

В.П. Еричев
Л.В. Якубова

Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ДОЛГОСРОЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КСАЛАТАНА

Большинство медикаментозных средств, использовавшихся до последнего времени в лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), имели ряд нежелательных местных и системных побочных эффектов. Поиск местного гипотензивного препарата, не обладающего системным действием, привел к появлению новой группы лекарственных средств для снижения повышенного внутриглазного давления (ВГД) — аналогов природного простагландина F_{2α}.

Многие годы для снижения ВГД у больных глаукомой используются β-блокаторы, холинергические препараты, α-адреномиметики и ингибиторы карбоангидразы. Эти препараты снижают продукцию водянистой влаги в глазу или приводят к повышенному оттоку водянистой влаги через трабекулярную сеть.

В течение последних 5 лет стало возможным клиническое использование латанопроста (ксалатана) 0,005% — селективного агониста простагландинных FP рецепторов, снижающего среднесуточное ВГД на 25-35% путем увеличения увеосклерального оттока водянистой влаги за счет ремодуляции экстрацеллюлярного матрикса в цилиарных мышцах. Гипотензивный эффект ксалатана длится не менее 24 ч после введения однократной дозы.

Поэтому препарат назначается один раз в сутки [32]. Этот эффект очевиден как в здоровых глазах, так и в глазах с повышенным офтальмотонусом.

Клиническое изучение латанопроста, содержащего 0,005% раствор ксалатана, начиналось с определения степени его гипотензивной эффективности у больных с ПОУГ и глазной гипертензией (ГГ), и срав-

нения его эффективности с тимололом как препаратом выбора для монотерапии глаукомы на протяжении более чем 20 лет. Через 12 мес. после начала лечения у больных ПОУГ ксалатан снижал ВГД на 30,2%, тимолол на 26,9% [50].

Выяснилось также, что ксалатан лучше, чем другие гипотензивные препараты, контролирует циркадный ритм ВГД [25].

Использование ксалатана в комбинации с препаратами всех классов гипотензивных средств приводило к дополнительному снижению ВГД (ксалатан+тимолол — 13-37%, ксалатан+2% пилокарпин — 7-14%, ксалатан+ингибиторы карбоангидразы — 15-24%) [19].

Системных побочных эффектов у ксалатана обнаружено не было. Некоторые исследования показали, что частота развития таких частных местных побочных эффектов, как жжение и дискомфорт (до 30% пациентов), подобна таковой при применении некоторых других глазных лекарственных средств. Наиболее частым побочным эффектом было появление повышенной пигментации радужной оболочки глаз, клиническое объяснение которой остается неясным [7].

Пятилетний опыт клинического использования ксалатана позволил подвести некоторые итоги.

Долговременные исследования (до 3 лет) подтвердили достаточную гипотензивную эффективность ксалатана у больных с ПОУГ и ГГ [11].

Более высокий гипотензивный эффект ксалатана по сравнению с тимололом, дорзоламом, бримонидином и другими аналогами природных простагландинов (унопростом, биматопростом, травопростом) у больных с ПОУГ сделал его в

некоторых странах Европы и США препаратом первой линии для монотерапии глаукомы. В США в течение 30-месячного периода наблюдения за 48 491 больным глаукомой в качестве монотерапии ксалатан назначался в 49,7%, тимолол — в 30,6% и бримонидин — в 19,6% случаев [36].

Предпринимаются попытки создания фиксированных форм глазных капель ксалатана с другими гипотензивными препаратами.

Накоплен некоторый опыт его применения при ряде разновидностей ПОУГ и других формах этого заболевания: эксфолиативная глаукома, пигментная глаукома, закрытоугольная глаукома (ЗУГ) после иридотомии, глаукома после экстракции катаракты, стероидная глаукома, увеальная глаукома, врожденная и юношеская глаукома [32, 37].

Прослеженный в течение 3 лет эффект лечения ксалатаном показал, что первоначальный гипотензивный эффект стойко удерживается.

Наблюдение за 76 пациентами (145 глаз), у которых предшествующее лечение тимололом не было достаточно эффективным, показало достоверное снижение ВГД у 28 (36,8%) пациентов с 26,5 до 17,4 мм рт.ст. через 36 мес. лечения ксалатаном. И только в 12 (15,8%) случа-

ях достаточной нормализации офтальмотонуса не наблюдалось. Десять больных (13,1%) прекратили лечение из-за возникновения побочных эффектов: микрофолликулярный конъюнктивит (7 случаев), отек век и конъюнктивы средней степени (1), точечная эрозия роговицы (1), кистовидный макулярный отек (1) [11].

Эта информация важна при планировании длительного лечения. Однако даже 3-летний период применения ксалатана является кратковременным по сравнению с 5-20-летним сроком наблюдения за больными, получающими уже известные в широкой офтальмологической практике препараты гипотензивного действия.

