

УДК 619:617.7:615

DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.8.3.2020.220449>Бездетко П.А.<sup>1</sup>, Бездетко Н.В.<sup>2</sup>, Мужичук Е.П.<sup>3</sup><sup>1</sup> Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина<sup>2</sup> Харьковский фармацевтический университет, г. Харьков, Украина<sup>3</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

## К вопросу о преимуществах применения бесконсервантной формы простагландинов F2-альфа у больных первичной открытоугольной глаукомой

**Резюме.** Существует как минимум 4 причины для выбора синтетических простагландинов в качестве препаратов первой линии у больных глаукомой: эффективность, стабильный 24-часовой контроль внутриглазного давления, безопасность и комплаенс. Эти качества гипотензивных препаратов данной группы привлекают к себе внимание офтальмологов всего мира. Применение синтетических простагландинов связано и с такими побочными эффектами, как раздражение поверхности глаза. Один из путей решения этой проблемы — создание свободной от бензалкония хлорида, бесконсервантной формы препарата, в том числе латанопроста. Проведенные нами 10-недельные исследования убедительно показали, что применение бесконсервантной формы латанопроста (монопроста) позволяет щадяще относиться к глазной поверхности, практически на 26,7–37,0 % по шкале индекса заболеваний глазной поверхности улучшить переносимость препарата. Применение бесконсервантной формы латанопроста (монопроста) у больных первичной открытоугольной глаукомой повышает гипотензивную эффективность препарата на 9,4–15,4 % в сравнении с классическим латанопростом.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; внутриглазное давление; синтетические простагландины; пробы Ширмера, Норна; гиперемия конъюнктивы; окрашивание флуоресцеином; индекс заболеваний глазной поверхности; бесконсервантная форма латанопроста; монопрост

### Введение

Медикаментозному лечению на сегодняшний день уделяется особое внимание на всех этапах менеджмента больных глаукомой. Потому что даже после самых совершенных лазерных и хирургических вмешательств глаукома остается, глаукомная нейропатия прогрессирует, а офтальмотонус может повышаться за пределы допустимого уровня. Во многих случаях сохраняется необходимость дополнительной местной гипотензивной терапии. Эффективность, профиль безопасности и удобство применения, по мнению целого ряда офтальмологов всего мира, выводят аналоги простагландинов (ПГ) F2-альфа на первый план при выборе гипотензивных препаратов в лечении первичной

открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [2–4, 6, 7]. Почему синтетические простагландины попадают в число препаратов первого выбора?

В основе гипотензивного действия синтетических простагландинов лежит стимуляция увеосклерального оттока. Как указывает ряд исследователей, трабекулярный и увеосклеральный пути оттока теснейшим образом связаны друг с другом как в морфологическом, так и в функциональном плане. Возможность поступления жидкости из увеальных слоев трабекулярного аппарата в пространства между волокнами цилиарной мышцы объясняется тем, что интертрабекулярные щели являются их непосредственным продолжением [28]. Таким образом, все пространства, составляющие

увеосклеральный путь, имеют значительные размеры, что подтверждает существенные объемные возможности увеосклерального оттока, особенно в сочетании с транстрабекулярным оттоком. Реализация гипотензивного эффекта синтетических простагландинов осуществляется за счет работы 2 путей оттока — трабекулярного и увеосклерального. Именно этими обстоятельствами обусловлена высокая эффективность синтетических простагландинов. Это наиболее физиологический путь оттока камерной влаги, поскольку в нем не участвует уменьшение выработки камерной влаги. Эффективность и физиологичность гипотензивного действия — это первая причина для выбора синтетических простагландинов в качестве препаратов первого выбора в лечении глаукомы [6, 7, 19, 21].

