



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-69-80>

# Эффективность и безопасность стартовой гипотензивной терапии латанопростом с оптимизированным составом

С.Ю. Петров , Е.В. Яни, А.Н. Журавлева, О.М. Филиппова, О.М. Калинина, Л.В. Якубова, С.М. Косакян, Л.В. Василенкова, И.В. Манукян

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Цель работы** — сравнительное исследование эффективности и безопасности применения лекарственного препарата Латанопрост-Оптик с новым составом вспомогательных веществ и оригинального препарата латанопроста в стартовой терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). **Материал и методы.** Проведено проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование 60 пациентов (71 глаз) с ПОУГ начальной и развитой стадий без предшествующей гипотензивной терапии. На скрининговом визите пациентов рандомизировали в основную (Латанопрост-Оптик) и контрольную (оригинальный препарат латанопроста) группы. Конечными точками являлись значения внутриглазного давления (ВГД), остроты зрения, периметрических индексов (MD, PSD), толщина слоя нервных волокон сетчатки, минимальная ширина нейроретинального пояса, толщина слоя нервных волокон сетчатки в макуле, толщина слоя ганглиозных клеток в макуле, толщина внутреннего плексиформного слоя, время разрыва слезной пленки, индекс OSDI, а также нежелательные явления. Период наблюдения составил 12 нед. ВГД измеряли в сроки 4 и 12 нед. **Результаты.** Среднее снижение ВГД в основной группе к концу наблюдения составило 32% и ни в одной контрольной точке не имело статистически значимых различий с оригинальным препаратом. Отмечена достоверная положительная динамика значений большинства функциональных параметров, что может указывать на наличие непрямого нейропротекторного действия. В основной группе отмечена положительная динамика времени разрыва слезной пленки и OSDI. По данным конфокальной микроскопии роговицы отрицательных изменений в динамике в основной группе не отмечено, в отличие от группы контроля. Зарегистрированы обратимые нежелательные явления — дискомфорт и покраснение бульбарной конъюнктивы слабой степени в обеих группах. Серьезных и системных нежелательных явлений не отмечено. **Заключение.** Препарат Латанопрост-Оптик обладает сопоставимой с оригинальным препаратом латанопроста гипотензивной эффективностью и высоким благоприятным профилем безопасности.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; гипотензивная терапия; латанопрост; бензалкония хлорид; полидрония хлорид

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Петров С.Ю., Яни Е.В., Журавлева А.Н., Филиппова О.М., Калинина О.М., Якубова Л.В., Косакян С.М., Василенкова Л.В., Манукян И.В. Эффективность и безопасность стартовой гипотензивной терапии латанопростом с оптимизированным составом. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 69-80. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-69-80>

# Efficacy and safety of the initial hypotensive therapy with an optimized latanoprost composition

Sergey Yu. Petrov ✉, Elena V. Yani, Anastasia N. Zhuravleva, Olga M. Filippova, Olga M. Kalinina, Liya V. Yakubova, Srbiu M. Kosakyan, Lyubov V. Vasilenkova, Inessa V. Manukyan

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia  
glaucomatosis@gmail.com

**Purpose:** a comparative study of the efficacy and safety of Latanoprost-Optic, a new composition of excipients and the original latanoprost, in the initial therapy of primary open-angle glaucoma (POAG). **Material and methods.** We performed a prospective, randomized, comparative study of 60 previously untreated patients (71 eyes) with early and advanced POAG stages. During the screening visit, patients were randomly divided into the main (Latanoprost-Optic) and the control (original latanoprost) groups. The target points included intraocular pressure (IOP), visual acuity, MD and PSD perimetry indices, RNFL thickness, MRW, NFL, GCL, IPL, tear film break time, OSDI, and adverse events. The observation period was 12 weeks. IOP was measured 4 and 12 weeks from observation start. **Results.** The average decrease in IOP in the study group by the end of the observation was 32% and did not show any statistically significant differences from the original drug at any control point. A positive unreliable dynamic of the values of most functional parameters was noted, which may indicate the presence of an indirect neuroprotective effect. In the study group, there was a positive trend in tear film rupture time and OSDI. According to corneal confocal microscopy, no negative changes in dynamics were noted, in contrast to the control group. Reversible discomfort and mild redness of the bulbar conjunctiva were recorded in both groups. No serious or systemic adverse events were noted. **Conclusion.** Latanoprost-Optic has a hypotensive efficacy, comparable to the original latanoprost, and a high favorable safety profile.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma; hypotensive treatment; latanoprost; benzalkonium chloride; polydronium chloride

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Petrov S.Yu., Yani E.V., Zhuravleva A.N., Filippova O.M., Kalinina O.M., Yakubova L.V., Kosakyan S.M., Vasilenkova L.V., Manukyan I.V. Efficacy and safety of the initial hypotensive treatment with an optimized latanoprost composition. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 69-80 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-69-80>

Глаукома является актуальной проблемой здравоохранения, что связано с ее высокой распространенностью и значительной потерей зрительных функций. Отсутствие выраженных жалоб, сложности раннего выявления, хроническое течение с развитием инвалидизации и значимые затраты государства позволяют говорить о глаукоме как о социально значимом заболевании [1–3]. Общемировые тенденции старения населения приводят к увеличению распространенности глаукомы [4]. В настоящее время число больных глаукомой по всему миру составляет около 65 млн человек, а по прогнозам к 2040 г. количество пациентов с глаукомой может вырасти до 111,8 млн [5, 6]. В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрировано 1 250 558 больных глаукомой, показатель общей заболеваемости на 100 тыс. населения за последние 2 года вырос с 849,8 до 1 085,7 [7].

Ведущим фактором риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является повышенное внутриглазное давление (ВГД), способное приводить к необратимой слепоте [8]. Единственным доказанным условием для предотвращения прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) является снижение офтальмотонуса. Согласно клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная» (утверждены Минздравом РФ 16.02.2021), «рекомендуется снижение уровня ВГД всем пациентам с ПОУГ с целью предотвращения прогрессирования ГОН» [9]. Современный алгоритм лечения пациентов с ПОУГ в большинстве случаев предполагает использование местной гипотензивной терапии [9, 10].

Совокупность данных об эффективности и безопасности позволяет рекомендовать аналоги простагландинов в качестве препаратов первого выбора как в моно-, так и в составе комбинированной терапии [11, 12]. Наиболее широкое клиническое применение из данной группы препаратов получил латанопрост.

Современная социально-экономическая ситуация предъявляет особые требования к доступности лекарственных препаратов. Далеко не все пациенты, особенно старших возрастных групп, среди которых ПОУГ имеет наибольшее распространение, могут позволить себе дорогостоящее лечение оригинальными препаратами. Это ставит перед отечественной фармацевтической отраслью задачу производства воспроизведенных препаратов — дженериков, не уступающих по качеству, эффективности и безопасности, но имеющих при этом более низкую стоимость. В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрирован дженерик оригинального латанопроста — препарат Латанопрост-Оптик, капли глазные (ЗАО «Лекко») с эквивалентным оригинальному препарату качественным и количественным составом действующих и вспомогательных веществ, имеющий аналогичные показания и режим дозирования и произведенный с соблюдением правил надлежащей производственной практики (GMP) [13, 14].

В 2021 г. на базе ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России было проведено сравнительное исследование гипотензивной эффективности и безопасности стартовой терапии препаратов Латанопрост-Оптик и оригинального препарата латанопроста у пациентов

с ПОУГ, продемонстрировавшее гипотензивный эффект порядка 30% к концу 3-го месяца применения и сопоставимый профиль безопасности [15].

Последние десятилетия развития фармацевтической отрасли в области офтальмологии характеризуются тенденцией отхода от включения консервантов в состав глазных капель с целью снижения токсического эффекта на ткани передней поверхности глаза. Еще родоначальник антисептики Д. Листер в 1871 г. писал, что антисептическое средство оказывает непосредственное вредное влияние как на бактерии, так и на живые ткани человека. И побочные токсические эффекты консервантов в глазных препаратах подтверждают данное явление.

Наиболее распространенный офтальмологический консервант — бензалкония хлорид (БХ) — представитель четвертичных аммониевых соединений (поверхностно-активные жирорастворяющие вещества), применяемых для консервации глазных капель и инъекционных растворов с 1935 г., после обнаружения их антимикробной активности [16]. В офтальмологии БХ впервые был использован в качестве консерванта в 40-х годах прошлого века в растворе для жестких контактных линз, получив вскоре широкую популярность в производстве большинства инстилляционных глазных препаратов [17]. Действие БХ на бактериальные клетки происходит в несколько этапов: адсорбция через клеточную стенку, дезорганизация фосфолипидов цитоплазматической мембраны, распад белков и нуклеиновых кислот [18, 19].

Токсическое воздействие БХ развивается сразу после инстилляцией в конъюнктивальную полость с разрушения слоев слезной пленки (СП): липидного, водного и муцинового. СП является важнейшей защитной структурой глазной поверхности благодаря своим механическим, смазывающим, трофическим и антимикробным свойствам. Внешний липидный слой разрушается БХ как жирорастворяющим детергентом в первую очередь. W. Wilson и соавт. [20] в эксперименте на кроликах продемонстрировали разрушение СП после инстилляцией 0,01% БХ. Исследования P. Pisella и соавт. [21] показали существенное снижение времени разрыва СП после инстилляций тимолола с БХ в сравнении с тимололом без консерванта. Разрушение липидного слоя вызывает дестабилизацию и испарение СП — признак синдрома сухого глаза (ССГ) [22]. Разрушение внутреннего муцинового слоя происходит комплексно. С одной стороны, консервант разрушает сам муцин, что с помощью электронной микроскопии доказано S. Chung и соавт. [23], выявившими фиксацию муцина после 5–15 мин воздействия 0,01% раствора БХ. С другой стороны, БХ уничтожает чувствительные к токсическим воздействиям бокаловидные клетки конъюнктивы, вырабатывающие сам муцин [24].