Клинические разновидности глаукомы и ксалатан. Значительный гипотензивный эффект ксалатана у больных с ПОУГ и ГГ привел к использованию его при различных клинических разновидностях как первичной, так и вторичной форм глаукомы.

Поскольку механизм действия ксалатана заключается в усилении увеосклерального оттока, этот препарат теоретически способен снижать ВГД ниже уровня давления в эписклеральных венах. Таким образом, ксалатан может снижать ВГД у пациентов, страдающих глаукомой низкого давления (ГНД).

На фоне лечения ксалатаном 0,005% один раз в день в течение 2 мес., наблюдалось снижение ВГД на 19,9% от исходного уровня у 31 пациента с ГНД. Кроме того, дополнительное назначение ксалатана 9 пациентам ГНД, ранее получавших 0,5% тимолол 2 раза в день, привело к достоверному дополнительно снижению офтальмотонуса [39].

Подтверждена достаточно высокая гипотензивная эффективность ксалатана у больных с эксфолиативной глаукомой. После 2 мес. лечения ксалатаном 0,05% один раз в день ВГД у таких пациентов снижалось в среднем с 31,2 до 18,9 мм рт.ст. [22].

У 8 пациентов (16 глаз) с вторичной глаукомой, индуцирован-

ной применением стероидных препаратов, через 1 мес. после начала монотерапии ксалатаном ВГД снизилось в среднем с 25,3 до 18,3 мм рт.ст. [37].

Принимая во внимание тот факт, что ксалатан является аналогом природного простагландина, следует быть осторожным при его назначении пациентам с вторичной глаукомой, имевших в анамнезе хронический увеит даже в стадии ремиссии, или даже отказаться от его применения [34].

Изменение цвета радужной оболочки глаз. Потемнение радужной оболочки глаз является хорошо известным побочным эффектом природных простагландинов и их аналогов. Возможность изменения цвета радужной оболочки обезьян под действием ксалатана была показана уже на стадии — III фазы клинических исследований препарата [51].

Клиническая практика показала, что частота возникновения этого эффекта после применения большими глаукомой 0,005% раствора ксалатана в течение одного года в Скандинавии, Англии и США составила приблизительно 11, 23 и 12% соответственно [3, 7, 45].

По данным японских исследователей, у представителей азиатской расы этот процент значительно выше (до 51,6%), чем у европейцев [9, 10]. Сравнительные данные числа пациентов с гиперпигментацией радужки в разные сроки лечения ксалатаном представлены в *таблице*.

Изменение цвета радужки наблюдается наиболее часто у пациентов со смешанным ее цветом, т.е. при сочетании коричневого с голубым, серым, зеленым или желтым оттенками. Гомогенные голубые и коричневые радужки обычно не подвержены подобным изменениям.

Усиление пигментации наблюдается не во всех глазах со смешанным типом радужки и носит перманентный характер, по крайней мере в течение 5 лет после окончания лечения ксалатаном [6, 40].

Степень потемнения радужки может различаться: от незначитель-

ной, не замечаемой пациентом и его близкими, до очень выраженной. Наиболее достоверно оценить наличие усиленной пигментации радужки на фоне лечения ксалатаном можно с использованием фотографирования ее поверхности до начала и в процессе лечения.

Наиболее часто сообщалось о возникновении потемнения радужной оболочки в более темной, периферической ее части — так называемой концентрической гетерохромии [3, 7, 45].

Teus et al. выделили 2 типа усиления пигментации радужки у больных глаукомой, получавших ксалатан в течение 12 мес.: поверхностный и стромальный. При I типе потемнение радужки более выражено в периферической ее части и сопровождается гранулярными изменениями, тогда как при II — наблюдается изменение цвета всей поверхности радужной оболочки [40].

Достоверной взаимосвязи гиперпигментации радужки с возрастом, полом, видом глаукомы и степенью гипотензивного эффекта от применения ксалатана обнаружено не было. Наблюдалась небольшая тенденция к увеличению числа случаев потемнения радужки у больных более старшего возраста [10, 50].

Экспериментальные и клинические гистологические исследования, взятых в результате антиглаукоматозных операций участков радужки показали, что усиление ее пигментации является результатом увеличения количества гранул меланина только в меланоцитах, что подтверждалось отсутствием атипичных клеток и свободных гранул меланина в строме радужной оболочки. Не наблюдалось также усиления пигментации трабекулярной зоны. Иммуноцитохимические исследования подтвердили полученные результаты [41].

