

Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность у больных глаукомой.

Часть 2. Влияние консервантов гипотензивных препаратов на глазную поверхность

А.В. Антонова¹, В.П. Николаенко^{1,2}, В.В. Бржеский³

¹СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор содержит анализ данных разных лет, преимущественно современных, о влиянии действующих веществ гипотензивных глазных капель и находящихся в них консервантов на глазную поверхность. Частота возникновения и выраженность заболеваний структур глазной поверхности напрямую зависят от интенсивности и длительности местной гипотензивной терапии. Дозо- и экспозиционно-зависимое уменьшение числа бокаловидных клеток, увеличение популяции и активности фибробластов, выброс конъюнктивальными клетками провоспалительных цитокинов объясняют появление симптомов и клинических признаков синдрома «сухого глаза», низкую приверженность лечению и неудовлетворительные результаты так называемой «конъюнктивальной» хирургии глаукомы.

В то же время анализ более 16 000 публикаций, отобранных в базе PubMed по ключевым словам «глазная поверхность», не помог найти ответы на целый ряд важных вопросов. Могут ли перечисленные выше негативные изменения глазной поверхности исчезнуть после операции? Может ли глазная поверхность вернуться к исходному анатомо-функциональному уровню (соответствующему возрастной норме) и обеспечить многолетнее функционирование фильтрационной подушки? Каков максимальный срок консервативного лечения глаукомы, сохраняющий шансы на нормализацию состояния глазной поверхности после гипотензивной операции? Проводимые нами исследования посвящены поиску ответов на эти вопросы.

Ключевые слова: глаукома, гипотензивная терапия, глазная поверхность, синдром «сухого глаза», индекс патологии глазной поверхности, воспаление, консерванты, бензалкония хлорид, бесконсервантные препараты.

Для цитирования: Антонова А.В., Николаенко В.П., Бржеский В.В. Офтальмогипотензивная терапия и глазная поверхность у больных глаукомой. Часть 2. Влияние консервантов гипотензивных препаратов на глазную поверхность. Клиническая офтальмология. 2020;20(3):133–141. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-133-141.

IOP-lowering therapy and ocular surface in glaucoma. Part 2. The effect of preservatives on ocular surface

A.V. Antonova¹, V.P. Nikolaenko^{1,2}, V.V. Brzheskiy³

¹City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

This article reviews published data from different years (mainly recent data) on the effect of active ingredients and preservatives of IOP-lowering medications on ocular surface. The rate and severity of ocular surface diseases are directly associated with dosage regimen and duration of topical glaucoma treatment. Dose-dependent and time-dependent loss of goblet cells, expansion and activation of fibroblast populations, release of proinflammatory cytokines by conjunctival cells account for dry eye symptoms and signs, poor adherence to treatment, and poor results of glaucoma filtration surgery.

However, the analysis of more than 16,000 PubMed publications using keywords “ocular surface” did not answer a number of important questions. Can ocular surface disease symptoms reduce following the surgery? Can ocular surface get back to its baseline anatomical functional state and provide long-term filtering bleb functioning? What is the maximum duration of glaucoma pharmacotherapy to have a chance of ocular surface improvement after glaucoma surgery? The aim of our studies is to address these challenges.

Keywords: glaucoma, glaucoma therapy, ocular surface, dry eye disease, OSDI, inflammation, preservatives, benzalkonium chloride, preservative-free agents.

For citation: Antonova A.V., Nikolaenko V.P., Brzheskiy V.V. IOP-lowering therapy and ocular surface in glaucoma. Part 2. The effect of preservatives on ocular surface. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2020;20(3):133–141. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-133-141.

КОНСЕРВАНТЫ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ И СЛЕЗНАЯ ПЛЕНКА

Как известно, наиболее распространенным консервантом является бензалкония хлорид (БХ), на долю которого

приходится три четверти всех выпускаемых в мире «консервантных» глазных капель (табл. 1). БХ закономерно привлекает самое пристальное внимание на протяжении последних 20 лет [1, 2].

Таблица 1. Частота использования (%) различных консервантов в длительно применяемых в Европе (Германия) глазных каплях (цит. по: Geerling G. et al., 2012 [2], с дополнениями)**Table 1.** The use of preservatives (%) in eye drops for a long-term use in European countries (Germany) (adapted from G. Geerling et al., 2012 [2])

Наименование консерванта Preservative	Вид глазных капель / Eye drops			
	Гипотензивные IOP-lowering	Противоаллергические Antiallergic	Слезозаменители Artificial tears	Всего Total
Бензалкония хлорид / Benzalkonium chloride	76,6	67,9	14,5	55,0
Цетримид / Cetrime	1,5	—	9,7	5,0
ЭДТА / EDTA	—	—	1,6	0,7
Поликватерния хлорид (Поликвад) / Polyquaterniumchloride (Polyquad)	3,1	—	3,2	1,3
Оксихлоро-комплекс (Пурит) / Stabilized oxychlorocomplex (Purite)	—	—	8,0	8,0
Полигексанид / Polyhexanide	—	—	3,2	1,3
Хлоргексидина диацетат / Chlorhexidine diacetate	—	—	1,6	0,7
Бесконсервантный состав / Preservative-free	18,8	32,1	58,2	38,0

В доступной литературе долгое время негативной роли консервантов уделяли сравнительно мало внимания, в меньшей степени из-за недостаточной распространенности бесконсервантных препаратов, а в большей — из-за того, что здоровая глазная поверхность весьма устойчива к воздействию БХ, особенно при кратко- или среднесрочной монотерапии глаукомы с ее низкой экспозиционной дозой консерванта.

Безусловно, определенную защитную роль также играет и растворение БХ в слезе, быстро и существенно снижающее его концентрацию: с 50 мкг/мл (0,005% раствор БХ) до 6,4 мкг/мл уже через 30 с после инстилляций, 3,2 мкг/мл — через 1 мин, 1,4 мкг/мл — через 3 мин, вплоть до неопределяемого уровня через 5 мин после закапывания [3]. Однако фармакокинетика БХ изучена все же недостаточно, хотя и очевидна тенденция к его накоплению в тканях глаза. Так, следы одной капли БХ-содержащего препарата улавливаются в конъюнктиве на протяжении 7 сут после инстилляций. К тому же при систематическом применении с традиционной кратностью инстилляций в конъюнктивальную полость так называемая «консервантная нагрузка» на ткани глазной поверхности может оказывать весьма существенной (табл. 2) [4].

