

УДК 617.7-007.681-085.225.2

DOI: 10.34215/1609-1175-2020-3-5-10

Влияние на состояние глаз пациентов с глаукомой основных действующих веществ гипотензивных капель

О.Н. Онуфрийчук¹, И.Р. Газизова², А.В. Куроедов^{3, 4}, А.В. Селезнев⁵

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия; ² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; ³ Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка, Москва, Россия; ⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ⁵ Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Россия

Глаукома сегодня считается самой распространенной причиной необратимой слепоты. Лечение этого заболевания направлено на снижение уровня внутриглазного давления с целью замедления ухудшения зрительных функций и сохранения приемлемого качества жизни. При этом большинство офтальмологов отдают предпочтение местной медикаментозной терапии. Несмотря на значительное расширение арсенала гипотензивных препаратов существенного прироста гипотензивного эффекта в каждом конкретном случае добиться удается далеко не всегда, в то же время при длительном (порой пожизненном) лечении возникают и усиливаются местные и системные нежелательные реакции. Результаты клинических исследований последних лет, представленные в этом обзоре, демонстрируют негативное влияние активных соединений, консервантов и вспомогательных веществ офтальмологических лекарственных препаратов не только на поверхность глаза, но и структуры переднего и заднего отрезков глазного яблока. Принимая во внимание вероятные побочные эффекты каждого из компонентов препаратов, используемых в терапии глаукомы, офтальмологи смогут обоснованно подходить к выбору оптимальных схем лечения с наименьшим риском для пациентов.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, медикаментозное лечение, побочное действие антиглаукомных препаратов

Поступила в редакцию 19.05.2020 г. Принята к печати 16.06.2020 г.

Для цитирования: Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Куроедов А.В., Селезнев А.В. Влияние на состояние глаз пациентов с глаукомой основных действующих веществ гипотензивных капель. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020;3:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-5-10

Для корреспонденции: Онуфрийчук Олег Николаевич – канд. мед. наук, врач НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера (196603, Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, 64–68), ORCID: 0000-0001-6841-3547; e-mail: oon@inbox.ru

The effect of the main active substances of antihypertensive eye drops on condition of the eyes of glaucoma patients

O.N. Onufriichuk¹, I.R. Gazizova², A.V. Kuroyedov^{3, 4}, A.V. Seleznev⁵

¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ³ Mandryka Central Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ⁵ State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Summary: Today, glaucoma is considered to be the most common cause of irreversible blindness. The treatment of this disease is aimed at reducing intraocular tension in order to slow down the deterioration of visual functions and to maintain acceptable quality of life. Most ophthalmologists prefer local medicamentous therapy. Despite a significant expansion of the range of antihypertensive medicines, a significant increase in the hypotensive effect is not always achieved in each certain case, at the same time, at long-term (sometimes lifetime) treatment local and systemic adverse reactions arise and intensify. The findings of recent clinical trials presented in this overview demonstrate an adverse effect of active compounds, preservatives and additives of ophthalmic medicines not only on the eye surface but also on the structure of anterior and posterior eye segments. Taking into account possible side effects of each component of medicines used in glaucoma therapy, ophthalmologists will be able to reasonably approach the choice of optimal treatment regimens with the lowest risk for patients.

Keywords: primary open-angle glaucoma, medicamentous treatment, side effects of anti-glaucoma drugs

Received: 19 May 2020; Accepted: 16 June 2020

For citation: Onufriichuk ON, Gazizova IR, Kuroyedov AV, Seleznev AV. The effect of the main active substances of antihypertensive eye drops on condition of the eyes of glaucoma patients. *Pacific Medical Journal*. 2020;3:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-5-10

Corresponding author: Oleg N. Onufriichuk, MD, PhD, H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery (64–68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg, 196603, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-6841-3547; e-mail: oon@inbox.ru

Глаукома сегодня считается самой распространенной причиной необратимой слепоты. Лечение этого заболевания направлено на снижение уровня внутриглазного давления с целью замедления ухудшения зрительных функций и сохранения приемлемого качества жизни. При этом большинство офтальмологов отдают предпочтение местной медикаментозной терапии. Несмотря на значительное расширение арсенала гипотензивных препаратов существенного прироста гипотензивного эффекта в каждом конкретном случае добиться удается далеко не всегда, в то же время при длительном (порой пожизненном) лечении возникают и усиливаются местные и системные нежелательные реакции.