Помимо потери защитных свойств, нарушение структуры СП способствует выбросу провоспалительных медиаторов, стимулирующих серию трофических изменений тканей поверхности глаза, усугубляя течение ССГ [25, 26]. Ключевые доказанные побочные эффекты БХ при длительной местной гипотензивной терапии: прямое токсическое воздействие с десквамацией поверхностных слоев роговицы и конъюнктивы, стимуляция аллергического и воспалительного ответа в тканях конъюнктивы, стимуляция фибробластогенеза и субконъюнктивального фиброза, а также кумуляция БХ в тканях глаза [27–30].

В последние годы, в связи с существенным увеличением числа пациентов с заболеванием глазной поверхности, разработаны и внедрены современные консерванты с менее токсическим воздействием, такие как стабилизированный

оксихлорокомплекс (Purite®), перборат натрия (GenAqua™), SofZia™ и полидрония хлорид [31, 32].

В 1987 г. разработан и введен в офтальмологическую фармацию консервант поликватерний-1, указываемый в отечественной документации как полидрония хлорид [33]. С одной стороны, это четвертичное аммониевое соединение, классическим представителем которых является БХ, с другой — гидрофобная макромолекула нового консерванта с молекулярной массой в 5000 против 340 единиц у БХ, что позволяет избежать характерных цитотоксических свойств. В экспериментах с рядом бактерий, грибов и простейших полидрония хлорид вызывал мембранный блеббинг, дефицит ионов K<sup>+</sup> и признаки клеточной деструкции *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *C. marcescens* [34]. Полидрония хлорид также совместим с большинством офтальмологических действующих веществ и пролекарств: ингибиторы карбоангидразы, аналоги простагландинов, антибактериальные средства, в том числе сульфацил натрия, пенициллины, цефалоспорины [35].

Новый консервант быстро привлек внимание исследователей. В 1992 г. B. Tripathi и соавт. [36] писали: «Polyquaternium ammonium chloride не оказал никакого заметного влияния на цитокинетическую и митотическую активность эпителиальных клеток». X. Pham и J. Huff [37] проанализировали цитотоксические свойства различных офтальмологических препаратов с полидрония хлоридом и другими консервантами на роговичном эпителии бычьих глаз, продемонстрировав высокую безопасность нового полимерного консерванта. По данным M. Meloni и соавт. [38], при применении препарата искусственной слезы с полидрония хлоридом отмечена сохранность культур клеток эпителия роговицы человека, в отличие от применения аналогичных капель с БХ. J. Ubels и соавт. [39] оценивали жизнеспособность культур клеток эпителия роговицы человека после экспериментального пятиминутного высушивания с применением препаратов искусственной слезы с рядом консервантов, отметив самые высокие результаты жизнеспособности клеток при применении полидрония. F. Brignole-Baudouin и соавт. [40] провели серию исследований *in vitro* и *in vivo* с анализом токсикологических профилей простого фосфатного буфера, полидрония, БХ и различных препаратов аналогов простагландинов с БХ и полидронием. При анализе клеточной жизнеспособности, степени апоптоза и оксидативного стресса результаты групп с чистым полидронием и с комбинацией травопроста с полидронием не отличались от контрольной группы с фосфатным буфером.

В 2022 г. ЗАО «Лекко», производитель отечественного препарата Латанопрост-Оптик, заменило в составе вспомогательных веществ консервант БХ на полидрония хлорид для улучшения профиля безопасности и переносимости лекарственного средства [41].

**ЦЕЛЬЮ** данного исследования явилось сравнительное изучение эффективности и безопасности применения лекарственного препарата Латанопрост-Оптик с новым консервантным составом и оригинального препарата латанопроста (Ксалатан) у пациентов с ПОУГ, не получавших ранее лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование, проведенное в 2023 г. на базе отдела глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, включало 60 (71 глаз) пациентов обоих полов в возрасте 55–75 лет (в среднем  $68,1 \pm 5,8$  года) с впервые выявленной ПОУГ начальной и развитой стадий с некомпенсированным ВГД.

Критерии включения:  
— возраст 55–75 лет;  
— пациенты обоих полов с впервые выявленной ПОУГ I–II стадий;  
— ненормализованное ВГД без гипотензивной терапии;  
— толщина роговицы  $\geq 500$  мкм и  $\leq 600$  мкм в обоих глазах.

Критерии не включения:  
— острота зрения ниже 0,4 с максимальной коррекцией;  
— наличие любой ретиальной патологии в анамнезе (макулярная дегенерация, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и прочие ретинопатии);  
— наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера;  
— наличие в анамнезе кераторефракционной хирургии, препятствующей объективной тонометрии;  
— отягощенный аллергологический анамнез;  
— данные о гиперчувствительности к исследуемому препарату;  
— использование иных глазных капель с БХ или другим консервантом;  
— любые другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-исследователя, участие в клиническом исследовании.

После включения пациенты были рандомизированы для получения сопоставимых групп по возрасту и уровню офтальмотонуса.

Дизайн исследования: проспективное, рандомизированное, сравнительное клиническое исследование в параллельных группах.

Основная группа — 30 пациентов (34 глаза), получавших препарат Латанопрост-Оптик в виде глазных капель с режимом инстилляций раз в сутки.

Группа сравнения — 30 пациентов (37 глаз), получавших оригинальный препарат латанопроста в виде глазных капель с режимом инстилляций раз в сутки.

Остроту зрения оценивали с помощью визометрии стандартным методом с использованием проектора опто-типов и набора корректирующих стекол. Гипотензивную эффективность препаратов в обеих группах оценивали по снижению офтальмотонуса от исходного уровня в сроки неделя, 1 и 3 мес с помощью портативного офтальмологического тонометра Icare PRO (Финляндия).

Стандартное отклонение светочувствительности сетчатки (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) определяли с помощью компьютерной статической периметрии методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному 30/2-тесту (анализатор поля зрения Heidelberg Edge Perimeter, Германия).

Среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness) перипапиллярно, минимальную ширину нейроретинального пояса (MRW), толщину слоев комплекса ганглиозных клеток сетчатки (слоя нервных волокон сетчатки в макуле, NFL, слоя ганглиозных клеток, GCL, внутреннего плексиформного слоя, IPL) определяли с помощью оптической когерентной томографии (OCT Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering, Германия) с программным модулем GMPE (Glaucoma Module Premium Edition) по стандартному протоколу Optic Disc/Optic Nerve Head.

Состояние глазной поверхности оценивали путем определения времени разрыва слезной пленки (ВРСП), а также на основании субъективных жалоб по опроснику OSDI (Ocular Surface Disease Index) [42–43]. ВРСП определяли при биомикроскопии в диффузном свете с синим кобаль-

товым фильтром после окрашивания глазной поверхности с помощью стерильных офтальмологических тест-полосок с флуоресцеином. Показатель ВРСП характеризует стадии ССГ: I (слабовыраженная)  $> 15$  с, стадия II а (легкая) — 10–15 с, стадия II б (средней тяжести) — 5–10 с и стадия III (тяжелая)  $< 5$  с.

Опросник OSDI — международная система оценки состояния поверхности глаза по жалобам пациента, состоит из 12 вопросов, разделенных на 3 группы: наличие глазных симптомов за последнюю неделю (боль, жжение, ощущение инородного тела, чувствительность к свету, затуманивание зрения), связь этих симптомов со зрительной нагрузкой (чтение, просмотр телепередач, работа за компьютером) и влиянием факторов окружающей среды (ветер, кондиционированный или сухой воздух). Финальный индекс OSDI может находиться в интервале от 0 до 100 и классифицироваться как норма при OSDI  $\leq 12$ , ССГ легкой степени — при OSDI от 13 до 22, ССГ умеренной (средней) степени — при OSDI от 23 до 32 и выраженный ССГ (тяжелой степени) — при OSDI  $\geq 33$ .

Прижизненную гистоморфологию роговицы проводили с помощью конфокального микроскопа Confoscan 4 (Nidek, Япония) с увеличением 500, позволяющим исследовать роговицу по всей ее толщине с размером исследуемой зоны  $440 \times 330$  мкм и толщиной сканирования 5 мкм. Использование иммерсионной жидкости (геля) между роговицей и объективом линзы исключало непосредственный контакт линзы и роговицы, что сводило к минимуму риск повреждения эпителия.

Общая продолжительность исследования составила 12 нед. Оценку офтальмотонуса проводили в сроки 1, 4 и 12 нед, зрительных функций и морфометрии сетчатки — при скрининге и спустя 12 нед непрерывной терапии препаратами.

*Статистический анализ* выполнен в программах MS Excel 365 и Statistica 8.0. Так как большинство выборочных данных соответствовало нормальному распределению (по критерию Шапиро — Уилка), то для описания количественных выборок использовано среднее и стандартное отклонение, для качественных и порядковых данных — долевые (%) и абсолютные значения. Для сравнения двух независимых групп применяли t-критерий Стьюдента, для сравнения двух зависимых групп — двусторонний t-критерий Стьюдента. Различия в выборочных данных считались значимыми при уровне значимости меньше 5% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование было включено 60 пациентов (71 глаз) обоих полов в возрасте от 55 до 75 лет (в среднем  $68,1 \pm 5,8$  года) с впервые выявленной ПОУГ начальной и развитой стадий с декомпенсированным офтальмотонусом. Группы были сопоставимыми по величине ВГД, остроте зрения, данным статической периметрии и оптической когерентной томографии (табл. 1).

