

**АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНОВ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ**

© Ю.С. Астахов, П.А. Нечипоренко

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10. – № 1. – С. 40–52

Дата поступления: 30.01.2017

Статья принята к печати: 27.02.2017

✧ Данный обзор литературы посвящён антиглаукомным препаратам группы аналогов простагландинов и включает рассмотрение особенностей их строения, фармакокинетики и фармакодинамики, результатов клинических исследований и метаанализов данных, а также современных тенденций развития местной гипотензивной терапии глаукомы.

✧ **Ключевые слова:** аналоги простагландинов; латанопрост; глаукома; лечение.

PROSTAGLANDIN ANALOGUES: PAST, PRESENT, AND FUTURE

© Yu.S. Astakhov, P.A. Nechiporenko

FSBEI HE Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ophthalmology Journal, 2017;10(1):40-52

Received: 30.01.2017

Accepted: 27.02.2017

✧ This literature review is focused on the prostaglandin topical analogues and describes peculiarities of their structure, pharmacokinetics and pharmacodynamics, results of clinical trials and meta-analyzes, as well as modern trends in the topical IOP-lowering glaucoma therapy evolution.

✧ **Keywords:** prostaglandin analogues; latanoprost; glaucoma; treatment.

Актуальность проблемы лечения глаукомы не вызывает сомнений. Общее количество больных глаукомой в мире, по данным ВОЗ, уже превышает 100 миллионов, и ежегодно регистрируется не менее 600 тысяч новых случаев слепоты из-за глаукомы [76]. Достаточно продолжительное время глаукома считалась преимущественно хирургической патологией, а основным средством консервативного лечения глаукомы являлся пилокарпин. Во второй половине XX века терапия первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) ассоциировалась в первую очередь с применением глазных капель тимолола, и лишь в 1990-х годах стали появляться многочисленные препараты разных фармакологических классов, достаточно эффективные и безопасные для того, чтобы сделать медикаментозную гипотензивную терапию основой лечения глаукомы. Во многом такой поворот

событий обязан появлению препаратов из группы аналогов простагландинов, которые, согласно мнению большинства экспертных рекомендаций и руководств, играют первостепенную роль среди местных гипотензивных препаратов. Это обеспечивается хорошим профилем эффективности и безопасности препаратов данной группы, поскольку хроническая терапия глаукомы требует не только хорошего гипотензивного эффекта глазных капель, но и приемлемой приверженности пациента назначенному лечению, которая может быть достигнута только за счёт сочетания хорошей переносимости, минимальных побочных эффектов и удобства однократного закапывания. На сегодняшний день аналоги простагландинов наилучшим образом соответствуют этим требованиям при их использовании как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антиглаукомными препаратами.

Первым препаратом группы простагландинов, который появился в клинической практике в 1996 году, был латанопрост 0,005 % (название оригинального препарата «Ксалатан»), разработанный в Швеции группой учёных университета г. Уппсалы, которую возглавляли Johan Stjernschantz, Bahram Resul и Albert Alm [71]. Латанопрост представляет собой пролекарство в форме сложного изопропилового эфира — аналога простагландина F2 α , обладающего высокой селективностью по отношению к FP-подтипу простаноидных рецепторов. После попадания в ткань роговицы латанопрост полностью гидролизуется эстеразами (считается, что никакими иными способами препарат в глазу не метаболизируется). Вслед за этим кислота латанопроста поступает в переднюю камеру глаза. Латанопрост не обладает биологической активностью до тех пор, пока не подвергнется гидролизу в роговице и не превратится в свободную гидрофильную кислоту латанопроста. Отмечалось, что латанопрост имеет очень низкую тропность к простаноидным рецепторам, отвечающим за воспалительные реакции, и высокую тропность к тем простаноидным рецепторам, которые обеспечивают снижение внутриглазного давления (ВГД) [70, 82]. Любопытно, что при отправке первых публикаций в некоторые европейские журналы вышеуказанные авторы столкнулись с недоверием редакторов, которые вначале не поверили в такую высокую эффективность нового препарата и отсутствие серьёзных побочных реакций, ожидаемых от вещества, традиционно считавшегося провоспалительным.

Гипотензивный эффект латанопроста (как и других препаратов этой группы) достигается за счёт усиления в основном увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости (существование которого было подтверждено экспериментами на животных, проведёнными в 60-е годы прошлого века рядом авторов, и в первую очередь — Anders Bill) практически без влияния или при незначительном влиянии на трабекулярный отток [13–17]. Считается, что этот гипотензивный эффект достигается за счёт расслабления цилиарной мышцы, деградации внеклеточного матрикса в цилиарной мышце и изменения структурной организации содержащегося в нём коллагена, а также за счёт изменения формы клеток цилиарной мышцы, которое также оказывает влияние на внеклеточный матрикс [70]. Более поздние исследования, однако, показали, что стимуляция EP2- и EP4-рецепторов латанопростом приводит к повышению сократительной способности кле-

ток трабекулярной сети и уменьшению сократимости клеток внутренней стенки шлеммова канала, что способствует усилению трабекулярного оттока [78]. Кроме того, было показано, что простагландины также оказывают влияние на синтез матриксных металлопротеиназ и подавляют действие эндотелина-1, что в свою очередь может усиливать трабекулярный отток за счёт ремоделирования межклеточного матрикса [56, 62].