Как оказалось, даже недолговременное (4 нед.) использование БХ-содержащего тимолола и не зарегистрированного в РФ левобунолола нарушает базальную продукцию и стабильность слезной пленки, в т. ч. у здоровых людей. Так, уже после 3 дней применения БХ-содержащего кортеолола (не зарегистрирован в РФ) у здоровых добровольцев заметно укорачивается время разрыва слезной пленки и развивается синдром «сухого глаза» (ССГ), в то время как бесконсервантный аналог подобных эффектов не вызывает.

При более продолжительном применении консервантных бета-адреноблокаторов (БАБ) клиника ССГ дополняется болью/дискомфортом при инстилляциях, покалыванием, жжением, ощущением инородного тела с частотой, существенно превышающей таковую в группе получавших бесконсервантную терапию. В основе этого симптомокомплекса лежит накопление консерванта в субконъюнктивальном пространстве и теноновой капсуле, вызывающее слабый алергизирующий [5], а также очевидный дозо- и экспозиционно-зависимый провоспалительный эффект [6].

Провоспалительный и токсический эффекты БХ

Часовая экспозиция БХ стимулирует выброс целого ряда биологически активных веществ, перечисленных в порядке убывания их концентрации: фактор некроза опухоли (ФНО) \geq интерлейкин (ИЛ)-1 \geq ИЛ-12 \geq ИЛ-10 \geq С-реактивный белок [6]. После 30 сут лечения тимололом с консервантом отмечается повышение концентрации ИЛ-1 β в слезе. При длительном (не менее 1 года) использовании БХ-содержащего БАБ выявляется усиление синтеза ИЛ-6, ИЛ-8 и HLA-DR конъюнктивальным эпителием. Следствием инстилляций БХ-содержащего латанопроста является лимфоцитарная инфильтрация эпителия и основного вещества конъюнктивы, не характерная, например, для содержащего «мягкий» консервант SofZia® травопроста (не зарегистрирован в РФ) и бесконсервантных глазных капель [7].

Цитотоксическое воздействие на роговицу и конъюнктиву выражается в утрате эпителиоцитами микроворсинок [8], а затем сморщивании, апоптозе и десквамации этих клеток [9].

Добавление в культуру клеток конъюнктивального эпителия 0,1% и 0,05% раствора БХ провоцирует немедленный некроз клеток, 0,01% — их апоптоз в течение 24 ч. Консервант в концентрации 0,005%, 0,001%, 0,0005% и 0,0001% вызывает дозозависимое прекращение клеточного роста и апоптоз через 24–72 ч [10].

Оценка острой токсичности 0,1%, 0,25% и 0,4% раствора тимолола (0,01% БХ) продемонстрировала неожиданно высокую частоту апоптоза конъюнктивальных клеток (40% после 15-минутной экспозиции и 90% через 24 ч), при этом что бесконсервантный аналог вызывал лишь легкий оксидативный стресс, практически не влияющий на жизнеспособность клеток [11].

Аналогичные эксперименты с фиксированной комбинацией тимолол 0,5% + бримонидин 0,2% (0,005% БХ) и комбинацией тимолол 0,5% + дорзоламид 2% (0,0075% БХ) выявили столь же высокий процент гибели клеток конъюнктивального эпителия (около 50% и 90% соответственно) [12]. Использование фиксированных комбинаций с более низким содержанием БХ повышает выживаемость

Таблица 2. Особенности компонентного состава основных гипотензивных препаратов, зарегистрированных в России (цит. по: F. Pérez-Bartolomé et al., 2017, с дополнениями [4])**Table 2.** The composition of common IOP-lowering medications approved in Russian Federation (adapted from F. Pérez-Bartolomé et al., 2017 [4])

Фармакологическая группа Medication group	Лекарственное вещество Active ingredient	Рекомендуемая частота инстилляций (в сутки) Dosage regimen (instillations/day)	Название препарата Brand name	Фирма-производитель Manufacturer	Консервант Preservative		
					Наименование Substance	Концентрация в препарате, % Concentration, %	Нагрузка, мкг/день Load, µg/day
Аналоги простагландинов Prostaglandin analogues	Латанопрост 0,005% Latanoprost 0.005%	1	Ксалатан Xalathane	Pfizer	БХ BAC	0,02	1,4
		1	Пролатан Prolathane	Sentiss	БХ BAC	0,02	1,4
		1	Глаупрост Glauprost	Rompharm Co	БХ BAC	0,02	1,4
	Травопрост 0,004% Travoprost 0.004%	1	Траватан с PQ-1 Travatan PQ-1	Alcon	Поликвад Polyquad	0,001	0,07
	Тафлупрост 0,0015% Tafluprost 0.0015%	1	Тафлотан Taflotan	Santen	Отсутствует No	—	0
Бета-адреноблокаторы Beta blockers	Тимолола малеат Timolol maleate	2	Офтан Тимолол Oftan Timolol	Santen	БХ BAC	0,02	2,8
		2	Окумед Ocumed	Sentiss	БХ BAC	0,01	1,4
		2	Тимолол ПОС Timolol POS	Ursapharm	Отсутствует No	—	0
		2	Тимолол Timolol	Rompharm Co	БХ BAC	0,02	2,8
		2	Окупрес-Е Ocupress-E	Cadila Pharm.	БХ BAC	0,015	2,1
	Бетаксолол Betaxolol	2	Бетоптик Betoptik	Alcon	БХ BAC	0,01	1,4
		2	Бетоптик С Betoptik S	Alcon	БХ BAC	0,01	1,4
		2	Ксонеп Xonef	Sentiss	БХ BAC	0,01	1,4
		2	Ксонеп БК Xonef BK	Sentiss	Отсутствует No	—	0
		2	Бетофтан Betoftan	Rompharm Co	БХ BAC	0,01	1,4
	Ингибиторы карбоангидразы Carbonic anhydrase inhibitors	Бринзоламид Brinzolamide	2	Азопт Azopt	Alcon	БХ BAC	0,01
Дорзоламид 2% Dorzolamide 2%		2	Трусопт Trusopt	Santen	БХ BAC	0,0075	1,05
		2	Дорзопт Dorzopt	Rompharm Co	БХ BAC	0,01	1,4
		2	Альфаган-П Alphagan-P	Allergan	Пурит Purite	0,005	0,7
		2	Люксфен Luxfen	Bausch Health	БХ BAC	0,005	0,7
Фиксированные комбинации Fixed-dose combinations	Травопрост 0,004% + тимолол 0,5% Travoprost 0.004% + timolol 0.5%	1	Дуотрав с PQ-1 DuoTrav PQ-1	Alcon	Поликвад Polyquad	0,001	0,07
	Латанопрост 0,005% + тимолол 0,5% Latanoprost 0.005% + timolol 0.5%	1	Дуопрост Duoprost	Rompharm Co	БХ BAC	0,02	1,4