В производстве препаратов для лечения глаукомы используют активные субстанции, вспомогательные вещества и консерванты [1, 2]. Каждый из этих компонентов может оказывать влияние на поверхность глаза и глазное яблоко в целом, при этом лечебное действие нередко сопровождается нежелательными эффектами. Так, хорошо известен токсический эффект, оказываемый консервантами на роговичный эпителий [2]. В то же время воздействие вспомогательных веществ и активных основных субстанций глазных капель изучено мало [3, 4]. Например, в состав этих лекарственных средств, в том числе выпускаемых без консервантов, для лучшей растворимости основной субстанции добавляют макроглицерол гидроксистеарат 40, который может вызывать повреждение и воспаление клеток роговицы и задерживать заживление ее дефектов [5, 6]. Кроме того, некоторые химические соединения могут влиять на зрительные функции и рефракцию, а также оказывать системное действие. Однако, стоит отметить, что уже до начала лечения при впервые выявленной первичной открытоугольной глаукоме наблюдают снижение образования слезы, сокращение времени разрыва слезной пленки, функциональную несостоятельность слезной жидкости и изменение структуры тканей поверхности глаза [7].

Патогенетические основы побочного действия активных веществ гипотензивных капель

Аналоги простагландинов, будучи пролекарствами и липофильными эфирами, гидролизуются эстеразами в роговице и склере и в виде кислот проникают во внутриглазную жидкость, радужку и цилиарное тело, где взаимодействуют с разными типами рецепторов [8, 9]. Данные о механизмах местных побочных реакций на простагландины противоречивы. По мнению ряда исследователей, в основе провоспалительного и проапоптотического действия латанопроста лежит экспрессия матричных металлопротеиназ, снижение экспрессии белка плотных контактов и окклюдина в роговичном эпителии, активация киназы P38 и транскрипционного фактора NF- κ B, продукция фактора некроза опухоли и интерлейкина, увеличение инфильтрации Т-клетками CD4⁺. Кроме того, продукция гамма-интерферона и интерлейкина-17A, снижение выработки

интерлейкина-13 в конъюнктиве вызывали подобное синдрому сухого глаза воспалительное повреждение глазной поверхности в эксперименте: уменьшалась продукция слезы, в конъюнктиве снижалось число бокаловидных клеток, нарушалась проницаемость эпителиального барьера роговицы и увеличивалась интенсивность апоптоза [10]. По другим данным, латанопрост не влияет на уровень интерлейкинов, факторов роста фибробластов и тромбоцитов, фактора некроза опухоли и, таким образом, не оказывает значимого воздействия на глазную поверхность [11]. Еще один представитель этого класса препаратов – тафлупрост, как было продемонстрировано, улучшает барьерную функцию эпителия роговицы и не влияет на митохондриальную метаболическую активность, секрецию интерлейкина эпителием роговицы, концентрацию маркеров воспаления и апоптоза, культуру меланоцитов и морфологию роговицы [5, 8, 12, 13]. Однако через три года его применения увеличиваются рефлексивность стромы и суббазальная извитость нервов, базальная плотность эпителиальных клеток и уменьшается количество суббазальных нервов [14]. В культуре стромальных донорских клеток конъюнктивы *in vitro* тафлупрост оказался наиболее щадящим и наименее цитотоксичным для поверхности глаза препаратом, чем биматопрост, травопрост и, особенно, латанопрост [15].

Ингибиторы карбоангидразы бринзоламид и дорзоламид и β -адреноблокаторы бетаксолол и тимолол оказывают антитромбоцитарный эффект и ингибируют агрегацию тромбоцитов, в отличие от α_2 -адреномиметиков (бримонидин), не обладающих таким действием [16]. Фармакологический эффект дорзоламида обратно пропорционален центральной толщине роговицы [17]. Также подтверждена центральная буферная роль карбоангидраз в транспорте ионов через эндотелий роговицы [18]. При этом сосудоуспокаивающий и расслабляющий эффекты дорзоламида на цилиарных артериях обусловлены ингибированием активности кальциевых каналов [19]. «Одноклассник» дорзоламида бринзоламид не влияет на плотность, размер и «процент шестигранности» эндотелиальных клеток роговицы, но оказывает токсическое действие на ее эпителий, снижая жизнеспособность клеток и вызывая гибель 60 % их культуры *in vitro* через четыре часа вследствие активирования стресса эндоплазматического ретикула и индукции апоптоза [20].

