

**ЭВОЛЮЦИЯ СЛЁЗОЗАМЕНИТЕЛЕЙ:
ОТ СОЛЕВЫХ РАСТВОРОВ К КАТИОННОЙ НАНОЭМУЛЬСИИ**© **А. В. Вохмяков**

Представительство «АО Сантэн», Москва

✦ **Актуальность.** В статье охарактеризованы этапы разработки основных классов искусственных слёз, освещены свойства и рассмотрены преимущества нового слёзозаменителя Катионорм® — уникальной катионной наноэмульсии, созданной на основе технологии Novasorb®: электростатическая мукоадгезия, быстрое и оптимальное распределение и длительное время контакта с поверхностью глаза, благоприятное воздействие на все слои слёзной плёнки, осморегуляция, совместимость с различными типами контактных линз и пролонгированная клиническая эффективность.

✦ **Ключевые слова:** синдром «сухого глаза»; слёзозаменители; катионная эмульсия; нанотехнологии.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром «сухого глаза» (ССГ) является одним из самых часто встречающихся хронических глазных заболеваний. Он может быть выявлен у каждого второго пациента, обратившегося к офтальмологу для консультации [1]. Этот симптомокомплекс отрицательно влияет на качество жизни пациентов, приводя к появлению проблем при чтении, зрительной работе, вождении автомобиля, просмотре телевизора и т. п. Учитывая широкую распространённость данного патологического состояния, ССГ по праву считается болезнью цивилизации [1].

Известными факторами риска развития ССГ являются зрелый возраст, женский пол, низкий уровень андрогенов, курение, воздействие погодных условий (жара, холод, низкая влажность), работа с видео-терминалами и мониторами, рефракционные операции, ношение контактных линз, приём некоторых лекарственных препаратов (антидепрессантов, бета-блокаторов и др.), системные заболевания (синдром Сьегрена, ревматоидный артрит и др.).

В определении, данном международной рабочей группой по «сухому глазу» (DEWS) в 2007 году, отмечается, что «Синдром «сухого глаза» — это многофакторное заболевание слезы и глазной поверхности, выражающееся в симптомах дискомфорта в глазах, нарушении зрения, нестабильности слёзной плёнки и сопровождающееся увеличением осмолярности слезы и развитием воспаления в тканях поверхности глаза с возможностью их последующего повреждения» [4].

Для объяснения патофизиологии этого комплексного заболевания профессором С. Baudouin (2007) была предложена концепция «порочного круга» [6]. Она включает в себя комплекс факторов и каскад событий, которые происходят при развитии ССГ. Многие причины, такие как дисфункция мейбомие-

вых желёз, длительное применение глазных капель с консервантами, ношение контактных линз и др., могут открывать вход в порочный круг. Однажды начавшись, процесс идёт шаг за шагом, приводя к развитию патологии глазной поверхности, и разорвать этот круг событий и выйти из него оказывается не так уж и просто.

ССГ может развиваться по двум основным сценариям: снижение слёзопродукции и повышение испаряемости слезы [4]. Снижение слёзопродукции, как таковое, является относительно редкой патогенетической причиной развития ССГ, составляя лишь около 14 % его случаев. ССГ вследствие повышенного испарения развивается значительно чаще, встречаясь у 50 % пациентов. Ещё в 36 % случаев наблюдаются смешанные формы. Это означает, что в 86 % случаев (50 + 36), в той или иной степени, наблюдается повышенная испаряемость слезы, связанная с нарушением липидного слоя слёзной плёнки [11].

Ведущей причиной увеличения скорости испарения слезы и развития ССГ в настоящее время считается дисфункция мейбомиевых желёз (ДМЖ) — хронически протекающее диффузное нарушение функции мейбомиевых желёз, обычно характеризующееся обструкцией их выводных протоков и/или количественными или качественными изменениями их секрета [13]. В результате этих изменений нарушается структура липидного слоя слёзной плёнки, что приводит к её нестабильности, увеличению испаряемости слезы и развитию вначале субклинических, а затем и клинических признаков роговично-конъюнктивального ксероза [2].