Усиление пигментации радужки у больных глаукомой на фоне лечения ксалатаном крайне редко может сопровождаться возникновением ее кист, которые могут имитировать меланому радужной оболочки

Число пациентов с гиперпигментацией радужки в разные сроки лечения ксалатаном

Авторы	Форма глаукомы	Число глаз (n)	Длительность лечения, мес.	Число глаз с изменившимся цветом радужки, n (%)
Camras et al., 1996, 1998	ПОУГ	128	6	4 (3,1)
	ГГ	249	12	12 (4,9)
Watson et al., 1996, 1998	ПОУГ	149	6	15 (10,1)
	ГГ	277	12	51 (18,4)
Alm et al., 1995, 2000	ПОУГ	183	6	12 (6,6)
	ГГ	255	12	22 (8,6)
Zhang et al., 2001	ПОУГ	277	24	51 (18,4)
Chiba et al., 2001		69	1	3 (3,5)
			3	7 (9,7)
			6	24 (35)
Teus et al., 2002	ПОУГ	43	12	30 (69,7)
Martinez-Garcia, Perez-Garcia, 2002	ПОУГ	60	12	5 (8,3)
Mandic et al., 2002	ПОУГ	178	6	3 (2)
Chiba et al., 2003	ПОУГ	25	30	15 (60)

глаз. В 1 случае киста подверглась обратному развитию в течение 8 мес. после окончания лечения препаратом [5, 23]. Однако механизм усиления пигментации радужной оболочки под действием природных простагландинов и их аналогов еще недостаточно изучен.

Меланин является продуктом сложных биохимических превращений. В процессе формирования меланина различают 2 основные стадии: образование неокрашенной промежуточной субстанции — меланогена, или промеланина, и образование из меланогена конечного продукта — пигмента меланина, окрашенного в черный или коричневый цвет.

В процессе перехода меланогена в меланин участвуют 3 компонента: энзим тирозиназа, тирозин и кислород. Степень активности меланоцитов находится под регулирующим влиянием симпатической нервной системы и гормональных факторов. Активация симпатической нервной системы угнетает функции меланоцитов.

Предполагается, что потемнение радужной оболочки глаз у больных глаукомой, лечившихся ксалатаном, связано с нарушением нейрогуморальных механизмов, включая недостаточную симпатическую иннервацию [6, 51, 52].

Известно, что природные простагландины могут взаимодействовать с симпатической нервной системой животных и человека, оказывая влияние на изменение офтальмотонуса и пигментацию радужки.

Для понимания механизма индуцированного простагландинами потемнения радужной оболочки была создана экспериментальная модель: кролики с верхней шейной ганглионэктомией (или симпатэктомией).

В клинических и экспериментальных исследованиях на животных показано, что ингибиторы циклооксигеназной ферментной системы, участвующей в синтезе простагландинов из арахидоной кислоты, подавляют гипотензивный эффект α -адреноблокаторов и препятствуют снижению ВГД после верхней шейной

ганглионэктомии путем блокады синтеза эндогенного простагландина [8].

Предполагается, что гиперпигментация на фоне лечения ксалатаном наблюдается у пациентов с некоторыми нарушениями симпатической иннервации радужной оболочки. Это косвенно подтверждается тем, что меланоциты радужки обезьян и человека получают одновременно адренергическую и холинэргическую иннервацию. В свою очередь, адренергическая иннервация радужки оказывает влияние на ее пигментацию через активацию тирозиназы — фермента, участвующего в процессе синтеза меланина. С другой стороны, ксалатан может тормозить выработку тирозиназы [52].

С возрастом у человека происходит естественное изменение цвета радужки под воздействием нейрогуморальных факторов. Симпатическая иннервация играет роль в развитии пигментации радужки при рождении. Признаком одностороннего врожденного синдрома Горнера может быть гетерохромия с более светлой радужкой со стороны, ис-

пытывающей дефицит симпатической иннервации. Подобные изменения наблюдаются также у больных с приобретенным синдромом Горнера [12]. Один пациент с резко выраженной степенью гетерохромии на фоне лечения ксалатаном имел нарушения симпатической нервной системы [6]. При интактной симпатической иннервации радужки высокие дозы ксалатана в течение более 1 года не вызывают ее потемнения у кроликов (Stjernschantz J., unpublished data, 1994).

Односторонняя симпатэктомия у кроликов, независимо от их возраста, приводит к развитию гетерохромии вследствие выработки большого количества эндогенных простагландинов. При двусторонней симпатэктомии у кроликов потемнение радужки возникает только в глазах, подвергшихся аппликациям ксалатана [52].

Удаление катаракты одного глаза у детей в возрасте до 8 лет вызвало усиление пигментации радужной оболочки у 13 из 15 пациентов в срок от 2 недель до 13 лет.

В эксперименте на обезьянах одностороннее удаление хрусталика в раннем возрасте также приводило к потемнению радужки у 4 из 11 животных. Анализ внутриглазной жидкости и стекловидного тела у них показал наличие высокой концентрации эндогенного простагландина F2 α .