Неселективные β -адреноблокаторы оказывают токсическое действие на роговицу, ингибируют пролиферацию ее эпителия, снижают плотность бокаловидных клеток [4, 21, 22]. Данные импрессионной цитологии верхней бульбарной конъюнктивы подтверждают наличие плоскоклеточной метаплазии и увеличение ее выраженности со временем. Так, количество бокаловидных клеток конъюнктивы при использовании тимолола через три месяца уменьшается, а через шесть месяцев становится значимо

меньше, чем при использовании латанопроста с консервантами, а через год – чем при применении биматопроста, латанопроста, травопроста и бримонидина с консервантами [23].

Бримонидин, преимущественно распространяющийся увеосклеральным путем, сохраняет высокую жизнеспособность эпителиального слоя роговицы, морфологию клеток и микроворсинок, но снижает его барьерную функцию, расширяет межклеточное расстояние, способствует отложению депозитов гликогена и мукополисахаридов [24]. Он также уменьшает содержание индуцированного трансформирующего фактора роста β_1 и угнетает синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса фибробластами теноновой капсулы, способствует поддержанию нормальной веретенообразной морфологии фибробластов [25]. Кроме того, этот фактор роста блокирует адренергическую нейротрансмиссию и простагландин-индуцированную опалесценцию водянистой влаги в 57 % случаев и открывает гематофтальмический барьер и барьер «влага–стекловидное тело» в обоих глазах [26].

Переносимость антиглаукомной терапии и побочные эффекты активных веществ гипотензивных капель

Частота побочных эффектов при использовании биматопроста без консерванта составляет 5,7 %, и лишь 3,5 % пациентов отказываются от этого препарата из-за плохой переносимости [27]. Среднее количество симптомов на фоне применения латанопроста в течение трех месяцев составляет всего 0,2 случая, при этом частота неблагоприятных явлений доходит до 12 %, а отказываются от лечения из-за непереносимости этого препарата лишь 0,5 % больных [28]. Удовлетворенность пациентов латанопростом составляет 96,1 %, в то время как тафлупростом – 72 %, показатели удовлетворенности травопростом и биматопростом несколько выше [29, 30]. Стоит отметить, что при использовании тафлупроста без консервантов в течение шести месяцев W.G. El Hajj Moussa et al. [31] не отмечали тяжелых побочных эффектов в виде острой аллергии или ангиоэдемы. Кроме аналогов простагландинов, хороший профиль безопасности демонстрируют бетаксолол, бринзоламид и бримонидин, несмотря на относительно высокий уровень глазной аллергии при использовании последнего [32–34].

Неприятные ощущения в глазу в виде боли, чувства инородного тела, жжения, покалывания и сухости при использовании гипотензивных препаратов нередки. Так, относительно высокий уровень глазного дискомфорта и раздражения (4 %) вызывает бримонидин [35, 36]. Применение латанопроста может индуцировать боль в 2 %, ощущение инородного тела и сухости – в 0,6 %, раздражение, жжение и рези – в 0,3 % случаев [28]. При этом на фоне инстилляций на боль и дискомфорт жалуются 4,6 % пациентов [28, 29]. В свою очередь биматопрост без консервантов сравнительно редко вызывает подобные ощущения (0,8–1,7 %), еще реже это происходит на фоне применения тафлупроста [27,

30]. Зрительные симптомы, такие как затуманивание зрения, беспокоят 0,6–2,3 % пациентов, применяющих латанопрост [28, 29]. В то же время при использовании бримонидина это бывает значительно реже и даже возможно улучшение ночного зрения [30].

Простагландины ингибируют адипогенез и уменьшают объем орбитальной клетчатки, что в среднем у 24 % больных ведет к орбитопатии и углублению борозды верхнего века в 50 % при использовании биматопроста, в 28 % – травопроста, в 17 % – латанопроста и лишь в 6 % – тафлупроста [37, 38]. Подобные изменения на фоне применения тафлупроста без консервантов, как и бримонидина, не развиваются [39, 40]. Эритема век и блефарит чаще (20 %) встречаются на фоне использования бримонидина и значительно реже (1–7 %) – на фоне применения аналогов простагландинов [41]. При использовании дорзоламида могут развиваться отек и аллергический контактный дерматит век [42]. Исследования показали, что к единственным представителям аналогов простагландинов, не вызывающим изменений ресниц, относится тафлупрост без консервантов [31].

Гиперемия глаза – обычная реакция на аналоги простагландинов [40], однако, в ряде случаев она может отсутствовать [3]. Частота гиперемии при использовании биматопроста без консервантов составляет 1,4 %, латанопроста – 1,3 % [27–29]. С помощью фотофиксации было продемонстрировано уменьшение гиперемии конъюнктивы при переходе с биматопроста на травопрост, латанопрост или тафлупрост [40]. Стоит отметить, что при длительном использовании этих препаратов частота гиперемии увеличивается. Так, через шесть месяцев у пациентов, применяющих биматопрост, латанопрост и травопрост с консервантами гиперемия той или иной степени выраженности была выявлена в 75, 71 и 50 % случаев, соответственно [31]. Также относительно высокий уровень гиперемии пальпебральной и бульбарной конъюнктивы демонстрирует бримонидин [33, 35, 43].

