11):1437-1445.
7. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C. Adverse effects of topical anti-glaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(11):1446-1454.
8. Sherwood M.B., Grierson I., Millar L. et al. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology*. 1989; 96(3):327-335.
9. Еричев В.П., Амбарцумян К.Г., Федоров А.А. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2014; 13(4):13-22.
10. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Кац Д.В., Бордашевская Л.С., Олейник А.И., Ильясова И.В. Применение раствора Хилопарин-КОМОД в офтальмологической практике (пилотное исследование). *Клиническая офтальмология*. 2014; (4):207-212.
11. Mastropasqua L., Agnifili L., Fasanella V., Curcio C., Ciabattini C., Mastropasqua R., Ciancaglini M. Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91(5):397-405.
12. Arici M.K., Arici D.S., Topalkara A., Güler C. Adverse effects of topical anti-glaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Exper Ophthalmol*. 2000; 28(2):113-117.
13. Noecker R.J., Herrygers L.A., Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea*. 2004; 23(5):490-496.
14. Егорова Г.Б., Еричев В.П., Суббот А.М., Федоров А.А., Нестерова Т.В., Габашвили А.Н., Аверич В.В. Оценка возможностей снижения токсического действия антиглаукомного гипотензивного препарата, содержащего консервант бензалкония хлорид, на первичную культуру клеток лимба роговицы с помощью слезозаменителя Стиллавит (экспериментальное исследование). *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(4):31-36.
15. Янченко С.В., Еременко А.И. Особенности морфологического статуса конъюнктивы «глазной поверхности» у больных открытоугольной глаукомой, длительно получавших инстилляцию β-блокаторов с консервантом, в условиях вторичного синдрома «сухого глаза». *Клиническая офтальмология*. 2008; 4:133-134.
16. Rath A., Eichhorn M., Träger K., Paulsen F., Hampel U. In vitro effects of benzalkonium chloride and prostaglandins on human meibomian gland epithelial cells. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2019; 222:129-138. doi:10.1016/j.aanat.2018.12.003
17. Aguayo B.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 Metabolism Toxicology*. 2016; 12(11):1279-1289.

References

1. Erichev V.P., Ambartsumyan K.H. The preservatives and secondary dry eye syndrome in long-term topical open-angle glaucoma therapy. *Glaucoma*. 2011; 2:59-66. (In Russ.).
2. Maichuk Yu.F., Yani E.V. Study of effect of Ophtholique in the treatment of dry eye syndrome. *Clinical ophthalmology*. 2009; 10(1):33-35. (In Russ.).
3. Brzheskiy V.V. Glaukoma i sindrom «suhogo glaza» [Glaucoma and dry eye syndrome]. ООО «Company BORGES»; 2018. 228 p. (In Russ.).
4. Egorov E.A. Undesirable effects of hypotensive treatment. *Clinical ophthalmology*. 2007; 8(4):144-147. (In Russ.).
5. Farris R.L. Abnormalities of the tears and treatment of dry eye. *The Cornea*. Butterworth-Heinemann: Newton; 1998: 109-129.
6. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C. Adverse effects of topical anti-glaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(11):1437-1445.
7. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C. Adverse effects of topical anti-glaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(11):1446-1454.
8. Sherwood M.B., Grierson I., Millar L. et al. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology*. 1989; 96(3):327-335.
9. Erichev V.P., Ambartsumyan K.H., Fedorov A.A. Clinical and morphological evidence of the effect of preservatives on the eye surface in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma*. 2014; 13(4):13-22. (In Russ.).
10. Egorov E.A., Romanova T.B., Katz D.V. et al. Application of the solution Hyloparin-COMOD in ophthalmological practice (pilot study). *Clinical ophthalmology*. 2014; 4:207-212. (In Russ.).
11. Mastropasqua L., Agnifili L., Fasanella V., Curcio C., Ciabattini C., Mastropasqua R., Ciancaglini M. Conjunctival goblet cells density and preservative-free tafluprost therapy for glaucoma: an in vivo confocal microscopy and impression cytology study. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91(5):397-405.
12. Arici M.K., Arici D.S., Topalkara A., Güler C. Adverse effects of topical anti-glaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Exper Ophthalmol*. 2000; 28(2):113-117.
13. Noecker R.J., Herrygers L.A., Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea*. 2004; 23(5):490-496.
14. Egorova G.B., Erichev V.P., Subbot A.M., Fedorov A.A., Nesterova T.V., Gabashvili A.N., Averich V.V. Evaluation of Stillavit artificial tears potential in reducing the toxic effect of benzalkonium chloride-containing hypotensive instillations on primary cell culture of the corneallimbus (experimental study). *Glaucoma*. 2017; 16(4):31-36. (In Russ.).
15. Yanchenko S.V., Eremenko A.I. Peculiarities of morphological status of conjunctiva in patients with POAG after prolonged usage of beta-blockers with conservative and with secondary «dry eye» syndrome. *Clinical ophthalmology*. 2008; 4:133-134. (In Russ.).
16. Rath A., Eichhorn M., Träger K., Paulsen F., Hampel U. In vitro effects of benzalkonium chloride and prostaglandins on human meibomian gland epithelial cells. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2019; 222:129-138. doi:10.1016/j.aanat.2018.12.003
17. Aguayo B.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 Metabolism Toxicology*. 2016; 12(11):1279-1289.