Вероятно, усиление пигментации радужки после хирургических вмешательств может быть результатом выброса значительного количества эндогенных простагландинов [26].

После инстилляций ксалатана в глаза животных и человека возможно повышение уровня эндогенного простагландина F2 α во внутриглазной жидкости, радужке и цилиарной мышце. При этом дополнительная активация α 1-адренергических рецепторов приводит к усилению пигментации радужной оболочки [49].

Освобождение эндогенного простагландина может быть ингибировано флурбипрофеном — ингибито-

ром его синтеза и тимоксамином — антагонистом α 1-адренергических рецепторов.

Кролики, получавшие тимоксамин в один глаз, на фоне лечения ксалатаном имели меньшую степень изменения цвета радужки по сравнению с другим глазом. После верхней шейной ганглионэктомии у кроликов использование флурбипрофена и тимоксамина значительно уменьшало гетерохромии [51].

Меланоциты периферической части радужки (ресничного пояса) в основном иннервируются симпатическими нервными окончаниями, в то время как зрачковый пояс получает холинэргическую иннервацию.

Невусы радужки не имеют симпатической иннервации и поэтому не исчезают у больных с синдромом Горнера.

Если простагландины замещают дефицит симпатической иннервации, то именно периферическая часть радужки под их действием должна темнеть интенсивнее, что согласуется со многими клиническими наблюдениями. Кроме того, предполагается, что и невусы не должны изменяться под действием ксалатана, и это также подтверждается некоторыми исследованиями. Даже большие невусы радужки не изменялись после 12-месячного курса лечения ксалатаном [47, 52].

Сравнение степени расширения зрачка под действием 10% кокаина и 1% гидроксиамфетамина показало более значительную выраженность мидриаза в контрольных глазах, по сравнению с глазами, в которых радужка потемнела на фоне лечения ксалатаном. Этот факт подтверждает предположение о том, что индуцированная ксалатаном гиперпигментация радужки связана с дефицитом симпатической иннервации [6].

Таким образом, ксалатан может прямо и опосредованно влиять на меланогенез. Содержание меланина в меланоцитах человеческой радужки, изолированных из коричневых и коричнево-голубых глаз, увеличивалось под воздействием ксалатана *in vitro*, и не изменялось в глазах с

зеленым цветом радужки. Логично предположить, что различия в генотипе пациентов с различным цветом радужки также может играть определенную роль в степени изменения ее цвета на фоне лечения ксалатаном [51].

Усиление пигментации кожи век и кожи вокруг глаз. Известно, что простагландины участвуют в реакции меланоцитов эпидермиса на ультрафиолетовое излучение, приводящей к потемнению кожи.

Усиление пигментации кожи век и кожи вокруг глаз, которая, вероятно, подверглась воздействию капель ксалатана, может возникать после нескольких месяцев его использования больными. Уменьшение пигментации кожи век, вызванной ксалатаном, наблюдалось через 4 мес. после отмены препарата [37, 44].

Увеличение числа и длины ресниц. Увеличение числа ресниц и их длины наблюдается у большинства больных, использовавших ксалатан в течение более 6-месячного периода применения препарата. Гипертрихоз сохраняется длительное время после отмены ксалатана, но не является перманентным [20, 31].

Кистовидный отек макулы. Возможность развития кистовидного отека макулы (КОМ) у больных с глаукомой, подвергшихся экстракции катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) или без нее, и получавших в до- или послеоперационном периоде ксалатан, значительно ограничивает возможности его применения у таких пациентов, особенно в тех случаях, когда хирургическое вмешательство сопровождалось нарушением целостности задней капсулы хрусталика.

Проведенный учеными США ретроспективный анализ 151 случая осложненной повреждением задней капсулы хрусталика факосмульсификации с имплантацией ИОЛ показал, что в течение 1 года после операции у 4 из 12 пациентов (33%), получавших ксалатан в послеоперационном периоде, развился КОМ. У 8 пациентов, прекративших лечение ксалатаном за 1 неделю до

операции, подобного осложнения не наблюдалось. Диагноз был подтвержден снижением остроты зрения и офтальмоскопическим исследованием глазного дна. Среди пациентов, не получавших ксалатан в до- или послеоперационном периоде, развития КОМ не наблюдалось ни в одном случае [48].

Полученные ранее данные о частоте возникновения КОМ у пациентов после осложненной экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ или без нее, и получавших в послеоперационном периоде ксалатан, были близки к таковым у больных, не использовавших этот препарат: 2,1 и 7,3% соответственно [4].