Исследования, в которых измеряли внутриглазное давление (ВГД) в течение 24 часов, показали, что приблизительно две трети пациентов с глаукомой имели свои пиковые показатели ВГД, чаще в период ночного сна. Прогрессирование глаукомы у третьей части больных связывают с этим фактором. Несколько эпидемиологических популяционных исследований показали, что низкое диастолическое артериальное давление (ДАД) и высокое ВГД приводят к резкому снижению перфузионного давления (ПД) ( $\text{ПД} = \text{ДАД} - \text{ВГД}$ ) глаза и зрительного нерва. По сути, во всех исследованиях низкий уровень ПД ( $< 55$  мм рт.ст.) связан с увеличением распространенности и частотой ПОУГ. Аналоги простагландина максимально и наиболее стабильно уменьшают ВГД в течение 24-часового цикла и не влияют на артериальное давление и частоту пульса. Исследования показали, что простагландины имеют лучший 24-часовой контроль по всем параметрам, за ними следуют ингибиторы карбоангидразы, затем альфа-агонисты и, наконец, бета-блокаторы. Информация о 24-часовой эффективности миотиков отсутствует. Рассчитано перфузионное давление глаза. Дорзоламид и латанопрост вызывали значительное его увеличение во всех 24-часовых временных точках по сравнению с исходным уровнем. Не было отмечено существенных различий в перфузионном давлении, вызванных этими двумя препаратами, за исключением 10 часов утра и 2 часов ночи. В это время показатель ПД, полученный с дорзоламитом, был значительно ниже, чем при использовании латанопроста, и не сильно отличался от тимолола. Эффективный 24-часовой контроль внутриглазного давления, длительность гипотензивного действия являются 2-й причиной выбора синтетических простагландинов в качестве препарата первой линии в лечении глаукомы [14, 24, 26].

Кроме того, системных осложнений при использовании синтетических простагландинов, касающихся функций сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем, встречающихся при назначении других гипотензивных препаратов 1-го ряда, не отмечено. Поэтому профиль побочных эффектов (ПЭ) класса препаратов синтетических простагландинов существенно лучше, чем у других гипотензивных препаратов первого ряда. Это и стало 3-й причиной выбора простагландинов в качестве препарата первой линии в лечении глаукомы [12, 15].

Первичная открытоугольная глаукома — хроническая оптическая нейропатия, часто требующая пожизненного лечения. Согласие пациентов, приверженность и настойчивость при терапии играют жизненно важную роль в улучшении результатов. В статье, посвященной этой проблеме у больных глаукомой, опубликованной в журнале «Ophthalmology», указано, что до 80 % (да, 80 %, это не опечатка!) пациентов с глаукомой не соблюдают режим дозирования препаратов, предписанный врачом. Связаны эти события в том числе и с частотой применения гипотензивного препарата. С точки зрения комплаенса аналоги ПГ F2 не имеют себе равных, поскольку это единственные гипотензивные препараты, которые назначаются больным глаукомой 1 раз в сутки [1, 3, 10].

Это положительные характеристики препарата. Но есть и проблемные вопросы. Синтез синтетических простагландинов для лечения глаукомы практически невозможен без примесей провоспалительных простагландинов группы E. Селективность к F-рецепторам определяет эффективность гипотензивного действия препарата, а возможность раздражения E-рецепторов обуславливает выраженность побочных эффектов. Именно эти факты объясняют идентичность эффективности и побочных действий аналогов ПГ F2-альфа и одновременно являются основной причиной отличия гипотензивной эффективности конкретно каждого фармакологического препарата. Рецептор EP-2 является важным медиатором воспаления в глазу и ответственен за формирование целого ряда побочных эффектов синтетических простагландинов, применяемых для лечения глаукомы. Гиперемия конъюнктивы встречается у 42 % пациентов. Оценивается как умеренная и проходит без лечения. Выраженность дискомфорта, связанная с этим ПЭ, наибольшая при лечении биматопростом [20]. Усиление роста ресниц встречается в 50 % случаев и наблюдается только при длительном применении (более 6 месяцев). Данный ПЭ является, пожалуй, самым «желанным» из ПЭ и вызывает жалобы только у 1 % пациентов. Гиперпигментация радужки встречается в 2 % случаев за счет накопления меланина. Менее частые ПЭ — отек макулы и иридоциклит — не имеют достаточной связи с применением аналогов ПГ F2-альфа, но их использование следует ограничить у пациентов с увеитами в анамнезе или осложнениями после хирургических вмешательств на глазном яблоке, при афакии и повреждении задней капсулы хрусталика. Именно эти обстоятельства могут ограничивать применение синтетических простагландинов у больных как первичной, так и, особенно, вторичной глаукомой [1, 11, 17].

