

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95>

Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1)

А.В. Куроедов — д-р мед. наук, профессор кафедры, начальник отделения^{1, 2}

В.В. Бржеский — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой³

Е.А. Криницына — клинический ординатор²

¹ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны России, 107014, Москва, ул. Б. Оленья, д. 8а

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Адресная доставка лекарственных средств в офтальмологии — одна из наиболее сложных и перспективных задач, стоящих перед фармакологами и практическими офтальмологами. Способы доставки глазных препаратов определяются анатомическим строением глаза, его физиологическими особенностями, ограничивающими продолжительность сохранения терапевтической концентрации препарата. Комплексные системы доставки лекарственных средств могут повысить приверженность пациентов к лечению и его эффективность, снизить побочные эффекты и в итоге сохранить зрение.

Ключевые слова: анатомия и физиология глаза, офтальмологические препараты, глазные капли, адресная доставка лекарственных средств

Для цитирования: Куроедов А.В., Бржеский В.В., Криницына Е.А. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 83-95. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 1)

A.V. Kuroyedov — Dr. Med. Sci., Professor, head of ophthalmological department¹, chair of ophthalmology^{1, 2}

V.V. Brzhesky — Dr. Med. Sci., Professor, head of chair of ophthalmology³

E.A. Krinitsyna — resident²

¹ P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, 8a, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia

² N.I. Pirogov National Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³ State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

akuroyedov@hotmail.com

Ocular targeted drug delivery is one of the most challenging tasks for pharmaceutical researchers and practical ophthalmologists. The possibilities of drug delivery to the eye are naturally determined by the anatomical structure of the eye and its physiological properties, which restrict the period when therapeutically required drug concentration could be maintained. Combined drug delivery schemes may, potentially, improve the patient's acceptance of treatment, reduce side effects, increase efficacy, and eventually preserve vision.

Keywords: anatomy and physiology of the eye, ophthalmic drugs, eye drops, targeted delivery of drugs

For citation: Kuroyedov A.V., Brzhesky V.V., Krinitsyna E.A. Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 1). Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 83-95 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95

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.

Адресная доставка лекарственных средств (ЛС) в полость глазного яблока всегда была одной из наиболее трудных и в то же время самых важных проблем офтальмологии. По авторитетному мнению, «она представляет краеугольный камень всей медикаментозной терапии глазных заболеваний» [1, 2]. Почему так актуален этот вопрос, каковы основные причины недостаточной эффективности препаратов и пути решения этих проблем? Для ответа на все эти вопросы необходимо изучить целесообразность использования того или иного способа введения ЛС в офтальмологии, которая определяется совокупностью их эффективности и безопасности [3].

В настоящее время принято выделять несколько основных причин, препятствующих эффективной адресной доставке ЛС при лечении пациентов с хроническими заболеваниями глаз. Во-первых, следует признать причину механической потери препарата с глазной поверхности в результате мигания (вплоть до спазма век) и вымывания препарата из конъюнктивной полости со слезой [4]. В частности, за одну минуту заменяется приблизительно 16 % объема всей слезной пленки (общий объем — 7 ± 2 мкл). С учетом того, что объем одной капли ЛС составляет 26–50 мкл, то от 14 до 27 % ЛС вымывается сразу после инстилляций. Поэтому столь важно обеспечить задержку ЛС в конъюнктивной полости. Во многом эта проблема

может усугубляться при нарушении основных правил инстилляций глазных капель, таких как: закапывать их на верхнюю половину глазной поверхности, аккуратно смыкать веки после инстилляций, прижимать слезный мешок, соблюдать должные временные промежутки между инстилляциями двух и более видов капель, соблюдать условия хранения, стерильности и др. Не менее важна и способность препарата проникать через клеточную мембрану, что определяется балансом его липофильных и гидрофильных свойств. Дилемма заключается в том, что чем выше липофильность ЛС, тем проще прохождение его через мембрану клетки и, напротив, тем сложнее его растворение в жидкостях. Кроме того, в проникновении лекарственного вещества в ткани-мишени играют роль и другие факторы, обеспечивающие биодоступность препарата из существующих растворов. В частности, имеет значение концентрация различных ингредиентов, вязкость раствора (за счет синтетических и природных полимеров и молекулярной массы веществ-носителей), его рН и наличие буферных субстанций, обеспечивающих оптимальную липидную растворимость препарата, а также показатель осмотического давления [5, 6].

Важным фактором, препятствующим проникновению препарата в ткани-мишени и полость глазного яблока, служат биологические барьеры:

гематофтальмический, роговично-склеральный, иридохрусталиковый и др. [7].

Существуют и другие факторы, оказывающие влияние на фармакологический эффект препарата в тканях глаза. В частности, инстиллированный в конъюнктивальную полость препарат не только преодолевает роговично-склеральный барьер, но и всасывается в кровь как слизистой оболочкой носа, так и конъюнктивой с ее богатой сосудистой сетью. В свою очередь, усиленное всасывание приводит к снижению местного лечебного воздействия капель [8]. Свою лепту также вносят и сопутствующие заболевания глаз, которые не позволяют осуществлять эффективную абсорбцию препарата (воспалительные заболевания и дистрофии переднего отрезка глаза, синдром «сухого глаза»). Не следует также забывать и о нередком отсутствии у пациента мотивации к инстилляциям, о его возможной забывчивости, наличии у больного системных заболеваний, затрудняющих самостоятельное закапывание глазных капель, о побочных эффектах проводимого лечения и наконец о высокой стоимости ЛС.

В настоящее время подавляющее большинство специалистов придерживаются точки зрения, что в ходе лечения заболеваний глаз предпочтительна так называемая адресная доставка лекарственных препаратов. Этот способ (адресная доставка, drug delivery) является направленным транспортом ЛС в заданную область организма, органа или клетки [3, 9, 10].

По общему мнению, есть целый ряд непосредственных условий, выполнение которых поставлено в качестве задачи перед разработчиками новых способов доставки ЛС. Во-первых, необходимо четко дозировать ЛС. Во-вторых, следует «управлять» процессом и контролировать использование препаратов (время и «адрес» применения, а также безопасность использования). В-третьих, нужно повысить биодоступность ЛС путем увеличения времени его контакта с роговицей и уменьшения возможности вымывания и др. Наконец, нужно увеличить комфортность применения препарата для повышения приверженности пациента к лечению [11].

При современном развитии фармакологии и технологий выполнение этих условий и определяет существующее разнообразие способов доставки ЛС в офтальмологии. Следует заметить, что в настоящее время нет общепринятого мнения относительно единой классификации способов доставки лекарственных препаратов. Некоторые авторы считают корректным сгруппировать их согласно механизму действия. В частности, речь идет о диффузии, осмосе и биоэрозии. С другой стороны, для пациентов с глаукомой представлена классификация, базирующаяся на тканях-мишенях для ЛС: в ней способы их доставки сгруппированы на понижающие уровень внутриглазного давления (ВГД) и/или обеспечивающие нейропротекторную функцию [12].

На наш взгляд, наиболее применим в офтальмологической практике фармакологический (классический) вариант классификации, которая предусматривает подразделение способов доставки ЛС на общие и местные (рисунок).

Местные способы доставки предусматривают применение жидких: глазные капли (растворы, эмульсии, суспензии, глазные примочки и растворы для орошения), мягких (гели, мази, кремы), твердых (глазные лекарственные пленки и др.) и аэрозольных (аэрозоли, спреи) лекарственных форм (см. рисунок).

Безусловно, наибольшую значимость в ряду местных глазных лекарственных форм имеют *глазные капли*. Стерильный гомогенный раствор такой лекарственной формы имеет немало преимуществ перед другими глазными формами, как с фармакологической точки зрения, так и с промышленной. *Жидкие инъекционные глазные лекарственные формы* представлены растворами для перibuльбарного (субконъюнктивального, пара- и ретробульбарного) и внутриглазного введения. Кроме того, подобные растворы также активно применяются и для лимфотропного, а также внутриартериального введения (в глазную артерию). *Мягкие глазные лекарственные формы* нашли применение либо в виде аппликаций и инстилляций в конъюнктивальную полость (соответственно, глазные мази и гели), либо используются для смазывания кожи век (глазные и кожные мази, кремы). *Твердые глазные лекарственные формы* обычно предназначены для приготовления глазных капель и инъекций: таблетки, порошок и лиофилизат для субконъюнктивального, пара- и ретробульбарного, а также внутриглазного введения. К твердым глазным лекарственным формам, предназначенным для введения в конъюнктивальную полость, относятся так называемые глазные таблетки, лекарственные тампоны, ламели, глазные лекарственные пленки,



Рисунок. Наиболее распространенные способы доставки ЛС в ткани глаза

Figure. The most common methods of medication delivery to the eye

лечебные контактные линзы и глазные имплантаты, импрегнированные лекарственным препаратом [13].

В зарубежной литературе наиболее часто упоминается пошаговая классификация: от простых (капли, суспензии, гели и мази) к сложным (имплантируемые системы), а также подразделение ЛС в соответствии с областью доставки в глаз (в передний и/или задний его отделы) [14].

Клиническое разнообразие форм, видов и агрегатных состояний ЛС позволило нам объединить существующие способы доставки в три основные группы, классифицированные в зависимости от степени изученности того или иного способа.