Таблица 2. (Продолжение)

Table 2. (Continuation)

Фармакологическая группа Medication group	Лекарственное вещество Active ingredient	Рекомендуемая частота инстилляций (в сутки) Dosage regimen (instillations/day)	Название препарата Brand name	Фирма-производитель Manufacturer	Консервант Preservative		
					Наименование Substance	Концентрация в препарате, % Concentration, %	Нагрузка, мкг/день Load, µg/day
Фиксированные комбинации Fixed-dose combinations	Латанопрост 0,005% + тимолол 0,5% Latanoprost 0.005% + timolol 0.5%	1	Ксалаком Xalacom	Pfizer	БХ BAC	0,02	1,4
	Дорзоламид 2% + тимолол 0,5% Dorzolamide 2% + timolol 0.5%	2	Косопт Cosopt	Santen	БХ BAC	0,0075	1,05
	Дорзоламид 2% + тимолол 0,5% Dorzolamide 2% + timolol 0.5%	2	Дорзопт Плюс Dorzopt plus	Rompharm Co	БХ BAC	0,0075	1,05
	Бринзоламид 1% + тимолол 0,5% Brinzolamide 1% + timolol 0.5%	2	Азарга Azarga	Alcon	БХ BAC	0,005	0,7
	Бримонидин 0,2% + тимолол 0,5% Brimonidine 0.2% + timolol 0.5%	2	Комбиган Combigan	Allergan	БХ BAC	0,005	0,7
	Пилокарпина гидрохлорид 2% + тимолол 0,5% Pilocarpine hydrochloride 2% + timolol 0.5%	2	Фотил Fotil	Santen	БХ BAC	0,01	1,4
	Пилокарпина гидрохлорид 2% + тимолол 0,5% Pilocarpine hydrochloride 2% + timolol 0.5%	2	Фотил форте Fotil forte	Santen	БХ BAC	0,01	1,4
	Бринзоламид 1% + бримонидин 0,2% Brinzolamide 1% + brimonidine 0.2%	2	Симбринза Simbrinza	Alcon	БХ BAC	0,003	0,42

Примечание. БХ – бензалкония хлорид.

Note. BAC – benzalkonium chloride.

клеток эпителия глазной поверхности. Не исключено, что определенный позитивный эффект достигается благодаря нейтропротективным свойствам бримонидина.

Следует отметить, что консервантные формы как БАБ и аналогов простагландинов (АПГ), так и их фиксированных комбинаций провоцируют дозо- и экспозиционно-зависимое снижение плотности поверхностных эпителиальных клеток роговицы, нервов субэпителиального и суббазального сплетений (с угнетением чувствительности роговицы на 10–30%), одновременно повышая число базальных эпителиальных клеток и активность стромальных кератоцитов [13].

БХ способен инициировать или усугублять имеющуюся патологию тканей глазной поверхности, вызывая дисфунк-

цию бокаловидных клеток, нестабильность слезной пленки, а также дозо- и экспозиционно-зависимую сквамозную метаплазию конъюнктивального эпителия [9]. Утрата бокаловидных клеток и другие патоморфологические изменения конъюнктивы носят гравитационно-зависимый характер, будучи закономерно более выраженными в нижнем своде конъюнктивы.

Оценка острой токсичности (15 инстилляций с 5-минутным интервалом) БХ продемонстрировала гибель бокаловидных клеток спустя 1 сут от начала эксперимента [14]. Восьмикратные инстилляционные БХ (имитирующие максимальную гипотензивную терапию) уже через 1 нед. после начала эксперимента индуцировали снижение слезопродукции, регистрируемое тестом Ширмера [15].

Конфокальная микроскопия, проведенная пациентам, на протяжении полугода получавшим БХ-содержащие и бесконсервантные БАБ, продемонстрировала уменьшение плотности бокаловидных клеток на 61% и 17% соответственно. Как следствие, каждая дополнительная капля БХ-содержащего препарата удваивает вероятность прокрашивания глазной поверхности лиссаминовым зеленым, выявляющим дефекты ее муцинового покрытия [16].

Кроме того, БХ-содержащий тимолол уже через 3 нед. от начала применения вызывает статистически достоверное истончение роговичного эпителия кроликов по данным ультразвуковой биомикроскопии, гистологии и электронной микроскопии, а 2-месячное применение тимолола с консервантом приводит к заметному утолщению стромы роговицы по сравнению с бесконсервантным аналогом [17].

Убедительно доказано, что длительное применение БХ повышает осмолярность слезы, нормализация которой завершается лишь через 12 нед. после перевода пациентов на бесконсервантную терапию [18].

КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ БХ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ПРЕПАРАТА НА ГЛАЗНУЮ ПОВЕРХНОСТЬ

Как уже было рассмотрено в первой части данного обзора литературы, негативное воздействие на глазную поверхность определяется не только концентрацией содержащегося в глазных каплях БХ [19], но и особенностями молекулы лекарственного вещества консервируемого им препарата. При этом некоторые молекулы даже в определенной степени способны «смягчать» действие консерванта!