В последние годы активно дискутируется вопрос о том, что же лежит в основе этих побочных эффектов. Высказывается предположение, что львиная доля их зависит от консерванта глазных капель. Хроническое воздействие консервантов на поверхность глаз признано токсичным и вызывающим неблагоприятные изменения на поверхности глаз. Консерванты, такие как бензалкония хлорид (БАХ), в офтальмологических препаратах могут усугублять болезнь сухого глаза по-

средством токсического и провоспалительного действия. Новые консерванты, недавно разработанные в качестве альтернативы бензалкония хлориду, такие как Polyquad, Purite и sofZia, имеют значительно более низкий цитотоксический эффект, но тем не менее он присутствует [11, 22, 27]. Кроме того, все аналоги простагландинов являются пролекарствами сложного эфира и превращаются в их кислотную форму эстеразой в роговице. Основной путь проникновения гипотензивного препарата в ткани глаза — транскорнеальный. Только пройдя через роговицу, кислота взаимодействует с рецепторами цилиарной мышцы, клетками трабекулярной сети, вызывая разрушение экстрацеллюлярного матрикса и активируя увеосклеральный путь оттока. Поэтому состояние поверхности глаза и особенно роговицы влияет на проницаемость синтетических простагландинов во внутриглазные структуры и на эффективность гипотензивного действия. Бесконсервантные препараты — лучший выбор. Пациенты с глаукомой, которые нуждаются в длительном применении глазных капель, должны избегать использования капель, содержащих консерванты, и особенно бензалкония хлорид. В 2013 г. J. F. Rouland [13] опубликовал результаты сравнительного исследования двух препаратов латанопроста у лиц с открытоугольной глаукомой. Первая группа в течение 3 мес. применяла бесконсервантный латанопрост производства «Лаборатуар Теа» (монопрост), вторая группа — оригинальный латанопрост с консервантом БАХ. Оба препарата с одинаковой эффективностью снижали ВГД. Однако степень выраженности конъюнктивальной гиперемии была меньше при применении бесконсервантного препарата монопрост. Так как переносимость пациентами препарата монопрост была лучше, чем препарата сравнения, это, естественно, способствовало лучшему комплайенсу в группе препарата монопрост. Проведенный метаанализ эффективности и переносимости монопроста по сравнению с существующими аналогами простагландина (Cucherat M., 2014; Economidou M.A. и соавт. [16, 18]) показал одинаковую или более высокую эффективность монопроста для снижения ВГД и наилучшую среди всех простагландинов переносимость (наименьший риск гиперемии при терапии монопростом). Мы, в свою очередь, решили также провести сравнительное исследование эффективности латанопроста и бесконсервантной формы латанопроста (монопроста).

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 27 больных (32 глаза) первичной открытоугольной глаукомой 1–2-й стадии. Больные с более поздней стадией глаукомы исключались из групп наблюдения, поскольку в этих стадиях в тканях глаза отмечались грубые изменения, и признаки раздражения поверхности глаза у них могли быть вторичны. Все пациенты наблюдались в течение 10 недель. В контрольной группе (14 больных, 17 глаз) применяли только латанопрост (1 раз в день в 6 часов вечера). Возраст пациентов составил 49–71 год (9 женщин, 5 мужчин). В группе исследования (13 больных, 15 глаз) больным назначен бесконсервантный латанопрост (монопрост) Возраст пациентов — 47–72 года (6 женщин, 7 мужчин). Монопрост создан фирмой «Лаборатуар Теа», этот технологический прорыв стал возможен благодаря разработке инновационного матрикса Протриаксин®, в который поместили субстанцию латанопроста. Протриаксин сочетает в себе несколько полимеров и карбомеров, которые хорошо переносятся, растворяют и стабилизируют простагландин. Кроме того, полимерный матрикс данного препарата благодаря своей гидрофильности компенсирует и заменяет собой искусственные слезы, устраняя проявления синдрома сухого глаза. Препарат представлен в виде мини-флаконов одноразового использования по 30 доз в упаковке. Способ применения — инстилляции по 1 капле в сутки в пораженный глаз (вечером).

Дизайн исследования представлен в табл. 1.

После получения информированного согласия измерение внутриглазного давления проводили тонометром Гольдмана с 8 до 10 утра. Клиническая оценка гиперемии конъюнктивы проводилась по шкале N. Efron [8, 9]. Флуоресцеиновое окрашивание роговицы оценивалось по 4-балльной шкале B.D. Sullivan et al. [5, 25]. Интегральный показатель раздражения глаза оценивался по шкале индекса заболеваний глазной поверхности (Ocular Surface Disease Index — OSDI) [23]. Пробы Ширмера и Норна проводились по классическим методикам.