В 1 случае подтвержденный флюоресцентной ангиографией (ФАГ) диагноз КОМ был поставлен только 2 из 38 пациентов с афакией и артификацией с поврежденной во время операции задней капсулой хрусталика, и получавших ксалатан в течение 3 мес. после хирургического вмешательства [44]. В другом наблюдении КОМ с использованием ФАГ был диагностирован в 4 из 212 глазах с артификацией у пациентов, которым назначался ксалатан в послеоперационном периоде [27].

Для изучения влияния ксалатана на проницаемость гематоретинального барьера с использованием когерентной оптической томографии было проведено обследование 68 глаз, не подвергавшихся хирургическому лечению больных глаукомой и получавших ксалатан в течение 6 мес. Патологических очагов в макулярной зоне обнаружено не было. Вероятно, ксалатан не вызывает изменений сетчатки в глаукомных глазах с нормально функционирующим гематоретинальным барьером [15].

Хороший эффект от применения нестероидных противовоспалительных препаратов (антагонистов синтеза простагландинов) при КОМ у больных с афакией или артификацией, получавших лечение ксалатаном, позволяет предположить возможность его отрицательного влияния на проницаемость парамакулярных сосудов на фоне нарушенного гематофтальмического барьера. Однако

остается неясным, является ли этот факт непосредственным следствием применения ксалатана или хирургического вмешательства.

Цилиохориоидальная эффузия. Увеличение увеосклерального оттока ВГЖ под действием ксалатана в сочетании с повышением эписклерального венозного давления может привести к развитию цилиохориоидальной эффузии у некоторых пациентов, страдающих глаукомой.

В 1-м случае развития цилиохориоидальной отслойки (ЦХО) наблюдалось у 50-летней женщины с ЗУГ, подвергшейся лазерной иридотомии и фильтрационной хирургии без достаточного гипотензивного эффекта. Добавление ксалатана к ранее получаемой ею гипотензивной терапии тимололом и дорзоламидом, привело к развитию на 12-й день после начала лечения массивной ЦХО [2].

Во 2-м случае развитие ЦХО наблюдалось у 17-летнего пациента с вторичной глаукомой с синдромом Sturge-Weber. Через 40 дней после начала лечения ксалатаном развилась круговая цилиохориоидальная эффузия, регрессировавшая в течение 10 дней после отмены препарата [35].

Герпетический кератит и герпетический дерматит. Описано уже достаточно значимое для клинической практики число случаев обострения герпетического кератита на фоне начала лечения ксалатаном. Увеличение количества простагландинов у таких больных может быть последним фактором, запускающим воспаление.

В ряде случаев начало антивирусной терапии без отмены ксалатана не приводило к значительному улучшению состояния роговой оболочки [43]. Отмена ксалатана и назначение антивирусного лечения купировали обострение у всех пациентов [13].

Влияние ксалатана на состояние роговицы. Точечные эрозии эпителия роговицы встречаются примерно у 9,6-13% больных, получавших лечение 0,005% раствором ксалатана один раз в день, и у

4-8,7% пациентов, получавших 0,5% раствор тимолола дважды в день [47].

Возникновение эпителиальных эрозий роговицы может быть вызвано бензалконием хлорида, который входит в состав капель ксалатана в качестве консерванта в количестве, в 2 раза превышающем его концентрацию в каплях 0,5% тимолола. Хорошо известно, что бензалконий хлорид оказывает раздражающее действие на эпителиальные клетки роговой оболочки глаз.

Использование зеркальной микроскопии, флюорофотометрии и ультразвуковой пахиметрии не подтвердило нарушения барьерной функции эпителия роговицы при использовании ксалатана у 127 больных ПОУГ и ГГ при использовании ксалатана 0,005% один раз в день в течение 12 мес. Результаты были аналогичны полученным при лечении тимололом 0,5% один раз в день [24].

Исследование возможности нарушения барьерной функции эпителия роговицы у 14 пациентов с ПОУГ и ГГ, получавших в течение 4 мес. ксалатан или искусственную слезу с аналогичным по концентрации консерванта бензалкония хлорида (0,02%), показало наличие маркеров воспаления поверхности роговицы при иммуноцитохимическом анализе у больных первой группы. Не исключена возможность возникновения субклинической воспалительной реакции роговицы у больных ПОУГ и ГГ, получавших лечение ксалатаном [16].

Влияние ксалатана на глазную гемодинамику. Простагландин F_{2α} может вызывать вазоконстрикцию изолированной ретинальной артериолы [28]. Однако данных об отрицательном влиянии ксалатана на глазную гемодинамику не сообщается.

В некоторых исследованиях отмечено достоверное увеличение пульсовой амплитуды и пульсового объема крови в глазах с ПОУГ, ГГ и ГНД при использовании ксалатана в течение 1-4 недель, что может являться следствием выраженного

гипотензивного эффекта препарата [17, 28].