В большинстве случаев пациентам с ССГ назначается симптоматическое лечение, и наиболее часто для коррекции его проявлений применяются слёзозаменители (искусственные слёзы).

ЭВОЛЮЦИЯ СЛЁЗОЗАМЕНТЕЛЕЙ

Первыми препаратами для коррекции ССГ были солевые растворы, предложенные ещё в 1960-х. Очевидным их недостатком является узкая область воздействия (замещение лишь водного слоя слёзной плёнки) и очень короткое время контакта с поверхностью глаза. Им присущ лишь омывающий и небольшой увлажняющий эффект. Вместе с этим, эти препараты довольно плохо распределяются по поверхности глаза и имеют очень короткое время контакта с ней. Это приводит к тому, что симптомы раздражения глаз возвращаются очень быстро и у пациента появляется потребность применять слёзозаменитель на основе солевого раствора снова и снова, вымывая из конъюнктивальной полости муцины, лизоцим и другие водорастворимые компоненты естественной слезы, что ещё более ухудшает течение патологического процесса при ССГ.

Полимерные слёзозаменители разрабатывались с начала 1980-х годов и в настоящее время представляют собой наиболее широкий класс любрикантов, доступных на рынке. Их можно разделить на два типа: естественные полимеры, представляющие собой производные метилцеллюлозы, такие как кармеллоза и гипромеллоза, и синтетические полимеры, включающие полиэтилен-гликоль, поливиниловый спирт, повидон, карбомер, гидроксипропилгуар (эфир пропиленгликоля и гуаровой камеди). Полимеры обладают высокой гигроскопичностью и вязкоэластическими свойствами, обеспечивая более длительное время контакта с поверхностью глаза по сравнению с солевыми растворами. Они могут компенсировать качественные или количественные изменения слёзной плёнки, наблюдающиеся при ССГ. Однако они не в состоянии влиять на восстановление липидного слоя слёзной плёнки. Кроме того, проблемой является поиск компромисса между показателями вязкости полимерного препарата и затуманиванием зрения после его инстилляций.

Препараты гиалуроновой кислоты считаются третьим поколением слёзозаменителей и появились в распоряжении офтальмологов, начиная с 2000-х годов. Концентрация действующего вещества в этих препаратах обычно варьирует от 0,1 % до 0,3 %. Гиалуроновая кислота обладает отличными увлажняющими свойствами, а также способствует регенерации эпителия роговицы. Её вязкость меняется в зависимости от интенсивности мигательных движений, что обеспечивает лучшие показатели переносимости и комфорта по сравнению с полимерными продуктами. В то же время, благодаря мукоадгезивным свойствам гиалуроновой кислоты, препараты на её основе имеют относительно длительное время контакта с поверх-

ностью глаза. Кроме того, гипотоничные растворы гиалуроновой кислоты обладают осмокорректирующими свойствами.

Липидные эмульсии являются самыми современными препаратами, применяющимися для коррекции ССГ. Они содержат полярные и/или неполярные липиды, восполняют липидный и водный слои слёзной плёнки и могут замедлить испаряемость слезы. Липидные эмульсии, доступные на рынке до недавнего времени, в основном содержат анионы фосфолипидов, т. е. имеют отрицательный электростатический заряд молекул. Это существенный недостаток, поскольку для них характерно электростатическое отталкивание от отрицательно заряженной поверхности глаза, а значит короткое время контакта с ней. Для увеличения времени контакта такие эмульсии обычно комбинируются с полимерами. Кроме того, они часто содержат консерванты в своём составе, и поэтому остаются вопросы переносимости таких эмульсий пациентами и их совместимости с контактными линзами.