Так, уже известно, что бесконсервантные АПг стимулируют активность бокаловидных клеток [20], тем самым увеличивая синтез муцинов слезной пленки и, по-видимому, количество микроцист в стенке фильтрационной подушки, свидетельствующих об эффективности гипотензивной операции [21].

При этом при отсутствии альтернативы БХ-содержащим препаратам предпочтительны АПг с их более щадящим по сравнению с другими классами гипотензивных средств воздействием на конъюнктиву [22]. Выбор АПг тем более оправдан, если принять во внимание их цитопротективные свойства. Так, латанопрост снижает токсичность БХ по отношению к культуре эндотелиальных клеток человека, а также уменьшает стимулированный консервантом выброс CD45 и ФНО [23]. БХ-содержащий травопрост оказался существенно менее токсичным по отношению к культуре конъюнктивального эпителия, чем содержащийся в нем 0,015% раствор БХ в изолированном виде [24]. БХ-содержащая фиксированная комбинация травопроста и тимолола оказалась менее токсичной для культуры эпителия глазной поверхности, чем содержащийся в ней консервант. Единственным исключением оказалась БХ-содержащая фиксированная комбинация латанопроста и тимолола, продемонстрировавшая большую, чем находящийся в ней консервант, токсичность по отношению к роговичному и конъюнктивальному эпителию [25].

При этом установлено, что тафлупрост переносится лучше, чем латанопрост [24]. В сравнительном клиническом исследовании эффективности и переносимости латанопроста, травопроста и тафлупроста, содержащих соответственно 0,02%, 0,015% и 0,005% БХ, наибольшее

раздражение глазного яблока отмечено на фоне закапываний травопроста, а минимальное — тафлупроста [26].

Результаты экспериментов *in vitro* ранжировали токсичность препаратов АПг, содержащих БХ (в порядке ее уменьшения), следующим образом: 0,005% латанопрост (0,02% раствор БХ) — 0,004% травопрост (0,015% раствор БХ) — 0,03% биматопрост (0,005% раствор БХ) — бесконсервантные тафлупрост и не зарегистрированная в РФ катионная эмульсия латанопроста [9].

Сравнивая переносимость оригинальных препаратов тафлупроста и латанопроста, С.А. Коротких и О.И. Борзунов (2015) отметили явления дискомфорта у 6,3% больных, получавших бесконсервантный тафлупрост, против 77,4%, инстиллировавших латанопрост с БХ [27]. Данные этих клинических исследований были впоследствии подтверждены S. Funke et al. (2016), отметившими позитивное влияние на белковый состав (вплоть до нормализации) слезной жидкости больных с глаукомой инстилляций бесконсервантного тафлупроста [28].

Следует также отметить, что перевод пациентов с латанопроста на бесконсервантный тафлупрост, по данным многоцентрового исследования, выполненного в ряде клиник Москвы и Санкт-Петербурга, приводил к уменьшению частоты встречаемости и выраженности клинико-функциональных признаков ССГ [29]. Офтальмогипотензивный же эффект оставался прежним [29].

Вместе с тем БХ присущи и определенные позитивные эффекты. В частности, он увеличивает проницаемость роговичного эпителия за счет воздействия на белки плотных межклеточных контактов (ZO-1, окклюдин), что повышает проникновение лекарственных веществ (в частности, действующего вещества гипотензивных глазных капель) в полость глаза [30].

При этом остается актуальным вопрос: может ли БХ сам проникать внутрь глазного яблока и, соответственно, негативным образом влиять на его структуры? Сведения о его токсичности в отношении эндотелия роговицы уже были представлены выше: М.А. Lemp и L.E. Zimmerman еще в 1988 г. описали эндотелиальную декомпенсацию, осложнившую длительную форсированную БХ-содержащую заместительную терапию тяжелого ССГ [31].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* также продемонстрировано и проапоптотическое, и токсическое действие консерванта на культуры хрусталикового эпителия (объясняющее катарактогенный эффект БХ), а также эндотелиальных клеток роговицы и трабекулярной сеточки [32, 33]. Возможно, именно БХ-индуцированный апоптоз трабекулярных клеток, утрата ими аналогичных роговичному эндотелию барьерных свойств, вялотекущее воспаление (так называемый трабекулит) приводят к отеку трабекулы, уменьшению просвета интра- и интертрабекулярных щелей. Следствием являются затруднение оттока водянистой влаги и повышение уровня внутриглазного давления, воспринимаемые врачом как тахифилаксия к препарату. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты исследований J.K. Schmier et al. (2010), доказавших, что пациенты, получавшие на протяжении 1 года бесконсервантный травопрост, в меньшей степени нуждались в аддитивной гипотензивной терапии по сравнению с больными, пользовавшимися его консервантными аналогами [34].

Кроме того, найдены свидетельства БХ-опосредованного повышения проницаемости гематоофтальмического (не гематоретинального!) барьера у артефактных паци-

ентов, обусловленного, по мнению авторов, присутствием консерванта в водянистой влаге. Вызванное тем самым субклиническое воспаление [35] якобы повышает риск развития кистозного макулярного отека.

По данным лазерной тиндалеметрии, при переходе с консервантного латанопроста на его бесконсервантный аналог восстановление прозрачности водянистой влаги занимает до 2 мес., что, по-видимому, соответствует периоду вымывания БХ из переднего отрезка глаза [33].

Следует отметить, что консерванты, равно как и другие ингредиенты глазных капель, наряду с токсическим способны оказывать и аллергизирующее действие на ткани глазной поверхности. Так, иммунологические или аллергические механизмы (гиперчувствительность I или IV типа) отвечают за 3–10% всех побочных эффектов местной гипотензивной терапии [36]. Частота развития аллергических реакций зависит от класса используемого лекарственного вещества [5]. Аллергический конъюнктивит и дерматит в ответ на терапию АПг и ингибиторами карбоангидразы развиваются довольно редко: к примеру, лишь у 1,5% пациентов, использовавших латанопрост, и у 3–4% получавших дорзоламид. Весьма часто (9–11,5%) аллергические реакции развиваются на альфа-агонист бримонидин, однако в составе фиксированных комбинаций с тимололом частота этого осложнения снижается [37].

