

Бесконсервантная терапия глаукомы

Еричев В.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом глаукомы;
Волжанин А.В., аспирант.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А, Б.
Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Еричев В.П., Волжанин А.В. Бесконсервантная терапия глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2020; 19(1):69-78.

Резюме

подавляющее большинство препаратов, применяемых для снижения внутриглазного давления (ВГД) при глаукоме, содержат консервант. Пожизненное применение капель создает условия для накопления и реализации его побочного действия. Одним из наиболее распространенных консервантов является бензалкония хлорид (БХ) — четвертичное аммониевое соединение, обладающее детергентными свойствами. Постоянная экспозиция БХ на передней поверхности глаза может приводить к функциональным и органическим изменениям тканей глаза, влияя как на качество жизни, так и на течение глаукомы и развитие сопутствующей патологии.

Учитывая невозможность создания «идеального консерванта» — активного по отношению к патогенным микроорганизмам, но интактного по отношению к тканям глаза, —

а также малую распространенность и изученность других, более безвредных консервантов, актуальным является вопрос бесконсервантной гипотензивной терапии глаукомы. Полное исключение консервантов из принимаемых капель потенциально может намного улучшить приверженность лечению и сохранить зрение и качество жизни.

На сегодняшний день имеется большое количество исследований, подтверждающих лучшую переносимость бесконсервантных препаратов по сравнению с содержащими консервант. Вместе с тем бесконсервантная терапия также имеет ряд недостатков, наиболее важный среди которых — отсутствие долгосрочных исследований переносимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, консервант, бензалкония хлорид, переносимость.

ENGLISH

Non-preserved glaucoma treatment

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head of Glaucoma Department;
VOLZHANIN A.V., postgraduate student.

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

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Eriчев V.P., Volzhanin A.V. Non-preserved glaucoma treatment. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(1):69-78.

Abstract

The majority of hypotensive antiglaucoma drugs, designed for intraocular pressure (IOP) decrease, contain a preservative. A lifelong use of eyedrops provides the conditions for its accumulation with realization of its side effects. One of the most common preservatives is benzalkonium chloride — a quaternary ammonium compound with detergent properties. Its constant exposition on the eye surface can lead to functional and organic alterations of eye tissues, affecting both the quality of life and glaucoma progression with concomitant disease development.

As it is impossible to create an “ideal preservative”, active against the pathogen microorganisms, but that leaves the eye tissues intact — and taking into account a low prevalence

and amount of studies of other, more harmless preservatives, an issue of non-preserved hypotensive glaucoma treatment is relevant. Complete absence of a preservative in the eyedrops can dramatically improve the treatment adherence and quality of life.

By now, there is a lot of data confirming better tolerance of non-preserved drugs, compared to the ones that contain preservative. Meanwhile, preservative-free therapy has also its drawbacks, with the most important of the bigger drug cost and absence of long-term tolerance studies.

KEYWORDS: glaucoma, preservative, benzalkonium chloride, tolerance.

Для контактов:

Волжанин Андрей Вячеславович, avolzhanin@mail.ru

Поступила в печать: 01.02.2020

Received for publication: February 1, 2020

Основной целью лечения глаукомы является сохранение зрительных функций путем снижения внутриглазного давления (ВГД). Как и другие хронические неизлечимые заболевания, глаукома предполагает пожизненное лечение, что создает предпосылки для накопления принимаемых препаратов и реализации их побочных эффектов. Несмотря на хорошую гипотензивную эффективность антиглаукомных капель, дискомфорт вследствие развития побочных эффектов неизменно приводит к развитию сочетанной патологии, дискомфорту, ухудшению приверженности лечению пациентов и в дальнейшем — отказу от лечения и прогрессированию заболевания.

Чаще всего непосредственной причиной развития побочных эффектов местной антиглаукомной терапии является не активный компонент лекарства, а находящийся в его составе консервант. Несмотря на достижения фармакологической промышленности, по-прежнему невозможно достичь полного компромисса между желаемым действием консерванта на контаминирующие микроорганизмы вкупе с абсолютной безвредностью для тканей глаза. Побочные эффекты гипотензивных препаратов, обусловленные в большинстве своем консервантами, являются второй по распространенности причиной замены препарата [1]. Общим механизмом неблагоприятного действия консерванта на глазную поверхность является развитие синдрома «сухого» глаза (ССГ) и токсико-аллергического конъюнктивита, которые, помимо очевидного дискомфорта, могут приводить ко вторичным органическим изменениям.

Несмотря на то что лечение глаукомы рекомендовано начинать с назначения одного препарата, часто глаукома диагностируется на продвинутой и далеко зашедшей стадиях, при которых монотерапия не может обеспечить необходимый уровень снижения ВГД. Хотя в большинстве таких случаев удается достичь медикаментозной компенсации ВГД с помощью нескольких препаратов разных групп, такое решение связано с увеличением хронической экспозиции консерванта на глазной поверхности.

ССГ при глаукоме: эпидемиология

Принято выделять четыре ведущих фактора, инициирующих дисфункцию слезной пленки при глаукоме: возраст, глаукомный процесс сам по себе, сопутствующие заболевания и — наиболее важный и в то же время наиболее модифицируемый фактор риска — инстиллируемые гипотензивные препараты, влияющие, в первую очередь, из-за содержащихся в них консервантов.

У лиц без глаукомы старше 40 лет, в зависимости от методов исследования, ССГ диагностируется в 1,5-16,3% случаев [2]; в возрасте старше 65 лет ССГ встречается в 15% случаев независимо от расы или пола [3]. Глаукома сама по себе может инициировать морфологические изменения роговицы и конъюнктивы, способствующие развитию ССГ. По данным обзора 30 работ, псевдоэксфолиативный синдром и псевдоэксфолиативная глаукома приводят к альтерации и уменьшению числа эндотелиальных клеток и снижению плотности нервов роговицы [4]; помимо этого,

ассоциирующееся с глаукомой поражение эпителиальных и бокаловидных клеток конъюнктивы приводит к снижению базальной секреции слезы [5, 6]. Даже у пациентов с глаукомой, не получавших какого-либо лечения, время обновления слезной пленки снижено на 27% по сравнению со здоровым глазом [7].

На сегодняшний день крупнейшей работой по изучению влияния гипотензивных капель на переднюю поверхность глаза является обзор K. Asiedu et al. (2019), объединивший результаты 62 исследований. В большинстве изученных работ исследователи делают вывод о частоте развития ССГ у больных глаукомой в пределах от трети до половины случаев, что резко отличается от описанной выше распространенности ССГ в здоровой возрастной популяции. Авторы заключают, что ведущим фактором развития ССГ является наличие консервантов в гипотензивных препаратах, однако также отмечают возможную роль второстепенных причин — дисфункции мейбомиевых желез, продолжительности лечения, pH применяемых капель [8].

Крупнейшей работой из включенных в вышеуказанный обзор является исследование C. Erb et al., обследовавшего более 20 тыс. пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) из 900 центров Германии. Вдобавок к выводам обзорной работы, по результатам этого исследования ССГ чаще всего встречается: у женщин, страдающих ПОУГ, чем у мужчин с той же патологией (56,9 против 45,7%); при псевдоэксфолиативной глаукоме, чем при простой и пигментной; при использовании трех и более антиглаукомных препаратов. Почти в половине случаев ССГ при глаукоме сопровождался гипертонической болезнью; у 22,5% больных был сахарный диабет, у 11,3% — жалобы на сухость кожи и слизистых носа и рта [9].

В ряде работ авторы отмечали зависимость результатов от используемых диагностических методов и стадии ССГ. Так, по данным N. Ruangvaravate et al., исследовавшего 109 пациентов с глаукомой, ССГ диагностировали в 32,1-38,6% случаев, однако в намного большем проценте случаев наблюдались патологические результаты теста Ширмера (73,4%) и сокращение времени разрыва слезной пленки (99,1%). Авторы делают вывод, что в азиатской популяции ССГ развивается чаще, чем у европейцев [10].