КАТИОННАЯ НАНОЭМУЛЬСИЯ

Одна из главных проблем при разработке слёзозаменителей связана с тем, что большинство препаратов низкой вязкости довольно быстро вымываются из конъюнктивальной полости. В связи с этим перед разработчиками нового препарата стояла задача создать композицию с увеличенным временем её контакта с поверхностью глаза без ущерба для комфорта и переносимости. К тому же, учитывая, что повышенное испарение слезы вследствие нарушения липидного слоя слёзной плёнки является основной причиной развития ССГ, было необходимо создать препарат, который бы восстанавливал липидный слой и стабилизировал слёзную плёнку. Уникальная технология катионной эмульсии Novasorb® была разработана для решения этой задачи. Данная технология открыла возможность появления слёзозаменителя низкой вязкости с высокими биоадгезивными свойствами, позволив улучшить распределение препарата по поверхности глаза, время его контакта с ней, а также состояние водного и липидного слоёв слёзной плёнки, обеспечивая при этом защиту и восстановление эпителия роговицы и конъюнктивы. Принцип действия катионной нанозэмульсии, созданной по технологии Novasorb®, основан на электростатическом взаимодействии (притяжении) между положительно заряженными липидными наночастичками эмульсии и отрицательно заряженной поверхностью глаза [7, 12]. Катионорм® является первым продуктом на офтальмологическом рынке, созданным по этой технологии.

В препарате Катионорм® нет какого-либо конкретного активного ингредиента. Все его компоненты в комплексе играют роль действующих веществ, по-

сколькo действуют механистично. Для восполнения липидного слоя слёзной плёнки в состав композиции входят липиды, составляющие до 1 % от её состава и представляющие собой минеральные масла на основе медицинских парафинов. Цеталкония хлорид играет роль катионного агента [3, 7]. Связываясь с липидами эмульсии, он обеспечивает создание положительного заряда на поверхности липидных наночастичек. Несмотря на то, что цеталкония хлорид это четвертичное аммониевое соединение и в справочниках его часто относят к консервантам, в составе препарата Катионорм® цеталкония хлорид не проявляет каких-либо свойств консерванта и не демонстрирует цитотоксичности [3, 7]. Объясняется это тем, что его концентрация в препарате очень низка и он полностью и прочно связан с липидами эмульсии, отсутствуя в свободном виде в её водной фазе [7, 12]. Катионорм® также содержит сурфактанты, необходимые для стабилизации наночастичек эмульсии и осмотический агент (глицерин), который необходим для коррекции осмотического равновесия слезы, нарушенного при ССГ. Для доведения рН композиции до уровня рН естественной слезы в состав препарата Катионорм® входит трис-буфер. Вода выступает в роли носителя и служит для восполнения водного слоя слёзной плёнки и увлажнения глазной поверхности.

Говоря о физических характеристиках препарата Катионорм®, нельзя не отметить его низкую вязкость, что обеспечивает лучшие показатели распределения по поверхности глаза без затуманивания зрения. Сразу после инстилляций динамический контактный угол между каплей и поверхностью глаза равен всего 7°, что говорит о высокой скорости распределения препарата [12]. Катионорм® гипоосмолярен, и это позволяет произвести коррекцию гиперосмолярности слёзной плёнки, характерной для ССГ. Уровень рН и поверхностное натяжение препарата сопоставимы с таковыми показателями естественной слезы.

Благодаря своим свойствам Катионорм® благоприятно воздействует на все три слоя слёзной плёнки. Он восполняет липидный слой, стабилизирует слёзную плёнку, увеличивая время её разрыва, и уменьшает испарение слезы. Он восполняет водный слой, обеспечивая подлежащим структурам достаточное увлажнение, а также оказывая осмокорректирующее и осмопротективное действие и, тем самым, защищая клетки поверхности глаза. За счёт электростатической биоадгезии к поверхности глаза, Катионорм® способствует восстановлению муцинового слоя и уменьшает трение век о глазную поверхность во время мигательных движений.

Для упрощения понимания патологического процесса порочный круг «сухого глаза», предложенный С. Vaudouin [6], может быть подразделён на три

основных области патогенеза ССГ: нестабильность слёзной плёнки, её гиперосмолярность и воспаление тканей глазной поверхности. Благодаря своей композиции, Катионорм® воздействует на все эти области, то есть на различные звенья патогенеза ССГ, посредством восстановления липидного слоя, осмокоррекции и создания благоприятных условий для заживления эпителия. Ниже мы рассмотрим результаты некоторых опорных клинических исследований препарата [5, 9, 12].