БАБ вызывают контактный дерматит у 11–13% пациентов. Кроме того, длительная интенсивная терапия с их использованием чревато формированием псевдомембригоида, а также грубого рубцевания с формированием симблефарона и рестриктивного косоглазия [38].

К прочим проблемам относятся опосредованная АПг периорбитопатия, пигментация кожи век, гипертрихоз, активация вирусной инфекции [21], эндотелиальная декомпенсация при использовании ингибиторов карбоангидразы [39], хотя обусловлено ли на фоне гипотензивной терапии повышение толщины роговицы именно угнетением ее эндотелия карбоангидразой, пока не доказано.

Впрочем, рассмотренные выше токсические эффекты офтальмогипотензивных препаратов все же встречаются гораздо чаще, чем аллергические реакции.

В целом БХ вызывает разнообразные изменения глазной поверхности, включая ксеротические, аллергические и иммуновоспалительные реакции с экспрессией и/или синтезом антигенов II класса, молекул адгезии, хемокинов и их рецепторов, ИЛ, маркеров и медиаторов клеточной смерти, деструкцию бокаловидных клеток, а также фибробластическую гиперактивность и воспалительную клеточную инфильтрацию, вовлекающую не только глазную поверхность, но и собственное вещество конъюнктивы [21, 22].

В результате БХ-содержащие препараты как минимум вдвое повышают частоту симптомов и клинических признаков ССГ по сравнению с бесконсервантными аналогами, что существенно снижает качество жизни таких больных. Это обстоятельство чревато несоблюдением назначений, в котором признались по меньшей мере 23–59% пациентов, и дальнейшим закономерным прогрессированием глаукомы [12]. И, наконец, более выраженный фиброз фильтрационной подушки на почве хронического воспалительного процесса, стимулированного длительными инстилляциями БХ-содержащих препаратов, служит одной из причин недолговременного эффекта фильтрующей хирургии глаукомы.

ЗАЩИТА ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМОЙ

Профилактика и лечение патологии тканей глазной поверхности у пациентов с глаукомой заключается в их переводе на бесконсервантные формы гипотензивных средств, на препараты, содержащие гидрофильные полимеры (подобные используемым в слезозаменителях) или глазные капли с минимально токсичным консервантом. Перечень таких препаратов представлен в таблице 3 [40]. Определенным вариантом решения рассматриваемой проблемы также служит замена инстилляций препаратов разных групп на их фиксированные комбинации, уменьшающие консервантную нагрузку на глазную поверхность [23, 41].

По сути, наличие консерванта в глазных каплях оправдано лишь необходимостью обеспечить стабилизацию препарата и облегчить его проникновение внутрь глазного яблока.

Вместе с тем снижение концентрации БХ с общепринятого (0,005–0,01%) до минимального эффективного (0,001–0,003%) уровня [42] не повышает его биосовместимость до уровня поликвада, пурита и, тем более, SofZia® и в то же время негативно отражается на основной (антимикробной) активности [43]. Это обстоятельство может сыграть отрицательную роль при курации пациентов старческого возраста, почти в 80% случаев нарушающих правила асептики при закапывании капель [44].

В рассматриваемом же плане более перспективны новые лекарственные формулы и системы дозированного высвобождения гипотензивных препаратов, лазерная трабекулопластика и, наконец, микроинвазивная хирургия глаукомы.

Переход на бесконсервантное лечение становится все более популярным направлением. Так, если в 2013 г. I. Stalmans et al. [45] считали оправданной подобную смену терапии в 20% случаев, то в датированной 2016 г. работе S. Pfennigsdorf и P. Eschstruth доля таких больных выросла до 51% [46]. Наконец, в 2018 г. известный глаукоматолог J. Thygesen сформулировал еще более широкие показания к использованию бесконсервантных форм [47]. Автор считает целесообразным перевод на бесконсервантные аналоги гипотензивных препаратов всех пациентов при наличии у них изменений глазной поверхности или медицинских факторов риска их развития (синдром Шегрена, атопический дерматит, розацеа и др.); всех женщин; молодых (до 35 лет) и престарелых пациентов; больных, систематически находящихся в кондиционированном помещении; лиц, работающих за компьютером; кандидатов на гипотензивную хирургию далеко зашедшей и рефрактерной глаукомы; пользователей контактных линз, а также, возможно, и представителей монголоидной расы.

Так, спустя уже 3 мес. после перевода с БХ-содержащего тимолола, латанопроста и биматопроста, с фиксированной комбинации биматопроста и тимолола соответственно на бесконсервантный латанопрост, тафлупрост или травопрост / травопрост + тимолол с 0,001% раствором поликватерниума/SofZia® отмечается существенное увеличение объема слезной пленки и повышение ее стабильности, а также уменьшение осмолярности слезы, выраженности гиперемии конъюнктивы и покраснения роговицы и, наконец, снижение так называемого индекса заболевания глазной поверхности (ocular surface disease index, OSDI), притом без потери гипотензивного эффекта препаратов [23]. По данным конфокального сканирования, 3-летняя терапия бесконсервантным тафлупростом не только не влияет негативным об-

Таблица 3. Наиболее распространенные способы оптимизации состава гипотензивных глазных капель и перечень модифицированных препаратов (цит. по: Бржеский В.В., 2018 [40])**Table 3.** Common ways to optimize the composition of IOP-lowering agents and the list of modified medications (adapted Brzheskiy V.V., 2018 [40])