Изучение ретробульбарной гемодинамики с помощью цветного доплеровского исследования не подтвердило положительного влияния ксалатана на глазную гемодинамику у больных с ПОУГ, ГГ и ГНД [18, 21]. Флюоресцентная ангиография у больных с ГНД также не обнаружила достоверных изменений [18].

Заключение. Каков будет эффект гипотензивного лечения ксалатаном через 5 лет, пока неизвестно. У многих больных отмечается повторное повышение ВГД. Вероятно, это связано с естественным развитием заболевания.

В отсутствие четкой эпидемиологической связи между ВГД, прогрессированием заболевания и слепотой, в качестве альтернативы, эффективность может быть выражена в способности контролировать ВГД с течением времени. Ретроспективный анализ 200 отобранных путем рандомизации историй болезни в 50 лечебных учреждениях Германии показал, что в течение 2 лет терапия была изменена примерно у 54% больных [1].

Ксалатан является весьма эффективным антиглаукоматозным препаратом с редко встречающимися побочными эффектами. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами препарата являются усиление пигментации радужной оболочки и ресниц. Системные побочные эффекты очень редки.

Ксалатан может использоваться у больных ПОУГ и ее клиническими разновидностями (экзофолиативная глаукома, ГНД, пигментная глаукома), закрытоугольной глаукомой после лазерной иридотомии, стероидной глаукомой, а также с очень большой осторожностью у больных глаукомой после экстракции катаракты, особенно осложненной нарушением целостности задней капсулы хрусталика. Ксалатан ограниченно эффективен только у пациентов с врожденной и юношеской глаукомой, и противопоказан при увеальной глаукоме.

Пациенты, получающие ксалатан в течение продолжительного отрезка времени должны находиться под тщательным наблюдением офтальмолога [32, 37].

Литература

- Alexander C., Miller S., Abel S. Prostaglandin analog treatment of glaucoma and ocular hypertension // *Ann. Pharmacother.* - 2002. - Vol. 36. - No. 3. - P. 504-511.
- Alimgil M., Benian O. Choroidal effusion and shallowing of the anterior chamber after adjunctive therapy with latanoprost in a trabeculectomized patient with angle closure glaucoma // *Int. Ophthalmol.* - 2001. - Vol. 24. - No. 3. - P. 129-131.
- Alm A., Widengard I. Latanoprost: experience of 2-year treatment in Scandinavia // *Acta Ophthalmol. Scand.* - 2000. - Vol. 78. - No. 1. - P. 71-76.
- Boke W. Operations on the lens // *Surgical Ophthalmology* / Ed. by F. Blodi, J. Mackensen, H. Neubauer. - Berlin, 1992. - P. 104.
- Browning D., Perkins S., Lark L. Iris cyst secondary to latanoprost mimicking iris melanoma // *Am. J. Ophthalmol.* - 2003. - Vol. 135. - No. 3. - P. 419-421.
- Camras C., Neely D., Weiss E. Latanoprost-induced iris color darkening: a case report with long-term follow-up // *J. Glaucoma.* - 2000. - Vol. 9. - No. 1. - P. 95-98.
- Camras C., Wax M., Ritch R., Weinreb R. et al. Latanoprost treatment for glaucoma: effect of treating for 1 year and of switching from timolol // *Am. J. Ophthalmol.* - 1998. - Vol. 126. - No. 3. - P. 390-399.
- Camras C., Feldman S., Podos S. et al. Inhibition of the epinephrine-induced reduction of intraocular pressure by systemic indomethacin in humans // *Am. J. Ophthalmol.* - 1985. - Vol. 100. - No. 2. - P. 169-175.
- Chiba T., Kashiwagi K., Chiba N. et al. Comparison of iridial pigmentation between latanoprost and isopropyl unoprost: a long term prospective comparative study // *Br. J. Ophthalmol.* - 2003. - Vol. 87. - No. 8. - P. 956-959.
- Chiba T., Kashiwagi K., Kagure S. et al. Iridial pigmentation induced by latanoprost ophthalmic solution in Japanese glaucoma patients // *J. Glaucoma.* - 2001. - Vol. 10. - No. 5. - P. 406-410.
- Costagliola C., Del-Prete A., Verolino M. et al. Effect of 0,005% latanoprost once daily on intraocular pressure in glauco-

matous patients not adequately controlled by beta-blockers twice daily: a 3-year follow-up. Experience and incidence of side effects in a prospective study on 76 patients // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* - 2002. - Vol. 240. - No. 5. - P. 379-386.