ССГ при глаукоме: влияние на приверженность лечению

Для эффективной медикаментозной терапии глаукомы необходимо, чтобы побочные действия препаратов, обусловленные как основным, так и вспомогательными компонентами, были минимальными. Это особенно актуально с учетом того, что большинство пациентов используют 2 и более гипотензивных препарата, что ассоциируется с усиленным влиянием компонентов лекарства на глазную поверхность. Еще в 1983 г. F.M. Wilson показал, что из всех побочных эффектов глазных капель около 13% являются реакциями на консервант, при этом около 80% из них носят токсический характер [11]. Дискомфорт на фоне применения гипотензивных препаратов при кажущемся отсутствии положительного эффекта заставляет многих больных отказываться от регулярного применения капель.

По данным обзоров публикаций, посвященных проблеме низкой приверженности больных лечению, по меньшей мере 25% больных не соблюдают предписания врачей; от 5 до 80% больных в той или иной степени не соблюдают предписанный режим. Низкая комплаентность, таким образом, вызывает небоснованное усиление гипотензивного режима лечащим врачом из-за ложного впечатления неэффективности лечения. Однако даже наблюдение компенсированного ВГД во время планового осмотра может сопровождаться признаками прогрессирования нейропатии в силу вариации «синдрома белого халата» — началом фактического приема капель пациентом за неделю до консультации. При этом 90% врачей уверены, что более 2/3 пациентов следуют их рекомендациям. Более половины больных из-за хронических болезней испытывают физические трудности с закапыванием глазных капель (не могут прочесть название, поднять флакон, запрокинуть голову, выдавить каплю и т. д.), а 69% пациентов считают, что об этих проблемах не нужно рассказывать врачу [12-15]. Большинство пациентов также склонны переоценивать свою приверженность регулярному лечению [16]. Сходные результаты получены и отечественными учеными: 65,7% закапывают глазные капли нерегулярно, 20% больных считают свое лечение неэффективным или малоэффективным, а 3% больных вообще не могут назвать заболевание, по поводу которого находятся на диспансерном наблюдении [17].

Несмотря на достижения офтальмофармакологии, по данным Европейского глаукомного общества, за последние 25 лет процент пациентов с плохой комплаентностью значимо не изменился [18]. Актуальность проблемы подчеркивает отсутствие роста научной активности, посвященной комплаентности при глаукоме: упомянутые выше крупные обзоры [12, 15] были опубликованы более 10 лет назад. При поиске в научной базе данных PubMed по ключевым словам “glaucoma compliance” отображается резкий рост числа тематических публикаций в период 2000-2009 гг. от нескольких статей в год до полусотни в год; однако начиная с 2016 года (64 опубликованных работы) количество публикаций неуклонно снижается вплоть до 37 в 2019 году.

Качество жизни пациентов может быть оценено и объективизировано с помощью специализированных опросников, разработанных как для общесоматической патологии, так и для определенных заболеваний. Одним из распространенных специализированных опросников является индекс болезни поверхности глаза (Ocular Surface Disease Index, OSDI), позволяющий оценить качество жизни у больных ССГ [19]. S.E. Skalicky et al. изучили результаты оценки OSDI и специализированного опросника для больных глаукомой у 101 пациента с глаукомой и 23 добровольцев. Влияние ССГ на уровень жизни коррелировало со стадией глаукомы, при этом регулярные инстилляций трех или более препаратов, содержащих бензалкония хлорид, оказались независимым фактором риска развития ССГ [20]. G.C. Rossi et al. подобным образом оценили качество жизни у 233 больных глаукомой. Выявленный в 97 случаях ССГ коррелировал с продолжительностью гипотензивной терапии, а обнаруженный в 70 случаях точечный кератит

коррелировал с количеством ежедневных инстилляций. В целом же было обнаружено, что поражение передней поверхности глаза значительно снижает качество жизни больных [21]. Учитывая влияние самого по себе ССГ на качество жизни [22, 23], его развитие или усиление при начале антиглаукомного лечения становится фактором риска отказа больного от лечения.

Роль консервантов в поражении поверхности глаза

Наличие консерванта в глазных каплях играет важную роль: консервант предотвращает распад активного компонента и сохраняет стерильность и стабильность содержимого флакона. Так, при использовании не содержащих антибиотиков капель без консерванта уже спустя неделю в 19% случаев контейнеры контаминируются, при этом из содержимого чаще высеивают золотистый стафилококк [24]. Обсеменение флаконов с бесконсервантными препаратами при этом происходит в первые 10 часов [25].

Наиболее распространенным консервантом в глазных каплях, в том числе и в гипотензивных препаратах, является бензалкония хлорид (БХ); на сегодняшний день он содержится в 70% глазных капель [26]. БХ является четвертичным аммониевым соединением и принадлежит к группе катионных детергентов — поверхностно-активных веществ, самых распространенных консервантов, механизм действия которых основан на разрушении клеточной мембраны. В больших концентрациях БХ обладает раздражающим действием на кожу и слизистые [27]. Несмотря на то что БХ может вызвать бронхоспазм, он до сих пор часто применяется в роли консерванта для небулайзерных препаратов из-за удобства в применении (также это может обуславливать системный побочный эффект БХ при системной абсорбции глазных капель через носослезный тракт) [28]. В концентрации 1 мг/литр БХ генотоксичен для клеток растений и млекопитающих [29], однако в докладе Агентства по защите окружающей среды США (Environmental Protection Agency, EPA) БХ не описывается как обладающий мутагенными, канцерогенными или генотоксичными свойствами [30]. В офтальмологии БХ применяется в концентрациях от 0,005 до 0,02%, в которых он способен инициировать некроз бактериальных клеток. Тем не менее даже в меньших концентрациях БХ оказывает токсическое действие на ткани поверхности глаза.

БХ обладает комплексным негативным воздействием на переднюю поверхность глаза, при этом можно выделить три основных патогенетических механизма: будучи детергентом, он вступает в реакцию с липидами слезной пленки, также БХ непосредственно повреждает эпителий роговицы и вызывает иммуноаллергические реакции. Взаимодействуя с липидным слоем слезной пленки, БХ индуцирует её нестабильность с последующей эвапорацией. Уменьшение времени разрыва слезной пленки наблюдается после первого же закапывания препарата с БХ [31]. Нарушение стабильности слезной пленки является самым первым этапом патогенеза изменений, индуцируемых БХ, — последующего поражения клеток роговицы с увеличением их проницаемости и дальнейшим развитием токсико-аллергической реакции; вместе с тем в ряде

Таблица 1. Дозозависимый эффект токсического действия БХ на конъюнктиву и роговицу [33, 34, 44]
 Table 1. Dose-dependent toxic effect of benzalkonium chloride on conjunctiva and cornea [33, 34, 44]

Концентрация БХ <i>Benzalkonium chloride concentration</i>	Воздействие на конъюнктиву <i>Effect on conjunctiva</i>	Воздействие на роговицу <i>Effect on cornea</i>
0,05-0,1%	лизис эпителия <i>epithelium lysis</i>	лизис эпителия <i>epithelium lysis</i>
0,005-0,01%	сморщивание и фрагментация клеточного ядра, конденсация хроматина <i>cell nucleus shrinking and fragmentation, condensation of chromatin</i>	отслоение эпителия, потеря микроворсинок, изменение митохондрий и эндоплазматического ретикулула <i>epithelium detachment, lose of microvilli, alteration of mitochondria and endoplasmatic reticulum</i>
0,005-0,0001%	блокада клеточного роста <i>cell growth arrest</i>	изменения цитоплазмы, эндоплазматического ретикулула <i>alteration of cytoplasm and endoplasmatic reticulum</i>

случаев морфологические измерения конъюнктивы на фоне приема препаратов с БХ могут происходить даже без клинических проявлений ССГ [32].