В первую очередь производилась оценка способности препарата стабилизировать слёзную плёнку у пациентов с умеренно выраженным ССГ. Для этого измерялся ключевой показатель — время разрыва слёзной плёнки до начала лечения и на его фоне. Катионорм® продемонстрировал своё статистически и клинически значимое превосходство по сравнению со слёзозаменителями на основе синтетических и естественных полимеров, начиная уже с первой инстилляцией. Преимущество препарата было ещё более отчётливым спустя месяц терапии. В другом исследовании влияние Катионорма® на стабильность слёзной плёнки изучалось у пациентов с ДМЖ [5]. Катионорм® увеличивал время разрыва слёзной плёнки у пациентов с ДМЖ в 4 раза лучше, чем полимерный слёзозаменитель, свидетельствуя, что катионная эмульсия обладает реальным клиническим эффектом у этой большой группы сложных пациентов.

Известно, что у девяти из десяти пациентов с ССГ наблюдается повышенная испаряемость слёзной плёнки [11], и для воздействия на этот элемент порочного круга очень важно, чтобы препарат обладал способностью замедлять испарение слезы и сохранял эту способность длительное время. В сравнительном исследовании Катионорм® не только уменьшал скорость испарения слезы в ближайшее время (в течение часа) после инстилляций. Этот эффект сохранялся и через три часа после неё, в то время как испаряемость слезы возрастала уже ко второму и ещё более возрастала к третьему часу после инстилляций препарата гиалуроновой кислоты. Различия были статистически значимы.

Ещё один из исследованных параметров — это влияние Катионорма® на объём слезы (слёзопродукцию), что косвенно отражает степень естественного увлажнения поверхности глаза. Оценка проводилась по изменению показателей теста Ширмера у пациентов с ССГ на фоне терапии сравнивавшимися препаратами. Оказалось, что Катионорм® существенно увеличивает показатели теста Ширмера (слёзопродукцию) по сравнению с полимерным слёзозаменителем (поливиниловый спирт + повидон) [9]. Как полагают, одной из причин этому мо-

жет быть улучшение на фоне лечения функции бокаловидных клеток конъюнктивы и дополнительных слёзных желёз.

Благодаря своей гипоосмолярности, Катионорм® оказывает естественный осмокорректирующий эффект. Он восстанавливает равновесие путём компенсации отрицательного эффекта гиперосмолярности слёзной плёнки, наблюдающейся при ССГ [10]. В противоположность этому, большинство слёзозаменителей предшествующих поколений лишены данных свойств.

Оценка влияния препарата Катионорм® на регенерацию эпителия конъюнктивы проводилось в многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании. Препаратом сравнения был полимерный слёзозаменитель, содержащий поливиниловый спирт и повидон. Состояние эпителия оценивалось путём окрашивания лиссаминовым зеленым и анализа по шкале van Bijsterveld [14]. Исследование показало, что Катионорм® достоверно эффективнее способствовал восстановлению эпителия конъюнктивы по сравнению с полимерным слёзозаменителем в течение месяца терапии.

Влияние препарата Катионорм® на заживление роговицы тестировалось у пациентов, перенесших фоторефракционную кератэктомию (ФРК). В качестве препарата сравнения применялся часто назначаемый таким пациентам слёзозаменитель, содержащий гиалуроновую кислоту. Динамическая оценка производилась по определению интенсивности окрашивания роговицы флюоресцеином. Уже через одну неделю на фоне терапии препаратом Катионорм® были достигнуты значимо лучшие результаты по сравнению с препаратом гиалуроновой кислоты.

Как известно, ССГ — это заболевание, сопровождающееся множеством симптомов. Поэтому представляет интерес влияние препарата Катионорм® на их устранение, а также субъективная оценка пациентами переносимости и комфорта назначенного лечения. Об этом пойдёт речь ниже.