Фармакологическая группа Medication group	Модификация консерванта препарата Modification of preservative			Полимерные носители Polymer-based carriers	
	Бесконсервантные препараты Preservative-free	Препараты с «безопасным» консервантом “Safe” preservative	Препараты с минимальным содержанием БХ Minimum BAC	Название препарата Brand name	Вид полимера Polymer
Аналоги простагландинов Prostaglandin analogues	Тафлотан Taflofan	Траватан (Поликвад) Travatan (Polyquad) Траватан Z (Софзия)* Travatan Z (sofZia)*	—	—	—
Бета-адреноблокаторы Beta blockers	Ксонеф БК Xonef BK	—	Бетаган (0,004%)* Betagan (0.004%)*	Ксонеф, Ксонеф БК Xonef, Xonef BK	Гидроксипропил-метилцеллюлоза Hydroxypropyl methylcellulose
	Тимолол-ПОС Timolol-POS			Офтан Тимогель* Oftan Timogel*	Карбомер Carbomer
				Бетаган* Betagan*	Поливиниловый спирт Polyvinyl alcohol
Альфа-адреномиметики Alpha-2 agonists	—	Альфаган-П (Пурит) Alphagan-P (Purite)	Люксфен (0,005%) Luxfen (0.005%)	Люксфен Luxfen	Поливиниловый спирт Polyvinyl alcohol
			—	Альфаган-П Alphagan-P	Карбоксипропил-метилцеллюлоза Carboxypropyl methylcellulose
Комбинированные препараты (простагландин/бета-блокатор) Combined drugs (prostaglandin/beta blocker)	Таптиком, Ганфорт БК Tapticom, Ganfort BK	ДуоТрав (Поликвад) DuoTrav (Polyquad)	Ганфорт (0,005%) Ganfort (0.005%)	—	—
Комбинированные препараты (ИКА/бета-блокатор) Combined drugs (CAI/beta blocker)	—	—	Косопт (0,0075%) Cosopt (0.0075%)	—	—
			Дорзопт плюс (0,0075%) Dorzopt plus (0.0075%)		
Комбинированные препараты (альфа-адреномиметик/бета-блокатор) Combined drugs (alpha-2 agonist/beta blocker)	—	—	Комбиган (0,005%) Combigan (0.005%)	—	—
Комбинированные препараты (альфа-адреномиметик/ИКА) Combined drugs (alpha-2 agonist/CAI)	Симбринза Simbrinza	—	Симбринза (0,003%) Simbrinza (0.003%)	Симбринза (0,003%) Simbrinza (0.003%)	Карбомер Carbomer

Примечание. * Не зарегистрирован в РФ. БХ – бензалкония хлорид, ИКА – ингибитор карбоангидразы.

Note. * Not approved in Russian Federation. BAC – benzalkonium chloride, CAI – carbonic anhydrase inhibitor.

разом на глазную поверхность, но и способствует постепенному улучшению ее состояния, выражающемуся в снижении активности кератоцитов и повышении плотности суббазального нервного сплетения [13].

Следует, однако, упомянуть, что даже внедряемые в последние годы гипотензивные препараты не лишены побочных эффектов в отношении глазной поверхности. Так, ингибитор Rho-киназы и транспортного белка норэпинефрина 0,02% раствор нетарсудила (Rhopressa®, не зарегистрирован в РФ)

вызывает конъюнктивальную инъекцию в 50–53% случаев, а с частотой порядка 20% — боль в глазу, конъюнктивальные кровоизлияния, мутовчатую кератопатию Флейшера [48].

Схожая ситуация сложилась и с новым препаратом АПг F2 0,024% раствором латанопростена бунод (Vyzulta®) — донатором NO, 3-месячное применение которого осложнилось возникновением гиперемии конъюнктивы в 5,9% случаев, болью — в 3,9%, раздражением глаза — в 4,2% [49].

Перспективные направления профилактики поражения глазной поверхности у больных глаукомой

Определенные надежды возлагаются на новые формы доставки лекарственных средств к тканям-мишеням, обеспечивающие медленное (недели и месяцы) высвобождение действующего вещества, тем самым минимизирующие его токсическое действие на глазную поверхность. К новинкам относятся пока недоступные в РФ окклюдеры слезных точек с латанопростом и травопростом, насыщенная латанопростом контактная линза, субконъюнктивальный имплантат биматопроста, внутрикамерный имплантат биматопроста и травопроста. Однако оценка безопасности этих разработок в отношении глазной поверхности — задача будущего.

С учетом же того, что патологические изменения глазной поверхности существенно лимитируют эффект фильтрующих гипотензивных операций из-за чрезмерного воспалительного ответа травмируемой конъюнктивы, были предложены технологии микроинвазивной хирургии глаукомы (MIGS — minimally invasive glaucoma surgery), сохраняющие конъюнктиву интактной. Имплантация глаукомных устройств (iStent[®], CyPass Microstent[®], XEN Gel Stent[®]) или трабекулэктомия *ab interno*, уменьшающие фармакологическую нагрузку на глазную поверхность, должны улучшать ее состояние. Действительно, выполнение трабекулэктомии *ab interno* с использованием хирургической установки Trabectome[®] улучшило функциональные показатели слезной пленки (время разрыва, высоту мениска, распределение слезной пленки, результаты интерферометрии, прокрашивание роговицы флюоресцеином), а также функциональную остроту зрения даже у тех пациентов, у которых трабекулэктомия не сочеталась с фактоэмульсификацией [50].

И, наконец, применение бесконсервантных препаратов «искусственной слезы», obturация слезоотводящих путей и местная метаболическая терапия служат достаточно эффективными методами в случаях уже развившегося ССГ [40].

В целом же проблема патологии глазной поверхности у больных глаукомой, несмотря на активно проводимые исследования, еще далека от оптимального решения и закономерно требует их активного продолжения.

Литература/References

1. Aguayo Bonniard A., Yeung J.Y., Chan C.C. et al. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016;12(11):1279–1289. DOI: 10.1080/17425255.2016.1209481.
2. Geerling G., Borelli M., Kasper K. Preservatives and their relevance for the ocular surface. In: Erb K. *Glaucoma and dry eyes*. Bremen, London, Boston. Uni-Med. 2012:65–72.
3. Friedlaender M.H., Breshears D., Amoozgar B. et al. The dilution of benzalkonium chloride (BAK) in the tear film. *Adv. Ther.* 2006;23(6):835–841. DOI: 10.1007/bf02850204.
4. Pérez-Bartolomé F., Martínez-de-la-Casa J.M., Arriola-Villalobos P. et al. Ocular surface disease in patients under topical treatment for glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 2017;27(6):694–704. DOI: 10.5301/eye.5000977.
5. Hong J., Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009;9:447–453. DOI: 10.1097/aci.0b013e3283306990.
6. Epstein S.P., Ahdoot M., Marcus E. et al. Comparative toxicity of preservatives on immortalized corneal and conjunctival epithelial cells. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009;25(2):113–119. DOI: 10.1089/jop.2008.0098.
7. Kahook M.Y., Noecker R.J. Comparison of corneal and conjunctival changes after dosing of travoprost preserved with sofZia, latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride, and preservative-free artificial tears. *Cornea.* 2008;27(3):339–343. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3281815cf651.
8. Cennamo G., Forte R., Del Prete S., Cardone D. Scanning electron microscopy applied to impression cytology for conjunctival damage from glaucoma therapy. *Cornea.* 2013;32(9):1227–1231. DOI: 10.1097/ICO.0b013e328299f161.