Традиционные способы доставки. Информация в этом разделе обзора представлена в контексте сравнения эффективности ЛС разных поколений при сопоставимых способах доставки.

Глазные капли. В современной клинической практике принципиальное значение имеют две составляющие, способствующие наиболее эффективной доставке ЛС. Во-первых, на рынок выходят новые препараты, с иными консервантами, нежели бензалкония хлорид (или вовсе бесконсервантные формы), а также с буферными системами (например, цитратный буфер), не оказывающими существенных побочных эффектов. В результате улучшается переносимость таких препаратов и повышается приверженность больных к их своевременным инстилляциям. Во-вторых, разрабатываются также и другие формы капель, представленные в виде эмульсий и суспензий. Так, уже появилась катионная эмульсия — слезозаменитель низкой вязкости с высокими биоадгезивными свойствами (Катионорм, Santen, Финляндия). Принцип действия такого препарата заключается в электростатическом притяжении между положительно заряженными наночастицами масляной эмульсии препарата и отрицательно заряженной глазной поверхностью, а также молекулами муцинов. В результате улучшается распределение препарата по поверхности глаза, повышается скорость распределения препарата (сразу после инстилляций динамический контактный угол между каплей и поверхностью глаза составляет 70°) и, соответственно, увеличивается время контакта с глазной поверхностью. При этом катионорм способен восполнить дефицит всех трех слоев слезной пленки: липидный, водянистый и муциновый — при отсутствии «затуманивания» зрения вследствие низкой вязкости препарата [15]. Уже реализованы перспективы создания на основе катионорма и других препаратов с электростатическим притяжением к глазной поверхности, например 0,1 % циклоспорина А (ICervis, Santen, Финляндия). Примером эффективной формы доставки в виде эмульсии может служить новый препарат GS-101 (Aganirsen, Gene Signal, Швейцария), предназначенный для купирования васкуляризации роговицы и хориоидальной неоваскуляризации [16].

Препарат представляет собой олигонуклеотид для ингибирования рецептора инсулина, который был изучен в клинических испытаниях (фаза III) для предотвращения неоваскуляризации у пациентов, перенесших трансплантацию роговицы и стромальный кератит. Местное применение препарата приводит к накоплению его в сетчатке через 90 мин после инстилляций, и он продолжает обнаруживаться там в течение 8 (!) часов. В эксперименте показано, что на фоне применения препарата в дозе 86 мг/мл частота хориоидальной неоваскуляризации снижается с 20,5 до 1,7 % ($p < 0,05$).

Еще одним направлением повышения эффективности доставки глазных капель может служить оптимизация флаконов препаратов. Обычно «капля» (согласно XII Государственной фармакопеи РФ) имеет объем от 0,02 до 0,05 мл в зависимости от растворителя. Для водных растворов (большинство глазных капель) объем капли равен приблизительно 0,05 мл. Таким образом, в 1 мл содержится примерно 20 капель. Так, например, в стандартном флаконе с бета-адреноблокатором, согласно вышеупомянутой методике расчета, должно содержаться 90 капель препарата. Учитывая, что около 10 % препарата остается во флаконе в любом случае на его стенках, рассматриваемого объема ЛС должно хватить на 22,5 дня при инстилляциях 2 раза в сутки по одной капле в оба глаза. Уже было доказано, что терапевтический эффект капли препарата объемом 0,005 мл соответствует 50 % его максимальной эффективности, а терапевтическое действие оказывает капля объемом от 10 до 25 мкл [17]. В этой связи заслуживают внимания флаконы с препаратом Травопрост 0,04 % (Траватан, Alcon, США), которые дозируют постоянный объем одной капли по 0,026 мл, и при однократной ежедневной инстилляцией в оба глаза флакон может использоваться на протяжении 45–48 дней [4].

Вместе с тем общим недостатком глазных капель и эмульсий все же является относительно непродолжительное время их пребывания в конъюнктивальной полости и, следовательно, терапевтического воздействия растворенного в них ЛС. Это обуславливает необходимость частых инстилляций глазных капель, что пагубно отражается на стабильности прероговичной слезной пленки и метаболизме эпителия роговицы.

Продлить действие глазных капель оказалось возможным путем введения в их состав вязких растворителей, замедляющих быстрое вымывание ЛС из конъюнктивальной полости. В результате обеспечивается более длительный его контакт с эпителием глазной поверхности. Изначально роль таких пролонгаторов выполняли масла (абрикосовое, персиковое, подсолнечное рафинированное, рыбий жир и др.), однако им на смену пришли водные растворы синтетических гидрофильных полимеров. Среди них наиболее распространенными оказались

0,5–2 % метилцеллюлоза, 0,5–2 % натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, 1,4 % поливиниловый спирт, 0,1–0,3 % микробный полисахарид аубазидан, 1 % полиакриламид, 6 % декстран, а также ряд других полимеров. Их применение способствует более длительному и эффективному проникновению ЛС в ткань глаза, а также уменьшению токсического эффекта на эпителий глазной поверхности консерванта препарата. Следует отметить, что именно такого рода пролонгаторы действия глазных капель наиболее активно используют большинство фармацевтических фирм.

Достаточно активное внимание к полимерным пролонгаторам глазных капель уделяется также и в нашей стране. А.И. Ивашина и соавт. [18] сообщили об эффективности глазных капель (левомецетина, гентамицина, дексаметазона и мидриатика), пролонгированных на основе коллагена. Нами в качестве пролонгатора успешно использован гемодез (6 % поливинилпирролидон), другими авторами — полиглюкин (6 % раствор декстрана) и др. [19–22]. Оригинальным методом пролонгирования действия ЛС в глазу (анестетиков и мидриатиков) является их смешивание с вискоэластическими препаратами, вводимыми в переднюю камеру глаза [23].

Глазные суспензии представляют собой тончайшие взвеси порошков ЛС в водной или маслянистой дисперсионной среде. Получают их дисперсионным способом, когда суспензия образуется вследствие постепенного уменьшения степени дисперсности исходного нерастворимого вещества за счет его измельчения, или конденсационным способом, при котором образование суспензии происходит в результате увеличения степени дисперсности исходного материала, ранее находившегося в ионной, молекулярной или коллоидной степени дисперсности. Как правило, суспензии кинетически стабильны при нормальных условиях хранения, однако термодинамически неустойчивы при их нарушении. Примером доказанной эффективности при лечении пациентов с глаукомой может служить суспензия бринзоламида 1 % (Азарга, Alcon, США), а при местном воспалении применяют суспензию дексаметазона 0,1 % (Дексаметазон, Polfa, Польша).

Глазные примочки и растворы для орошения представляют собой водные растворы, предназначенные для смачивания и промывания глаз, а также для пропитывания материалов, которые накладывают на глаз. В настоящее время они в основном используются при общехирургических процедурах для предотвращения развития ксероза глазной поверхности и в отдельных случаях — в процессе оказания первичной медицинской помощи.

Наряду с указанными выше формами выпуска глазных препаратов, наибольшее распространение получили глазные гели и мази.

Глазные гели не содержат жиров, так как они созданы на водной основе. Гель на 70–80 % состоит

из воды и загустителей, поэтому лекарственное вещество в нем, в отличие от мази, обычно полностью растворяется в основе. За счет того, что гель абсолютно нежирный, его при необходимости можно легко смыть. Гель в отличие от мази имеет уровень рН, приближенный к кислотности здоровых тканей, поэтому является более физиологичным средством. При лечении пациентов с глаукомой достаточно эффективно применяется гель-форма тимолола. Благодаря медленной абсорбции тимолола из данной лекарственной формы (Niogel 0,1 %, Novartis Pharma, Швейцария) он определяется в плазме крови в меньших концентрациях, чем обычный раствор тимолола малеата [24]. При этом гелевая форма тимолола малеата так же эффективна, как и глазные капли в разведении 0,5 %, инстиллируемые дважды в сутки, но при этом оказывает менее выраженное влияние на частоту сердечных сокращений, чем его водный раствор. Таким образом, при аналогичной гипотензивной эффективности применение пролонгированной формы тимолола малеата связано с меньшим числом побочных эффектов системного характера. Помимо прочего, это также способствует снижению стоимости лечения. Кроме упомянутого выше препарата, в последние годы в отечественной практике используется еще один оригинальный гелевый препарат — Офтан-тимогель 0,1 % (Santen, Финляндия). В данной лекарственной композиции сниженная в 5 раз концентрация тимолола малеата, благодаря наличию в ее составе глазного геля Офтагель, оказывает тот же фармакологический эффект, что и 0,5 % тимолола малеат, однако без отрицательных побочных эффектов [25].

Не менее эффективной оказалась такая форма доставки ЛС и при лечении герпетических кератитов. Так, 30 пациентам с первичным и рецидивирующим герпетическим кератитом был назначен ганцикловир 0,15 % (Зирган, Santen, Финляндия) с частотой 5 раз в день до достижения эпителизации, затем 3 раза в день — 7 дней. Было установлено, что эпителизация завершилась в среднем через 5,9 дня у лиц с поверхностными кератитами и через 17,5 дня — у больных со стромальными проявлениями, что было достоверно быстрее, чем при применении мази, содержащей ацикловир ($p < 0,05$) [26].