*Динамика внутриглазного давления.* Важным свойством БХ, помимо профилактики микробной контаминации содержимого флаконов, является способность разрушать межклеточные соединения эпителия роговицы, улучшая проникновение препаратов в переднюю камеру [44–46]. По этой причине замена БХ на потенциально безопасный консервант, не влияющий на состояние эпителия роговицы, обязывает производителя препарата проводить повторные клинические исследования по оценке гипотензивной эффективности.

Принято считать, что максимальное снижение ВГД наблюдается в относительно раннем периоде, к

3–7-му дню. В дальнейшем уровень офтальмотонуса стабилизируется с недостоверным, как правило, повышением, выходя на гипотензивное плато. Результаты нашего исследования также демонстрируют подобную тенденцию. Спустя неделю терапии в основной и контрольной группах отмечено максимальное статистически значимое снижение ВГД до  $17,8 \pm 2,3$  мм рт. ст. (на 33% от исходного значения) ( $p < 0,05$ ) и  $19,1 \pm 2,1$  мм рт. ст. (на 32% от исходного значения) ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом значения ВГД в группах достоверно не различались.

Через 4 и 12 нед уровень ВГД в основной группе составил  $18,4 \pm 2,1$  и  $18,2 \pm 2,3$  мм рт. ст. (31 и 32% от исходного значения); в контрольной —  $20,0 \pm 2,4$  и  $19,7 \pm 2,3$  мм рт. ст. (29 и 30% от исходного значения) (табл. 2, рис. 1). Отсутствие статистически значимых внутригрупповых различий между значениями ВГД через 1, 4 и 12 нед терапии указывает на достигнутую стабилизацию показателя на фоне обоих препаратов. Отсутствие достоверных межгрупповых различий в точках контроля — на сопоставимость двух режимов терапии в отношении влияния на офтальмотонус (см. табл. 2). Немаловажно отметить, что полученные результаты соответствуют данным о влиянии латанопроста на показатели ВГД, описанном в научной литературе [23–27], таким образом, можно заключить, что замена БХ на полидрония хлорид не оказывает негативного влияния на эффективность лекарственного средства.

**Динамика остроты зрения.** В обеих группах к концу наблюдения (12 нед) зафиксирована тенденция к недостоверному улучшению остроты зрения: с  $0,71 \pm 0,10$  до  $0,73 \pm 0,10$  в основной группе и с  $0,69 \pm 0,10$  до  $0,71 \pm 0,10$  в группе контроля. Статистически значимого различия между группами не отмечено (рис. 2). Это может быть объяснено эффектом непрямой нейропротекции.

**Динамика значений периметрических индексов.** К концу 12-й недели в обеих группах отмечено незначительное улучшение показателей светочувствительности сетчатки: увеличение показателя средней величины стандартного отклонения с  $-6,7 \pm 1,6$  до  $-5,5 \pm 1,8$  дБ ( $p < 0,05$ ) в основной группе и с  $-6,9 \pm 2,3$  до  $-6,2 \pm 2,1$  дБ ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе. Статистически значимого различия между группами не зафиксировано (рис. 3).

Динамика среднего значения паттерна SD была аналогичной: сопоставимое статистически значимое снижение с  $5,4 \pm 1,9$  до  $5,0 \pm 1,4$  дБ ( $p < 0,05$ ) и с  $6,1 \pm 2,1$  до  $5,7 \pm 2,6$  дБ ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 4).

Положительная динамика периметрических индексов в обеих группах к концу срока наблюдения может быть объяснена реакцией ганглионарных клеток на существенное

**Таблица 1.** Исходные характеристики исследуемых глаз,  $M \pm \sigma$   
**Table 1.** Main initial indicators of the examined eyes,  $M \pm \sigma$

| Метод диагностики<br>Diagnostic method                                                                             | Исследуемая группа<br>Study group | Группа сравнения<br>Comparison group |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Острота зрения<br>Visual acuity                                                                                    | $0,71 \pm 0,10$                   | $0,69 \pm 0,10$                      |
| Тонометрия, мм рт. ст.<br>Tonometry, mm Hg                                                                         | $26,7 \pm 3,5$                    | $28,1 \pm 3,9$                       |
| Статическая периметрия<br>Static perimetry                                                                         |                                   |                                      |
| стандартное отклонение, MD, дБ<br>standard deviation, MD, dB                                                       | $-6,7 \pm 1,6$                    | $-6,9 \pm 2,3$                       |
| паттерн станд. отклонения, PSD, дБ<br>pattern std. deviation, PSD, dB                                              | $5,4 \pm 1,9$                     | $6,1 \pm 2,1$                        |
| Оптическая когерентная томография<br>Optical coherent tomography                                                   |                                   |                                      |
| толщина слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), мкм<br>RNFL thickness, $\mu\text{m}$                       | $78,1 \pm 6,3$                    | $78,5 \pm 8,4$                       |
| минимальная ширина нейроретинального пояса, мкм<br>minimum width of the neuroretinal rim, MRW, $\mu\text{m}$       | $226,0 \pm 12,7$                  | $232,2 \pm 11,8$                     |
| толщина слоя нервных волокон сетчатки в макуле, мкм<br>retinal nerve fiber layer in the macula, NFL, $\mu\text{m}$ | $11,7 \pm 2,6$                    | $12,6 \pm 1,9$                       |
| толщина слоя ганглиозных клеток в макуле, мкм<br>ganglion cell layer in the macula, GCL, $\mu\text{m}$             | $15,3 \pm 2,0$                    | $16,8 \pm 2,5$                       |
| толщина внутреннего плексиформного слоя, мкм<br>value of the inner plexiform layer, IPL, $\mu\text{m}$             | $20,2 \pm 3,1$                    | $19,9 \pm 2,9$                       |

**Таблица 2.** Средние значения ВГД (мм рт. ст.) в основной и контрольной группах  
**Table 2.** Average IOP (mm Hg) values in the study and control groups

| Группы<br>Groups             | Скрининг<br>Screening<br>$M \pm \sigma$ | Сроки<br>Periods   |                                                         |                     |                                                         |                       |                                                         |
|------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|
|                              |                                         | 1 неделя<br>1 week |                                                         | 4 недели<br>4 weeks |                                                         | 12 недель<br>12 weeks |                                                         |
|                              |                                         | $M \pm \sigma$     | $\Delta\text{Po}$ от<br>исх. зн.<br>To initial<br>value | $M \pm \sigma$      | $\Delta\text{Po}$ от<br>исх. зн.<br>To initial<br>value | $M \pm \sigma$        | $\Delta\text{Po}$ от<br>исх. зн.<br>To initial<br>value |
| Основная<br>Study group      | $26,7 \pm 3,5$                          | $17,8 \pm 2,3$     | 33%                                                     | $18,4 \pm 2,1$      | 31%                                                     | $18,2 \pm 2,3$        | 32%                                                     |
| Контрольная<br>Control group | $28,1 \pm 3,9$                          | $19,1 \pm 2,1$     | 32%                                                     | $20,0 \pm 2,4$      | 29%                                                     | $19,7 \pm 2,3$        | 30%                                                     |

снижение офтальмотонуса, т. е. эффектом непрямой нейропротекции.

**Динамика показателей оптической когерентной томографии.** Через 12 нед в исследуемых группах зафиксирована слабopоложительная динамика средней толщины RNFL перипапиллярно: с  $78,1 \pm 6,3$  до  $78,6 \pm 4,4$  мкм в основной группе и с  $78,5 \pm 8,4$  до  $79,1 \pm 8,2$  мкм — в контрольной. Значимых различий показателя между группами не выявлено (рис. 5).

В основной и контрольной группах к концу наблюдения зарегистрирована сопоставимая слабopоложительная динамика минимальной ширины MRW: с  $226,0 \pm 12,7$  до  $228,1 \pm 11,0$  мкм и с  $232,2 \pm 11,8$  до  $235,5 \pm 10,2$  мкм соответственно (рис. 6).

**Толщина слоя комплекса нервных волокон в макуле.** Отсутствие значимой динамики этого параметра, зафиксированное в обеих группах, а также отсутствие статистически значимого различия между группами может трактоваться как стабилизация исследуемого параметра (рис. 7).

Толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки в макуле спустя 12 нед в основной и контрольной группах изменилась с  $15,3 \pm 2,0$  до  $15,1 \pm 2,1$  мкм и с  $16,8 \pm 2,5$  до  $16,9 \pm 2,9$  мкм соответственно. С учетом того, что динамика показателя в группах была недостоверной, а его значения не имели статистически значимых межгрупповых различий, клинической значимости ее разнонаправленный характер не имел (рис. 8).