9. Liang H., Baudouin C., Labbe A. et al. Conjunctiva-associated lymphoid tissue (CALT) reactions to antiglaucoma prostaglandins with or without BAK-preserved in rabbit acute toxicity study. *PLoS One.* 2012;7(3):e33913. DOI: 10.1371/journal.pone.0033913.
10. De Saint Jean M., Brignole F., Bringuier A.F. et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999;40(3):619–630. PMID: 10067965.
11. De Saint Jean M., Debbasch C., Brignole F. et al. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr. Eye Res.* 2000;20(2):85–94. DOI: 10.1076/0271-3683(200002)20:2;1-d;ft085.
12. Ammar D.A., Kahook M.Y. The effects of combination glaucoma medications on ocular surface epithelial cells. *Adv. Ther.* 2009;26(10):970–975. DOI: 10.1007/s12325-009-0076-8.
13. Rossi G.C.M., Scudeller L., Lumini C. et al. An in vivo confocal, prospective, masked, 36 months study on glaucoma patients medically treated with preservative-free or preserved monotherapy. *Sci. Rep.* 2019;9(1):4282. DOI: 10.1038/s41598-019-41038-y.
14. Liang H., Brignole-Baudouin F., Riancho L. et al. Reduced in vivo ocular surface toxicity with polyquad-preserved travoprost versus benzalkonium-preserved travoprost or latanoprost ophthalmic solutions. *Ophthalmic Res.* 2012;48(2):89–101. DOI: 10.1159/000335984.
15. Nuzzi R., Finazzo C., Cerruti A. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva and the lachrymal (Brit. Engl) response. *Int. Ophthalmol.* 1998;22(1):31–35. DOI: 10.1023/a:1006051725115.
16. Leung E.W., Medeiros F.A., Weinreb R.N. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J. Glaucoma.* 2008;17:350–355. DOI: 10.1097/IJG.0b013e328155cf4f.
17. Pisella P.J., Fillacier K., Elena P.P. et al. 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. DOI: 10.1159/000055579.
18. Januleviciene I., Derkac I., Grybauskienė L. et al. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2012;6:103–109. DOI: 10.2147/OPHTH.S28104.
19. Ammar D.A., Noecker R.J., Kahook M.Y. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv. Ther.* 2010;27(11):837–845. DOI: 10.1007/s12325-010-0070-1.
20. Agnifili L., Mastropasqua R., Fasanella V. et al. Meibomian gland features and conjunctival goblet cell density in glaucomatous patients controlled with prostaglandin/timolol fixed combinations: a case control, cross-sectional study. *J. Glaucoma.* 2018;27(4):364–370. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000899.
21. Di Staso S., Agnifili L., Cecanecchia S. et al. In vivo analysis of prostaglandins-induced ocular surface and periocular adnexa modifications in patients with glaucoma. *In Vivo.* 2018;32(2):211–220. DOI: 10.21873/invivo.11227.
22. Tiedemann D., Mouhammad Z.A., Utheim T.P. et al. Conjunctival goblet cells, the overlooked cells in glaucoma treatment. *J. Glaucoma.* 2019;28(4):325–333. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001168.
23. Gado A.S., Macky T.A. First experience with BAK-free travoprost 0.004% in topical glaucoma medication. *Clin. Ophthalmol.* 2012;6:1–4. DOI: 10.2147/OPHTH.S24983.
24. Brignole-Baudouin F., Riancho L., Liang H. et al. In vitro comparative toxicology of polyquad-preserved and benzalkonium chloride-preserved travoprost/timolol fixed combination and latanoprost/timolol fixed combination. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2011;27(3):273–280. DOI: 10.1089/jop.2010.0111.
25. Ammar D.A., Noecker R.J., Kahook M.Y. Effects of benzalkonium chloride- and polyquad-preserved combination glaucoma medication on cultured human ocular surface cells. *Adv. Ther.* 2011;28(6):501–510. DOI: 10.1007/s12325-011-0029-x.
26. Муса А.М. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения простагландинов в лечении первичной глаукомы: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. [Musa A.M. *Sravnitel'naya ocenka jeffektivnosti i bezopasnosti primeneniya prostaglandinov v lechenii pervichnoi glaukomy*, thesis. SPb., 2009 (in Russ.).]
27. Коротких С.А., Борзунов О.И. Тафлупрост у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой различной и далеко зашедшей стадий. *Клиническая офтальмология.* 2015;15(4):176–180. [Borzunov O.I., Korotkih S.A. *Tafluprost in patients with moderate- and advanced-stage primary open-angle glaucoma*. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2015;15(4):176–180 (in Russ.).]
28. Funke S., Beck S., Lorenz K. et al. Analysis of the effects of preservative-free tafluprost on the tear proteome. *Amer. J. Transl. Res.* 2016;8(10):4025–4039. PMID: 27829990.
29. Егоров Е.А., Асрахов Ю.С., Еричев В.П. и др. Оценка эффективности и безопасности глазных капель тафлупрост 0,0015% без консерванта у пациентов с офтальмогипертензией и открытоугольной глаукомой. *Клиническая офтальмология.* 2015;1:1–6. [Egorov E.A., Astahov Yu.S., Eriчев V.P. et al. *Evaluation of efficacy and safety of preservative-free tafluprost 0.0015% eye drops in patients with POAG and ophthalmohypertension*. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2015;1:1–6 (in Russ.).]
30. Chen W., Dong N., Huang C. et al. Corneal alterations induced by topical application of commercial latanoprost, travoprost and bimatoprost in rabbit. *PLoS One.* 2014;9(3):e89205. DOI: 10.1371/journal.pone.0089205.
31. Lemp M.A., Zimmerman L.E. Toxic endothelial degeneration in ocular surface disease treated with topical medications containing benzalkonium chloride. *Amer. J. Ophthalmol.* 1988;105(6):670–673. DOI: 10.1016/0002-9394(88)90062-1.
32. Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships. In: Bettin P., Khaw P.T. (eds) *Glaucoma Surgery*. Dev. Ophthalmol. Basel, Karger, 2012;50:64–78. DOI: 10.1159/000458487.