В состав *глазных мазей* входят лекарственные вещества, относящиеся главным образом к четырем фармакотерапевтическим группам: антибактериальным, противовирусным, антиаллергическим и репаративным. В отличие от глазных капель, мази имеют значительно большую длительность действия, что объясняется их большей вязкостью. Они могут применяться на ночь, а также в виде аппликаций на веки. Важным преимуществом глазных мазей также является их способность уменьшать трение век о роговицу, существенно уменьшая выраженность роговичного синдрома. В подавляющем большинстве случаев мази применяются как дополнение к глаз-

ным каплям. В частности, были проанализированы результаты лечения хламидийных конъюнктивитов 67 больных, которым местно на протяжении 10 сут как дополнение к комбинированной (местной и системной) терапии назначали глазную мазь Офлоксацин 0,3 % (Флоксал, Vaush+Lomb / Dr. Gerhard Mann, Германия). Выбранный алгоритм позволил повысить эффективность терапии на 19–23 % и сократить длительность медикаментозного лечения в среднем на 6 дней [27].

Проведенный в 60–70-х годах XX века многолетними исследованиями сотрудников Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца (Ю.Ф. Майчук), ВНИИ медицинской техники (А.Б. Давыдов, Г.Л. Хромов) и Военно-медицинской академии (В.В. Волков, А.М. Краснов) целенаправленный поиск более совершенных методов местной терапии заболеваний глаз завершился созданием оригинальной отечественной лекарственной формы, получившей наименование «*глазные лекарственные пленки*» (ГЛП). ГЛП представляет собой твердую эластичную пластинку овальной формы с ровными краями размером $9 \times 4,5 \times 0,35$ мм и массой 15–16 мг [28–30]. ГЛП содержат лекарственные вещества в определенных дозах и в герметично закрытых флаконах сохраняют стабильность многие месяцы. При помещении ГЛП на конъюнктиву она быстро смачивается слезной жидкостью с последующим растворением полимера в течение 50–60 мин. Связанный с введением пленки дискомфорт больной испытывает от 1 до 15 мин, но раздражения конъюнктивы при этом не происходит и зрение не нарушается.

В качестве полимерной основы таких пленок обычно используют сополимеры полиакриламида (например, акриламид, винилпирролидон и этилакрилат), хотя встречаются и ГЛП на основе поливинилового спирта и поливинилпирролидона (в соотношении 1:1) [31]. ГЛП изготавливали промышленным способом, предусматривающим их стерильность, точность дозирования лекарственного вещества в каждой пленке, а также скорость его высвобождения при деструкции полимерной основы ГЛП [32]. По сравнению с глазными каплями и мазями, ГЛП обладают рядом преимуществ. Они значительно пролонгируют действие включенного в них лекарственного вещества, обеспечивают точность его дозирования с приближением дозы к оптимальной терапевтической. Терапевтическая концентрация лекарственных веществ в конъюнктивальном мешке при применении пленок может сохраняться в течение 24 ч и более. Кроме того, ГЛП позволяют повысить концентрацию лечебных веществ в тканях глаза на фоне уменьшения кратности их введения с 5–8 до 1–2 раз в сутки. В целом лечебный эффект ГЛП не уступает субконъюнктивальным инъекциям лекарств [1].

Намного большие перспективы в рассматриваемой области, на наш взгляд, имеют *лечебные контактные линзы* из гидрофильных полимеров (по-

лигидроксиэтилметакрилата — НЕМА, поливинилпирролидона, полиакриламида, структурированной желатины и др.). Их импрегнируют лекарственными веществами либо на этапе полимеризации, либо непосредственно перед постановкой на глаз [33]. Связывание ЛС полимерным материалом линзы обеспечивает не только его иммобилизацию (в ряде случаев — со снижением токсичности), но и доставку в конъюнктивальную полость практически без потерь и регулярное его выделение в слезную пленку в течение всего времени контакта с роговицей.

В работе М.В. Зеленской [34] установлено, что мягкая контактная линза (МКЛ) из НЕМА с 40%-ным содержанием влаги обеспечивает более высокое содержание препарата в тканях и пролонгирует в среднем действие лекарственных веществ в 4 раза по сравнению с инстилляциями. МКЛ обеспечивает равномерное поступление препарата в ткани глазного яблока. Кроме того, по данным Э.В. Бойко и соавт. [33], в результате десорбции офлоксацина из контактной линзы его концентрация во влаге передней камеры в течение часа в 5 раз превышает таковую после инстилляций этого же препарата. Полное насыщение линзы лекарством происходит в течение 3–4 ч, а время его высвобождения варьирует от 30 мин (стрептомицин) до 24 ч (Идоксуридин, Офтан-Иду, Сантэн, Финляндия).

На сегодняшний день лечебные МКЛ нашли применение при лечении больных с ранами и язвами роговицы, кератитами, дистрофиями роговицы, буллезной кератопатией (линзу пропитывали антибиотиками, токоферолом, а в последнем случае — противоотечными препаратами). Лечебные линзы оказались также эффективными при оказании помощи пострадавшим с химическими и термическими ожогами роговицы (МКЛ с фосфатным буферным раствором и антибиотиками), при лечении больных с глаукомой (линзы с миотиками), детей с привычно-избыточным напряжением accommodation (МКЛ с циклопегиками) и другими распространенными заболеваниями глаз [34–36]. Многочисленные исследования, проведенные в Военно-медицинской академии, доказали возможность успешного использования лечебных МКЛ и в целях так называемой периоперационной антибиотикопротекции [37–39]. Еще одним клиническим примером эффективности применения МКЛ для доставки ЛС может служить прототип линз для лечения и профилактики грибковых заболеваний глаз (*Candida Albicans* и др.) [40]. Эти МКЛ были созданы путем инкапсуляции пропитанного эконазолом PLGA — poly(lactic-co-glycolic acid), нанесенного на п-НЕМА-линзу методом ультрафиолетовой фотополимеризации.

Высвобождение ЛС из линзы в слезную пленку напрямую зависит от ее влагосодержания и толщины [41]. По данным С.Э. Аветисова и Е.Г. Рыбаковой, максимальные концентрации ЛС в полости глаза создаются при использовании высокогидрофильных

МКЛ толщиной 0,7 мм. В.Н. Павлюченко и соавт. [42] также рекомендовали в терапевтических целях использовать МКЛ с максимальной массой: с высокой преломляющей силой (+8,0–10,0 дптр) или с увеличенными толщиной и диаметром.

Другим фактором, влияющим на сорбцию линзой ЛС, является химическая структура МКЛ. Так, известно, что антибиотики из группы аминогликозидов заметно слабее сорбируют линзы из сополимеров винилпирролидона, чем из НЕМА [42, 43]. Авторы объясняют этот факт малым размером пор гидрогелевой основы линзы из сополимеров винилпирролидона, препятствующим сорбции аминогликозидов с относительно большой молекулярной массой. Как известно, диаметр и глубина пор определяются материалом линзы [44]. Указанные обстоятельства позволяют рекомендовать для обеспечения оптимальной сорбции каждого конкретного лекарственного препарата соответствующие типы МКЛ. В частности, для аминогликозидов — линзы на основе ионных гидрогелей (Dura Soft 3, Acuvue, Maxima 55 и др.). Цефалоспорины и фторхинолоны лучше сорбируют линзы на основе сополимеров НЕМА и винилпирролидона (Конкор ЛБ38Т, 55Т, ЛЛ70 и др.) При этом сорбция линзой фторхинолонов и аминогликозидов во многом обеспечивается за счет образования химических связей препарата с полимерным материалом МКЛ [45–47]. Исследованиями В.В. Акоповой и соавт. [48] установлено, что оптимальным материалом для насыщения МКЛ раствором мирамистина является балафилкон (МКЛ Pure Vision, Bausch+Lomb). При этом сорбция линзой из балафилкона А (средний объем поры — $1,77 \times 10^{10}$) происходит наиболее полно (48 % от содержания мирамистина в растворе). Причем содержание мирамистина в линзе из этафилкона А составляет 7 % от количества лекарственного вещества в растворе, а в линзе из полимакона — 2 %. И наконец, сорбционные свойства контактной линзы могут быть повышены, если ее поместить в раствор с высокой концентрацией препарата, а в некоторых случаях — использовать смесь препаратов. Так, например, в смеси фторхинолона и цефалоспорины достигаются существенно более высокие величины сорбции каждого из антибактериальных препаратов по сравнению с их сорбцией из их «индивидуальных» растворов [42]. Кроме того, появилась возможность синтезировать НЕМА-линзы сразу с наночастицами ЛС. В целях дальнейшего увеличения продолжительности терапевтической доставки ЛС и улучшения их фармакокинетики были апробированы и другие виды контактных линз, например из PLGA, нанесенного на НЕМА-линзу. При этом высвобождение ЛС из такой контактной линзы продолжается до 4 нед [49–51]. В настоящее время в нашей стране отсутствует производство МКЛ для терапевтического применения. Вместе с тем кажется вполне перспективным предложение

Н.А. Ушакова и соавт. [52] по разработке аптечных форм лечебных мягких контактных линз.

Перспективной формой ГЛП являются *интраокулярные лечебные пленки*, получаемые на основе коллагена с гентамицином и тримекаином. Их возможно фиксировать в передней камере глазного яблока при хирургических операциях. Такие ГЛП постепенно высвобождают лечебные вещества в воднистую влагу и полностью растворяются на 10-е сутки после имплантации [53].