Ощущение слезостояния, слезотечение или сухость глаза отмечаются при использовании любых антиглаукомных средств. Так, на фоне терапии бримонидином и латанопростом возникают ретенционные слезотечения, аналоги простагландинов, простамидами, α_2 -адреномиметики, β -адреноблокаторы и ингибиторы карбоангидразы вызывают симптомы сухости [44]. Кроме того, аналоги простагландинов и β -адреноблокаторы нарушают стабильность слезной пленки и снижают слезопродукцию. Травопрост влияет на эти параметры в меньшей степени, чем биматопрост [45], а терапия тафлупростом, напротив, через три месяца приводит к увеличению времени разрыва слезной пленки [36–38, 46–48]. Минимальное действие на стабильность слезы и слезопродукцию оказывает латанопрост – время разрыва слезной пленки сохраняется у всех пациентов на уровне 10 с и более, а высота слезного мениска остается неизменной в течение года [29, 49]. Время разрыва слезной пленки на фоне

применения бетаксолола составляет $9,8 \pm 0,8$ с, при использовании тимолола без консервантов оно снижается сильнее, а результаты теста Ширмера становятся хуже, чем на фоне применения латанопроста, травопроста, биматопроста и бримонидина с консервантами [32]. Следует отметить, что через три месяца эти различия исчезают, а через шесть и двенадцать месяцев картина на препаратах с консервантами становится значительно хуже [13, 23].

При терапии бримонидином описано развитие гранулематозного конъюнктивита и кровоизлияний в конъюнктиву [44, 50]. Фолликулярный конъюнктивит считается частой реакцией на простагландины, ингибиторы карбоангидразы, α_2 -адреномиметики. Частота его развития через шесть месяцев при терапии тафлупростом составляет 56 %, биматопростом – 25 %, травопростом – 4 % [31]. Тяжелый фолликулярный конъюнктивит на бринзоламид может развиваться даже через 1,5 года [51]. Аллергический конъюнктивит, иногда выраженный – обычный побочный эффект бримонидина, но возможен на биматопрост, тафлупрост и латанопрост [28, 43, 44]. При окрашивании витальными красителями наихудшие результаты демонстрируются на шестой и двенадцатый месяцы применения аналогов простагландинов и β -адреноблокаторов с консервантами, наилучшие – при использовании тафлупроста без консервантов [36–38, 45]. Обратимую гиперпигментацию конъюнктивы у лимба отмечают при терапии тафлупростом и травопростом [44, 52]. На фоне лечения бримонидином описаны аллергический лимбальный кератоконъюнктивит и похожие на лимбальную форму весеннего кератоконъюнктивита дискретные неокрашивающиеся лимбальные инфильтраты роговицы [35].

Роговица обычно поражается вместе с конъюнктивой. Ее тяжелые изменения в эксперименте на собаках зафиксированы на фоне применения ингибиторов карбоангидразы. У животных возникал отсроченный невосприимчивый к противовоспалительным препаратам тяжелый язвенный перилимбальный или диффузный кератит с выраженной васкуляризацией. При этом гистологически и иммуногистохимически определялись два типа воспалительных инфильтратов с преобладанием Т-клеток и нейтрофилов в эпителии и плазматических клеток в передних слоях стромы с сильной положительной иммунореактивностью этих клеток на иммуноглобулин G [53]. У человека такие выраженные изменения не развиваются, но поверхностный кератит на фоне использования аналогов простагландинов, простаமிдов, α_2 -адреномиметиков и β -адреноблокаторов встречается часто [23, 42]. Окрашивание роговицы при терапии латанопростом выявляется лишь в 0,6 % наблюдений [28]. Тафлупрост подобные изменения не вызывает, либо они незначительно выражены и встречаются очень редко [5, 13, 30, 56].

Диффузные точечные эрозии эпителия роговицы могут быть вызваны бримонидином, бетаксололом и тимололом [32, 35]. Значимый точечный кератит

на бримонидин не развивается, но иногда возможна инфильтрация и неоваскуляризация роговицы, которая после отмены препарата подвергается обратному развитию, редко с остаточным полупрозрачным помутнением [36, 43]. Поверхностный кератит через шесть месяцев применения редко (3,8 %) развивается на травопрост с консервантами и часто (33 %) – на тафлупрост без консервантов [31].