БХ обладает дозо- и времязависимым токсичным эффектом на ткани глаза: при воздействии на клетки конъюнктивы *in vitro* в концентрациях 0,1-0,0001% при малых концентрациях он вызывает апоптоз, при больших — некроз клеток [33]; при воздействии на клетки роговицы *in vitro* наблюдаемые изменения также коррелируют с концентрацией БХ [34]. Похожий результат демонстрируют клинические исследования: у пациентов, применяющих несколько препаратов с консервантом, обнаруживаются более выраженные изменения, чем при монотерапии [35]. Начальные изменения роговицы являются частично обратимыми [36]. Предполагается, что дозированное воздействие БХ может способствовать лучшей проницаемости действующего вещества через роговицу, однако на текущий момент этот эффект подтверждается лишь в исследованиях на животных [37]; работы, сравнивающие гипотензивный эффект препарата с консервантом и без него, показывают сравнимые результаты как для гидрофильных препаратов [38], как и для липофильных [39]. Помимо фактического поражения барьерной функции эпителия, БХ повреждает более глубокие нервные окончания роговицы, приводя к нарушениям чувствительности [40]. Вкупе с непосредственным действием БХ на роговицу, он влияет опосредованно путем создания гиперосмолярной среды [41]; клинически поражение роговицы чаще всего проявляется в виде точечного кератита, наблюдаемого почти у четверти пациентов, применяющих гипотензивные капли [42].

В исследовании на кроликах одной группе животных закапывали БХ в концентрации 0,01% дважды в день пять месяцев, другой группе — в концентрации 0,2% один раз в день в течение месяца. Несмотря на потенциально одинаковый токсический эффект (согласно правилу Габера, коэффициент биологического воздействия определяется концентрацией

вещества, умноженной на его экспозицию), токсические изменения были более выражены у животных, получавших БХ в меньшей концентрации, но на протяжении пяти месяцев (табл. 1) [43].

Хроническое воспаление, индуцированное БХ, является как при прижизненных методах исследования (фотометрия влаги передней камеры [45]), так и при иммуногистохимическом исследовании препаратов тканей глаз лабораторных животных и биоптатов тканей глаз пациентов с глаукомой. Это проявляется в виде инфильтрации тканей глаза фибробластами и воспалительными клетками, а также выявления провоспалительных цитокинов, воспалительных и апоптотических маркеров в тканях трабекулы и конъюнктивы [46-48]. Уровень экспрессии воспалительных маркеров, особенно IgE и антиген HLA-DR, взаимосвязан с продолжительностью местного лечения [49]. Помимо цитотоксического эффекта, эти изменения могут быть индуцированы влиянием БХ на гематоофтальмический барьер, что может быть потенциальным фактором риска развития макулярного отека после факхирургии [50]. Также БХ ассоциируется с митохондриальной дисфункцией [51], а в конъюнктиве, помимо снижения числа бокаловидных клеток [52], происходят метапластические изменения [53]; уменьшение количества бокаловидных клеток, секретирующих муцин, может быть непосредственной причиной клинических проявлений ССГ [32]. Эти изменения обуславливают вторичные макроскопические изменения, ассоциированные с консервантом — развитие псевдопемфигоида [54] и выворота нижнего века [55], что может привести сперва к дисфункции слезных путей, затем — к стенозированию и фиброзу слезных точек и слезных канальцев [56].

Помимо этого, изменения, индуцированные БХ, могут непосредственно влиять на течение глаукомы. Учитывая, что в эксперименте *in vitro* БХ снижает жизнеспособность клеток трабекулы и индуцирует экспрессию матричных металлопротеиназ, накопление БХ в трабекулярной сети может приводить к усилению

ретенции [43, 57]. Однако более значимым и более изученным побочным явлением является влияние хронического воспаления и развития субконъюнктивального фиброза [46] на воспалительный ответ после антиглаукомной хирургии с последующей дисфункцией фильтрационной подушки. Долгое применение множественных антиглаукомных препаратов приводит к ухудшению исхода трабекулэктомии по сравнению с отсутствием местной терапии либо с монотерапией бета-блокаторами на протяжении не более трех лет [58, 59], при этом БХ также является дозо- и времязависимым фактором риска [60].

Другие консерванты, отличные от БХ, могут обладать меньшим патологическим эффектом, однако они менее изучены в силу их меньшего применения [61]. Среди класса детергентов, помимо БХ, в офтальмологии также применяются цетримония хлорид, хлорбутанол и поликватерний-1 и ряд прочих.

Цетримония хлорид обладает схожим с БХ уровнем цитотоксичности [62]; хлорбутанол, несмотря на потенциально меньшую токсичность и индифферентность к липидному слою слезы, вызывает раздражение передней поверхности глаза [63]. Поликватерний-1 (Поликвад) является деривативом БХ и по сравнению с ним обладает меньшей токсичностью [64].

Помимо детергентов, в качестве консервантов возможно применение окисляющих и ионно-буферных веществ, влияющих не на мембрану, а на внутриклеточные структуры бактерий. К этим консервантам относят стабилизированный оксихлора комплекс (Purite®), перборат натрия (GenAqua®), комбинацию борной кислоты, пропиленгликоля, сорбитола и хлорида цинка (SofZia®) и ряд прочих. Новый механизм действия и меньший патологический эффект позволяют отнести их к консервантам следующего поколения по отношению к детергентам; тем не менее, несмотря на большой шаг вперед, они не являются абсолютно индифферентными к тканям глаза при условии постоянного применения [26].

Консерванты в антиглаукомных каплях: пути решения

На сегодняшний день имеется ряд возможностей обеспечивать гипотензивную терапию с минимизацией воздействия консерванта. Одним из решений проблемы могло бы стать более частое применение селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) либо уменьшение кратности инстилляций вкупе с применением бесконсервантных форм препаратов. Несмотря на известность СЛТ, на сегодняшний момент существует немного работ, подтверждающих её эффективность и безопасность в качестве стартового лечения [65]. Применение фиксированных комбинаций разных активных веществ в одном флаконе значительно повышает удобство применения [66], однако на текущий момент на рынке представлено мало подобных препаратов, не содержащих консервант. Вариантом паллиативного решения является применение препаратов искусственной слезы [67]: на фоне длительного применения антиглаукомных капель эти препараты приводят как к субъективному улучшению, так и улучшению объективных показателей — плотности бокаловидных клеток конъюнктивы, индекса OSDI,

времени разрыва слезной пленки [68, 69]; слезозаместители также снижают токсичность БХ в экспериментах *in vitro* [70]. При этом необходимо учитывать, что, несмотря на разнообразие доступных препаратов искусственной слезы, большая их часть также содержит консервант [67]. Вместе с тем перевод пациентов на бесконсервантные аналоги применяемых препаратов также ассоциируется как с уменьшением дискомфорта и жалоб, характерных для ССГ, так и с улучшением объективных показателей (гиперемия, осмолярность слезы) [71-74]. Производство бесконсервантных препаратов, в свою очередь, требует подходящих носителей для препарата — особых флаконов, не разгерметизирующихся при использовании, либо монодоз; вместе с тем на сегодняшний день этот вариант является наиболее перспективным. Необходимость в специальной таре обуславливает некоторое увеличение стоимости бесконсервантных препаратов, например, в Великобритании наценка за аналогичный препарат, не содержащий консерванта, составляет от 27 до 1600% [75].

На сегодняшний день имеется большое количество исследований, посвященных сравнительной эффективности и переносимости одинаковых гипотензивных лекарств в виде препаратов с консервантами и без них. К текущему моменту они частично объединены в ряд систематических обзоров [76-79] и два метаанализа [73, 80]. Метаанализы, объединившие 23 клинических исследования с 5 089 пациентами, показывают сравнимую гипотензивную эффективность препаратов, содержащих и не содержащих консервант, при этом бесконсервантные капли ассоциировались со статистически меньшим риском гиперемии и лучшей переносимостью как при сравнении разных групп пациентов, так и при переводе больных на бесконсервантные препараты. Жалобы на гиперемию, которые есть почти у двух третей пациентов, принимающих препараты аналогов простагландинов с консервантами, являются основной причиной снижения приверженности лечению и преждевременного исключения из клинических исследований [81]. Обзорные работы, посвященные исследованиям бесконсервантных препаратов, также подчеркивают их лучшую переносимость [76-79].