Определенно, большинство практикующих офтальмологов полагают, что именно *инъекции* являются наиболее эффективным методом местной лекарственной терапии. К их числу относят субконъюнктивальные (перилимбальные), парабульбарные, субтеноновые и ретробульбарные. Метод стал популярным в том числе вследствие большого перечня разрешенных для этого препаратов. Местное введение ЛС (в первую очередь речь идет о *субконъюнктивальных* инъекциях) позволяет создать временное депо препарата, что подразумевает более длительное его проникновение посредством краевой сети в лимфатические щели роговицы, а из них в переднюю камеру глаза. Вместе с тем существует обоснованная точка зрения, уравнивающая эффективность форсированных инстилляций и таких инъекций [54]. Кроме того, ряд известных глазных препаратов не разрешен для инъекционного введения, что также накладывает ограничения на использование этого способа доставки. Вместе с тем хорошо известны случаи эффективного применения разрешенных препаратов. Например, субконъюнктивальные инъекции проурокиназы (Гемаза, «Техноген», Россия) при энзимотерапии фибриноидного синдрома после экстракции катаракты [55]. В группе пациентов, которые дополнительно к стандартной противовоспалительной терапии через сутки после операции получали гемазу (1 раз в сутки / 5000 МЕ, 4 дня), острота зрения после начала лечения и до конца наблюдения была самой высокой.

Хорошие результаты продемонстрированы и при использовании другого разрешенного для субконъюнктивальных инъекций препарата — 0,02 % пентагидроксиэтилнафтохинона (Гистохром, ТИБОХ ДВО РАН, Россия) для лечения пациентов с глаукомой [56]. Его эффективность проявилась достоверным уменьшением количества относительных скотом после 10 инъекций ($p < 0,05$) [57]. Оригинальный способ повышения эффективности субконъюнктивальных инъекций ЛС предложен А.Е. Егоровым [58]. В целях повышения проницаемости гематоофтальмического барьера и достижения терапевтических концентраций препаратов в стекловидном теле после их субконъюнктивального введения автор предложил использовать диодный лазер для создания зон повышенной проницаемости в плоской части цилиарного тела.

При *парабульбарном* введении ЛС основным путем его попадания в ткани глаза является системный кровоток, куда происходит абсорбция значительной доли ЛС после инъекции, и транссклеральная диффузия оставшегося объема вещества [59].

Вместе с тем, несмотря на простоту и скорость выполнения, парабульбарный метод введения ЛС не лишен и серьезных осложнений. К ним относятся: провоцирование ретробульбарной гематомы (0,1–1,7 %), осложнения со стороны зрительного нерва (0,006–0,015 %), повреждение глазного яблока (0–0,006 %), реактивная субатрофия ткани клетчатки в орбите с появлением энофтальма и медленным его обратным развитием (чаще у детей), птоз, периокулярный фиброз и фиброз экстраокулярных мышц [60].

Больше технических трудностей представляет *инъекция в субтенозовое пространство*. Такие манипуляции проводят с целью доставки ЛС к заднему полюсу глаза для достижения их оптимальной терапевтической концентрации. Инъекции в субтенозовое пространство проводят пациентам с ПОУГ, диабетическим макулярным отеком, сосудистыми и дистрофическими заболеваниями глаз, а также в целях обеспечения офтальмохирургических вмешательств. Техника выполнения рассматриваемой инъекции подразумевает проведение местной анестезии, после которой конъюнктиву с подлежащей тенозой оболочкой фиксируют хирургическим пинцетом, отступя 10–11 мм от лимба в нижненаружном сегменте глазного яблока. Ножницами рассекают оболочки до склеры, затем плавным движением к заднему полюсу глаза вводят канюлю (иглу с тупым «носиком»), соответствующую радиусу кривизны глазного яблока. После чего вводят необходимое ЛС, и канюлю извлекают. Анализируя эффективность

такого пути введения ЛС, нельзя не отметить работу, посвященную особенностям проникновения в зону инфицированного ранения внутренних оболочек глаза гентамицина [61]. В частности, установлено, что субтенозовый путь введения создает терапевтическую концентрацию препарата в очаге нагноения, однако центральных отделов стекловидного тела препарат не достигает (таблица).

Тем не менее исследования, направленные на совершенствование субтенозового метода введения ЛС, продолжают и в настоящее время [62]. Например, разработано атравматичное устройство для доставки ЛС в заднее субтенозовое пространство (патент RU 2327437), которое содержит прямую упругоэластичную трубку для введения ЛС, шприц и инъекционную иглу, размещенную в трубке с оплавленным рабочим концом.

Ретробульбарные инъекции следует рассматривать как способ доставки ЛС в целях ретробульбарной анестезии, лечения патологии зрительного нерва и заднего полюса глазного яблока. В частности, лечение атрофии зрительного нерва представляет непростую задачу. Способность нервной ткани к регенерации очень ограничена, и лечение атрофии сводится к повышению жизнедеятельности еще сохранившихся нервных волокон. В этой связи для лечения активно используют сосудорасширяющие и противосклеротические препараты, витамины группы В и антикоагулянты, в том числе и вводимые с помощью ретробульбарных инъекций.

Лечение глаз не может проводиться без учета состояния всего организма. Устранение очагов инфекции и инвазии, регуляция нарушенных функций, обуславливающих глазную болезнь и сопутствующих страданий, являются непременным условием ком-

Таблица. Способы введения аминогликозида «гентамицин» и его способность проникать в зону инфицированного ранения внутренних оболочек глаза в эксперименте [61]

Table. Methods of injections of aminoglycoside (gentamicin) and its capability to penetrate into the area of infected injury of internal eye coats in experiment [61]

Способ введения Method of injection	Дозировка, мг Dose, mg	Концентрация гентамицина, мкг/мл Gentamicin concentration, mkg/ml		
		в очаге нагноения in the suppuration center	в центре стекловидного тела in the vitreous center	в верхней части стекловидного тела in the upper area of the vitreous
Субтенозовый Sub-Tenon	20	3,6	–	2,8
Переднекамерный In the anterior chamber	8	3,6	2,6	3,6
В/мышечный Intramuscularly	20	< 0,5	< 0,5	< 0,5
В/венный Intravenous	20	0,6	< 0,5	< 0,5
Электрофорез Electrophoresis	120 за 10 мин 120 over 10 min	1,5	1,1	1,5
Капли Eye drops	12 за 30 мин 12 over 30 min	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Субтенозовое орошение Sub-Tenon irrigation	12 за 30 мин 12 over 30 min	1,9	1,9	1,7
Супрахориоидальный Suprachoroidal	6 за 30 мин 6 over 30 min	0,64	0,5	< 0,5
Интравитреальный Intravitreous	0,1	10,5	12,0	11,5

плексного лечения больного. Так, при лечении пациентов с глаукомной оптической нейропатией (ГОН) зачастую используется системное введение препаратов. В частности, в рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании эффективности и безопасности внутримышечного и внутривенного введения сукцинат-2-этил-6-метил-3 оксипиридина (Мексидол, НПК «Фармасофт», Россия) была доказана его эффективность при внутримышечном и внутривенном введении на протяжении 14 дней терапевтических доз — 100 и 300 мг/сут [63]. Отмечено повышение остроты зрения, снижение повышенного порога чувствительности и повышение лабильности зрительного нерва, а также снижение числа скотом 1-го порядка (для всех стадий ПОУГ). В другой работе 45 пациентов с ГОН, помимо местной гипотензивной терапии, получали внутривенные инъекции мексидола в дозировке 200 мг/сут — 3 дня и 100 мг/сут — 7 дней. После проведения курса лечения у 41 пациента повысилась острота зрения (в среднем на 0,0064) и у 35 — расширились периферические границы поля зрения (в среднем на $78,3^\circ$), $p < 0,05$ [64].

Системные методы лечения пациентов с офтальмопатологией не ограничены арсеналом инъекционных форм. К самым известным *таблетированным* лекарственным формам в офтальмологии, по-видимому, следует отнести препарат Ацетазоламид 0,25 мг (Диакарб, Polpharma, Польша), который (как правило, непродолжительно) назначают больным с глаукомой в пред- и послеоперационный период при экстракции катаракты и некоторых лазерных вмешательствах, а также пациентам с тяжелыми заболеваниями роговицы, когда абсорбция инстилляционных форм затруднена. Вызываемое препаратом понижение ВГД связано главным образом с угнетением карбоангидразы ресничного тела и уменьшением секреции водянистой влаги [65, 66].

В отдельных случаях, например при ГОН или патологии глазного дна на почве сахарного диабета, к лечению подключают специальные многофункциональные препараты. Это обусловлено инволюционными и метаболическими нарушениями, характеризующими патогенез заболеваний. Назначают многофункциональные медикаментозные таблетированные средства, обладающие антиоксидантным и нейропротекторным действием [67]. В частности, при назначении препарата на основе экстракта листьев двлопастного гинкго (Танакан, Ipsen Pharma, Франция) пациентам с глаукомой с нормализованным уровнем ВГД (48 пациентов, 95 глаз) отмечено улучшение электрофизиологических функций (электрической чувствительности сетчатки, лабильности зрительного анализатора, латентности зрительных вызванных потенциалов на вспышку и критической частоты слияния мельканий), которые авторы трактовали как стабилизацию зрительных функций. Во всех случаях препарат назначали в дополнение к местной антиглаукомной

гипотензивной терапии по 40 мг в течение 3 мес. Имеются также упоминания о назначении препарата Вобензим (комбинированный препарат, Mucos Pharma, Германия) в сочетании с традиционной терапией при постконтузионной гифеме, гемофтальме, окклюзиях сетчатки и ГОН [68]. Вместе с тем в последние годы упоминание этого способа доставки в качестве приоритетного при лечении глазных заболеваний ограничено лишь отдельными публикациями.