Снижение чувствительности роговицы отмечено при использовании β -адреноблокаторов. Стоит отметить, что применение фосфатсодержащих глазных капель на фоне повреждения роговицы биматопростом и тафлупростом может привести к ее кальцификации [44]. Описана вирусная реактивация в виде герпетического кератита на фоне терапии латанопростом и травопростом [44], но такие случаи на тафлупрост без консервантов при 6-месячном наблюдении не зафиксированы [31]. Простагландины даже при длительном лечении не влияют на центральную толщину роговицы и плотность эндотелиальных клеток [3].

Важное значение имеет влияние антиглаукомной терапии на состояние зрачка. Так, возможен незначительный миоз на фоне применения ингибиторов карбоангидразы и α_2 -адреномиметиков. Сужение зрачка, индуцированное дорзоламидом, не превышает 0,2 мм [54]. При использовании бримонидина миоз может отсутствовать или быть незначительным, но усиливаться в скопомических условиях вследствие подавления активности симпатической нервной системы, при этом скорость сужения через 1–6 часов может увеличиваться [55]. Влияние такого миоза на рефракцию и остроту зрения незначительно [56].

α_2 -адреномиметики, аналоги простагландинов и простамиды и ингибиторы карбоангидразы могут вызывать воспаление сосудистой оболочки разной выраженности: от опалесценции и клеточной реакции влаги передней камеры (тафлупрост, травопрост) до ирита, иридоциклита (дорзоламид) и увеита (латанопрост, тафлупрост, травопрост, биматопрост) [44]. Наиболее тяжело протекает бримонидин-индуцированный передний гипертензивный гранулематозный увеит, характеризующийся отсроченным началом: (от семи дней до пяти лет, в среднем – через 20 месяцев), связью с артефакцией (84 %) и гранулематозными преципитатами роговицы, разрешением без кортикостероидов после отмены препарата (58 %), сочетанием с гранулематозным конъюнктивитом (53 %) [57]. Гранулематозный увеит отличается рецидивирующим течением, длительным (от 12 до 52 месяцев) безрецидивным периодом после отмены препарата, интервалом между глазами – до года в 5 % случаев [50].

Из характерных нежелательных явлений, возникающих на фоне применения аналогов простагландинов, следует отметить усиление пигментации радужки. Также возможно развитие дисперсии пигмента в передней камере при использовании травопроста, эффект которого при 6-месячном наблюдении может варьировать от отсутствия пигментации до гиперпигментации [31, 44].

При переходе к хирургическому лечению глаукомы необходимо помнить о том, что терапия дорзоламидом может способствовать развитию отслойки сосудистой оболочки глаза после трабекулэктомии [44]. Развитие катаракты или усиление имеющихся помутнений описаны при терапии тафлупростом, травопростом и бримонидином. Осложнениями местной гипотензивной терапии в заднем сегменте глаза могут быть плавающие помутнения, отслойка стекловидного тела и кровоизлияния в него (бримонидин), ретинальные и преретинальные кровоизлияния при диабетической ретинопатии (латанопрост), макулярный отек (латанопрост и травопрост), эмболия артерий сетчатки и экссудативная отслойка сетчатки (латанопрост), кистовидный макулярный отек (биматопрост) [44].

Заключение

Активные соединения, консерванты и вспомогательные вещества офтальмологических лекарственных препаратов оказывают негативное влияние на поверхность глаза. Знание особенностей побочного действия каждого из компонентов препаратов, используемых в терапии глаукомы, особенно топических эффектов их основных действующих веществ имеет большое практическое значение для офтальмологов, способствует выбору наиболее эффективных схем лечения с наименьшим риском для пациентов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Литература / References

1. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 27.12.2018 г.) «Об обращении лекарственных средств». [Federalnyi zakon ot 12.04.2010 No. 61-FZ (red. ot 27.12.2018) "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" (In Russ).]
2. Петров С.Ю., Сафонова Д.М. Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию. *PMЖ. Клиническая офтальмология*. 2014;14(2):97–108. [Petrov SYu, Safonova DM. Ophthalmic preservatives: From benzalkonium chloride to polyquaternium. Literature review. *RMZh. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2014;14(2):97–108 (In Russ).]
3. Trzecińska A, Paterno JJ, Toropainen E, Koskela A, Podracka L., Korhonen E, et al. Long-term topical application of preservative-free prostaglandin analogues evokes macrophage infiltration in the ocular adnexa. *Eur J Pharmacol*. 2016;788:12–20.
4. Lee S, Kim MK, Choi HJ, Wee WR, Kim DM. Comparative cross-sectional analysis of the effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Adv Therapy*. 2013;30(4):420–9.
5. Smedowski A, Paterno JJ, Toropainen E, Toropainen E, Sinha D, Wylegala D, Kaarniranta K. Excipients of preservative-free latanoprost induced inflammatory response and cytotoxicity in immortalized human HCE-2 corneal epithelial cells. *J Biochem Pharmacol Res*. 2014;2(4):175–84.
6. Pinheiro R, Panfil C, Schrage N, Dutescu RM. The impact of glaucoma medications on corneal wound healing. *J Glaucoma*. 2016;25(1):122–7.
7. Алексеев И.Б., Мельникова Н.В. Изменения передней поверхности глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;6(1):4–7. [Aleksseev IB, Melnikova NV. Changes of the anterior surface of the eye in primary open angle glaucoma. *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal*. 2013;6(1):4–7 (In Russ).]
8. Петров С.Ю. Тафлупрост – новый аналог простагландина F2α. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(5):85–95. [Petrov SYu. Tafluprost – a novel prostaglandin F2α analogue. *Vestnik oftalmologii*. 2014;130(5):85–95 (In Russ).]
9. Klimko PG, Sharif NA. Discovery, characterization and clinical utility of prostaglandin agonists for the treatment of glaucoma. *Br J Pharmacol*. 2018;176(8):1051–8.
10. Yang Y, Huang C, Lin X, Wu Y, Ouyang W, Tang L, et al. 0.005 % preservative-free Latanoprost induces dry eye-like ocular surface damage via promotion of inflammation in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(8):3375–84.
11. Martinez-de-la-Casa JM, Perez-Bartolome F, Urcelay E, Santiago JL, Moreno-Montañes J, Arriola-Villalobos P, et al. Tear cytokine profile of glaucoma patients treated with preservative-free or preserved Latanoprost. *Ocul Surf*. 2017;15(4):723–9.
12. Tokuda N, Kitaoka Y, Matsuzawa A, Tsukamoto A, Sase K, Sakae S, Takagi H. Changes in ocular surface characteristics after switching from Benzalkonium chloride-preserved Latanoprost to preservative-free Tafluprost or Benzalkonium chloride-preserved Tafluprost. *J Ophthalmol*. 2017;2017:3540749. doi: 10.1155/2017/3540749
13. Kim JH, Kim EJ, Kim YH, Kim YI, Lee SH, Jung JC, et al. In vivo effects of preservative-free and preserved prostaglandin analogs: Mouse ocular surface study. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29(4):270–9.
14. Rolle T, Spinetta R, Nuzzi R. Long term safety and tolerability of Tafluprost 0.0015 % vs Timolol 0.1 % preservative-free in ocular hypertensive and in primary open-angle glaucoma patients: A cross sectional study. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):136. doi: 10.1186/s12886-017-0534-z
15. Pérez-Roca F, Rodrigo-Morales E, Garzón I, Oliveira AC, Martín-Piedra MÁ, Carriel V, et al. Effects of four formulations of prostaglandin analogs on eye surface cells. A comparative study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129419. doi: 10.1371/journal.pone.0129419
16. Moschos MM, Moustafa GA, Papakonstantinou VD, Tsatsos M, Laios K, Antonopoulou S. Anti-platelet effects of anti-glaucomatous eye drops: An in vitro study on human platelets. *Drug Des Dev Ther*. 2017;11:1267–72.
17. Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Galli F, Poli D, Rulli E, et al. The Glaucoma Italian Pediatric Study (GIPSy): 3-year results. *J Glaucoma*. 2018;27(10):856–63.
18. Malikowski TM, Bosch JB, Min S, Duffey ME, Patel SP. Carbonic anhydrase inhibitors in corneal endothelial transport. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(4):2652–8.
19. Dong Y, Sawada Y, Cui J, Hayakawa M, Ogino D, Ishikawa M, Yoshitomi T. Dorzolamide-induced relaxation of isolated rabbit ciliary arteries mediated by inhibition of extracellular calcium influx. *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60(2):103–10.
20. Nakano T, Inoue R, Kimura T, Suzumura H, Tanino T, Yamazaki Y, et al. Effects of Brinzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor, on corneal endothelial cells. *Adv Ther*. 2016;33(8):1452–9.
21. Shimazaki J, Hanada K, Yagi Y, Yamagami J, Ishioka M, Shimmura S, Tsubota K. Changes in ocular surface caused by antiglaucomatous eyedrops: prospective, randomised study for the comparison of 0.5 % timolol v 0.12 % unoprostone. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(11):1250–4.
22. Inoue K, Okugawa K, Kato S, Inoue Y, Tomita G, Oshika T, Amano S. Ocular factors relevant to antiglaucomatous eye drop-related keratoepitheliopathy. *J Glaucoma*. 2003;12(6):480–5.
23. Aydin Kurna S, Acikgoz S, Altun A, Ozbay N, Sengor T, Olcaysoy OO. The effects of topical antiglaucoma drugs as monotherapy on the ocular surface: A prospective study. *J Ophthalmol*. 2014;460483. doi: 10.1155/2014/460483
24. Li N, Shi HM, Cong L, Lu ZZ, Ye W, Zhang YY. Outflow facility efficacy of five drugs in enucleated porcine eyes by a method of constant-pressure perfusion. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7184–91.