18. Arita R., Itoh K., Maeda S., Maeda K., Furuta A., Tomidokoro M., Aihara S. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefe's Arch Clin Exper Ophthalmol.* 2012; 250(8): 1181-1185. doi:10.1007/s00417-012-1943-6
19. Arita R., Iton K., Maeda S., Furuta A., Tomidokoro A., Aihara S. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea.* 2012; 31 (11):1229-1234. doi:10.1097/ico.0b013e31823f8e7d
20. Муратова Н.В. Диагностика и лечение синдрома «сухого глаза» у больных, получающих бета-адреноблокаторы. *Клиническая офтальмология.* 2003; 1:4-6.
21. Bonomi L., Zavarise G., Noya E., Michieletto S. Effects of timolol maleate on tear flow in human eyes. *Graefe's Arch Clin Exper Ophthalmol.* 1980; 213(1):19-22.
22. Bron A., Baudouin C., Denis P., Nordmann J.P., Renard J.P., Rouland J.F., Sellem E. Satisfaction and compliance of ocular hypertensive and glaucoma patients topically treated with a combination therapy. *J Franc d'Ophthalmol.* 2008; 31(7):659-665.
23. Labbé A., Pauly A., Liang H., Brignole-Baudouin F., Martin C., Warnet J.M., Baudouin C. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. *J Ocular Pharmacol Ther.* 2006; 22(4):267-278. doi:10.1089/jop.2006.22.267
24. Masschelein W.J. Chlorine dioxide. *Ann Arbor Science Publishers.* 1979; 172:177.
25. Mundorf T., Wilcox K.A., Ousler G.W., Welch D., Abelson M.B. Evaluation of the comfort of Alphagan P compared with Alphagan in irritated eyes. *Advances in therapy.* 2003; 20(6):329-336.
26. Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W., Guire K.E., Janz N.K., Wren P.A., Mills R.P. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001; 108(11):1943-1953.
27. Рыбакова Е.Г., Егорова Г.Б., Калинич Н.И. Корнерегель – новый стимулятор репаративной регенерации. *Рецепт.* 2006; 48(4): 126-128.
28. Ткаченко Н.В., Астахов С.Ю. Опыт применения Хилопарина в клинической практике. *Офтальмологические ведомости.* 2014; 7(4):53-62.
29. Вита-ПОС. Средство смазывающее офтальмологическое. Инструкция по применению.
18. Arita R., Itoh K., Maeda S., Maeda K., Furuta A., Tomidokoro M., Aihara S. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefe's Arch Clin Exper Ophthalmol.* 2012; 250(8): 1181-1185. doi:10.1007/s00417-012-1943-6
19. Arita R., Iton K., Maeda S., Furuta A., Tomidokoro A., Aihara S. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea.* 2012; 31 (11):1229-1234. doi:10.1097/ico.0b013e31823f8e7d
20. Muratova N.V. The diagnostic and treatment of dry eye syndrome in patients using b-blockers. *Clinical ophthalmology.* 2003; 1:4-6. (In Russ.).
21. Bonomi L., Zavarise G., Noya E., Michieletto S. Effects of timolol maleate on tear flow in human eyes. *Graefe's Arch Clin Exper Ophthalmol.* 1980; 213(1):19-22.
22. Bron A., Baudouin C., Denis P., Nordmann J.P., Renard J.P., Rouland J.F., Sellem E. Satisfaction and compliance of ocular hypertensive and glaucoma patients topically treated with a combination therapy. *J Franc d'Ophthalmol.* 2008; 31(7):659-665.
23. Labbé A., Pauly A., Liang H., Brignole-Baudouin F., Martin C., Warnet J.M., Baudouin C. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. *J Ocular Pharmacol Ther.* 2006; 22(4):267-278. doi:10.1089/jop.2006.22.267
24. Masschelein W.J. Chlorine dioxide. *Ann Arbor Science Publishers.* 1979; 172:177.
25. Mundorf T., Wilcox K.A., Ousler G.W., Welch D., Abelson M.B. Evaluation of the comfort of Alphagan P compared with Alphagan in irritated eyes. *Advances in therapy.* 2003; 20(6):329-336.
26. Lichter P.R., Musch D.C., Gillespie B.W., Guire K.E., Janz N.K., Wren P.A., Mills R.P. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001; 108(11):1943-1953.
27. Rybakova E.G., Yegorova G.B., Kalinich N.I. Corneregel – new stimulator of reparative regeneration. *Recipe.* 2006; 48(4):126-128. (In Russ.).
28. Tkachenko N.V., Astakhov S.Yu. Experience of the use of Hyloparin in clinical practice. *Ophthalmological Vedomosti.* 2014; 7(4):53-62. (In Russ.).
29. Vita-POS. Tool lubricating eye care. Instruction for use. (In Russ.).

Поступила / Received / 10.12.2019