Незаслуженно забытые или недостаточно распространенные способы доставки. Существует ряд причин, по которым тот или иной метод доставки ЛС не стал широко использоваться в клинической практике. Этому могла способствовать его недостаточная эффективность, трудоемкость выполнения и, соответственно, внедрения, высокая цена, сложность в обучении специалистов и другие факторы. Считается, что альтернативные способы доставки ЛС в офтальмологии стали развиваться с начала 70-х годов прошлого века, а основные разработки были связаны с улучшением биодоступности и контролируемости высвобождения действующего вещества. Следует отметить, что большая часть таких попыток окончилась неудачей, однако отдельные разработки все же нашли свое применение в клинической практике. Не отрицая заслуг западных коллег, вместе с тем во многих таких разработках стоит признать приоритеты отечественной офтальмологии.

Например, одним из достаточно известных в нашей стране способов доставки ЛС, ставшим впоследствии родоначальником целого направления, является применение «*дисков Водовозова*». Еще в конце 50-х годов XX века автор (проф. А.М. Водовозов) констатировал, что «быстрое выведение пенициллина из конъюнктивального мешка при различных способах его введения привело к необходимости создать такие методы, которые могли бы при местном применении продлить действие пенициллина» [69]. Именно это послужило основанием для выполнения работы, целью которой стало определение концентрации пенициллина в конъюнктивальном мешке при применении его в коллоидной капсуле. При анализе данных, полученных у 13 пациентов, было доказано, что в конъюнктивальном мешке создается его постоянная концентрация до 24 ч. Уже значительно позднее за рубежом появились исследования, частично повторяющие это направление [70]. В частности, для клинического применения стал доступен *синтетический полый овал (капсула)*, импрегнированный раствором пилокарпина разной концентрации (Ocuser, Alza Corp., США). Преимущества такого способа доставки ЛС на тот момент были очевидны: высокая терапевтическая эффективность на фоне постепенного медленного высвобождения препарата, менее резкий миоз, удобство для пациентов (например, детей и пожилых людей), зависящих от помощи других лиц. Пилотное исследование, про-

веденное на 34 пациентах с глаукомой, получавших пилокарпин при помощи капсулы Ocuser, показало ее сопоставимость по гипотензивной эффективности с ежедневными трехкратными инстилляциями раствора пилокарпина на протяжении 7 сут.

Однако следует отметить и недостатки Ocuser: побочные эффекты в виде ощущения рези (так как Ocuser может сгибаться), затуманивание зрения, стойкий миоз и высокая стоимость, а также трудности удержания капсулы в конъюнктивальном мешке. При этом некоторые пациенты даже не замечали, когда капсула была потеряна.

Аналогичным примером использования резервуаров ЛС явилась разработка специальных *гранул-резервуаров (lacrysert)* препарата «искусственной слезы» на основе гидроксипропилцеллюлозы. Такую гранулу закладывают за нижнее веко пациента. При этом препарат постепенно высвобождается из резервуара, выполняя функции слезозаменителя.

К другим «пролонгированным» способам доставки ЛС, появившимся позднее, относятся уже упомянутые выше *глазные лекарственные пленки*. Применение лекарств в виде ГЛП снижает их побочное влияние на ткани глаза и организм за счет более равномерного поступления в конъюнктивальную полость и задержки в ней, благодаря повышению вязкости слезы. Это способствует максимальной утилизации лекарственных веществ в тканях глаза. Кроме того, ГЛП (после рассасывания) позволяют сохранить целостность прероговичной слезной пленки, разрушаемой частыми инстилляциями глазных капель. Область применения ГЛП в офтальмологии могла бы быть весьма обширной. Наряду с достижением плановых «сугубо терапевтических» целей, ГЛП в разные годы находили также довольно широкое использование в urgentных ситуациях, как правило, для уменьшения болевого синдрома и профилактики инфекционных осложнений. Благодаря ГЛП возможно было повысить эффективность первой медицинской помощи больным и раненым с поражением органа зрения. Пострадавшему можно было безотлагательно вводить в конъюнктивальный мешок анестетик, антибиотик, мидриатик и другой необходимый препарат: ГЛП с дикаином, с сульфаниламидными (сульфапиридазин-натрий) или кортикостероидными препаратами (дексаметазон), с антибиотиками (канамицин, неомицин, гентамицин и др.) или их комбинацией (канамицин с дексаметазоном и др.). В стационарах для профилактики послеоперационных осложнений по окончании вмешательства ГЛП зачастую вводили не только в конъюнктивальный свод, но и под конъюнктиву глазного яблока в непосредственной близости к зоне вмешательства. В разные годы получили применение в офтальмологии ГЛП, содержащие местные анестетики (дикаин), гипотензивные препараты (клофелин), миотики (пилокарпин), мидриатики (атропин), ферменты (фибринолизин,

коллагализин, стрептодеказа), препараты для лечения вирусных и других инфекционных заболеваний глаз (идоксуридин, бромуридин, флореналь, глудантан, интерферон, гамма-глобулин, пиобактериофаг и др.), кортикостероидные средства и антибиотики, уже упомянутые выше, фторхинолоны (левофлоксацин), а также другие лекарственные вещества [71–73]. Однако один вариант ГЛП достоин более детального упоминания. Так, при лечении пациентов с глаукомой одно время активно применялись ГЛП с пилокарпином. В частности, при их применении у пациентов с начальной и развитой стадиями глаукомы с умеренно повышенным и высоким уровнем ВГД было отмечено его понижение на 3–15 мм рт. ст. Наибольший гипотензивный эффект приходился на первые 8–10 ч после введения пленки и держался на уровне компенсации в течение суток. При III стадии глаукомы с высоким уровнем ВГД гипотензивное влияние пленок составляло 8–13 мм рт. ст., однако было нестойким [74]. Не исключено, что именно последний аргумент был принят во внимание при дальнейшем клиническом внедрении этого способа доставки.

По аналогии с линзами было предложено использовать «конъюнктивальные» пленки из коллагена, сшитого с мономерами акрилового ряда [75]. Была изучена возможность моделирования скорости высвобождения из контактных линз и пленок лекарства и длительного поддержания его терапевтической концентрации в конъюнктивальной полости. О.В. Груша и соавт. [76] испытали метод введения *коллаген-комплексных пленок*, содержащих гентамицин или дексаметазон, под конъюнктиву или даже в переднюю камеру глаза. Однако и этот метод доставки ЛС так и не получил широкого клинического применения.

Проблема совершенствования средств доставки глазных препаратов зачастую находила и весьма экзотические способы решения. Так, были разработаны и такие «твердые» глазные лекарственные формы, как *ламели* (на основе желатина или полисахаридов), быстро растворяющиеся в слезе. В разные годы получили использование так называемые *лекарственные тампоны* из полимерных волокон (полипропилена, целлюлозы и др.), импрегнированных лекарственными веществами. Такие тампоны после инстилляционной анестезии на 10–30 мин помещали в нижний свод конъюнктивы [77]. Определенный интерес представляют также *глазные лечебные ионообменные вкладыши (ГЛИВ)* — тонкие пластины из гидрофильной полимерной композиции на основе ионитов, содержащие нейтрализаторы кислот или щелочей [78, 79]. ГЛИВ с нужным нейтрализатором, в зависимости от природы химического ожога, однократно помещали пострадавшему за веки на 15–20 мин, а затем извлекали. ГЛИВ активно поглощает и нейтрализует химические агенты из тканей глаза, а также сорбирует токсичные вещества

в очаге воспаления. Ю.Ф. Хатминский и Г.Г. Басова [78] сообщили об успешном использовании ГЛИВ в комплексном лечении ожогов глаз, вызванных также и слезоточивыми газами.

И наконец, еще одним направлением моделирования действия лекарственных веществ (точнее, ферментов) является их *химическая иммобилизация на водорастворимых полисахаридных носителях* (декстран и др.). Эти носители защищают фермент от воздействия ингибиторов, стабилизируют его, снижают антигенность и токсичность белкового компонента. Постепенная биодеструкция молекулы полисахарида обеспечивает пролонгированный и равномерный эффект действия фермента [80]. Высокомолекулярные соединения и первые иммобилизованные ферменты, в частности урокиназа, ковалентно связанная с декстраном (декстран-урокиназа, уропол и др.), терридеказа и др., по свидетельству проф. В.Ф. Даниличева и его сотрудников из Военно-медицинской академии, оказались высокоэффективными при лечении внутриглазных кровоизлияний. В целом возможности использования полимерных соединений в моделировании эффекта ЛС в офтальмологии исчерпаны далеко не полностью. Дальнейшие исследования в этом направлении, несомненно, явятся основой для создания новых глазных лекарственных форм.