25. Hong S, Han SH, Kim CY, Kim KY, Song YK, Seong GJ. Brimonidine reduces TGF-beta-induced extracellular matrix synthesis in human Tenon's fibroblasts. *BMC Ophthalmol.* 2015;15(1):54. doi: 10.1186/s12886-015-0045-8
26. Ho LC, Conner IP, Do CW, Kim SG, Wu EX, Wollstein G, et al. In vivo assessment of aqueous humor dynamics upon chronic ocular hypertension and hypotensive drug treatment using gadolinium-enhanced MRI. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(6):3747–57.
27. Pillunat LE, Eschstruth P, Häsemeyer S, Thelen U, Foja C., Leback R, Pfennigsdorf S. Preservative-free bimatoprost 0.03 % in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension in clinical practice. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1759–65.
28. Clinical Review Report: Preservative-free latanoprost 50 µg/mL ophthalmic solution (Monoprost): (Laboratoires Théa): Indication: Reduction of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 May. CADTH Common Drug Reviews.
29. Economou MA, Laukeland HK, Grabska-Liberek I, Rouland JF. Better tolerance of preservative-free latanoprost compared to preserved glaucoma eye drops: the 12-month real-life FREE study. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:2399–407.
30. Uusitalo H, Egorov E, Kaarniranta K, Astakhov Y, Ropo A. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: A meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:445–54.
31. El Hajj Moussa WG, Farhat RG, Nehme JC, Sahyoun MA, Schakal AR, Jalkh AE, et al. Comparison of efficacy and ocular surface disease index score between Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost, and Tafluprost in glaucoma patients. *J Ophthalmol.* 2018;1319628. doi: 10.1155/2018/1319628
32. Онищенко А.Л., Димаксян М.В., Колбаско А.В., Жилина Н.М. Лечение первичной открытоугольной глаукомы бетаксололом без консерванта: оценка гипотензивного эффекта и глазной поверхности. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(2):76–80. [Onishchenko AL, Dimaksian MV, Kolbasko AV, Zhilina NM. Preservative-free betaxolol for POAG patients: Evaluation of hypotensive effect and ocular surface safety. *Vestnik oftalmologii.* 2015;131(2):76–80 (in Russ).]
33. Lusthaus JA, Goldberg I. Brimonidine and brinzolamide for treating glaucoma and ocular hypertension; a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(9):1071–8.
34. Ackerman SL, Torkildsen GL, McLaurin E, Vittitow JL. Low-dose brimonidine for relief of ocular redness: integrated analysis of four clinical trials. *Clin Exp Optom.* 2018. doi: 10.1111/cxo.12846
35. Shah AA, Modi Y, Thomas B, Wellik SR, Galor A. Brimonidine allergy presenting as vernal-like keratoconjunctivitis. *J Glaucoma.* 2015;24(1):89–91.
36. Tsumura T, Yoshikawa K, Kimura T, Suzumura H, Kawashima M, Nanno M, et al. The efficacy and safety of add-on 0.1 % brimonidine tartrate preserved with sodium chlorite in on-treatment Japanese normal-tension glaucoma patients. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1681–7.
37. Taketani Y, Yamagishi R, Fujishiro T, Igarashi M, Sakata R, Aihara M. Activation of the prostanoid FP receptor inhibits adipogenesis leading to deepening of the upper eyelid sulcus in prostaglandin-associated periorbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(3):1269–76.
38. Miki T, Naito T, Fujiwara M, Araki R, Kiyoi R, Shiode Y, et al. Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181550. doi: 10.1371/journal.pone.0181550
39. Mendonça TB, Lummertz AP, Bocaccio FJ, Procianny F. Effect of low-concentration, nonmydriatic selective alpha-adrenergic agonist eyedrops on upper eyelid position. *Dermatol Surg.* 2017;43(2):270–4.