- Diesenhause M., Palay D., Newman N et al. Acquired heterochromia with Horner Syndrome in two adults // *Ophthalmol.* - 1992. - Vol. 99. - No. 12. - P. 1815-1817.
- Ekatomatis P. Herpes simplex dendritic keratitis after treatment with latanoprost for primary open angle glaucoma // *Br. J. Ophthalmol.* - 2001. - Vol. 85. - No. 8. - P. 1008-1009.
- Enyedi L., Freedman S. Latanoprost for the treatment of pediatric glaucoma // *Surv. Ophthalmol.* - 2002. - Vol. 47. - Suppl. 1. - P. 129-132.
- Furuichi M., Chiba T., Abe K. Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier // *J. Glaucoma.* - 2001. - Vol. 10. - No. 3. - P. 233-236.
- Guglielminetti E., Barabino S., Monaco M. et al. HLA-DR expression in conjunctival cells after latanoprost // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* - 2002. - Vol. 18. - No. 1. - P. 1-9.
- Georgopoulos G., Diestelhorst M., Fisher R. et al. The short-term effect of latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow // *Acta Ophthalmol. Scand.* - 2002. - Vol. 80. - No. 1. - P. 54-58.
- Harris A., Migliardi R., Rechtman E. et al. Comparative analysis of effects of dorzolamide and latanoprost on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma patients // *Eur. J. Ophthalmol.* - 2003. - Vol. 13. - No. 1. - P. 24-31.
- Higginbotham E., Diestelhorst M., Pfeiffer N. et al. The efficacy and safety of unfixated and fixed combinations of latanoprost and other anti-glaucoma medications // *Surv. Ophthalmol.* - 2002. - Vol. 47. - Suppl. 1. - P. 133-140.
- Johnstone M., Albert D. Prostaglandin-induced hair growth // *Surv. Ophthalmol.* - 2002. - Vol. 47. - Suppl. 1. - P. 185-202.
- Inan U., Ermis S., Yucel A., Ozturk F. The effect of latanoprost and brimonidine on blood flow velocity of retrolubar vessels: a 3-month clinical trial // *Acta Ophthalmol. Scand.* - 2003. - Vol. 81. - No. 2. - P. 155-160.
- Kostas A., Kozobolis V., Tersis I. et al. The efficacy and safety of the timolol/dorzolamide fixed combination vs latanoprost in exfoliation glaucoma // *Eye.* - 2003. - Vol. 17. - No. 1. - P. 41-46.