## Результаты

Проведенные исследования продемонстрировали снижение признаков раздражения поверхности глаза после использования бесконсервантного латанопроста (монопроста) на протяжении всего периода наблюдения. В табл. 2 представлена динамика степени

Таблица 1. Дизайн сравнительного исследования латанопроста и монопроста

Недели	0	2	4	6	8	10
Информированное согласие	×					
ВГД	×	×	×	×	×	×
OSDI	×	×	×	×	×	×
Гиперемия конъюнктивы	×	×	×	×	×	×
Тест Норна	×	×	×	×	×	×
Окрашивание флуоресцеином	×	×	×	×	×	×
Тест Ширмера	×	×	×	×	×	×

выраженности гиперемии и степени окрашивания роговицы флуоресцеином у больных, применяющих для снижения внутриглазного давления классический латанопрост и монопрост.

Представленные данные свидетельствуют о достоверном снижении степени гиперемии глаза и степени нарушения роговичного эпителия после применения бесконсервантной формы латанопроста — монопроста.

В табл. 3 продемонстрированы результаты сравнительного исследования динамики показателей слезопродукции и OSDI в течение 10-недельного наблюдения за больными ПОУГ, получающими классический латанопрост и монопрост.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, динамика показателей слезопродукции достоверно свидетельствует о преимуществах бесконсервантной формы латанопроста в стабилизации водного слоя

слезной пленки и, что особенно важно, липидного слоя слезной пленки при длительном, 10-недельном применении этих препаратов. Индекс заболеваний глазной поверхности — интегральный показатель, указывающий на лучшую переносимость лекарственных препаратов, был на 26,7–37,0 % ( $p < 0,05$ ) лучше после длительного применения бесконсервантного латанопроста (монопроста) по сравнению с классическим латанопростом.

В табл. 4 представлены результаты динамики внутриглазного давления у больных ПОУГ, применяющих для снижения внутриглазного давления латанопрост классический и бесконсервантный (монопрост)

Как следует из данных, представленных в табл. 4, у больных ПОУГ, получающих бесконсервантную форму латанопроста (монопрост), отмечается повышение гипотензивного эффекта на 9,4–15,4 %.

**Таблица 2. Динамика степени выраженности гиперемии конъюнктивы (1) и степени окрашивания роговицы флуоресцеином (2) у больных ПОУГ, применяющих латанопрост и монопрост**

Препарат	Исх.	2 нед.	4 нед.	6 нед.	8 нед.	10 нед.
Латанопрост (1)	0,7000 ± 0,0123	1,500 ± 0,013	1,900 ± 0,014	2,100 ± 0,018	1,600 ± 0,015	1,800 ± 0,011
Монопрост (1)	0,560 ± 0,002	1,000 ± 0,009	1,100 ± 0,001	1,200 ± 0,012	1,100 ± 0,014	1,200 ± 0,014
<i>P</i>	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Латанопрост (2)	0,910 ± 0,019	2,100 ± 0,016	2,300 ± 0,015	2,500 ± 0,019	2,700 ± 0,021	2,900 ± 0,024
Монопрост (2)	0,860 ± 0,018	1,500 ± 0,013	1,200 ± 0,011	1,40 ± 0,17	1,600 ± 0,018	1,20 ± 0,02
<i>P</i>	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

**Таблица 3. Динамика пробы Ширмера (1), пробы Норна (2) и индекса заболеваний глазной поверхности (3) у больных ПОУГ, применяющих латанопрост и монопрост**