40. Yanagi M, Kiuchi Y, Yuasa Y, Yoneda T, Sumi T, Hoshikawa Y, et al. Association between glaucoma eye drops and hyperemia. *Jpn J Ophthalmol.* 2016;60(2):72–7.
41. Docherty JR, Steinhoff M, Lorton D, Detmar M, Schäfer G, Holmes A, Di Nardo A. Multidisciplinary consideration of potential pathophysiologic mechanisms of paradoxical erythema with topical Brimonidine therapy. *Adv Ther.* 2016;33(11):1885–95.
42. Lee SJ, Kim M. Allergic contact dermatitis caused by dorzolamide eyedrops. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:575–7.
43. Maruyama Y, Ikeda Y, Yokoi N, Mori K, Kato H, Ueno M, et al. Severe corneal disorders developed after brimonidine tartrate ophthalmic solution use. *Cornea.* 2017;36(12):1567–9.
44. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Encyclopedia of medicines and pharmaceutical products (In Russ).] URL: <https://www.rlsnet.ru> (Accessed: 3 February 2020).
45. Baudouin C, Liang H, Hamard P, Riancho L, Creuzot-Garcher C, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmol.* 2008;115(1):109–15.
46. Lee W, Lee S, Bae H, Kim CY, Seong GJ. Efficacy and tolerability of preservative-free 0.0015 % tafluprost in glaucoma patients: a prospective crossover study. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):61. doi: 10.1186/s12886-017-0453-z
47. Hommer A, Schmidl D, Kromus M, Bata AM, Fondi K, Werkmeister RM, et al. Effect of changing from preserved prostaglandins to preservative-free tafluprost in patients with glaucoma on tear film thickness. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(4):385–92.
48. Konstas AG, Boboridis KG, Kapis P, Marinopoulos K, Voudouragaki IC, Panayiotou D, et al. 24-hour efficacy and ocular surface health with preservative-free tafluprost alone and in conjunction with preservative-free Dorzolamide/Timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients insufficiently controlled with preserved Latanoprost monotherapy. *Adv Ther.* 2017;34(1):221–35.
49. El Ameen A, Vandermeer G, Khanna RK, Pisella PJ. Objective ocular surface tolerance in patients with glaucoma treated with topical preserved or unpreserved prostaglandin analogues. *Eur J Ophthalmol.* 2018. doi: 10.1177/1120672118805877
50. Beltz J, Zamir E. Brimonidine induced anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(2):128–33.
51. Young JW, Clements JL, Morrison JC, Takusagawa HL. Brinzolamide-induced follicular conjunctivitis. *J Glaucoma.* 2018;27(11):e183–4. doi: 10.1097/ijg.0000000000001063
52. Choi DY, Chang RT, Yegnashankaran K, Friedman NJ. Reversible conjunctival pigmentation associated with prostaglandin use. *J Glaucoma.* 2016;25(1):e56–7. doi: 10.1097/ijg.0000000000000255
53. Beckwith-Cohen B, Bentley E, Gasper DJ, McLellan GJ, Dubielzig RR. Keratitis in six dogs after topical treatment with carbonic anhydrase inhibitors for glaucoma. *J Am Vet Med Assoc.* 2015;247(12):1419–26.
54. Ba-Ali S, Sander B, Brøndsted AE, Lund-Andersen H. Effect of topical anti-glaucoma medications on late pupillary light reflex, as evaluated by pupillometry. *Front Neurol.* 2015;6:93. doi: 10.3389/fneur.2015.00093
55. Von Zup M, Lassaline M, Kass PH, Miller PE, Thomasy SM. Effects of 0.2 % brimonidine and 0.2 % brimonidine-0.5 % timolol on intraocular pressure and pupil size in normal equine eyes. *Equine Vet J.* 2017;49(6):810–4.
56. Kato COS., Shimizu K, Kamiya K, Ishikawa H, Igarashi A. Effects of brimonidine tartrate 0.1 % ophthalmic solution on the pupil, refraction, and light reflex. *Sci Rep.* 2018;8(1):9003. doi: 10.1038/s41598-018-27436-8
57. Comet A, Donnadieu B, Courjaret JC, Gascon P, Denis D, Matonti F. Brimonidine and acute anterior granulomatous uveitis: A case report and literature review. *J Fr Ophtalmol.* 2017;40(4):e127–9. doi: 10.1016/j.jfo.2016.01.016