33. Kestelyn P.A., Kestelyn P.G., De Bacquer D. et al. Switch from BAK-preserved to preservative-free latanoprost decreases anterior chamber flare in POAG patients. *Int. Ophthalmol.* 2019;39(1):105–109. DOI: 10.1007/s10792-017-0792-z.
34. Schmier J.K., Coveret D.W., Robin A.L. First-year treatment costs among new initiators of topical prostaglandin analog identified from November 2007 through April 2008. *Curr. Med. Res. Opin.* Published Online First: 2 November 2010. DOI: 10.1185/03007995.2010.531254.
35. Abe R.Y., Zaccchia R.S., Santana P.R. et al. Effects of benzalkonium chloride on the blood-aqueous and blood-retinal barriers of pseudophakic eyes. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2014;30:413–418. DOI: 10.1089/jop.2013.0227.
36. Bresson-Dumont H. Tolerance locale des medecations antiglaucomateuses un probleme sous-estime. *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.* 2010;315:47–53.
37. Radcliffe N.M. The impact of timolol maleate on the ocular tolerability of fixed-combination glaucoma therapies. *Clin. Ophthalmol.* 2014;8:2541–2549. DOI: 10.2147/OPTH.S76053.
38. Lee W.W., Portaliou D., Sayed M.S. et al. Diplopia and symblepharon following Mueller's muscle conjunctival resection in patients on long-term multiple antiglaucoma medications. *Ophthalmol. Plast. Reconstr. Surg.* 2017;33(3S Suppl. 1):S79–S82. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000760.
39. Servat J.J., Bernardino C.R. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging.* 2011;28:267–282. DOI: 10.2165/11588830-000000000-00000.
40. Бржеский В.В. Глаукома и синдром «сухого глаза». М.: БОРГЕС; 2018. [Brzheskij V.V. Glaukoma i sindrom «suhogo glaza». M.: BORGES; 2018 (in Russ.).]
41. Labbé A., Terry O., Brasnu E. et al. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea.* 2012;31(9):994–999. DOI: 10.1097/ICO.0b013e-31823f8cb6.
42. Pellinen P., Huhtala A., Tolonen A. et al. The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo. *Curr. Eye Res.* 2012;37(2):145–154. DOI: 10.3109/02713683.2011.626909.
43. Ryan G., Fain J.M., Lovelace C. et al. Effectiveness of ophthalmic solution preservatives: A comparison of latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride and travoprost with the sofZia preservative system. *BMC Ophthalmol.* 2011;11:8. DOI: 10.1186/1471-2415-11-8.
44. Hennessy A.L., Katz J., Covert D. et al. Videotaped evaluation of eyedrop instillation in glaucoma patients with visual impairment or moderate to severe visual field loss. *Ophthalmology.* 2010;117(12):2345–2352. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.040.
45. Stalmans I., Sunaric Mégevand G., Cordeiro M.F. et al. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why. *Eur. J. Ophthalmol.* 2013;23(4):518–525. DOI: 10.5301/ejo.5000270.
46. Pfennigsdorf S., Eschstruth P. Preservative-free glaucoma treatment: Selection of the correct treatment in 1 min. *Ophthalmologie.* 2016;113(5):409–415. DOI: 10.1007/s00347-015-0168-6.
47. Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? *Clin. Ophthalmol.* 2018;12:707–717. DOI: 10.2147/OPTH.S150816.
48. FDA. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting Briefing Document; Product: Rhopressa™ (netarsudil ophthalmic solution) 0.02%; NDA Number: 208254. (Electronic resource). URL: <https://www.fda.gov/media/108389/download>. Access date: 13.06.2020.
49. Weinreb R., Liebmann J., Martin K. et al. Latanoprostene bunod 0.024% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: Pooled phase 3 study findings. *J. Glaucoma.* 2018;27:7–15. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000831.
50. Kashiwagi K., Matsubara M. Reduction in ocular hypotensive eyedrops by ab interno trabeculotomy improves not only ocular surface condition but also quality of vision. *J. Ophthalmol.* 2018;2018:8165476. DOI: 10.1155/2018/8165476.

Сведения об авторах:

¹Антонова Анастасия Валерьевна — врач-офтальмолог, ORCID iD 0000-0002-2639-2765;

^{1,2}Николаенко Вадим Петрович — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии, заместитель главного врача по офтальмологии, ORCID iD 0000-0002-6393-1289;

³Бржеский Владимир Всеволодович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

¹СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2». 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5.

²ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Контактная информация: Анастасия Валерьевна Антонова, e-mail: dr.antonova.av@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 11.04.2020.**

About the authors:

¹Anastasiya V. Antonova — MD, ophthalmologist, ORCID iD 0000-0002-2639-2765;

^{1,2}Vadim P. Nikolaenko — MD, PhD, Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Deputy Head Doctor for Ophthalmology, ORCID iD 0000-0002-6393-1289;

³Vladimir V. Brzheskiy — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, ORCID iD 0000-0001-7361-0270.

¹City Multidisciplinary Hospital No. 2. 5, Uchebnyy lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation.

²St. Petersburg State University. 7/9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation.

³St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya str., 194100, St. Petersburg, Russian Federation.

Contact information: Anastasiya V. Antonova, e-mail: dr.antonova.av@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 11.04.2020.**