Препарат	Исх.	2 нед.	4 нед.	6 нед.	8 нед.	10 нед.
Латанопрост (1)	12,500 ± 0,126	15,50 ± 0,16	13,900 ± 0,276	12,80 ± 0,29	12,10 ± 0,34	11,900 ± 0,011
Монопрост (1)	11,70 ± 0,31	12,90 ± 0,29	12,100 ± 0,312	11,70 ± 0,39	11,80 ± 0,29	11,80 ± 0,32
<i>P</i>	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Латанопрост (2)	10,20 ± 0,65	9,50 ± 0,57	8,10 ± 0,62	7,90 ± 0,63	8,00 ± 0,53	7,10 ± 0,81
Монопрост (2)	11,70 ± 0,88	12,90 ± 0,81	11,20 ± 0,76	10,00 ± 0,57	11,80 ± 0,67	10,80 ± 0,66
<i>P</i>	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Латанопрост (3)	12,10 ± 0,88	25,40 ± 1,12	23,90 ± 2,32	22,60 ± 2,15	25,80 ± 2,31	24,90 ± 2,65
Монопрост (3)	13,80 ± 0,81	15,60 ± 0,89	17,50 ± 1,23	16,00 ± 1,89	15,80 ± 1,17	15,70 ± 1,76
<i>P</i>	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
M1–M2 (%)		37	26,7	29,2	27,1	36,9

**Таблица 4. Динамика внутриглазного давления у больных, применяющих латанопрост и монопрост**

Препарат	Исх.	2 нед.	4 нед.	6 нед.	8 нед.	10 нед.
Латанопрост	22,30 ± 1,35	17,10 ± 1,17	18,20 ± 1,13	16,90 ± 0,98	17,90 ± 1,12	17,90 ± 0,97
%		23,0	18,4	24,3	19,8	19,8
<i>P</i>		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Монопрост	23,10 ± 1,56	15,60 ± 1,18	15,30 ± 1,09	15,50 ± 1,05	15,70 ± 1,12	15,90 ± 0,87
%		32,4	33,8	32,9	32,0	31,2
<i>P</i>		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05
M2–M1 (%)		9,4	15,4	8,6	12,2	11,4

## Обсуждение

Таким образом, существует как минимум 4 причины для выбора синтетических простагландинов в качестве препаратов первой линии у больных глаукомой: эффективность, стабильный 24-часовой контроль внутриглазного давления, безопасность и комплаенс. Эти качества гипотензивных препаратов этой группы привлекают к себе внимание офтальмологов всего мира. А удобство применения синтетических простагландинов получило заслуженный успех среди больных глаукомой. Применение синтетических простагландинов связано и с такими побочными эффектами, как раздражение поверхности глаза. В офтальмологическом мире дискутируется вопрос о том, каким образом расширить показания к применению синтетических простагландинов и уменьшить вероятность возникновения побочных эффектов. Один из путей — создание свободной от бензалкония хлорида, бесконсервантной формы препарата, в том числе латанопроста. Исследования привели к созданию бесконсервантной формы латанопроста. Это стало возможным благодаря разработке инновационного матрикса протриаксин, в который поместили субстанцию латанопроста. Протриаксин сочетает в себе несколько полимеров и карбомеров, которые хорошо переносятся, растворяют и стабилизируют простагландин. Кроме того, полимерный матрикс данного препарата благодаря своей гидрофильности компенсирует и заменяет собой искусственные слезы, устраняя проявления синдрома сухого глаза. Создание этой формы привело к созданию препарата монопрост, который снижает выраженность побочных эффектов, связанных с раздражением глазной поверхности, и способствует повышению гипотензивной эффективности этого препарата. Проведенные нами исследования убедительно подтвердили этот тезис в 10-недельном наблюдении за больными ПОУГ, у которых сравнивались эффекты классического латанопроста и монопроста. Применение бесконсервантной формы латанопроста (монопроста) позволяет щадяще относиться к глазной поверхности, на 26,7–37,0 % улучшить переносимость препарата и повысить эффективность его гипотензивного действия.

## Выводы

Существует как минимум 4 причины для выбора синтетических простагландинов в качестве препаратов первого выбора у больных глаукомой: эффективность, стабильный 24-часовой контроль внутриглазного давления, безопасность и комплаенс.

Применение бесконсервантной формы латанопроста в сравнении с классическим латанопростом у больных ПОУГ позволяет достоверно снизить выраженность побочных эффектов, связанных с раздражением поверхности глаза, на протяжении 10-недельного исследования.

Применение бесконсервантной формы латанопроста (монопроста) по шкале OSDI на 26,7–37,0 % лучше переносится больными в сравнении с классическим латанопростом.