Констатируя одинаковую гипотензивную эффективность и несравнимо лучшую переносимость бесконсервантных препаратов, системный подход определяет ряд проблем. Помимо доступности бесконсервантных препаратов, на текущий момент отсутствуют долгосрочные проспективные сравнительные исследования монотерапии препаратом с консервантом и без него: неизвестно, насколько долго препарат сам по себе может оставаться безопасным по отношению к поверхности глаза. Одноразовые флаконы с монодозами, являющиеся наиболее популярной тарой для бесконсервантных препаратов, могут вызывать больше трудностей в применении у пациентов в возрасте больше 80 лет [82]; в другом исследовании монодозы были по крайней мере не менее удобны в применении, чем традиционные флаконы [83].

Ранняя диагностика ССГ для определения степени необходимости в бесконсервантной терапии у пациентов с глаукомой является важной частью персонализированного подхода к лечению [76]. Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные о переносимости

гипотензивных капель с консервантом и без него, ряд исследователей предлагают выделить несколько групп больных, которым в первую очередь положены препараты без консервантов. К первой группе, которой бесконсервантные препараты показаны в первую очередь, относят пациентов с аллергией на консерванты, с синдромом Шегрена или ССГ 3 или 4 стадий; атопическим дерматитом, розацеа, а также детям. Ко второй группе больных, которым также стоит по возможности назначать бесконсервантные препараты, относят имеющих клинически значимую симптоматику ССГ, блефарит или дисфункцию мейбомиевых желез; требующих длительную терапию; с ожидаемой долгой продолжительностью жизни или требующих оперативного вмешательства в ближайшее время [84].

Выводы и перспективы

На сегодняшний день лишь несколько антиглаукомных препаратов были изначально разработаны как не содержащие консерванта — Тафлотан (тафлупрост; «Santen OY», Финляндия) и Тапстиком (тафлупрост и тимолол; «Santen OY», Финляндия); остальные бесконсервантные гипотензивные капли являются модификациями имеющихся препаратов. Среди них доступны как препараты для монотерапии (Брим Антиглау ЭКО (бримонидин), Дор Антиглау ЭКО (дорзоламид); «АО Варшавский фармацевтический завод Польфа», Польша), так и фиксированные комбинации (Дортимол Антиглау ЭКО (дорзоламид и тимолол), Бимикомби Антиглау ЭКО (биматопрол и тимолол); «АО Варшавский фармацевтический завод Польфа», Польша).

Появление новых лекарств, изначально не содержащих консервант, в ближайшее время маловероятно: наиболее новые и перспективные на сегодняшний

день антиглаукомные препараты — ингибиторы Рхокиназы — содержат БХ (Rhopressa® — нетарсудил, «Aerie Pharmaceuticals», США; Roclatan® — нетарсудил и латанопрол, «Aerie Pharmaceuticals», США; Glanatec® — рипасудил, «Kowa Company Ltd», Япония). Вместе с тем разработка новых лекарств сопряжена с большими финансовыми затратами: в среднем разработка одного препарата в какой-либо отрасли медицины требует 5 миллиардов долларов [85]. По данным анализа 2016 года, за предшествующие 20 лет подавляющее большинство (95,3%) исследований, посвященных новым антиглаукомным препаратам, финансировались фармацевтическими компаниями; почти две трети исследований были сосредоточены на новых веществах, оставшиеся были посвящены фиксированным комбинациям [86]. Помимо большой стоимости разработки, крайне малое количество препаратов успешно проходит весь цикл разработки до появления в коммерческой продаже: 35% перспективных препаратов не проходят клинические исследования I фазы, 68% не проходят фазу II, до 40% не проходят фазу III [87].

Учитывая сложность разработки новых препаратов и наличие БХ как в современных, так и в перспективных препаратах, а также рост заболеваемости глаукомой (по данным анализа 50 популяционных исследований, ожидается 111,8 млн больных к 2040 году [88]), влияние консервантов, содержащихся в антиглаукомных препаратах, в ближайшем будущем будет оставаться актуальной проблемой. Учитывая разрушающее действие консервантов при длительном их применении, применение бесконсервантных гипотензивных препаратов сможет помочь глобально улучшить качество жизни больных глаукомой и предотвратить наступление слепоты.

References

- Zimmerman T.J., Hahn S.R., Gelb L., Tan H., Kim E.E. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009; 25(2):145-152. doi:10.1089/jop.2008.0072
- McCarty C.A., Bansal A.K., Livingston P.M., Stanislavsky Y.L., Taylor H.R. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology.* 1998; 105(6):1114-1119. doi:10.1016/S0161-6420(98)96016-X
- Schein O.D., Munoz B., Tielsch J.M., Bandeen-Roche K., West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124(6):723-728. doi:10.1016/s0002-9394(14)71688-5
- Palko J.R., Qi O., Sheybani A. Corneal alterations associated with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma: a literature review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017; 12(3):312-324. doi:10.4103/jovr.jovr_28_17
- Erdogan H., Arici D.S., Toker M.I., Arici M.K., Fariz G., Topalkara A. Conjunctival impression cytology in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 34(2):108-113. doi:10.1111/j.1442-9071.2006.01168.x
- Kozobolis V.P., Christodoulakis E.V., Naoumidi I.I., Siganos C.S., Detorakis E.T., Pallikaris L.G. Study of conjunctival goblet cell morphology and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004; 242(6):478-483. doi:10.1007/s00417-004-0865-3
- Kuppens E.V., de Jong C.A., Stolwijk T.R., de Keizer R.J., van Best J.A. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79(4):339-342. doi:10.1136/bjo.79.4.339
- Asiedu K., Abu S.L. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review. *J Curr Ophthalmol.* 2019; 31(1):8-15. doi:10.1016/j.joco.2018.07.003
- Erb C., Gast U., Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246(11):1593-1601. doi:10.1007/s00417-008-0881-9
- Zimmerman T.J., Hahn S.R., Gelb L., Tan H., Kim E.E. The impact of ocular adverse effects in patients treated with topical prostaglandin analogs: changes in prescription patterns and patient persistence. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009; 25(2):145-152. doi:10.1089/jop.2008.0072
- McCarty C.A., Bansal A.K., Livingston P.M., Stanislavsky Y.L., Taylor H.R. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology.* 1998; 105(6):1114-1119. doi:10.1016/S0161-6420(98)96016-X
- Schein O.D., Munoz B., Tielsch J.M., Bandeen-Roche K., West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124(6):723-728. doi:10.1016/s0002-9394(14)71688-5
- Palko J.R., Qi O., Sheybani A. Corneal alterations associated with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma: a literature review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017; 12(3):312-324. doi:10.4103/jovr.jovr_28_17
- Erdogan H., Arici D.S., Toker M.I., Arici M.K., Fariz G., Topalkara A. Conjunctival impression cytology in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 34(2):108-113. doi:10.1111/j.1442-9071.2006.01168.x
- Kozobolis V.P., Christodoulakis E.V., Naoumidi I.I., Siganos C.S., Detorakis E.T., Pallikaris L.G. Study of conjunctival goblet cell morphology and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004; 242(6):478-483. doi:10.1007/s00417-004-0865-3
- Kuppens E.V., de Jong C.A., Stolwijk T.R., de Keizer R.J., van Best J.A. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1995; 79(4):339-342. doi:10.1136/bjo.79.4.339
- Asiedu K., Abu S.L. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review. *J Curr Ophthalmol.* 2019; 31(1):8-15. doi:10.1016/j.joco.2018.07.003
- Erb C., Gast U., Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008; 246(11):1593-1601. doi:10.1007/s00417-008-0881-9