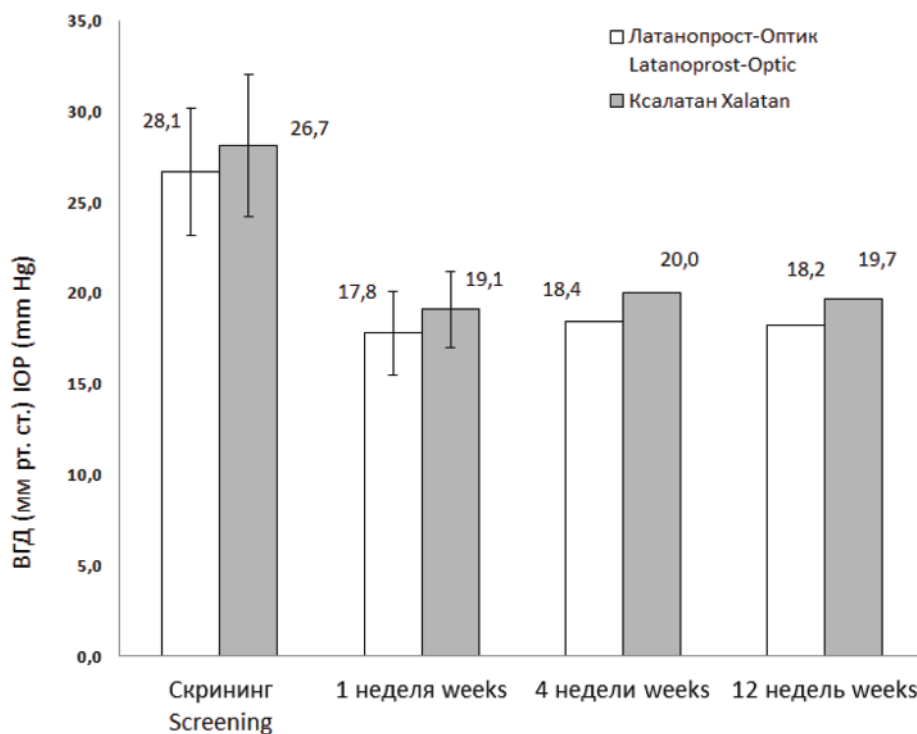
В обеих группах толщина внутреннего плексиформного слоя сохранялась стабильной на протяжении всего периода наблюдения:  $20,2 \pm 3,1$  и  $20,6 \pm 3,2$  мкм,  $19,9 \pm 2,9$  и  $20,3 \pm 2,7$  мкм соответственно (рис. 9). Данные о стабилизации структурной организации в виде сохранения объема внутреннего плексиформного слоя сетчатки косвенно свидетельствуют о стабилизации прогрессирования оптиконеуропатии.

**Нежелательные явления.** ВРСП в группе с референтным препаратом на момент скрининга составило  $9,8 \pm 3,1$  с, а спустя 3 мес терапии снизилось до  $6,3 \pm 2,7$  с. В группе Латанопрост-Оптик исходное ВРСП составило  $10,4 \pm 4,2$  с, увеличившись к концу наблюдения до  $12,7 \pm 2,3$  с.

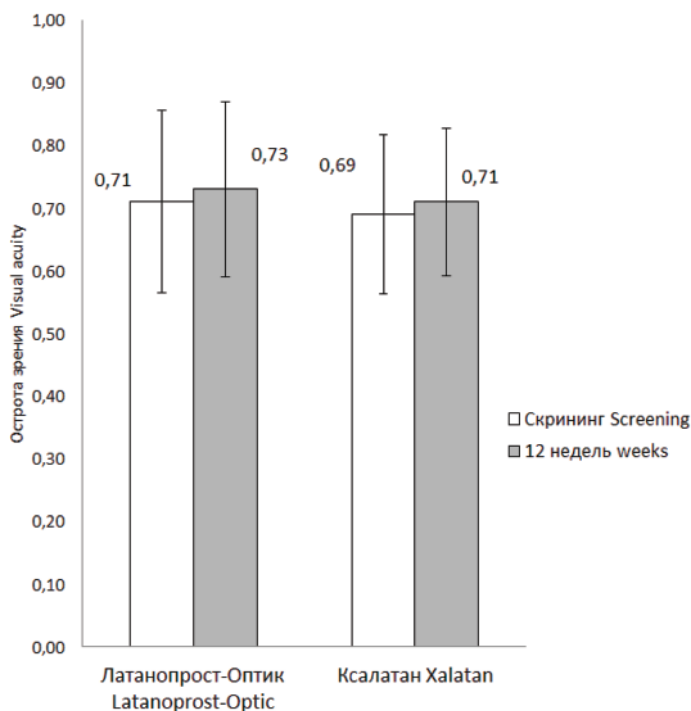
Значения индекса OSDI в начале исследования имели широкий разброс (от 0,00 до 73,7 балла). В группе с референтным препаратом исходное значение OSDI составило  $39,30 \pm 10,2$  балла. Индекс OSDI  $\leq 12$  был определен в 3 (8,1%), от 13 до 22 — в 9 (24,3%), от 23 до 32 — в 13 (35,2%), более 32 баллов — в 12 (32,4%) глазах. В группе Латанопрост-Оптик среднее исходное

значение OSDI составило  $41,12 \pm 15,7$  балла. Индекс OSDI  $\leq 12$  был определен в 2 (5,9%), от 13 до 22 — в 13 (38,2%), от 23 до 32 — в 8 (23,5%), более 32 баллов — в 11 (32,4%) глазах (рис. 10).

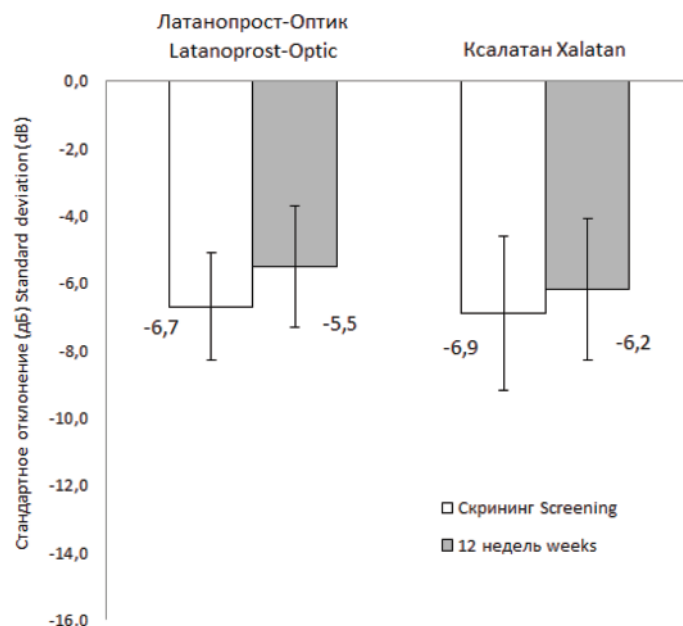
В группе референтного препарата к концу исследования индекс OSDI статистически незначимо увеличился, в среднем на 3,5 балла, составив  $42,8 \pm 9,7$  балла. Индекс



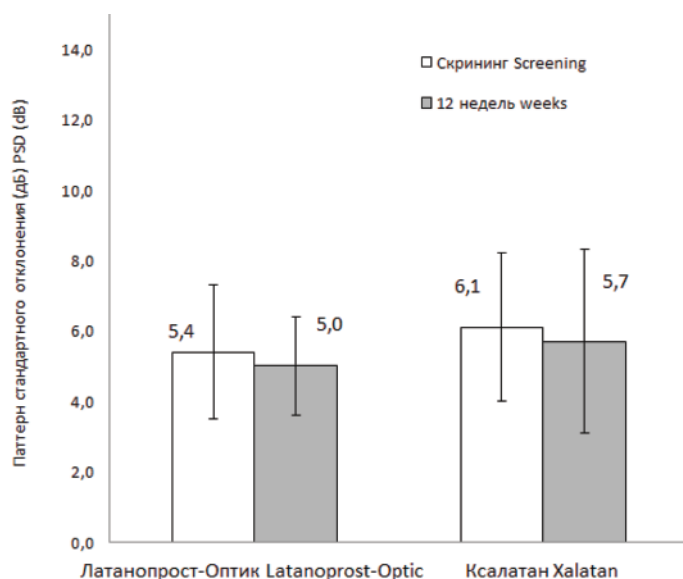
**Рис. 1.** Динамика снижения ВГД от момента скрининга до 1, 4 и 12-й недели  
**Fig. 1.** Dynamics of IOP decrease from the moment of screening to 1, 4 and 12 weeks



**Рис. 2.** Динамика остроты зрения  
**Fig. 2.** Dynamics of visual acuity

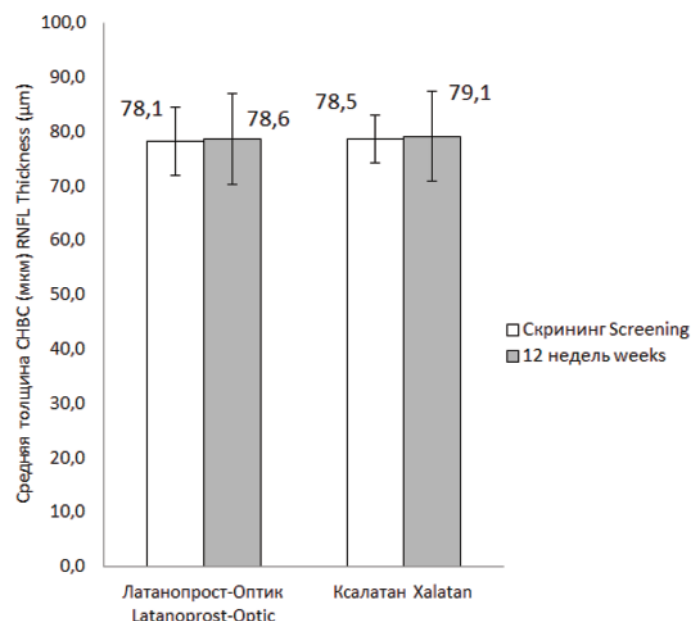


**Рис. 3.** Динамика средней величины стандартного отклонения (дБ)  
**Fig. 3.** Dynamics of the average value of the standard deviation (dB)