Применение бесконсервантной формы латанопроста (монопроста) у больных ПОУГ повышает гипотензивную эффективность препарата на 9,4–15,4 % в сравнении с классическим латанопростом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Alm A., Grierson I., Shields M.B. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv. Ophthalmol.* 2008. 53 Suppl. S93-S105. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.004.
2. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Primary open-angle glaucoma suspect. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology, 2010.
3. Astakhov Yu.S. Analogi prjstaganlinov: proshloe, nastoyashee, budushee. *Oftal'mologicheskiye vedomosti.* 2017. T. 10. № 1. S. 40-52.
4. Bezdetko P.A. Essentsial'naya oftal'mogiperteyenziya. *Voprosy kliniki, diagnostiki lecheniya. Oftal'mologiya.* 2016. № 2 (04). 20-32.
5. Bron A.J., Evans V.E., Smith J.A. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003. 22. 640-650.
6. Cheng J.W., Cai J.P., Li Y. et al. A meta-analysis of topical prostaglandin analogs in the treatment of chronic angle-closure glaucoma. *J. Glaucoma.* 2009. 18. 652-7. doi: 10.1097/IJG.0b013e31819c49d4
7. Daka Q., Trkulja V. Efficacy and tolerability of mono-compound topical treatments for reduction of intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. an overview of reviews. *Croat. Med. J.* 2014. 55 (5). 468-480. doi: 10.3325/cmj.2014.55.468.
8. Efron N. *Contact Lens Practice*, publ. by Butterworth — Heinemann, 2<sup>nd</sup> edition. 2010, supplement.
9. Efron N. Grading Scales for contact lens complications. *Ophthalmic. Physiol. Opt.* 1998. Vol. 18. P. 182-186.
10. European Glaucoma Society. *Terminology and guidelines for glaucoma.*
11. Funke S., Beck S., Lorenz K. et al. Analysis of the effects of preservative-free tafluprost on the tear proteome. *Am. J. Transl. Res.* 2016. 8 (10). 4025-4039.
12. Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C. et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Apr. 4. 385 (9975). 1295-304.
13. Jean-François Rouland, Carlo Enrico Traverso, Ingeborg Stalmans, Lamia El Fekih, Laurent Delyal, Didier Renault, Christophe Baudouin. T2345 Study Group Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2013 Feb. 97 (2). 196-200. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302121. Epub. 2012 Nov. 30.
14. Konstas A.G.P. et al. 24-h Efficacy of Glaucoma Treatment Options. *Adv. Ther.* 2016. 33. 481-517. doi: 10.1007/s12325-016-0302-0.
15. Lee A.J., McCluskey P. Clinical utility and differential effects of prostaglandin analogs in the management of raised intraocular pressure and ocular hypertension. *Clin. Ophthalmol.* 2010 Jul. 30. 4. 741-764.
16. Mario A. Economou, Helene Kolstad Laukeland, Iwona Grabska-Liberek, Jean-François Rouland. Better tolerance of preservative-free latanoprost compared to preserved glaucoma eye drops: the 12-month real-life FREE study. *Clinical Ophthalmology.* 2018. 12. 2399-2407.

17. Martin Wand, Bruce M. Shields. Cystoid macular edema in the era of ocular hypotensive lipids. *Am. J. Ophthalmol.* 2002 Mar. 133 (3). 393-7.
18. Michel Cucherat, Ingeborg Stalmans, Jean-François Rouland. Relative efficacy and safety of preservative-free latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted Indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Glaucoma.* 2014 Jan. 23 (1). e69-75. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182a075e6.
19. Oh D.J., Martin J.L., Williams A.J. et al. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human trabecular meshwork cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006. 47. 3887-3895. doi: 10.1167/iovs.06-0036.
20. Richard K. Parrish, Paul Palmberg, Wang-Pui Sheu. XLT Study Group A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am. J. Ophthalmol.* 2003 May. 135 (5). 688-703.
21. Richter M., Krauss A.H., Woodward D.F., Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003. 44. 4419-26. doi: 10.1167/iovs.02-1281.
22. Sanford M. Preservative-Free Latanoprost Eye Drops in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma/Ocular Hypertension. *Clin. Drug Investig.* 2014. 34. 521-528. doi: 10.1007/s40261-014-0203-4.
23. Schiffman R.M., Christianson M.D., Jacobsen G., Hirsch J.D., Reis B.L. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch. Ophthalmol.* 2000. 118. 615-621.
24. Stuart V.K., Konstas A.G., Nelson L.A., Krufi B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the effectiveness of glaucoma drugs. *Ophthalmology.* 2008. 115 (7). 1117-1122.
25. Sullivan B.D. et al. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. 51. 6125-6130.
26. Tsironi S., Konstas A.G.P., Pikilidou M.I.D., Mikropoulos D., Kozobolis A.N., Lasarides W.C. Stewart 24-Hour Intraocular Pressure and Blood Pressure Control With Latanoprost/Timolol Maleate Fixed Combination QPM and Timolol Maleate BID in Primary Open Angle Glaucoma Patients ARVO Annual Meeting Abstract. May 2007
27. Uusitalo H., Egorov E., Kaarniranta K. et al. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a metaanalysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin. Ophthalmol.* 2016 Mar. 15. 10. 445-54. Vol. 48. Is. 13.
28. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Николаева Г.А. Роль трабекулярной сети в осуществлении увеосклерального оттока. *Clin. Ophthalmol.* 2006. 2. 67-69.