10. Ruangvaravate N., Prabhasawat P., Vachirasakchai V., Tantimala R. High prevalence of ocular surface disease among glaucoma patients in Thailand. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018; 34(5):387-394. doi:10.1089/jop.2017.0104
11. Wilson F.M., 2nd. Adverse external ocular effects of topical ophthalmic therapy: an epidemiologic, laboratory, and clinical study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1983; 81:854-965.
12. Reardon G., Kotak S., Schwartz G.F. Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2011; 5:441-463. doi:10.2147/PPA.S23780
13. Schwartz G.F., Quigley H.A. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53: Suppl1:S57-68. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.002
14. Schwartz G.F. Compliance and persistency in glaucoma follow-up treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005; 16(2):114-121. doi:10.1097/O1.icu.0000156139.05323.26
15. Olthoff C.M., Schouten J.S., van de Borne B.W., Webers C.A. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2005; 112(6):953-961. doi:10.1016/j.ophtha.2004.12.035
16. Quigley H.A., Friedman D.S., Hahn S.R. Evaluation of practice patterns for the care of open-angle glaucoma compared with claims data: the Glaucoma Adherence and Persistency Study. *Ophthalmology.* 2007; 114(9):1599-1606. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.042
17. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Надер Самил Ел Хаж. Причины низкой приверженности к лечению больных первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмологические ведомости.* 2010; 3(4):37-39.
18. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(6):130-195. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-EGS-guideline.003
19. Schiffman R.M., Christianson M.D., Jacobsen G., Hirsch J.D., Reis B.L. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118(5):615-621. doi:10.1001/archophth.118.5.615
20. Skalicky S.E., Goldberg I., McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(1):1-9e2. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.033
21. Rossi G.C., Pasinetti G.M., Scudeller L., Bianchi P.E. Ocular surface disease and glaucoma: how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013; 29(4):390-394. doi:10.1089/jop.2011.0159
22. Miljanovic B., Dana R., Sullivan D.A., Schaumberg D.A. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143(3):409-415. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.060
23. Friedman N.J. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21(4):310-316. doi:10.1097/ICU.0b013e32833a8c15
24. Rahman M.Q., Tejwani D., Wilson J.A., Butcher I., Ramaesh K. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(2):139-141. doi:10.1136/bjo.2005.078386
25. Kim M.S., Choi C.Y., Kim J.M., Chang H.R., Woo H.Y. Microbial contamination of multiply used preservative-free artificial tears packed in reclosable containers. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92(11):1518-1521. doi:10.1136/bjo.2008.144469
26. Freeman P.D., Kahook M.Y. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Review Ophthalmol.* 2009; 4:59-64.
27. Basketter D.A., Marriott M., Gilmour N.J., White I.R. Strong irritants masquerading as skin allergens: the case of benzalkonium chloride. *Contact Dermatitis.* 2004; 50(4):213-217. doi:10.1111/j.0105-1873.2004.00331.x
28. Prabhakaran S., Abu-Hasan M., Hendeles L. Benzalkonium chloride: a bronchoconstricting preservative in continuous albuterol nebulizer solutions. *Pharmacotherapy.* 2017; 37(5):607-610. doi:10.1002/phar.1929
29. Ferik F., Misik M., Hoelzl C., Uhl M., Fuerhacker M., Grillitsch B., Parzefall W., Nersesyanyan A., Micieta K., Grummt T., Ehrlich V., Knasmuller S. Benzalkonium chloride (BAC) and dimethyldioctadecyl-ammonium bromide (DDAB), two common quaternary ammonium compounds, cause genotoxic effects in mammalian and plant cells at environmentally relevant concentrations. *Mutagenesis.* 2007; 22(6):363-370. doi:10.1093/mutage/gem027
30. Reregistration eligibility decision for alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride (ADBAC). EPA739-R-06-009. Washington, DC.: U.S. Environmental Protection Agency (EPA), 2006.
10. Ruangvaravate N., Prabhasawat P., Vachirasakchai V., Tantimala R. High prevalence of ocular surface disease among glaucoma patients in Thailand. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018; 34(5):387-394. doi:10.1089/jop.2017.0104
11. Wilson F.M., 2nd. Adverse external ocular effects of topical ophthalmic therapy: an epidemiologic, laboratory, and clinical study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1983; 81:854-965.
12. Reardon G., Kotak S., Schwartz G.F. Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2011; 5:441-463. doi:10.2147/PPA.S23780
13. Schwartz G.F., Quigley H.A. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53: Suppl1:S57-68. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.002
14. Schwartz G.F. Compliance and persistency in glaucoma follow-up treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005; 16(2):114-121. doi:10.1097/O1.icu.0000156139.05323.26
15. Olthoff C.M., Schouten J.S., van de Borne B.W., Webers C.A. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2005; 112(6):953-961. doi:10.1016/j.ophtha.2004.12.035
16. Quigley H.A., Friedman D.S., Hahn S.R. Evaluation of practice patterns for the care of open-angle glaucoma compared with claims data: the Glaucoma Adherence and Persistency Study. *Ophthalmology.* 2007; 114(9):1599-1606. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.042
17. Alekseev V.N., Mallevannaya O.A., Nader Samih El Haj. The reasons of low adherence in primary open-angle glaucoma patients treatment. *Oftalmologicheskie vedomosti.* 2010; 3(4):37-39.
18. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(6):130-195. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-EGS-guideline.003
19. Schiffman R.M., Christianson M.D., Jacobsen G., Hirsch J.D., Reis B.L. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118(5):615-621. doi:10.1001/archophth.118.5.615
20. Skalicky S.E., Goldberg I., McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(1):1-9e2. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.033
21. Rossi G.C., Pasinetti G.M., Scudeller L., Bianchi P.E. Ocular surface disease and glaucoma: how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013; 29(4):390-394. doi:10.1089/jop.2011.0159
22. Miljanovic B., Dana R., Sullivan D.A., Schaumberg D.A. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143(3):409-415. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.060
23. Friedman N.J. Impact of dry eye disease and treatment on quality of life. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21(4):310-316. doi:10.1097/ICU.0b013e32833a8c15
24. Rahman M.Q., Tejwani D., Wilson J.A., Butcher I., Ramaesh K. Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90(2):139-141. doi:10.1136/bjo.2005.078386
25. Kim M.S., Choi C.Y., Kim J.M., Chang H.R., Woo H.Y. Microbial contamination of multiply used preservative-free artificial tears packed in reclosable containers. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92(11):1518-1521. doi:10.1136/bjo.2008.144469
26. Freeman P.D., Kahook M.Y. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Review Ophthalmol.* 2009; 4:59-64.
27. Basketter D.A., Marriott M., Gilmour N.J., White I.R. Strong irritants masquerading as skin allergens: the case of benzalkonium chloride. *Contact Dermatitis.* 2004; 50(4):213-217. doi:10.1111/j.0105-1873.2004.00331.x
28. Prabhakaran S., Abu-Hasan M., Hendeles L. Benzalkonium chloride: a bronchoconstricting preservative in continuous albuterol nebulizer solutions. *Pharmacotherapy.* 2017; 37(5):607-610. doi:10.1002/phar.1929
29. Ferik F., Misik M., Hoelzl C., Uhl M., Fuerhacker M., Grillitsch B., Parzefall W., Nersesyanyan A., Micieta K., Grummt T., Ehrlich V., Knasmuller S. Benzalkonium chloride (BAC) and dimethyldioctadecyl-ammonium bromide (DDAB), two common quaternary ammonium compounds, cause genotoxic effects in mammalian and plant cells at environmentally relevant concentrations. *Mutagenesis.* 2007; 22(6):363-370. doi:10.1093/mutage/gem027
30. Reregistration eligibility decision for alkyl dimethyl benzyl ammonium chloride (ADBAC). EPA739-R-06-009. Washington, DC.: U.S. Environmental Protection Agency (EPA), 2006.