В сравнительном исследовании Катионорм® значимо лучше уменьшал симптомы ССГ как через неделю, так и через месяц терапии по сравнению с полимерным слёзозаменителем (поливиниловый спирт + повидон). Через неделю терапии препаратом Катионорм® результат был даже лучше, чем через месяц терапии полимерным слёзозаменителем [9].

Анализ уменьшения симптомов на фоне лечения производился и в сравнительном исследовании у пациентов после ФРК. На фоне применения препарата Катионорм® такие симптомы, как чувство инородного тела, чувство сухости глаз, боль, жжение в глазу устранялись достоверно быстрее, чем на фоне применения препарата гиалуроновой кислоты.

При анализе комфортности применения препарата в перекрёстном двойном слепом исследовании 92 % пациентов не отмечали затуманивания зрения после инстилляции препарата Катионорм®. В то же время лишь 58 % из них не испытывали затуманивания на фоне применения препарата гиалуроновой кислоты. Более того, 97 % пациентов оценили Катионорм® как комфортный.

Известно, что ношение контактных линз часто вызывает симптомы «сухого глаза». Поэтому важно иметь слёзозаменитель, совместимый с контактными линзами. Катионорм® тестировался на совместимость с различными типами контактных линз, включая гидрогелевые, силикон-гидрогелевые, жесткие газопроницаемые. Анализировались следующие показатели: диаметр, базовая кривизна, оптическая сила, спектральный коэффициент пропускания, внешний вид (края, включения, дефекты). По результатам тестов совместимости было сделано заключение, что Катионорм® не вредит качеству контактных линз и совместим с контактными линзами различных типов [8].

Катионорм® поставляется в удобных инновационных флаконах с капельницей-дозатором, без консерванта. Флакон создан по технологии Ophthalmic Squeeze Dispenser, разработанной компанией Aptar Pharma (Германия). Срок хранения препарата в закрытом флаконе составляет 36 месяцев. После его открытия двухходовая конструкция флакона, обеспечивает стерильность содержимого в течение трёх месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время первой линией терапии пациентов с ССГ является симптоматическое лечение при помощи слёзозаменителей. В арсенале офтальмологов имеется множество увлажняющих препаратов различных фармацевтических групп. Большинство существующих искусственных слёз представляют собой водные растворы полимеров и вспомогательных веществ. Для пролонгирования времени контакта искусственной слезы с поверхностью глаза многие препараты этой группы содержат компоненты, обладающие биоадгезивными и вязкоэластическими свойствами (например, гиалуроновую кислоту или производные метилцеллюлозы). Однако с увеличением вязкости таких препаратов возрастает частота побочных реакций, таких как затуманивание зрения, появляются симптомы «тяжёлых век», корочки на ресницах и т. п. Кроме того, эти препараты в большинстве своём не способны оказывать влияние на восстановление липидного слоя слёзной плёнки. Поэтому проблема выбора оптимального lubricанта остаётся довольно острой.

Согласно предпочтениям большинства офтальмологов, оптимальный слёзозаменитель должен обладать следующими качествами: иметь высокую продолжительность действия, не содержать консервантов, быть универсальным (иметь возможность эффективного применения для коррекции ССГ любой этиологии и любой степени выраженности), воздействовать на все слои слёзной плёнки, включая липидный, способствовать заживлению роговицы (в том числе после рефракционных операций), быстро облегчать симптомы, быть совместимым с контактными линзами и не затуманивать зрение [3]. Всё это накладывает определённые требования на разработку такого препарата, а нанотехнологии позволяют расширить горизонты.