Получено/Received 27.10.2020

Рецензировано/Revised 12.11.2020

Принято в печать/Accepted 17.11.2020 ■

Бездітко П.А.<sup>1</sup>, Бездітко Н.В.<sup>2</sup>, Мужичук Е.П.<sup>3</sup><sup>1</sup> Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна<sup>2</sup> Харківський фармацевтичний університет, м. Харків, Україна<sup>3</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

### Щодо питання про переваги застосування безконсервантної форми простагландинів F2-альфа у хворих на первинну відкритокутову глаукому

**Резюме.** Існує як мінімум 4 причини для вибору синтетичних простагландинів як препаратів першої лінії у хворих на глаукому: ефективність, стабільний 24-годинний контроль внутрішньоочного тиску, безпека і комплаєнс. Ці якості гіпотензивних препаратів даної групи привертають до себе увагу офтальмологів усього світу. Застосування синтетичних простагландинів пов'язано із такими побічними ефектами, як подразнення поверхні ока. Один із шляхів вирішення цієї проблеми — створення вільної від бензалконію хлориду, безконсервантної форми препарату, в тому числі латанопросту. Проведені нами 10-тижневі дослідження переконливо показали, що застосування безконсервантної форми латанопрос-

ту (монопросту) дозволяє шадно ставитися до очної поверхні, практично на 26,7–37,0 % за шкалою індексу захворювань очної поверхні поліпшити переносимість препарату. Застосування безконсервантної форми латанопросту (монопросту) у хворих на первинну відкритокутову глаукому підвищує гіпотензивну ефективність препарату на 9,4–15,4 % порівняно з класичним латанопростом.

**Ключові слова:** первинна відкритокутова глаукома; внутрішньоочний тиск; синтетичні простагландини; проби Ширмера, Норна; гіперемія кон'юнктиви; фарбування флуоресцеїном; індекс захворювань очної поверхні; безконсервантна форма латанопросту; монопрост

P.A. Bezdetko<sup>1</sup>, N.V. Bezdetko<sup>2</sup>, E.P. Muzhichuk<sup>3</sup><sup>1</sup> Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine<sup>2</sup> National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine<sup>3</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### To the question of the advantages of using a preservative-free form of F2 alpha prostaglandins in patients with primary open-angle glaucoma

**Abstract.** There are at least 4 reasons for choosing synthetic prostaglandins as the first-line drugs in glaucoma patients: efficacy, stable 24-hour intraocular pressure control, safety and compliance. Such qualities of these antihypertensive drugs are attracting the attention of ophthalmologists around the world. The use of synthetic prostaglandins is also associated with side effects such as eye irritation. One of the ways to solve this problem is to create a preservative-free form of the drug, free of benzalkonium chloride, including latanoprost. Our 10-week studies have convincingly shown that the use of a preservative-free form of latanoprost (monoprost) allows

you to be gentle to the ocular surface, to improve the tolerance of the drug by almost 26.7–37.0 % on the Ocular Surface Disease Index. The use of a preservative-free form of latanoprost (monoprost) in patients with primary open-angle glaucoma increases the hypotensive efficacy of the drug by 9.4–15.4 % in comparison with classical latanoprost.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma; intraocular pressure; synthetic prostaglandins; Schirmer's and Norn's tests; conjunctival hyperemia; fluorescein staining; Ocular Surface Disease Index; preservative-free latanoprost; monoprost