В разные годы в офтальмологии находили применение и такие лекарственные формы, как *глазные таблетки, присыпки, карандаши*. Вместе с тем, ввиду отсутствия сегодня практического интереса к таким оригинальным формам, информация о них не будет представлена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в клинической практике в полной мере «классических» способов доставки ЛС имеет как ряд преимуществ, так и ряд вполне обоснованных ограничений. Очевидно, что усилия практикующих врачей, направленные на совершенствование пациентами инстилляций глазных капель, наталкиваются на проблемы приверженности к лечению. Дискуссия о комплексных подходах в лечении должна обобщить опыт предшествующих исследователей. На наш взгляд, современная клиническая практика незаслуженно отвергает ряд разработанных и эффективно использовавшихся ранее способов доставки ЛС. Приведенные примеры эффективного лечения с применением разных способов доставки ЛС могут быть полезны для построения оригинальной (и востребованной) их классификации.

Литература/References

1. Краснов М.Л., Шульпина Н.Б. Терапевтическая офтальмология. Москва: Медицина; 1985.
Krasnov M.L., Shul'pina N.B. Therapeutic ophthalmology. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).
2. Краснов М.М., Арнаутова Л.Г. Новый способ ретроградного внутриартериального введения лекарственных веществ в а. ophthalmica при лечении глазных заболеваний. Вестник офтальмологии. 1976; 6: 46–50.

- Krasnov M.M., Arnautova L.G. A new method of retrograde intra-arterial administration of medicinal agents in a. ophthalmica in the treatment of eye diseases. Vestnik oftal'mologii. 1976; 6: 46–50 (in Russian).
3. Thassu D., Deleers M., Pathak Y., eds. Nanoparticulate Drug Delivery Systems. 1st Edition. New York: CRC Press; 2007.
 4. Егоров Е.А. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Москва: Литтера, 2004. Egorov E.A. Rational pharmacotherapy in ophthalmology. Moscow: Littera; 2004 (in Russian).
 5. Boursais C.L., Acar L., Zia H., et al. Ophthalmic drug delivery systems — recent advances. Prog. Retin. Eye. Res. 1998; 17 (1): 33–58.
 6. Davies N.M., Farr S.J., Hadgraft J., et al. Evaluation of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. I. Viscous solutions. Pharm Res. 1991; 8 (8): 1039–43.
 7. Cuncha-Vaz J.G. The blood-ocular barriers: past, present and future. Doc. Ophthalmol. 1997; 93 (1–2): 149–57.
 8. Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 2006; 58 (11): 1131–5.
 9. Hoffman A.S. The origins and evolution of «controlled» drug delivery systems. J. Control Release. 2008; 132 (3): 153–63. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.08.012
 10. Нестеров А.П., Егоров Е.А., Егоров А.Е. и др. Новый путь введения лекарственных веществ при заболеваниях заднего отрезка глаза и использование его для лечения глаукомной оптической нейропатии. Клиническая офтальмология. 2000; 2 (1): 39–41.
Nesterov A.P., Egorov E.A., Egorov A.E., et al. A new way of administration of medicinal agents in diseases of the posterior segment of the eye and its use for the treatment of glaucoma optic neuropathy. Klinicheskaja Oftal'mologija. 2000; 2 (1): 39–41 (in Russian).
 11. Tangri P., Khuhara S. Basic of ocular drug delivery systems: review. Int. J. Res. Pharmaceutical Biomedical Sci. 2011; 2 (4): 1541–52.
 12. Lavik E., Kuehn M.H., Kwon Y.H. Novel drug delivery systems for glaucoma. Eye. 2011; 25 (5): 578–86. doi: 10.1038/eye.2011.82
 13. Халеева Е.Л., Перцев И.М., Тихонова С.А., Пиминов А.Ф. Глазные лекарственные препараты. Медико-биологические и фармацевтические аспекты: пособие. Харьков: «НФаУ»; 2006.
Khaleeva E.L., Pertsev I.M., Tikhonova S.A., Piminov A.F. Eye medicinal preparations. Medical and Biological and Pharmaceutical Aspects: a Handbook. Kharkiv: NFaU; 2006 (in Russian).
 14. Kuno N., Fujii S. Recent advances in ocular drug delivery system. Polymers. 2011; 3 (1): 193–221. Available at: <https://doi.org/10.3390/polym3010193>
 15. Вохмяков А.В. Эволюция слезозаменителей: от солевых растворов к катионной наноэмульсии. Офтальмологический журнал. 2014; 7 (1): 41–6.
Vokhmyakov A.V. Evolution of tear substitutes: from salt solutions to cationic nanoemulsions. Oftal'mologicheskij zhurnal. 2014; 7 (1): 41–6 (in Russian).
 16. Cursiefen C., Viaud E., Bock F., et al. Aganirsens antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: the I-CAN study. Ophthalmology. 2014; 121 (9): 1683–92. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.038
 17. Fiscella R.G., Wilensky J.T., Chiang T.H., et al. Efficiency of instillation methods for prostaglandin medications. J. Ocul. Pharm. Ther. 2006; 22 (6): 477–82. doi: 10.1089/jop.2006.22.477
 18. Ивашина А.И., Пивоваров Н.Н., Агафонова В.В. и др. Прелимбальная анестезия. Офтальмохирургия. 1998; 4: 44–8.
Ivashina A.I., Pivovarov N.N., Agafonova V.V., et al. Prelimbal anesthesia. Ophthalmic Surgery. 1998; 4: 44–8 (in Russian).
 19. Волков В.В., Бржеский В.В., Гладких А.Ф. Диагностика и лечение синдрома «сухих глаз» ожоговой этиологии. Офтальмологический журнал. 1990; 6: 328–30.
Volkov V.V., Brzheskii V.V., Gladkikh A.F. Diagnosis and treatment of the syndrome of «dry eyes» burned etiology. Oftal'mologicheskij zhurnal. 1990; 6: 328–30 (in Russian).
 20. Бржеский В.В. Тактика медикаментозной терапии больных с различными клиническими формами синдрома «сухого глаза». РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008; 9 (1): 4–7.
Brzheskii V.V. Tactics of medicament treatment of patients with various clinical forms of dry eye syndrome. RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija. 2008; 9 (1): 4–7 (in Russian).
 21. Майчук Ю.Ф. Новое в эпидемиологии и фармакотерапии глазных инфекций. Клиническая офтальмология. 2000; 1 (2): 48–51.
Maychuk Yu.F. New in epidemiology and pharmacotherapy of eye infections. Klinicheskaja oftal'mologija. 2000; 1 (2): 48–5 (in Russian).
 22. Иноземцева Н.В., Кондратьева Т.С. Капли для лечения воспалительных заболеваний глаз. Патент РФ № 2149611; 2000.
Inozemtseva N.V., Kondrat'eva T.S. Drops for the treatment of inflammatory eye diseases. Patent RF № 2149611; 2000 (in Russian).
 23. Малюгин Б.Э., Тимошкина Н.Т., Багров С.Н. и др. Способ обезболивания в офтальмологии. Патент РФ № 2161464; 2001.
Malyugin B.E., Timoshkina N.T., Bagrov S.N., et al. Method of anaesthesia in ophthalmology. Patent RF № 2161464; 2001 (in Russian).