31. Baudouin C., de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carterolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82(1):39-42. doi:10.1136/bjo.82.1.39
32. 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.
33. De Saint Jean M., Brignole F., Bringuier A.F., Bauchet A., Feldmann G., Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40(3):619-630.
34. Cha S.H., Lee J.S., Oum B.S., Kim C.D. Corneal epithelial cellular dysfunction from benzalkonium chloride (BAC) in vitro. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 32(2):180-184. doi:10.1111/j.1442-9071.2004.00782.x
35. Yalvac I.S., Gedikoglu G., Karagoz Y., Akgun U., Nurozler A., Koc F., Kasim R., Duman S. Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995; 73(3):246-248. doi:10.1111/j.1600-0420.1995.tb00277.x
36. Каменских Т.Г., Веселова Е.В., Колбенеv И.О., Петрова Ю.В. Влияние различных консервантов на состояние роговицы при инстилляциях аналогов простагландинов. *Национальный журнал глаукома*. 2015; 14(3):49-56.
37. Hopes M., Broadway D. Preservative-free treatment in glaucoma is a sensible and realistic aim for the future. *European Ophthalmic Review*. 2010; 4(1):23-28. doi:10.17925/EOR.2010.04.01.23
38. Iester M., Telani S., Frezzotti P., Motolese I., Figus M., Fogagnolo P., Perdicchi A., Beta-Blocker Study G. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014; 30(6):476-481. doi:10.1089/jop.2013.0216
39. Hamacher T., Airaksinen J., Saarela V., Liinamaa M.J., Richter U., Ropo A. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 2008; 242:14-19. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01381.x
40. Martone G., Frezzotti P., Tosi G.M., Traversi C., Mittica V., Malandrini A., Pichierrri P., Balestrazzi A., Motolese P.A., Motolese I., Motolese E. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147(4):725-735 e721. doi:10.1016/j.ajo.2008.10.019
41. Labbé A., Terry O., Brasnu E., Van Went C., Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea*. 2012; 31(9):994-999. doi:10.1097/ICO.0b013e31823f8cb6
42. Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P., Manni G., Figueiredo A., Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*. 2007; 17(3):341-349. doi:10.1177/112067210701700311
43. Brignole-Baudouin F., Desbenoit N., Hamm G., Liang H., Both J.P., Brunelle A., Fournier I., Guerineau V., Legouffe R., Stauber J., Touboul D., Wisztorski M., Salzet M., Laprevote O., Baudouin C. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One*. 2012; 7(11):e50180. doi:10.1371/journal.pone.0050180
44. Burstein N.L. Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate in cat and rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980; 19(3):308-313.
45. Stevens A.M., Kestelyn P.A., De Bacquer D., Kestelyn P.G. Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90(3):e221-224. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02338.x
46. Baudouin C., Pisella P.J., Fillacier K., Goldschild M., Becquet F., De Saint Jean M., Bechetouille A. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*. 1999; 106(3):556-563. doi:10.1016/S0161-6420(99)90116-1
47. Baudouin C., Garcher C., Haouat N., Bron A., Gastaud P. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1994; 101(3):454-460. doi:10.1016/s0161-6420(94)31322-4
48. Nuzzi R., Vercelli A., Finazzo C., Cracco C. Conjunctiva and subconjunctival tissue in primary open-angle glaucoma after long-term topical treatment: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995; 233(3):154-162. doi:10.1007/bf00166608
49. Baudouin C., Liang H., Hamard P., Riancho L., Creuzot-Garcher C., Warnet J.M., Brignole-Baudouin F. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology*. 2008; 115(1):109-115. doi:10.1016/j.ophtha.2007.01.036
31. Baudouin C., de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carterolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82(1):39-42. doi:10.1136/bjo.82.1.39
32. Eriчев V.P., Ambartsumyan K.G., Fedorov A.A. Clinical and morphological evidence of the effect of preservatives on the eye surface in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014; 13(4):13-22. (In Russ.).
33. De Saint Jean M., Brignole F., Bringuier A.F., Bauchet A., Feldmann G., Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40(3):619-630.
34. Cha S.H., Lee J.S., Oum B.S., Kim C.D. Corneal epithelial cellular dysfunction from benzalkonium chloride (BAC) in vitro. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 32(2):180-184. doi:10.1111/j.1442-9071.2004.00782.x
35. Yalvac I.S., Gedikoglu G., Karagoz Y., Akgun U., Nurozler A., Koc F., Kasim R., Duman S. Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995; 73(3):246-248. doi:10.1111/j.1600-0420.1995.tb00277.x
36. Kamenskikh T.G., Veselova E.V., Kolbenev I.O., Petrova Yu.V. Effect of different preservatives on the cornea during instillation of prostaglandin analogues. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2015; 14(3):49-56. (In Russ.).
37. Hopes M., Broadway D. Preservative-free treatment in glaucoma is a sensible and realistic aim for the future. *European Ophthalmic Review*. 2010; 4(1):23-28. doi:10.17925/EOR.2010.04.01.23
38. Iester M., Telani S., Frezzotti P., Motolese I., Figus M., Fogagnolo P., Perdicchi A., Beta-Blocker Study G. Ocular surface changes in glaucomatous patients treated with and without preservatives beta-blockers. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014; 30(6):476-481. doi:10.1089/jop.2013.0216
39. Hamacher T., Airaksinen J., Saarela V., Liinamaa M.J., Richter U., Ropo A. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 2008; 242:14-19. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01381.x
40. Martone G., Frezzotti P., Tosi G.M., Traversi C., Mittica V., Malandrini A., Pichierrri P., Balestrazzi A., Motolese P.A., Motolese I., Motolese E. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147(4):725-735 e721. doi:10.1016/j.ajo.2008.10.019
41. Labbé A., Terry O., Brasnu E., Van Went C., Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea*. 2012; 31(9):994-999. doi:10.1097/ICO.0b013e31823f8cb6
42. Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P., Manni G., Figueiredo A., Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*. 2007; 17(3):341-349. doi:10.1177/112067210701700311
43. Brignole-Baudouin F., Desbenoit N., Hamm G., Liang H., Both J.P., Brunelle A., Fournier I., Guerineau V., Legouffe R., Stauber J., Touboul D., Wisztorski M., Salzet M., Laprevote O., Baudouin C. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One*. 2012; 7(11):e50180. doi:10.1371/journal.pone.0050180
44. Burstein N.L. Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate in cat and rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980; 19(3):308-313.
45. Stevens A.M., Kestelyn P.A., De Bacquer D., Kestelyn P.G. Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90(3):e221-224. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02338.x
46. Baudouin C., Pisella P.J., Fillacier K., Goldschild M., Becquet F., De Saint Jean M., Bechetouille A. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*. 1999; 106(3):556-563. doi:10.1016/S0161-6420(99)90116-1
47. Baudouin C., Garcher C., Haouat N., Bron A., Gastaud P. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1994; 101(3):454-460. doi:10.1016/s0161-6420(94)31322-4
48. Nuzzi R., Vercelli A., Finazzo C., Cracco C. Conjunctiva and subconjunctival tissue in primary open-angle glaucoma after long-term topical treatment: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995; 233(3):154-162. doi:10.1007/bf00166608
49. Baudouin C., Liang H., Hamard P., Riancho L., Creuzot-Garcher C., Warnet J.M., Brignole-Baudouin F. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology*. 2008; 115(1):109-115. doi:10.1016/j.ophtha.2007.01.036