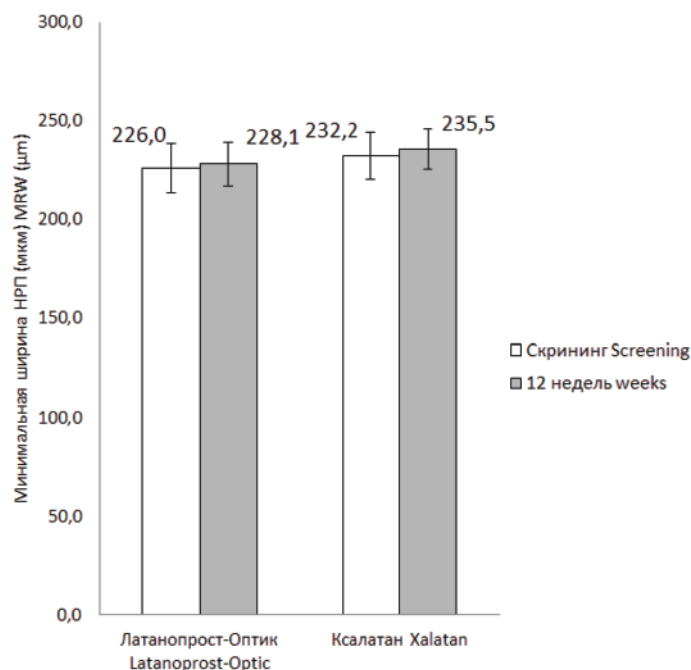
**Рис. 4.** Динамика среднего значения паттерна стандартного отклонения (дБ)

**Fig. 4.** Dynamics of the mean value of the pattern of standard deviation pattern (dB)



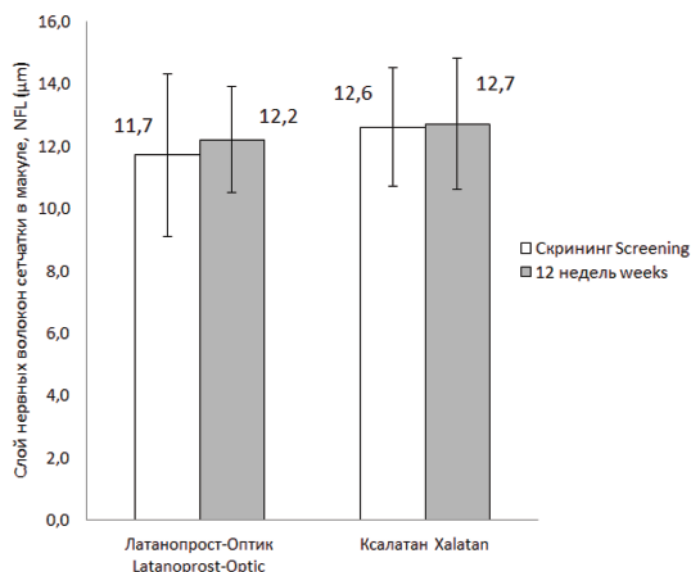
**Рис. 5.** Динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно) (мкм)

**Fig. 5.** Dynamics of the average thickness of the retinal nerve fiber layer (peripapillary), RNFL Thickness ( $\mu\text{m}$ )



**Рис. 6.** Динамика минимальной ширины нейроретинального пояса (мкм)

**Fig. 6.** Dynamics of the minimum width of the neuroretinal rim, MRW ( $\mu\text{m}$ )



**Рис. 7.** Динамика толщины слоя нервных волокон в макуле (мкм)

**Fig. 7.** Dynamics of the retinal nerve fiber layer thickness in the macula, NFL ( $\mu\text{m}$ )

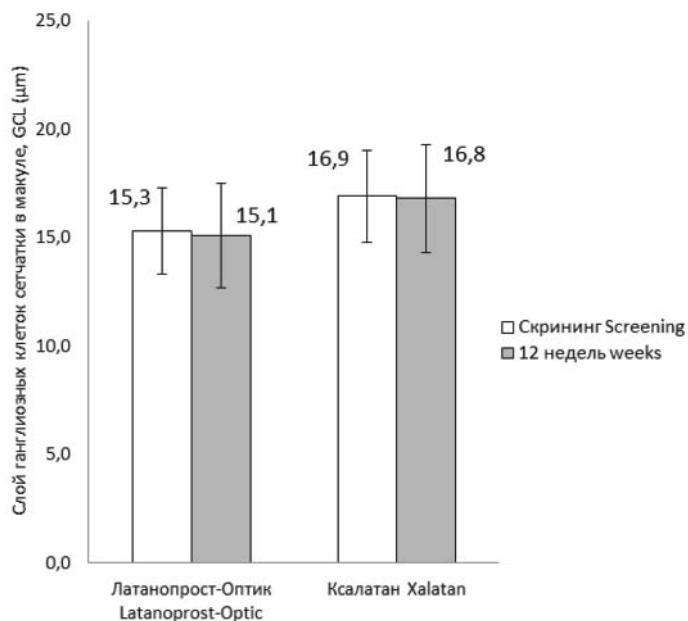
OSDI  $\leq 12$  был определен в 2 (5,4%), от 13 до 22 — в 7 (19%), от 23 до 32 — в 15 (40,5%), более 32 баллов — в 13 (35,1%) глазах (рис. 11).

В основной группе к концу наблюдения индекс OSDI статистически значимо уменьшился в среднем на 13,4 балла, составив  $27,7 \pm 4,6$  балла ( $p \leq 0,05$ ). Индекс OSDI  $\leq 12$  был определен в 4 (11,8%), от 13 до 22 — в 15 (44,1%), от 23 до 32 — в 12 (35,3%), более 32 баллов — в 3 (8,8%) глазах (рис. 12).

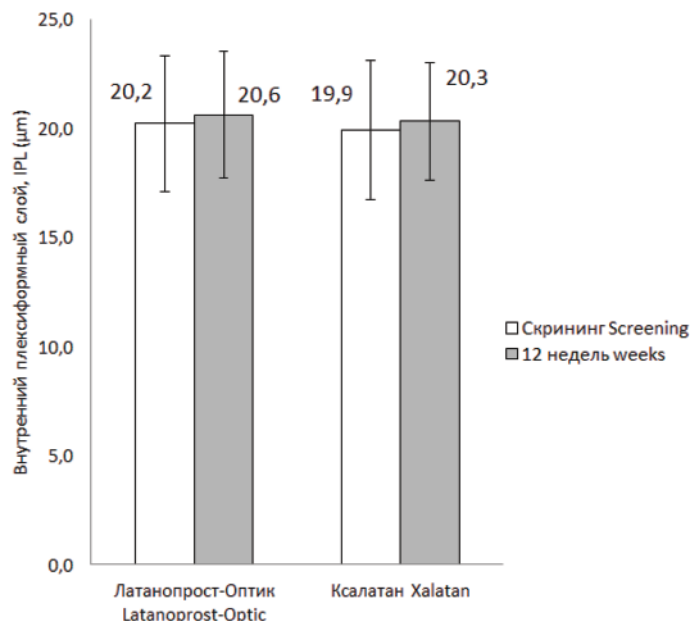
Таким образом, исследования состояния глазной поверхности показали слабоотрицательную динамику ВРСП в группе с референтным препаратом по сравнению с увели-

чением стабильности СП в основной группе, проявившуюся по окончании 3 мес терапии. В данной группе при терапии препаратом с полидронием была также отмечена положительная динамика индекса OSDI, проявляемая сравнительной реструктуризацией степени выраженности оцениваемых признаков. Анализ полученных показателей указывает на непосредственное влияние содержания в референтном препарате консерванта БХ.

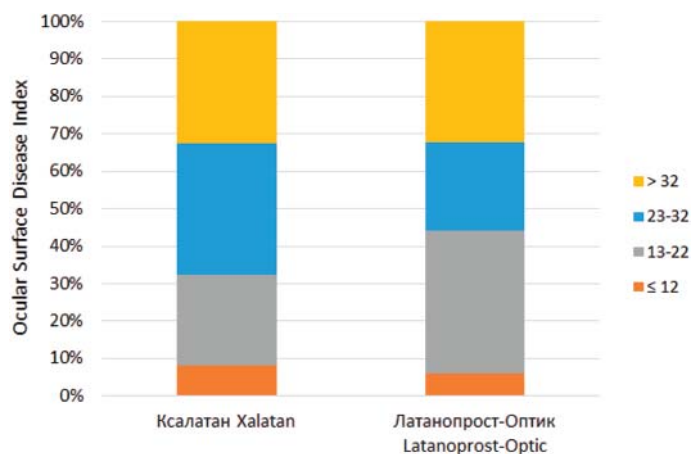
Одно из первых исследований влияния БХ на роговицу с помощью конфокальной микроскопии, проведенное в 1992 г. в эксперименте, установило эпителиальный отек



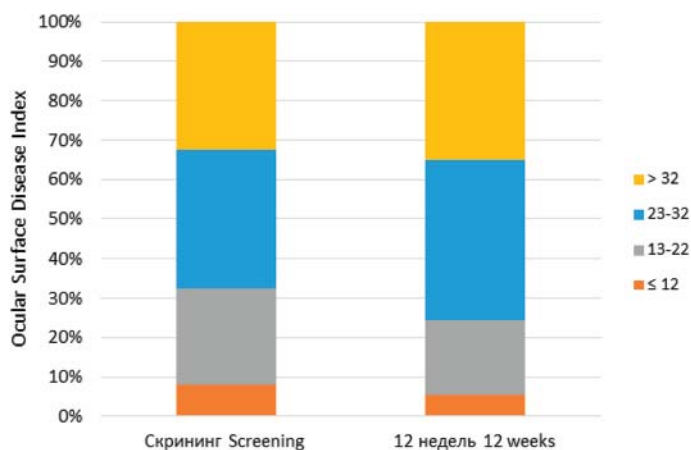
**Рис. 8.** Динамика толщины слоя ганглиозных клеток в макуле (мкм)  
**Fig. 8.** Dynamics of the ganglion cell layer in the macula, GCL (μm)