24. *Roulund J.F., Morel-Mandrino P., Elena P.P., Polzer H., Sunder Raj P.* Timolol 0.1 % gel (Nyogel 0.1 % once daily versus conventional timolol 0.5 % solution twice daily: a comparison of efficacy and safety. *Ophthalmologica*. 2002; 216 (6): 449–54. doi: 10.1159/000067548
25. *Юпитало Р.В., Йокинен А.Е., Муратова Н.В.* Эффективность, переносимость и удобство применения глазного геля «Офтагель» у больных с синдромом «сухого глаза». *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2002; 3 (4): 179–83.
Yulitalo R.V., Jokinen A.E., Muratova N.V. Efficacy, tolerability and compliance of «Oftagel» treatment in patients with dry eye syndrome. *RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija*. 2002; 3 (4): 179–83 (in Russian).
26. *Чекина А.Ю., Марченко Л.Н., Бирич Т.А. и др.* Эффективность ганцикловира 0,15 % (Вирган) в сравнении с известными антиметаболитами, используемыми в лечении герпетических кератитов. *ARS-Medica*. 2010; 13: 151–6.
Chekina A.Yu., Marchenko L.N., Birich T.A., et al. The effectiveness of ganciclovir 0.15 % (Virgan) in comparison with the known antimetabolites used in the treatment of herpetic keratitis. *ARS-Medica*. 2010; 13: 151–6 (in Russian).
27. *Вахова Е.С., Майчук Ю.Ф.* Современная терапия хламидийных конъюнктивитов. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2009; 2: 43–8.
Vakhova E.S., Maichuk Yu.F. Actual therapy of chlamydia conjunctivitis. *Refraction Surgery and Ophthalmology*. 2009; 2: 43–8 (in Russian).
28. *Волков В.В., Краснов А.М., Хромов Г.Л.* Применение ГЛП в полевых условиях. *Военно-медицинский журнал*. 1978; 2: 43–6.
Volkov V.V., Krasnov A.M., Khromov G.L. Application of eye medicinal films in the field conditions. *Voенно-meditsinskij zhurnal*. 1978; 2: 43–6 (in Russian).
29. *Майчук Ю.Ф.* Вирусные заболевания глаз. Москва: Медицина, 1981.
Maichuk Yu.F. Viral eye diseases. Moscow: Meditsina; 1981 (in Russian).
30. *Майчук Ю.Ф., Еричев В.П.* Фармацевтическая и клиническая оценка растворимых глазных пленок с пилокарпином. *Вестник офтальмологии*. 1981; 2: 48–9.
Maichuk Yu.F. Pharmaceutical and clinical assessment of soluble ocular films with pilocarpine. *Vestnik oftal'mologii*. 1981; 2: 48–9 (in Russian).
31. *Егоров Е.А., Кац Д.В., Швец Н.Н.* Пролонгированная нейтропротекция ГОН. *Клиническая офтальмология*. 2008; 2 (9): 49–51.
Egorov E.A., Katz D.V., Shvets N.N. Prolonged neuroprotection of GON. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2008; 2 (9): 49–51 (in Russian).
32. *Майчук Ю.Ф., Хромов Г.Л.* О глазных лекарственных пленках с канамицином. *Вестник офтальмологии*. 1977; 6: 61–2.
Maichuk Yu.F., Khromov G.L. About the eye medicinal films with kanamycin. *Vestnik oftal'mologii*. 1977; 6: 61–2 (in Russian).
33. *Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Рейтузов В.А. и др.* Обоснование применения мягких контактных линз, насыщенных антибиотиками, в периоперационной профилактике внутриглазных инфекций. *Офтальмологические ведомости*. 2008; 1 (1): 18–23.
Boiko E.V., Danilichev V.F., Reytuzov V.A., et al. A possibility of application of soft contact lenses saturated with antibiotics for perioperative prevention of intraocular infections. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2008; 1 (1): 18–23 (in Russian).
34. *Зеленская М.В.* Лечебные контактные линзы. *Глаз*. 1998; 3: 36–7.
Zelenskaya M.V. Therapeutic contact lenses. *Glaz*. 1998; 3: 36–7 (in Russian).
35. *Рыбакова Е.Г., Егорова Г.Б.* Использование контактных линз в лечении заболеваний роговицы. *Клиническая офтальмология*. 2000; 4: 111–3.
Rybakova E.G., Egorova G.B. The use of contact lenses in the treatment of corneal diseases. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2000; 4: 111–3 (in Russian).
36. *Александрова Ж.Л.* Использование мягких контактных линз с лечебной целью у детей. Санкт-Петербург; 2006.
Aleksandrova Zh.L. The use of soft contact lenses for therapeutic purposes in children. St. Petersburg; 2006 (in Russian).
37. *Даниличев В.Ф., Новиков С.А., Ушаков Н.А. и др.* Контактные линзы. Санкт-Петербург: РА «Век», 2008.
Danilichev V.F., Novikov S.A., Ushakov N.A., et al. Contact lenses. St. Petersburg: RA Veko; 2008 (in Russian).
38. *Фокина Д.В., Рейтузов В.А., Кириллов Ю.А.* Обоснование применения ионных мягких контактных линз, насыщенных фторхинолонами последнего поколения, в целях профилактики внутриглазной инфекции. *Современная оптометрия*. 2011; 6: 34–8.
Fokina D.V., Reytuzov V.A., Kirillov Yu.A. Rationale for the use of ionic soft contact lenses, saturated with fluoroquinolones of the latest generation, in order to prevent intraocular infection. *Sovremennaja optometrija*. 2011; 6: 34–8 (in Russian).
39. *Фокина Д.В., Рейтузов В.А., Кириллов Ю.А.* Сравнение эффективности ионных мягких контактных линз, насыщенных 5-фторхинолонами, в целях профилактики внутриглазной инфекции при открытой травме глаза. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2011; 3: 42–6.
Fokina D.V., Reytuzov V.A., Kirillov Yu.A. Comparison of the effectiveness of ionic soft contact lenses saturated with 5-fluoroquinolones for the prevention of intraocular infection in open eye injury. *Medical-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2011; 3: 42–6 (in Russian).
40. *Ciolino J.B., Hudson S.P., Mobbs A.N., et al.* A prototype antifungal contact lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 52 (9): 6286–91. doi: 10.1167/iov.10-6935
41. *Аветисов Э.С., Рыбакова Е.Г.* Контактные линзы в офтальмопедиатрии. *Глаз*. 1998; 2: 38–41.
Avetisov E.S., Rybakova E.G. Contact lenses in ophthalmopediatrics. *Glaz*. 1998; 2: 38–41 (in Russian).
42. *Павлюченко В.Н., Ушаков Н.А., Новиков С.А. и др.* Полимерные гидрогели на основе 2-гидроксиэтилметакрилата: модификация, сорбция и десорбция аминогликозидов. *Журнал прикладной химии*. 2006; 79 (4): 593–8.
Pavlyuchenko V.N., Ushakov N.A., Novikov S.A., et al. Polymer hydrogels based on 2-hydroxyethylmethacrylate: modification, sorption and desorption of aminoglycosides. *Journal of Applied Chemistry*. 2006. 79 (4): 593–8 (in Russian).
43. *Hehl E.M., Beck R., Luthard K., et al.* Improved penetration of aminoglycosides and fluoroquinolones into the aqueous humour of patients by means of Acuvue contact lenses. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1999; 55 (4): 317–23.
44. *Жулякова Е.Т., Новиков О.О., Аконова В.В. и др.* Исследование поверхности и морфологии мягких контактных линз с целью создания офтальмологической терапевтической системы доставки лекарственного препарата к тканям глаза. *Научные ведомости*. 2010; 22: 73–6.
Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Akopova V.V., et al. Study of the surface and the structure of soft contact lenses for the development of eye tissues therapeutic ophthalmic drug delivery system. *Nauchnye vedomosti*. 2010; 22: 73–6 (in Russian).
45. *Ушаков Н.А., Гудакровский Ю.П., Гладких А.Ф.* О применении мягких контактных линз при повреждении и заболеваниях глаз. *Военно-медицинский журнал*. 1992; 8: 54–5.
Ushakov N.A., Gudakovskiy Yu.P., Gladkih A.F. On the application of soft contact lenses in injuries and diseases of the eye. *Voенно-Meditsinskij zhurnal*. 1992; 8: 54–5 (in Russian).
46. *Ушаков Н.А., Новиков С.А., Муравьева Э.В. и др.* В кн.: Даниличев В.Ф., ред. *Лечебные и корригирующие контактные линзы. Современная офтальмология: руководство для врачей*. Санкт-Петербург: Питер; 2000.
Ushakov N.A., Novikov S.A., Muravyeva E.V., et al. In: Danilichev V.F., ed. *Therapeutic and corrective contact lenses. Modern ophthalmology: a manual for physicians*. Sankt-Petersburg: Piter; 2000 (in Russian).
47. *Новиков С.А., Кольцов А.А., Рейтузов В.А.* Лечебные мягкие контактные линзы: классификация, показания к применению и перспективы. *Современная оптометрия*. 2013; 3: 9–15.
Novikov S.A., Koltsov A.A., Reytuzov V.A. Therapeutic soft contact lenses: classification, indications for use and prospects. *Sovremennaja optometrija*. 2013; 3: 9–15 (in Russian).
48. *Аконова В.В., Жулякова Е.Т., Благоразумная Н.В.* Изучение процессов сорбции и десорбции мирамистина в офтальмо-терапевтической системе. *Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация»*. 2011; 22: 114–6.
Akopova V.V., Zhilyakova E.T., Blagorazumnaya N.V. The study the processes of sorption and desorption of Miramistin in the ophthalmic therapeutic system. *Scientific statements of BelSU. Series "Medicine. Pharmacy"*. 2011; 22: 114–6 (in Russian).
49. *Gulsen D., Chauhan A.* Ophthalmic drug delivery through contact lenses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004; 45 (7): 2342–7.
50. *Ciolino J.B., Hoare T.R., Iwata N.G., et al.* A drug-eluting contact lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2009; 50 (7): 3346–52. doi: 10.1167/iov.08-2826
51. *Ciolino J.B., Hudson S.P., Mobbs A.N., et al.* A prototype antifungal contact lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 52 (9): 6286–91. doi: 10.1167/iov.10-6935
52. *Глазные пленки полимерные.* Доступно на: <https://studfiles.net/preview/5871894/page:6/> Polymer eye films. Available at: <https://studfiles.net/preview/5871894/page:6/>
53. *Иванова Л.А., Сычеников И.А., Кондратьева Т.С.* Коллаген в технологии лекарственных форм. Москва: Медицина, 1984.
Ivanova L.A., Sychenikov I.A., Kondratyeva T.S. Collagen in medicine technology. Moscow: Meditsina; 1984 (in Russian).
54. *Нуритдинов В.А.* Люминесцентный анализ тетрациклина в передней камере глаза. *Вестник офтальмологии*. 1979; 1: 49–50.
Nuritdinov V.A. Luminescent analysis of tetracycline in the anterior chamber of the eye. *Vestnik oftal'mologii*. 1979; 1: 49–50 (in Russian).
55. *Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г.* Энзимотерапия фибриноидного синдрома после экстракции катаракты. *Офтальмохирургия*. 2005; 3: 25–9.
Boiko E.V., Danilichev V.F., Sazhin T.G. Enzymotherapy of fibrinoid syndrome after phacoemulsification. *Oftal'mokhirurgija*. 2005; 3: 25–9 (in Russian).
56. *Мищенко Н.П., Федорев С.А., Догадова Л.П.* Препарат «Гистохром» для офтальмологии. *Вестник ДВО РАН*. 2004; 3: 111–9.