50. Miyake K., Ota I., Ibaraki N., Akura J., Ichihashi S., Shibuya Y., Maekubo K., Miyake S. Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(3):387-394. doi:10.1001/archoph.119.3.387
51. Datta S., Baudouin C., Brignole-Baudouin F., Denoyer A., Cortopassi G.A. The eye drop preservative benzalkonium chloride potently induces mitochondrial dysfunction and preferentially affects LHON mutant cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(4):2406-2412. doi:10.1167/iovs.16-20903
52. Costagliola C., Prete A.D., Incorvaia C., Fusco R., Parmeggiani F., Di Giovanni A. Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001; 239(11):809-814. doi:10.1007/s004170100328
53. De Saint Jean M., Debbasch C., Brignole F., Rat P., Warnet J.M., Baudouin C. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res*. 2000; 20(2):85-94. doi:10.1076/0271-3683(200002)20:2;1-d;ft085
54. Anders N., Wollensak J. [Ocular pseudophakoid after topical drug administration]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1994; 205(2):61-64. doi:10.1055/s-2008-1045493
55. Schwab I.R., Linberg J.V., Gioia V.M., Benson W.H., Chao G.M. Fore-shortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology*. 1992; 99(2):197-202. doi:10.1016/s0161-6420(92)32001-9
56. Kashkoui M.B., Pakdel F., Hashemi M., Ghaempanah M.J., Rezaee R., Kaghaz-Kanani R., Ahadian A. Comparing anatomical pattern of topical anti-glaucoma medications associated lacrimal obstruction with a control group. *Orbit*. 2010; 29(2):65-69. doi:10.3109/01676830903324284
57. Bouchemi M., Roubeix C., Kessal K., Riancho L., Raveu A.L., Soualmia H., Baudouin C., Brignole-Baudouin F. Effect of benzalkonium chloride on trabecular meshwork cells in a new in vitro 3D trabecular meshwork model for glaucoma. *Toxicol In Vitro*. 2017; 41:21-29. doi:10.1016/j.tiv.2017.02.006
58. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(11):1446-1454. doi:10.1001/archoph.1994.01090230060021
59. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(11):1437-1445. doi:10.1001/archoph.1994.01090230051020
60. Boimer C., Birt C.M. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma*. 2013; 22(9):730-735. doi:10.1097/JG.0b013e31825af67d
61. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию. *Национальный журнал глаукома*. 2013; 12(4):82-96.
62. Becquet F., Goldschild M., Moldovan M.S., Ettaiche M., Gastaud P., Baudouin C. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneoconjunctival surface. *Curr Eye Res*. 1998; 17(4):419-425. doi:10.1080/02713689808951223
63. Tripathi B.J., Tripathi R.C. Cytotoxic effects of benzalkonium chloride and chlorobutanol on human corneal epithelial cells in vitro. *Lens Eye Toxic Res*. 1989; 6(3):395-403.
64. 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 Ocul Pharmacol Ther*. 2006; 22(4):267-278. doi:10.1089/jop.2006.22.267
65. Gazzard G., Konstantakopoulou E., Garway-Heath D., Garg A., Vickerstaff V., Hunter R., Ambler G., Bunce C., Wormald R., Nathwani N., Barton K., Rubin G., Buszewicz M., Li G.H.T.T.S.G. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393(10180):1505-1516. doi:10.1016/S0140-6736(18)32213-X
66. Петров С.Ю., Зинина В.С., Волжанин А.В. Роль фиксированных комбинаций лекарственных средств в лечении открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134(4):100-107. doi:10.17116/oftalma2018134041100
67. Бржеский В.В., Радхуан М. Глаукома и синдром «сухого глаза». *Офтальмологические ведомости*. 2014; 7(2):37-49
68. Liu X., Yu F.F., Zhong Y.M., Guo X.X., Mao Z. Therapeutic effects of sodium hyaluronate on ocular surface damage induced by benzalkonium chloride Preserved Anti-glaucoma Medications. *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128(18):2444-2449. doi:10.4103/0366-6999.164927
69. Pauloin T., Dutot M., Warnet J.M., Rat P. In vitro modulation of preservative toxicity: high molecular weight hyaluronan decreases apoptosis and oxidative stress induced by benzalkonium chloride. *Eur J Pharm Sci*. 2008; 34(4-5):263-273. doi:10.1016/j.ejps.2008.04.006
50. Miyake K., Ota I., Ibaraki N., Akura J., Ichihashi S., Shibuya Y., Maekubo K., Miyake S. Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119(3):387-394. doi:10.1001/archoph.119.3.387
51. Datta S., Baudouin C., Brignole-Baudouin F., Denoyer A., Cortopassi G.A. The eye drop preservative benzalkonium chloride potently induces mitochondrial dysfunction and preferentially affects LHON mutant cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58(4):2406-2412. doi:10.1167/iovs.16-20903
52. Costagliola C., Prete A.D., Incorvaia C., Fusco R., Parmeggiani F., Di Giovanni A. Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001; 239(11):809-814. doi:10.1007/s004170100328
53. De Saint Jean M., Debbasch C., Brignole F., Rat P., Warnet J.M., Baudouin C. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res*. 2000; 20(2):85-94. doi:10.1076/0271-3683(200002)20:2;1-d;ft085
54. Anders N., Wollensak J. [Ocular pseudophakoid after topical drug administration]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1994; 205(2):61-64. doi:10.1055/s-2008-1045493
55. Schwab I.R., Linberg J.V., Gioia V.M., Benson W.H., Chao G.M. Fore-shortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology*. 1992; 99(2):197-202. doi:10.1016/s0161-6420(92)32001-9
56. Kashkoui M.B., Pakdel F., Hashemi M., Ghaempanah M.J., Rezaee R., Kaghaz-Kanani R., Ahadian A. Comparing anatomical pattern of topical anti-glaucoma medications associated lacrimal obstruction with a control group. *Orbit*. 2010; 29(2):65-69. doi:10.3109/01676830903324284
57. Bouchemi M., Roubeix C., Kessal K., Riancho L., Raveu A.L., Soualmia H., Baudouin C., Brignole-Baudouin F. Effect of benzalkonium chloride on trabecular meshwork cells in a new in vitro 3D trabecular meshwork model for glaucoma. *Toxicol In Vitro*. 2017; 41:21-29. doi:10.1016/j.tiv.2017.02.006
58. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(11):1446-1454. doi:10.1001/archoph.1994.01090230060021
59. Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(11):1437-1445. doi:10.1001/archoph.1994.01090230051020
60. Boimer C., Birt C.M. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma*. 2013; 22(9):730-735. doi:10.1097/JG.0b013e31825af67d
61. Petrov S.Yu., Safonova D.M. Ophthalmic preservatives: from benzalkonium chloride to polyquaternium. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2013; 12(4):82-96. (In Russ.).
62. Becquet F., Goldschild M., Moldovan M.S., Ettaiche M., Gastaud P., Baudouin C. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneoconjunctival surface. *Curr Eye Res*. 1998; 17(4):419-425. doi:10.1080/02713689808951223
63. Tripathi B.J., Tripathi R.C. Cytotoxic effects of benzalkonium chloride and chlorobutanol on human corneal epithelial cells in vitro. *Lens Eye Toxic Res*. 1989; 6(3):395-403.
64. 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 Ocul Pharmacol Ther*. 2006; 22(4):267-278. doi:10.1089/jop.2006.22.267
65. Gazzard G., Konstantakopoulou E., Garway-Heath D., Garg A., Vickerstaff V., Hunter R., Ambler G., Bunce C., Wormald R., Nathwani N., Barton K., Rubin G., Buszewicz M., Li G.H.T.T.S.G. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393(10180):1505-1516. doi:10.1016/S0140-6736(18)32213-X
66. Petrov S.Yu., Zinina V.S., Volzhanin A.V. The role of fixed dose combinations in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Vestn oftalmol*. 2018; 134(4):100-107. (In Russ.). doi:10.17116/oftalma2018134041100
67. Brjeskiy V.V., Radkhan M. Glaucoma and the dry eye syndrome. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2014; 7(2):37-49. (In Russ.).
68. Liu X., Yu F.F., Zhong Y.M., Guo X.X., Mao Z. Therapeutic effects of sodium hyaluronate on ocular surface damage induced by benzalkonium chloride Preserved Anti-glaucoma Medications. *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128(18):2444-2449. doi:10.4103/0366-6999.164927
69. Pauloin T., Dutot M., Warnet J.M., Rat P. In vitro modulation of preservative toxicity: high molecular weight hyaluronan decreases apoptosis and oxidative stress induced by benzalkonium chloride. *Eur J Pharm Sci*. 2008; 34(4-5):263-273. doi:10.1016/j.ejps.2008.04.006