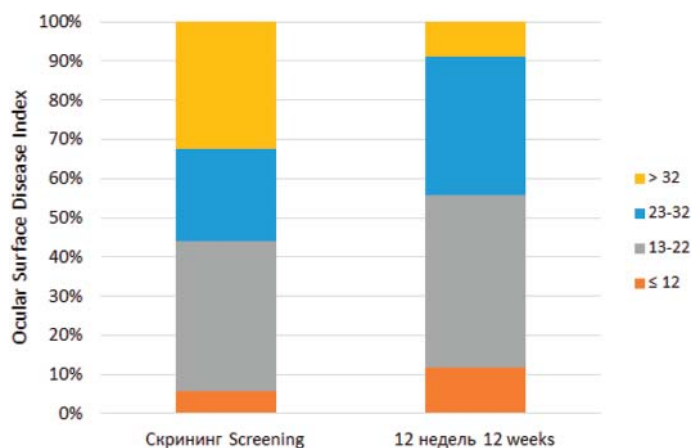
**Рис. 9.** Динамика толщины внутреннего плексиформного слоя (мкм)  
**Fig. 9.** Dynamics of the value of the inner plexiform layer, IPL (μm)



**Рис. 10.** Исходные значения OSDI в исследуемых группах (в баллах)  
**Fig. 10.** Baseline OSDI values in the study groups (in points)



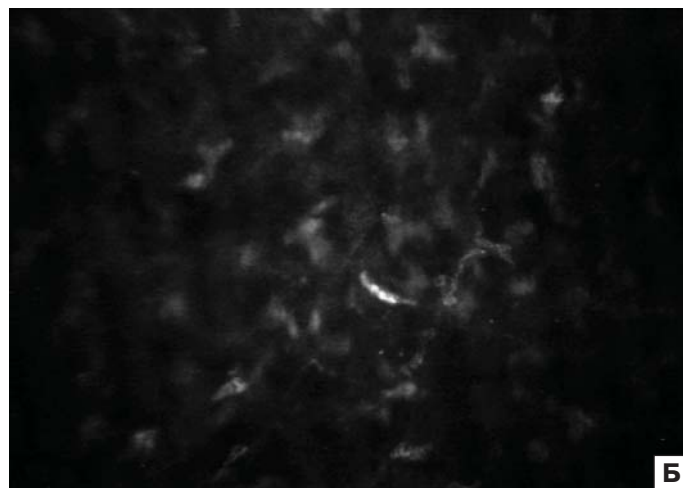
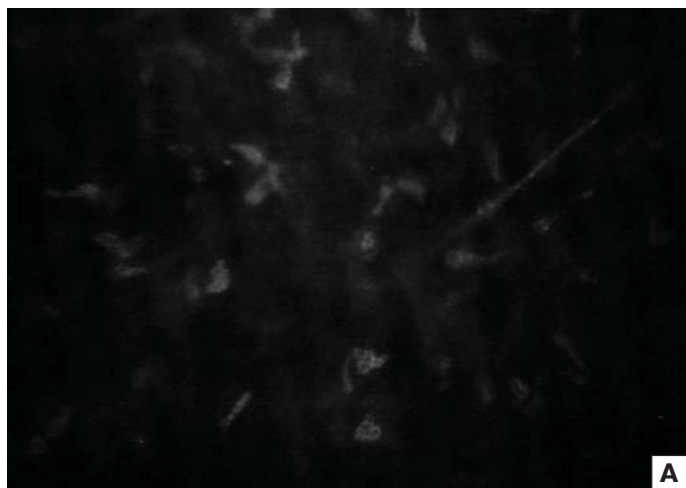
**Рис. 11.** Динамика значения OSDI в группе с референтным препаратом (в баллах)  
**Fig. 11.** Dynamics of OSDI value in the reference drug group (in points) according to severity



**Рис. 12.** Динамика значения OSDI в основной группе (в баллах)  
**Fig. 12.** Dynamics OSDI values in the study group (in points) according to severity

и десквамацию под воздействием 0,005% БХ [29]. Конфокальной микроскопией также подтвержден дозозависимый токсический эффект БХ на роговицу и конъюнктиву в клинике [47–49]. В 2009 г. G. Martone и соавт. [50] отметили изменения роговицы на ультраструктурном уровне при местном применении аналога простагландина с консервантом, в отличие от бесконсервантной формы.

Помимо эпителиальных изменений, значимым показателем патофизиологических трансформаций роговицы является наличие активированных кератоцитов (АК) в передней строме. АК также визуализируют в норме, их деятельность направлена на поддержание внутреннего гомеостаза роговицы, и они являются типичными для воспалительных и рубцовых процессов [51]. Единичные АК отмечаются у пациентов с глаукомой и до начала терапии [52]. Некоторые авторы считают активацию кератоцитов следствием провоспалительного действия аналогов простагландинов [50, 53]. Однако переключение с консервантной на бесконсервант-



**Рис. 13.** Пациентка Г., 73 года, основная группа. Микроскопическая картина средней стромы, в динамике выявляется незначительное увеличение числа активированных кератоцитов: А — на этапе скрининга; Б — после 12 нед терапии

**Fig. 13.** Patient G., 73 years old, study group. The microscopic picture of the middle stroma, an increase of activated keratocytes is revealed: A — at screening; Б — after 12 weeks of therapy

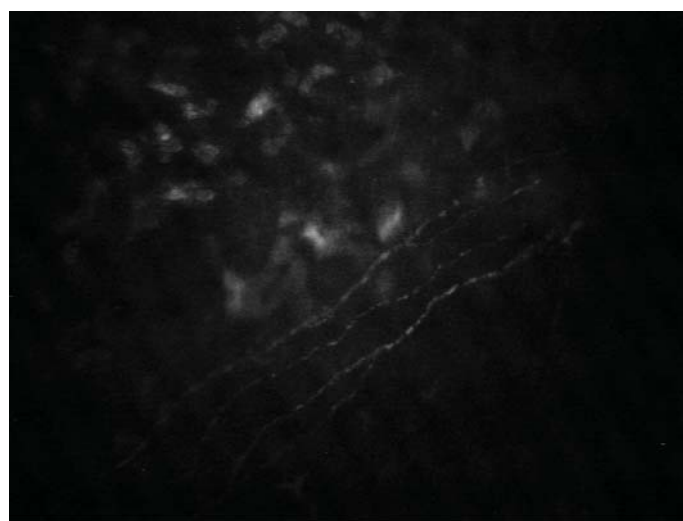
ную терапию значительно снижает количество АК [54]. Важными корнеальными структурами, также реагирующими на БХ, являются субэпителиальное и стромальное нервные сплетения. Длительные инстилляции местных гипотензивных препаратов с консервантом вызывают нарушение их структуры (расщепленность, истончение, прерывистость), изменение направленности и калибра волокон [52, 54].

По данным конфокальной биомикроскопии у пациентов обеих групп до начала терапии (на скрининговом визите) отмечали характерное для данной возрастной группы состояние роговицы: клетки поверхностного эпителия полигональной формы, с четкими границами, гомогенной плотности, со светлыми ядрами [51, 55, 56]. Плотность эпителиоцитов в пределах нормы, базальные клетки полигональные, с четкими границами без четкого ядра. Субэпителиальные и стромальные нервные волокна представлены яркими контрастными длинными параллельно идущими пучками. В средней и задней строме гистеоархитектоника сохранена, плотность кератоцитов в пределах нормы, визуализируются единичные АК. Плотность клеток эндотелия соответствует возрастной норме. Отмечаются незначительно выраженные явления плеоморфизма и полимегатизма.

Через 12 нед местной гипотензивной терапии в основной группе не выявлено значимых изменений роговицы на ультраструктурном уровне, за исключением увеличения числа АК (рис. 13, 14).

В то же время в группе контроля на фоне 12 нед медикаментозного режима выявлены изменения морфологической картины эпителия и передних слоев стромы. Отмечены признаки десквамации поверхностного эпителия, полиморфизм клеток базального эпителия, ступенчатость клеточных границ. Визуализируются гиперрефлективные экстрацеллюлярного матрикса передней стромы, нарушение архитектоники, снижение плотности кератоцитов, повышение числа АК. Визуализируются патологически измененные субэпителиальные нервные волокна с нарушением их структуры (расщепленность, истончение, прерывистость), направленности, калибра и количества (рис. 15–17).