Катионорм® — это катионная наноэмульсия, созданная на основе инновационной технологии Novasorb®. Это единственный в своём роде препарат, который одновременно воздействует на три ключевых звена порочного круга синдрома «сухого глаза», эффективно устраняя его клинические проявления и симптомы. По данным исследований, Катионорм® имеет доказанное превосходство и/или позволяет быстрее достичь клинического эффекта по сравнению с полимерными слёзозаменителями и препаратами гиалуроновой кислоты. Он оказывает благоприятное воздействие на все три слоя слёзной плёнки, способствует заживлению эпителия роговицы и конъюнктивы, не содержит консервантов и совместим с контактными линзами. И при выборе кандидата на позицию оптимального слёзозаменителя из широкого круга увлажнителей всё более угадываются черты препарата Катионорм®.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бржеский В.В., Астахов Ю.С., Кузнецова Н.Ю. Заболевания слёзного аппарата: пособие для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Изд-во Н-Л; 2009.
2. Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» при дисфункции мейбомиевых желез. Российская офтальмология онлайн. 2013; № 11, электронное издание. Доступен по: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?11926> (дата обращения 26.12.2013).
3. Вохмяков А.В. Нанотехнологии в офтальмологии: шаг вперёд в коррекции патологии поверхности глаз. Вкн.: Офтальмология. Восточная Европа. — Спецвыпуск: Материалы республ. науч. конф. с междунар. участием «Современная реконструктивная хирургия в офтальмологии». Минск; 2013: 29–32.
4. 2007 report of the international dry eye workshop (DEWS). *Ocul Surf.* 2007; 5 (2): 65–204.
5. Amrane M., Buggage R., Ismail D., Garrigue J.S., Deniaud M., Baudouin C. Efficacy of Cationorm® Preservativefree Cationic Emulsion versus Refresh® in Dry Eye Disease (DED) Patients With/Without Meibomian Gland Dysfunction (MGD). In: Program

and abstract book. Poster P-16 at the 1st Conference on the Tear Film and Ocular Surface in Asia. 2012: 39

6. Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophtalmol.* 2007; 30 (3): 239–46.
7. Daul P., Lallemand F., Garrigue J.S. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery. *J Pharm Pharmacol.* 2013; 26. doi: 10.1111/jphp.12075.
8. Determination of physical compatibility of Cationorm® with contact lenses. Data on file. Final report ID 08–17, 16 April 2008. Addendum ID 08–23, 25 April 2008.
9. Ismail D., Amrane M., Creuzot C., Pisella P.J., Buggage R.R., Baudouin C. Evaluation of ocular tolerance and exploration of the efficacy of Cationorm® unpreserved eye drops versus Refresh® in patients with mild to moderate dry eye syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2011; doi: 10.5301/EJO.2011.7695.
10. Lemp M.A., Bron A.J., Baudouin C., Benitez Del Castillo J.M., Geffen D., Tauber J., Foulks G.N., Pepose J.S., Sullivan B.D. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151 (5): 792–798.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.10.032.
11. Lemp M.A., Crews L.A., Bron A.J., Foulks G.N., Sullivan B.D. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea.* 2012; 31 (5): 472–8. doi: 10.1097/ICO.0b013e318225415a.
12. Lallemand F., Daul P., Benita S., Buggage R., Garrigue J.S. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, Novasorb. *J Drug Deliv.* 2012; 2012: 604204. doi: 10.1155/2012/604204.
13. Nichols K.K., Foulks G.N., Bron A.J., Glasgow B.J., Dogru M., Tsubota K., Lemp M.A., Sullivan D.A. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52 (4): 1922–9. doi: 10.1167/iov.10–6997a.
14. van Bijsterveld O.P. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1969; 82 (1): 10–4.

THE EVOLUTION OF TEAR SUBSTITUTES: FROM SALINE SOLUTIONS TO CATIONIC NANOEMULSION

Vokhmyakov A. V.

✧ **Summary.** The article defines the milestones of the development of the main types of artificial tears, describes characteristics and benefits of the new tear substitute Cationorm® based on Novasorb® technology: electrostatic mucoadhesion, rapid and optimal spreading, and long time of contact with the ocular surface, favorable action on all tear film layers, osmoregulation, compatibility with different contact lens types, and prolonged clinical efficacy.

✧ **Key words:** dry eye syndrome; tear substitutes; cationic emulsion; nanotechnologies.