70. Egorova G.B., Elichev V.P., Subbot A.M., Fedorov A.A., Nesterova T.V., Gabashvili A.N., Averich V.V. Оценка возможностей снижения токсического действия антиглаукомного гипотензивного препарата, содержащего консервант бензалкония хлорид, на первичную культуру клеток лимба роговицы с помощью слезозаменивателя Стиллавит® (экспериментальное исследование). *Национальный журнал глаукома*. 2017; 16(4):31-36.
71. Uusitalo H., Chen E., Pfeiffer N., Brignole-Baudouin F., Kaarniranta K., Leino M., Puska P., Palmgren E., Hamacher T., Hofmann G., Petzold G., Richter U., Riedel T., Winter M., Ropo A. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(3):329-336. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x
72. Januleviciene I., Derkas I., Grybauskiene L., Paulauskaite R., Gromnickaite R., Kuzmiene L. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6:103-109. doi:10.2147/OPHT.S28104
73. Cucherat M., Stalmans I., Rouland J.F. Relative efficacy and safety of preservative-free latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted Indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials. *J Glaucoma.* 2014; 23(1):e69-75. doi:10.1097/IJG.0b013e3182a075e6
74. Rouland J.F., Traverso C.E., Stalmans I., Fekih L.E., Delval L., Renault D., Baudouin C., Group T.S. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(2):196-200. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302121
75. British National Formulary (BNF). 72 ed. London: Pharmaceutical Press; BMJ Publishing Group; 2016. 1472 p.
76. Hollo G., Katsanos A., Boboridis K.G., Ircek M., Konstas A.G.P. Preservative-free prostaglandin analogs and prostaglandin/timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: efficacy, safety and potential advantages. *Drugs.* 2018; 78(1):39-64. doi:10.1007/s40265-017-0843-9
77. Konstas A.G., Hollo G. Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: a new opportunity in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2016; 17(9):1271-1283. doi:10.1080/14656566.2016.1182983
78. Konstas A.G., Quaranta L., Realini T. Overview of the Travoprost / timolol BAK-free fixed combination. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(5):757-766. doi:10.1517/14656566.2012.662485
79. Swymer C., Neville M.W. Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2012; 46(11):1506-1510. doi:10.1345/aph.1R229
80. Uusitalo H., Egorov E., Kaarniranta K., Astakhov Y., Ropo A. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10:445-454. doi:10.2147/OPHT.S91402
81. Hollo G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin Drug Saf.* 2007; 6(1):45-52. doi:10.1517/14740338.6.1.45
82. Dietlein T.S., Jordan J.F., Luke C., Schild A., Dinslage S., Kriegstein G.K. Self-application of single-use eyedrop containers in an elderly population: comparisons with standard eyedrop bottle and with younger patients. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86(8):856-859. doi:10.1111/j.1755-3768.2007.01155.x
83. Parkkari M., Latvala T., Ropo A. Handling test of eye drop dispenser – comparison of unit-dose pipettes with conventional eye drop bottles. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010; 26(3):273-276. doi:10.1089/jop.2009.0111
84. Stalmans I., Sunaric Megevand G., Cordeiro M.F., Hommer A., Rossetti L., Goni F., Heijl A., Bron A. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why. *Eur J Ophthalmol.* 2013; 23(4):518-525. doi:10.5301/ejo.5000270
85. Herper M. The cost of creating a new drug now \$5 billion, pushing big pharma to change: Forbes; 2013. Available from: <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/how-the-staggering-cost-of-inventing-new-drugs-is-shaping-the-future-of-medicine/#310b7bb913c3>
86. Vicente A., Prud'homme S., Ferreira J., Abegao Pinto L., Stalmans I. Open-angle glaucoma: drug development pipeline during the last 20 years (1995-2015). *Ophthalmic Res.* 2017; 57(4):201-207. doi:10.1159/000453527
87. Hay M., Thomas D.W., Craighead J.L., Economides C., Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* 2014; 32(1):40-51. doi:10.1038/nbt.2786
88. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
70. Egorova G.B., Elichev 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 corneal limbus (experimental study). *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2017; 16(4):31-36. (In Russ.).
71. Uusitalo H., Chen E., Pfeiffer N., Brignole-Baudouin F., Kaarniranta K., Leino M., Puska P., Palmgren E., Hamacher T., Hofmann G., Petzold G., Richter U., Riedel T., Winter M., Ropo A. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88(3):329-336. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x
72. Januleviciene I., Derkas I., Grybauskiene L., Paulauskaite R., Gromnickaite R., Kuzmiene L. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6:103-109. doi:10.2147/OPHT.S28104
73. Cucherat M., Stalmans I., Rouland J.F. Relative efficacy and safety of preservative-free latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted Indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials. *J Glaucoma.* 2014; 23(1):e69-75. doi:10.1097/IJG.0b013e3182a075e6
74. Rouland J.F., Traverso C.E., Stalmans I., Fekih L.E., Delval L., Renault D., Baudouin C., Group T.S. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(2):196-200. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302121
75. British National Formulary (BNF). 72 ed. London: Pharmaceutical Press; BMJ Publishing Group; 2016. 1472 p.
76. Hollo G., Katsanos A., Boboridis K.G., Ircek M., Konstas A.G.P. Preservative-free prostaglandin analogs and prostaglandin/timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: efficacy, safety and potential advantages. *Drugs.* 2018; 78(1):39-64. doi:10.1007/s40265-017-0843-9
77. Konstas A.G., Hollo G. Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: a new opportunity in the treatment of glaucoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2016; 17(9):1271-1283. doi:10.1080/14656566.2016.1182983
78. Konstas A.G., Quaranta L., Realini T. Overview of the Travoprost / timolol BAK-free fixed combination. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(5):757-766. doi:10.1517/14656566.2012.662485
79. Swymer C., Neville M.W. Tafluprost: the first preservative-free prostaglandin to treat open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother.* 2012; 46(11):1506-1510. doi:10.1345/aph.1R229
80. Uusitalo H., Egorov E., Kaarniranta K., Astakhov Y., Ropo A. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol.* 2016; 10:445-454. doi:10.2147/OPHT.S91402
81. Hollo G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin Drug Saf.* 2007; 6(1):45-52. doi:10.1517/14740338.6.1.45
82. Dietlein T.S., Jordan J.F., Luke C., Schild A., Dinslage S., Kriegstein G.K. Self-application of single-use eyedrop containers in an elderly population: comparisons with standard eyedrop bottle and with younger patients. *Acta Ophthalmol.* 2008; 86(8):856-859. doi:10.1111/j.1755-3768.2007.01155.x
83. Parkkari M., Latvala T., Ropo A. Handling test of eye drop dispenser – comparison of unit-dose pipettes with conventional eye drop bottles. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010; 26(3):273-276. doi:10.1089/jop.2009.0111
84. Stalmans I., Sunaric Megevand G., Cordeiro M.F., Hommer A., Rossetti L., Goni F., Heijl A., Bron A. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why. *Eur J Ophthalmol.* 2013; 23(4):518-525. doi:10.5301/ejo.5000270
85. Herper M. The cost of creating a new drug now \$5 billion, pushing big pharma to change: Forbes; 2013. Available from: <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/how-the-staggering-cost-of-inventing-new-drugs-is-shaping-the-future-of-medicine/#310b7bb913c3>
86. Vicente A., Prud'homme S., Ferreira J., Abegao Pinto L., Stalmans I. Open-angle glaucoma: drug development pipeline during the last 20 years (1995-2015). *Ophthalmic Res.* 2017; 57(4):201-207. doi:10.1159/000453527
87. Hay M., Thomas D.W., Craighead J.L., Economides C., Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol.* 2014; 32(1):40-51. doi:10.1038/nbt.2786
88. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013