В основной группе зафиксировано 8 случаев нежелательных явлений на 30 назначений, в контрольной — 7 случаев на 30 назначений, что позволяет трактовать их частоту как

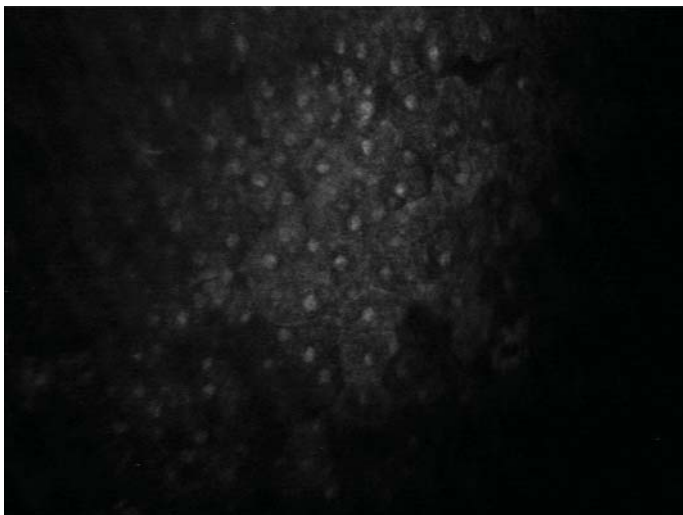


**Рис. 14.** Пациентка К., 68 лет, основная группа. Микроскопическая картина средней стромы с увеличением числа АК и сохраненными нервными волокнами после 12 нед терапии

**Fig. 14.** Patient K., 68 years old, study group. Microscopic picture of the middle stroma with an increase in the number of activated keratocytes and intact nerve fibers after 12 weeks of therapy

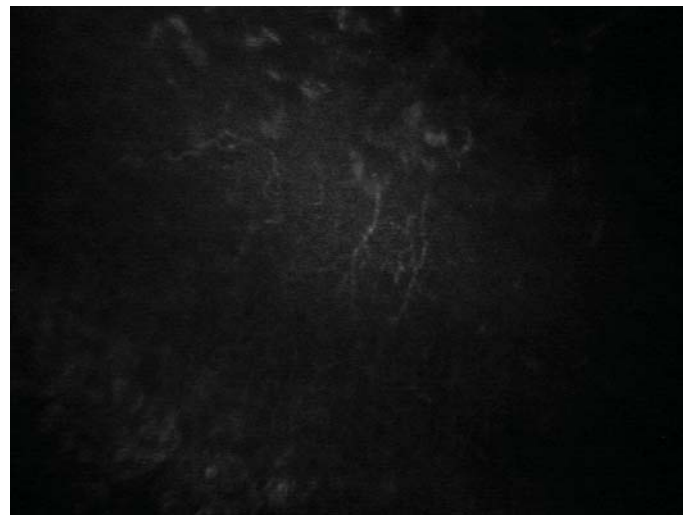
сопоставимую. В этих случаях на второй неделе инстилляций пациенты отмечали незначительный дискомфорт и легкое покраснение бульбарной конъюнктивы, которые были классифицированы как нежелательные явления I степени, поскольку они легко переносились пациентами, не препятствовали их повседневной деятельности и были обратимыми к концу 12-й недели наблюдения.

Системных нежелательных явлений в процессе динамического наблюдения не отмечено. Ни в одном случае не потребовалось отмены препаратов. Профиль безопасности исследуемого препарата, учитывая полученные данные, может быть оценен как благоприятный, соответствующий местному применению аналогов простагландинов с консервантом полидрония хлоридом. Замена БХ на полидрония хлорид способствует улучшению профиля безопасности и переносимости.



**Рис. 15.** Пациентка В., 69 лет, контрольная группа. Микроскопическая картина поверхностного эпителия с полиморфизмом клеток и ступенчатостью границ спустя 12 нед терапии

**Fig. 15.** Patient V., 69 years old, control group. Microscopic picture of the surface epithelium with cell polymorphism and blurring of the borders after 12 weeks of therapy



**Рис. 16.** Пациентка С., 66 лет, контрольная группа. Микроскопическая картина патологически измененных стромальных нервных волокон спустя 12 нед терапии

**Fig. 16.** Patient S., 66 years old, control group. Microscopic picture of pathologically altered stromal nerve fibers after 12 weeks of therapy

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Исследуемый препарат Латанопрост-Оптик с обновленным составом по гипотензивной эффективности сопоставим с оригинальным препаратом латанопроста и обеспечивает снижение ВГД у пациентов с ПОУГ в среднем на треть от исходного значения.

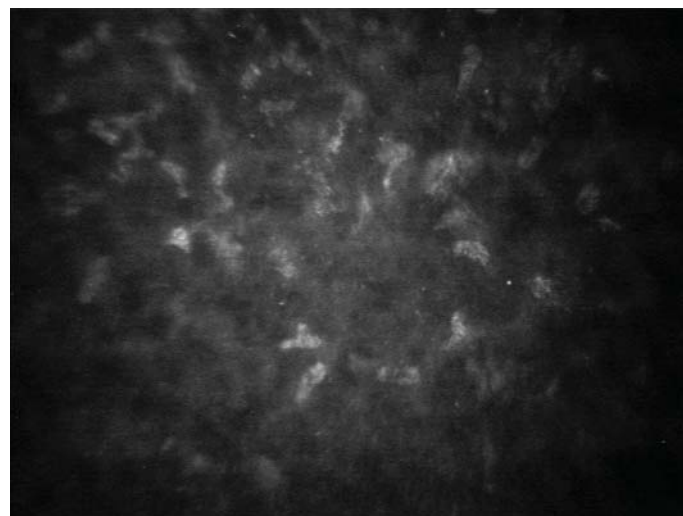
2. Достижимый гипотензивный эффект сопровождается непрямым нейропротекторным действием, не уступающим оригинальному препарату латанопроста, выражающимся в положительной динамике данных функциональных исследований.

3. Препарат Латанопрост-Оптик с новым составом вспомогательных веществ характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Сравнительная оценка изученных препаратов дает основание считать отечественный дженерик латанопроста Латанопрост-Оптик эффективной и безопасной альтернативой оригинальному препарату в стартовой терапии пациентов с ПОУГ.

## Литература/References

1. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 4–7 (In Russ.)].
2. Нероев В.В., Михайлова Л.А. Офтальмологическая заболеваемость в России. В кн. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 15–9. [Neroev V.V., Mikhailova L.A. Ophthalmic morbidity in Russia. In: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Takhchidi Kh.P., eds. *Ophthalmology. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 15–9 (In Russ.)].
3. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
4. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*. 1991; 134 (10): 1102–10. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116013
5. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (3): 262–7. doi:10.1136/bjo.2005.081224
6. Sotimehin AE, Ramulu PY. Measuring disability in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27 (11): 939–49. doi: 10.1097/IJG.0000000000001068
7. Статистический сборник Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России «Общая заболеваемость взрослого населения России в 2022 году». [Statistical compilation of the Department for monitoring analysis and strategic development of health care of the Federal State Budgetary Institution “TsNIIOIZ” of the Ministry of Health of Russia “General incidence of the adult population of Russia in 2022” (In Russ.)]. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>
8. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92 (5): 421–5. doi: 10.1111/aos.12203
9. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» 2020 (16.02.2021), утверждены Минздравом России. [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma”. 2020 (16.02.2021), Approved by the Ministry



**Рис. 17.** Пациентка Т., 71 год, контрольная группа. Микроскопическая картина увеличения числа АК спустя 12 нед терапии

**Fig. 17.** Patient T., 71 years old, control group. Microscopic picture of an increase in the number of activated keratocytes after 12 weeks of therapy