- Mishchenko N.P., Fedoreev S.A., Dogadova L.P.* The drug histochochrome for ophthalmology. Vestnik DVO RAN. 2004; 3: 111–9 (in Russian).
57. *Egorov E.A., Alexina V.A., Volobueva T.M. и др.* Новый биоантиоксидант гистохром в клинике глазных болезней. Вестник офтальмологии. 1999; 115 (2): 34–5.
 - Egorov E.A., Alekhina V.A., Volobueva T.M., et al.* New bioantioxidant histochochrome in the clinic of eye diseases. Vestnik oftal'mologii. 1999; 115 (2): 34–5 (in Russian).
 58. *Egorov A.E.* Управляемое локальное воспаление как новый подход к лечению глаукомной оптической нейропатии. Москва; 2003.
 - Egorov A.E.* Controlled local inflammation as a new approach to the treatment of glaucoma optic neuropathy. Moscow; 2003 (in Russian).
 59. *Гильманшин Т.Р., Файзрахманов Р.Р., Арслангареева И.И. и др.* Локальные пути введения лекарственных средств в офтальмологии: преимущества и недостатки (обзор литературы). Точка зрения. Восток – Запад. 2016; 3: 165–8.
 - Gil'manshin T.R., Fayzrakhmanov R.R., Arslangareeva I.I., et al.* Local ways of drug administration in ophthalmology: advantages and disadvantages (literature review). Point of view. East-West. 2016; 3: 165–8 (in Russian).
 60. *Morgan C.M., Schatz H., Vine A.K., et al.* Ocular complications associated with retrobulbar injections. Ophthalmology. 1988; 95 (5): 660–5.
 61. *Михайлов А.И., Кочеровец В.И., Марьяновский А.А.* О способности гентамицина проникать в зону инфицированного ранения внутренних оболочек глаза в зависимости от способа введения антибиотика. Вестник офтальмологии. 1979; 5: 38–41.
 - Mikhailov A.I., Kocherovets V.I., Maryanovskii A.A.* The capacity of gentamycin to penetrate to the site of infected injure of intraocular membranes depending on the route of the antibiotic administration. Vestnik oftal'mologii. 1979; 5: 38–41 (in Russian).
 62. *Магарамов Д.А., Шмыкова П.А., Латыпов И.А.* Устройство для доставки лекарственных средств к заднему полюсу глаза и способ доставки лекарственных средств к заднему полюсу глаза. Патент РФ № 2327437; 2008.
 - Magararov D.A., Shmykova P.A., Latypov I.A.* Medicinal agent deliverer to posterior pole of the eyeball and related method of medicinal agents' delivery to posterior pole of the eyeball. Patent RF № 2327437; 2008 (in Russian).
 63. *Egorov E.A., Gvetadze A.A., Davydova N.G.* Антиоксидантный препарат в нейропротективной терапии при глаукоме. Вестник офтальмологии. 2013; 2: 67–9.
 - Egorov E.A., Gvetadze A.A., Davydova N.G.* Antioxidant drug in neuroprotective therapy for glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2013; 2: 67–9 (in Russian).
 64. *Egorov E.A., Обруч Б.В., Олейник А.И. и др.* Применение препарата «Мексидол» у больных с дистрофическими заболеваниями заднего отрезка глаза. Клиническая офтальмология. 2009; 10 (4): 145–8.
 - Egorov E.A., Obruch B.V., Oleinik A.I., et al.* Usage of Mexidol in patients with dystrophic diseases of posterior eye segment. Klinicheskaja oftal'mologija. 2009; 10 (4): 145–8 (in Russian).
 65. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. Москва: Издательство «Новая Волна». 2002.
 - Mashkovskii M.D.* Medicinal products. Moscow: Novaya Volna; 2002 (in Russian).
 66. *Maus T.L., Larsson L.I., McLaren J.W., Brubaker R.F.* Comparison of dorzolamide and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. Arch. Ophthalmol. 1997; 115 (1): 45–9.
 67. *Макашова Н.В., Парканская В.И., Ронзина И.А. и др.* Многофункциональные препараты в комплексном лечении оптической нейропатии. Глаукома. 2010; 9 (4): 32–4.
 - Makashova N.V., Parkanskaya V.I., Ronzina I.A., et al.* Multifunctional drugs in complex treatment of optic neuropathy. Glaucoma. 2010; 9 (4): 32–4 (in Russian).
 68. *Вериго Е.Н., Зиновьев М.Ю., Полякова Л.Я.* Офтальмогипертензия при постконтузионной гифеме. Глаукома. 2003; 4: 45–50.
 - Verigo E.N., Zinoviev M.Yu., Poliakova L.Ya.* Ophthalmohypertension in post-contusion hyphema. Glaucoma. 2003; 4: 45–50 (in Russian).
 69. *Водовозов А.М.* Концентрация пенициллина в конъюнктивальном мешке при применении его в коллоидной капсуле. Офтальмологический журнал. 1958; 5: 308–9.
 - Vodovozov A.M.* Concentration of penicillin in the conjunctival sac when applied to a colloidal capsule. Oftal'mologicheskij zhurnal. Ukraine. 1958; 5: 308–9 (in Russian).
 70. *Pollack I.P., Quigley H.A., Harbin T.S.* The Ocuserit pilocarpine system: advantages and disadvantages. South Med J. 1976; 69 (10): 1296–8.
 71. *Маланова Н.Л., Мурзин А.А., Каныгина Э.Л. и др.* Лекарственные пленки с фибринолизинном в офтальмологии. Вестник офтальмологии. 1979; 3: 58–9.
 - Malanova N.L., Murzin A.A., Kanygina E.L., et al.* Medicinal films with fibrinolysin in ophthalmology. Vestnik oftal'mologii. 1979; 3: 58–9 (in Russian).
 72. *Майчук Ю.Ф.* Глазные лекарственные пленки: проблемы и перспективы. Вестник офтальмологии. 1991; 5: 54–8.
 - Maichuk Yu.F.* Ocular medicinal films: problems and prospects. Vestnik oftal'mologii. 1991; 5: 54–8 (in Russian).
 73. *Азаматова Г.А., Азнабаев М.Т., Монаков Ю.Б. и др.* Глазная лекарственная пленка. Патент РФ № 2404779; 2010.
 - Azamatova G.A., Aznabaev M.T., Monakov Yu.B., et al.* Eye medicinal film. Patent RF № 2404779; 2010 (in Russian).
 74. *Еричев В.П., Майчук Ю.Ф.* Глазные лекарственные пленки с пилокарпином в лечении глаукомы. Методические рекомендации. Москва; 1981.
 - Erichev V.P., Maichuk Yu.F.* Eye medicinal films with pilocarpine in the treatment of glaucoma. Methodical recommendations. Moscow; 1981 (in Russian).
 75. *Волков В.В., Бржеский В.В., Ушаков Н.А.* Офтальмохирургия с использованием полимеров. Санкт-Петербург: Гиппократ; 2003.
 - Volkov V.V., Brzhesky V.V., Ushakov N.A.* Sankt-Petersburg: Hippokrat; 2003 (in Russian).
 76. *Груша О.В., Иванова Л.А., Попова З.С.* Экспериментальное изучение интраокулярных лекарственных пленок с дексаметазоном и каномидином на основе коллагена. Вестник офтальмологии. 1984; 5: 51–3.
 - Grusha O.V., Ivanova L.A., Popova Z.S.* Experimental study of intraocular medicinal films with Dexamethasone and Canamicyn based on collagen. Vestnik oftal'mologii. 1984; 5: 51–3 (in Russian).
 77. *Гендролис А.Ю.* Глазные лекарственные формы в фармации. Москва: Медицина; 1988.
 - Gendrolis A.Yu.* Eye medicinal forms in pharmacy. Moscow: Meditsina; 1988 (in Russian).
 78. *Хатминский Ю.Ф., Басова Г.Г.* Физико-химическая оценка эффективности ионообменных вкладышей при лечении щелочных ожогов глаз. Офтальмологический журнал. 1992; 1: 44–6.
 - Khatminskii Yu.F., Basova G.G.* Physico-chemical assessment of the effectiveness of the ion exchange inserts in the treatment of alkaline burns of the eye. Oftal'mologicheskij zhurnal. 1992; 1: 44–6 (in Russian).
 79. *Очирова Е.К., Плеханов А.Н.* Медикаментозное лечение ожогов глаз (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010; 3 (73): 364–9.
 - Ochirova E.K., Plekhanov A.N.* Medical treatment of eye burns (literature review). Bulletin VCNC SO RAMS. 2010; 3 (73): 364–9 (in Russian).
 80. *Даниличев В.Ф.* Патология глаз. Ферменты и ингибиторы. Санкт-Петербург: Стройлеспечать; 1996.
 - Danilichev V.F.* Pathology of the eye. Enzymes and inhibitors. Sankt-Peterburg: Stroilespechat; 1996 (in Russian).

Поступила: 17.08.2018
Принята к печати: 31.03.2019