23. *Lai I., Kuo M., Teng L.* Iris epithelial cyst induced by topical administration of latanoprost // *Br. J. Ophthalmol.*– 2003.– Vol. 87.– No. 3.– P. 366.
24. *Lass J., Eriksson G., Osterling L., Simpson C.* Comparison of the corneal effects of latanoprost, fixed combination latanoprost-timolol, and timolol: A double-masked randomized one-year study // *Ophthalmology.*– 2001.– Vol. 108.– No. 2.– P. 264-271.
25. *Larsson L., Mishima H., Takamatsu M. et al.* The effect of latanoprost on circadian intraocular pressure // *Surv. Ophthalmol.*– 2002.– Vol. 47.– Suppl. 1.– P. 90-96.
26. *Lenart T., Tarnuzzer R.* Heterochromia after pediatric cataract surgery // *J. AAPOS.*– 2000.– No. 4.– P. 40-45.
27. *Lima M., Paranchos N., Salim S. et al.* Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakia patients with glaucoma receiving latanoprost // *J. Glaucoma.*– 2000.– Vol. 9.– No. 4.– P. 317-321.
28. *Liu C., Ko Y., Cheng C. et al.* Effect of latanoprost 0,005% and brimonidine tartrate 0,2% on pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma // *Br. J. Ophthalmol.*– 2002.– Vol. 86.– No. 11.– P. 1236-1239.
29. *Mandic Z., Bojic L., Novak K., Sarik D.* Evaluation of the intraocular pressure-reducing effect of latanoprost as monotherapy in open angle glaucoma // *Coll. Antropol.*– 2002.– Vol. 26.– No. 2.– P. 595-600.
30. *Martinez-Garcia A., Perez-Garcia R.* Efficacy of latanoprost monotherapy treatment in primary open-angle glaucoma // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.*– 2002.– Vol. 77.– No. 5.– P. 269-274.
31. *O'Toole L., Cahill M., O'Brien C.* Eyelid hypertrichosis associated with latanoprost is reversible // *Eur. J. Ophthalmol.*– 2001.– Vol. 11.– No. 4.– P. 377-379.
32. *Ravinet E., Mermoud A., Brignoli R.* Four years later: a clinical update on latanoprost // *Eur. J. Ophthalmol.*– 2003.– Vol. 13.– No. 2.– P. 162-175.
33. *Scherer W., Hauber F.A.* Effect of latanoprost on intraocular pressure in steroid-induced glaucoma // *J. Glaucoma.*– 2000.– Vol. 9.– No. 2.– P. 179-182.
34. *Sacca S., Pascotto A., Siniscalchi C., Rolando M.* Ocular complications of latanoprost in uveitic glaucoma: three case reports // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*– 2001.– Vol. 17.– No. 2.– P. 107-113.
35. *Sakai H., Sakima N., Nakamura Y. et al.* Ciliochoroidal effusion induced by topical latanoprost in patients with Sturge-Weber syndrome // *Jpn. J. Ophthalmol.*– 2002.– Vol. 46.– No. 5.– P. 553-555.
36. *Shaya F., Mullins C., Wong W., Cho J.* Discontinuation rates of topical glaucoma medications in managed care population // *Am. J. Manag. Care.*– 2002.– Vol. 8.– Suppl. 10.– P. 271-277.
37. *Scherer W., Hauber F.A.* Effect of latanoprost on intraocular pressure in steroid-induced glaucoma // *J. Glaucoma.*– 2000.– Vol. 9.– No. 2.– P. 179-182.
38. *Schalte T.* Side-effect and risk profile of latanoprost 0,005% (Xalatan) // *Ophthalmologie.*– 2002.– Vol. 99.– No. 9.– P. 724-729.
39. *Tamada Y., Taniguchi T., Murase H. et al.* Intraocular pressure-lowering efficacy of latanoprost in patients with normal-tension glaucoma or primary open-angle glaucoma // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*– 2001.– Vol. 17.– No. 1.– P. 19-25.
40. *Teus M., Arraz-Marquez E., Lucea-Suescun P.* Incidence of iris colour change in latanoprost treated eyes // *Br. J. Ophthalmol.*– 2002.– Vol. 86.– No. 10.– P. 1085-1088.
41. *Tsai J., Sivak C., Haik B. Et al.* Latanoprost-induced iris heterochromia and open-angle glaucoma: a clinicopathologic report // *J. Glaucoma.*– 2001.– Vol. 10.– No. 5.– P. 411-413.
42. *Wandt M., Gaudo A., Shields M.* Latanoprost and cystoid macular edema in high-risk aphakic or pseudophakic eyes // *J. Cataract Refract. Surg.*– 2001.– Vol. 27.– No. 9.– P. 1397-1401.
43. *Wand M., Gilbert C., Liesegang T.* Latanoprost and herpes simplex keratitis // *Am. J. Ophthalmol.*– 1999.– Vol. 127.– No. 5.– P. 602-604.
44. *Wand M., Ritch R., Isbey E., Zimmerman T.* Latanoprost and periocular skin color changes // *Arch. Ophthalmol.*– 2001.– Vol. 119.– No. 4.– P. 614-615.
45. *Watson P., Alvarado J.* Latanoprost: two years experience of its use in the United Kingdom // *Ophthalmol.*– 1998.– Vol. 105.– No. 1.– P. 82-87.
46. *Watson P., Stjernschantz J.* A six-month, randomised double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension // *Ophthalmology.*– 1996.– Vol. 103.– No. 1.– P. 126-137.
47. *Wistrand P., Stjernschantz J., Olsson K.* The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color // *Surv. Ophthalmol.*– 1997.– Vol. 41.– Suppl. 2.– P. 129-138.
48. *Yeoh P., Ramanathan S.* Latanoprost and clinically significant cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification with intraocular lens implantation // *J. Cataract Refract. Surg.*– 2002.– Vol. 28.– No. 1.– P. 1814-1818.
49. *Yousufzai S., Ye Z., Abdel-Latif A.* Prostaglandin F2a and its analogs induce release of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species // *Exp. Eye Res.*– 1996.– Vol. 63.– No. 2.– P. 305-310.
50. *Zhang W., Po A., Dua H., Azuara-Blanco A.* Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patient with open angle glaucoma or ocular hypertension // *Br. J. Ophthalmol.*– 2001.– Vol. 85.– No. 8.– P. 983-990.
51. *Zhan G., Toris C., Meza J., Camras C.* Unoprostone isopropil ester darkens iris color in pigmented rabbits with sympathetic denervation // *J. Glaucoma.*– 2003.– Vol. 12.– No. 4.– P. 383-389.
52. *Zhan G., Toris C., Camras C. et al.* Prostaglandin-induced iris color darkening: an experimental model // *Arch. Ophthalmol.*– 1998.– Vol. 116.– No. 8.– P. 1065-1068.

Abstract

V.P. Erichev, L.V. Yakubova

Clinical outcome long-term by Xalatan

In the articles reviewed available data related to the use of prostaglandin analog Xalatan (latanoprost 0,005%) in the management of glaucoma. Primary and review articles were identified from a MEDLINE search and requested information from product manufacturers. New or duration-related adverse events were reported.