- of Health of the Russian Federation (In Russ.)). Available at: [http://avo-portal.ru/documents/flkr/Klinicheskie\\_rekomendacii\\_POUG\\_2022.pdf](http://avo-portal.ru/documents/flkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf)
10. Нероев В.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В. и др. Влияние приверженности к лечению на прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы у пациентов в условиях клинической практики. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (6): 42–51. [Neroev V.V., Zolotarev A.V., Karlova E.V., et al. Influence of treatment adherence on the progression of primary open-angle glaucoma in clinical setting. *Vestnik oftalmologii*. 2019; 135 (6): 42–51 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201913506142
  11. Kim JM, Sung KR, Kim HK, et al. Long-term effectiveness and safety of Tafluprost, Travoprost, and Latanoprost in Korean patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma: A multicenter retrospective cohort study (LOTUS Study). *J Clin Med*. 2021; 10 (12). doi: 10.3390/jcm10122717
  12. Tong J, Huang J, Kalloniatis M, Coroneo M, Zangerl B. Clinical trial: Diurnal IOP fluctuations in glaucoma using Latanoprost and Timolol with self-tonometry. *Optom Vis Sci*. 2021; 98 (8): 901–13. doi: 10.1097/OPX.0000000000001751
  13. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксалатан. [Instruction for Xalatan medical using (In Russ.)]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2bd5b77a-6c85-4a1d-bfe1-07b63f1ccab7](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2bd5b77a-6c85-4a1d-bfe1-07b63f1ccab7) (date of the application: 22.08.2023)
  14. Инструкция по медицинскому применению препарата Латанопрост-Оптик. Электронный образ 1. [Instruction for Latanoprost-Optic medical using. Electronic image 1 (In Russ.)]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=500d6b96-abe0-48d4-870e-0f81941f4c17](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=500d6b96-abe0-48d4-870e-0f81941f4c17) (date of the application: 22.08.2023)
  15. Петров С.Ю., Калинина О.М., Якубова Л.В. и др. Стартовая гипотензивная терапия первичной глаукомы отечественным дженериком латанопроста: эффективность и безопасность. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4): 7–14. [Petrov S.Yu., Kalinina O.M., Yakubova L.V., et al. Initial hypotensive therapy of primary glaucoma with the domestic latanoprost generic: efficacy and safety. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4): 7–14 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-supplement-7-14>
  16. Domagk G. Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln. *Dtsch Med Wochenschr* 1935; 61 (21): 829–32. doi: 10.1055/s-0028-1129654
  17. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Mar; 40 (3): 619–30. PMID: 10067965
  18. Kim MS, Choi CY, Kim JM, Chang HR, Woo HY. Microbial contamination of multiply used preservative-free artificial tears packed in reclosable containers. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92 (11): 1518–21. doi: 10.1136/bjo.2008.144469
  19. Tasli H, Cosar G. Microbial contamination of eye drops. *Cent Eur J Public Health*. 2001 Aug; 9 (3): 162–4. PMID: 11505742
  20. Wilson WS, Duncan AJ, Jay LL. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol*. 1975; 59 (11): 667–9. doi: 10.1136/bjo.59.11.667
  21. Pisella PJ, Fillacier K, Elena PP, Debbasch C., Baudouin C. Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic Res*. 2000; 32 (1): 3–8. <https://doi.org/10.1159/000055579>
  22. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007; 5 (2): 93–107. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70082-4
  23. Chung SH, Lee SK, Cristol SM, et al. Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis*. 2006 Apr 26; 12: 415–21. PMID: 16688112
  24. Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology*. 1992; 99 (7): 1082–8. doi: 10.1016/s0161-6420(92)31847-0
  25. Albietz JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res*. 2001; 22 (1): 8–18. doi: 10.1076/ceyr.22.1.8.6977
  26. Baudouin C. [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. *J Fr Ophtalmol*. 2007; 30 (3): 239–46. doi: 10.1016/s0181-5512(07)89584-2
  27. Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. 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): 109–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.036
  28. Epstein SP, Chen D, Asbell PA. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009; 25 (5): 415–24. doi: 10.1089/jop.2008.0140
  29. Ichijima H, Petroll WM, Jester JV, Cavanagh HD. Confocal microscopic studies of living rabbit cornea treated with benzalkonium chloride. *Cornea*. 1992; 11 (3): 221–5.
  30. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther*. 2001; 18 (5): 205–15. doi: 10.1007/BF02853166
  31. Codling CE, Hann AC, Maillard JY, Russell AD. An investigation into the antimicrobial mechanisms of action of two contact lens biocides using electron microscopy. *Cont Lens Anterior Eye*. 2005; 28 (4): 163–8. doi: 10.1016/j.clae.2005.08.002
  32. Rosenthal RA, Henry CL, Stone RP, Schlech BA. Anatomy of a regimen: consideration of multipurpose solutions during non-compliant use. *Cont Lens Anterior Eye*. 2003; 26 (1): 17–26. doi: 10.1016/S1367-0484(02)00085-1
  33. Инструкция по медицинскому применению препарата Траватан. Электронный образ 3. [Instruction for Travatan medical using. Electronic image 3 (In Russ.)]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b578b8c5-c2a9-4dd2-a4c8-692bb102af4b](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b578b8c5-c2a9-4dd2-a4c8-692bb102af4b) (date of the application: 22.08.2023)
  34. Codling CE, Maillard JY, Russell AD. Aspects of the antimicrobial mechanisms of action of a polyquaternium and an amidoamine. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 51 (5): 1153–8. doi: 10.1093/jac/dkg228
  35. Siketu D, Nelm DS, inventors. Preserved ophthalmic drug compositions containing polymeric quaternary ammonium compounds. US patent 5603929. 1997 18 Feb.
  36. Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxic Res*. 1992; 9(3–4): 361–75. PMID: 1301792
  37. Pham XT, Huff JW. Cytotoxicity evaluation of multipurpose contact lens solutions using an in vitro test battery. *CLAOJ*. 1999 Jan; 25 (1): 28–35. PMID: 10073634
  38. Meloni M, Pauly A, Servi BD, Varlet BL, Baudouin C. Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol In Vitro*. 2010; 24 (1): 276–85. doi: 10.1016/j.tiv.2009.08.016
  39. Ubels JL, McCartney MD, Lantz WK, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113 (3): 371–8. doi: 10.1001/archoph.1995.01100030127036
  40. Brignole-Baudouin F, Riancho L, Liang H, Baudouin C. Comparative in vitro toxicology study of travoprost polyquad-preserved, travoprost BAK-preserved, and latanoprost BAK-preserved ophthalmic solutions on human conjunctival epithelial cells. *Curr Eye Res*. 2011; 36 (11): 979–88. doi: 10.3109/02713683.2011.578781
  41. Инструкция по медицинскому применению препарата Латанопрост-Оптик. Электронный образ 4. [Instruction for Latanoprost-Optic medical using. Electronic image 4 (In Russ.)]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=500d6b96-abe0-48d4-870e-0f81941f4c17](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=500d6b96-abe0-48d4-870e-0f81941f4c17) (date of the application: 22.08.2023)
  42. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118 (5): 615–21. doi: 10.1001/archoph.118.5.615
  43. Walt J, Rowe M, Stern K. Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index. *Drug Inf J*. 1997; 31 (1436). doi: <https://eprovide.mapistrust.org/instruments/ocular-surface-disease-index>
  44. Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka MA. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. *Int J Pharm*. 2008; 348 (1–2): 175–8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.017
  45. Rathore MS, Majumdar DK. Effect of formulation factors on in vitro transcorneal permeation of gatifloxacin from aqueous drops. *AAPS PharmSciTech*. 2006; 7 (3): 57. doi: 10.1208/pt070357
  46. Yenice I, Mocan MC, Palaska E, et al. Hyaluronic acid coated poly-epsilon-caprolactone nanospheres deliver high concentrations of cyclosporine A into the cornea. *Exp Eye Res*. 2008; 87 (3): 162–7. doi: 10.1016/j.exer.2008.04.002
  47. Ciancaglini M, Carpineto P, Agnifili L, et al. An in vivo confocal microscopy and impression cytology analysis of preserved and unpreserved levobunolol-induced conjunctival changes. *Eur J Ophthalmol*. 2008; 18 (3): 400–7. doi: 10.1177/112067210801800314
  48. Frezzotti P, Fogagnolo P, Haka G, et al. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92 (2): e133–140. doi: 10.1111/aos.12261
  49. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea*. 2004; 23 (5): 490–6. doi: 10.1097/01.icc.0000116526.57227.82
  50. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. 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): 725–35 e721. doi: 10.1016/j.ajo.2008.10.019
  51. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б. Возможности конфокальной микроскопии (предварительное сообщение). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2006; 7 (2): 45–9. [Avetisov S.E., Egorova G.B. Possibilities of confocal microscopy (preliminary communication). *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2006; 7 (2): 45–9 (In Russ.)].

52. Fogagnolo P, Dipinto A, Vanzulli E, et al. A 1-year randomized study of the clinical and confocal effects of tafluprost and latanoprost in newly diagnosed glaucoma patients. *Adv Ther.* 2015; 32 (4): 356–69. doi: 10.1007/s12325-015-0205-5
53. Bergonzi C, Giani A, Blini M, et al. Evaluation of prostaglandin analogue effects on corneal keratocyte density using scanning laser confocal microscopy. *J Glaucoma.* 2010; 19 (9): 617–21. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181ca7c7a
54. Konstas AG, Quaranta L, Katsanos A, et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97 (12): 1510–5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-303026
55. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea.* 2001; 20 (4): 374–84. doi: 10.1097/00003226-200105000-00008
56. Patel S, McLaren J, Hodge D, Bourne W. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42 (2): 333–9. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123419>

**Вклад авторов в работу:** С.Ю. Петров, Е.В. Яни — дизайн исследования, анализ данных, написание статьи; А.Н. Журавлева — проведение исследований, сбор и анализ данных, написание статьи; О.М. Филиппова — анализ данных, редактирование статьи; О.М. Калинина, Л.В. Якубова, С.М. Косакян, Л.В. Василенкова, И.В. Манукян — проведение исследований и сбор данных.

**Authors' contribution:** S.Yu. Petrov, E.V. Yani — study design, data analysis, article writing; A.N. Zhuravleva — conducting research, collecting and analyzing data, writing of the article; O.M. Filippova — data analysis, article editing; O.M. Kalinina, L.V. Yakubova, S.M. Kosakyan, L.V. Vasilenkova, I.V. Manukyan — research and data collection.

Поступила: 08.09.2023. Переработана: 10.09.2023. Принята к печати: 11.09.2023

Originally received: 08.09.2023. Final revision: 10.09.2023. Accepted: 11.09.2023

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Сергей Юрьевич Петров** — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-6922-0464

**Елена Владимировна Яни** — канд. мед. наук, руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз, ORCID 0000-0003-1527-9414

**Анастасия Николаевна Журавлева** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-8381-2124

**Ольга Маратовна Филиппова** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-9082-4537

**Ольга Михайловна Калинина** — канд. мед. наук, заведующая отделом глаукомы

**Лия Вагизовна Якубова** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-9991-5600

**Србуи Мкртумовна Косакян** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-6180-960X

**Любовь Васильевна Василенкова** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

**Инесса Варгановна Манукян** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог дневного стационара

**Для контактов:** Сергей Юрьевич Петров, [glaucomatosis@gmail.com](mailto:glaucomatosis@gmail.com)

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

**Sergey Yu. Petrov** — Dr. of Med. Sci., head of the glaucoma department, ORCID 0000-0001-6922-0464

**Elena V. Yani** — Cand. of Med. Sci., head of the department of infectious and allergic eye diseases, ORCID 0000-0003-1527-9414

**Anastasia N. Zhuravleva** — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0001-8381-2124

**Olga M. Filippova** — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0001-9082-4537

**Olga M. Kalinina** — Cand. of Med. Sci., head of glaucoma unit

**Lia V. Yakubova** — Cand. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0002-9991-5600

**Srbui M. Kosakyan** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, glaucoma department, ORCID 0000-0002-6180-960X

**Ljubov V. Vasilenkova** — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department

**Inessa V. Manukyan** — Cand. of Med. Sci., day hospital ophthalmologist

**For contacts:** Sergey Yu. Petrov, [glaucomatosis@gmail.com](mailto:glaucomatosis@gmail.com)