REFERENCES

1. Brzheskiy V. V., Astakhov Yu. S., Kuznetsova N. Yu. Zabolevaniya sleznogo apparata: posobie dlya praktikuyushchikh vrachey. [Lacrimal Apparatus Diseases: manual for practicing physicians]. 2nd ed. St. Petersburg: «Isdatelstvo N-L»; 2009. (in Russian)
2. Brzheskiy V. V. Sindrom «sukhogo glaza» pri disfunktsii meybomievnykh zhelez. [Dry eye syndrome in meibomian gland dysfunction]. Rossiyskaya oftal'mologiya onlayn. [Russian Ophthalmology Online]. 2013 May-Sept.; 11: E-resource. Available at: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?11926> (accessed 26.12.2013). (in Russian)
3. Vokhmyakov A. V. Nanotekhnologii v oftal'mologii: shag vpered v korrektsii patologii poverkhnosti glaz. [Nanotechnology in ophthalmology: one step ahead in correction of ocular surface disease]. Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa. [Ophthalmology. Eastern Europe]. Suppl: Abstract book of the Meeting "Modern reconstructive surgery in ophthalmology", Minsk. December 13–14, 2013; 29–32. (in Russian)
4. 2007 report of the international dry eye workshop (DEWS). Ocul Surf. 2007 Apr;5 (2):65–204.
5. Amrane M., Buggage R., Ismail D., Garrigue J. S., Deniaud M., Baudouin C. Efficacy of Cationorm® Preservativefree Cationic Emulsion versus Refresh® in Dry Eye Disease (DED) Patients With/Without Meibomian Gland Dysfunction (MGD). In: Program and abstract book. Poster P-16 at the 1st Conference on the Tear Film and Ocular Surface in Asia. 2012: 39
6. Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. J Fr Ophthalmol. 2007; 30 (3): 239–46.
7. Daull P., Lallemand F., Garrigue J. S. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery. J Pharm Pharmacol. 2013; 26. doi: 10.1111/jphp.12075.
8. Determination of physical compatibility of Cationorm® with contact lenses. Data on file. Final report ID 08–17, 16 April 2008. Addendum ID 08–23, 25 April 2008.
9. Ismail D., Amrane M., Creuzot C., Pisella P. J., Buggage R. R., Baudouin C. Evaluation of ocular tolerance and exploration of the efficacy of Cationorm® unpreserved eye drops versus Refresh® in patients with mild to moderate dry eye syndrome. Eur J Ophthalmol 2011; doi: 10.5301/EJO.2011.7695.
10. Lemp M. A., Bron A. J., Baudouin C., Benítez Del Castillo J. M., Geffen D., Tauber J., Foulks G. N., Pepose J. S., Sullivan B. D. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. Am J Ophthalmol. 2011; 151 (5): 792–798.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2010.10.032.
11. Lemp M. A., Crews L. A., Bron A. J., Foulks G. N., Sullivan B. D. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. Cornea. 2012; 31 (5): 472–8. doi: 10.1097/ICO.0b013e318225415a.
12. Lallemand F., Daull P., Benita S., Buggage R., Garrigue J. S. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, Novasorb. J Drug Deliv. 2012; 2012: 604204. doi: 10.1155/2012/604204.
13. Nichols K. K., Foulks G. N., Bron A. J., Glasgow B. J., Dogru M., Tsubota K., Lemp M. A., Sullivan D. A. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52 (4): 1922–9. doi: 10.1167/iovs.10–6997a.
14. van Bijsterveld O. P. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. Arch Ophthalmol. 1969; 82 (1): 10–4.

Сведения об авторе:

Вохмяков Александр Владимирович — врач-офтальмолог, научный советник, Московское представительство «АО Сантэн». 119049, Москва, Мытная ул., д. 1, оф. 13.

Vokhmyakov Aleksander Vladimirovich — MD, ophthalmologist, Scientific Adviser, Santen Oy Representation in Moscow. 119049, Russia, Moscow, Mytnaja st., 1, office 13.