Латанопрост никак не влияет на продукцию внутриглазной жидкости. Также не было выявлено какого-либо воздействия латанопроста на сосуды сетчатки или проницаемость гематоретинального барьера [60]. Выраженность гипотензивного эффекта латанопроста зависит от дозы. Многочисленные исследования, которым был подвергнут первый препарат с новым механизмом действия, позволили определить оптимальную для клинического применения дозировку в 50 мкг/мл (0,005 %) один раз в день [70]. Период полувыведения препарата из тканей глаза составляет от 3 до 4 часов. Поступивший в системный кровоток препарат имеет очень короткий период полужизни в плазме крови (около 17,5 минуты) и полностью выводится из организма, в основном, почками.

Значимое снижение ВГД отмечается уже через 2 часа после закапывания и сохраняется в течение по меньшей мере 24 часов [1]. Такая большая длительность эффекта может быть объяснена, в частности, высокой липофильностью пролекарства и последующим накоплением в роговице активной деэтерифицированной формы препарата [4, 39, 52, 61].

Латанопрост хорошо переносится, хотя иногда может вызывать гиперемию конъюнктивы легкой степени, и его использование не связано с системными побочными эффектами [60]. Однако у 3–10 % пациентов, получавших латанопрост 0,005 % в течение 3–4,5 месяца, было отмечено усиление пигментации радужки, хотя в целом латанопрост отличается меньшей частотой таких побочных эффектов, как гиперемия конъюнктивы, усиление роста ресниц и гиперпигментация кожи век по сравнению с другими аналогами простагландинов [47]. Длительное (6 месяцев и более) применение латанопроста в эксперименте на животных не вызывало морфологических изменений в цилиарной мышце или трабекулярной сети; также не было выявлено и влияния латанопроста на другие системы организма (головной мозг, сердечно-сосудистую систему, органы дыхания) при его использовании в концентрациях, до 10 раз превышающих те, которые используются в клинической практике для местного применения [60].

Безопасность аналогов простагландинов и латанопроста в частности изучалась очень тщательно. Было доказано, что латанопрост не имеет значимых системных побочных эффектов, но, как и другие препараты своей группы, может вызывать нежелательные явления со стороны глаз, такие как гиперемия конъюнктивы, пигментация радужки, периокулярных участков кожи или ресниц, гипертрихоз и раздражение поверхности глаза.

Многочисленные клинические исследования и метаанализы показали, что латанопрост переносится пациентами лучше, чем биматопрост или травопрост [2, 7, 20, 23, 29, 32, 38, 43, 55, 57, 59, 68, 82]; данных о сравнении латанопроста и тафлупроста на сегодняшний день немного, но опубликованные результаты двух исследований показывают, что безопасность и переносимость (включая как нежелательные явления после закапывания, так и дискомфорт во время самого закапывания) этих двух препаратов сопоставимы [77, 79]. Единственный доступный метаанализ, включающий сравнение с тафлупростом, показал, что бесконсервантная форма латанопроста обладает несколько лучшей переносимостью в плане развития гиперемии [23]. Вообще, закапывания практически всех местных гипотензивных препаратов связано с развитием гиперемии конъюнктивы, которая является наиболее часто встречающимся побочным эффектом аналогов простагландинов и основной причиной отказов от терапии препаратами этой группы. Другие, помимо покраснения, симптомы раздражения глазной поверхности, такие как дискомфорт со стороны глаз, сухость глаз, зуд, помутнение зрения, жжение, отделяемое из глаз, аллергия и блефарит, обычно бывают выражены только в лёгкой степени и возникают с одинаковой невысокой частотой при использовании всех препаратов группы аналогов простагландинов [5].

Другим хорошо известным побочным эффектом аналогов простагландинов является пигментация радужной оболочки, которая необратима и чаще проявляется у пациентов с зелёно-коричневым и жёлто-коричневым цветом радужки [3]. Значимых различий между латанопростом и другими аналогами простагландинов по частоте развития таких изменений выявлено не было. Возможность усиления пигментации радужки следует учитывать при назначении препарата только в один глаз, поскольку в этом случае последствия могут быть нежелательными, как и в случае с гипертрихозом, развитие которого при закапывании в оба

глаза многие пациентки могут с косметической точки зрения оценивать положительно.

Пигментация периокулярных участков кожи является относительно редким побочным эффектом аналогов простагландинов и обратима при условии прекращения лечения. Частота развития таких случаев несколько выше на фоне терапии биматопростом (2,9 %) и травопростом (2,9 %), чем при использовании латанопроста (1,5 %) [59]. Предотвратить пигментацию кожи можно с помощью аккуратного закапывания и вытирания кожи век и щеки, если капли препарата попали на неё. Развитие такого редкого осложнения, как простагландин-ассоциированная периорбитопатия с углублением верхней складки века и уменьшением дерматохализиса, которая может развиваться при очень длительном применении аналогов простагландинов, также менее вероятно на фоне терапии латанопростом по сравнению с другими простагландинами [74].

Среди зарегистрированных в Российской Федерации глазных капель с простагландинами для снижения ВГД, три (латанопрост, травопрост и тафлупрост) являются производными изопропилового эфира простагландина F2 α и один (биматопрост) является простамидом (содержит амидную группу и стимулирует «простамидные» рецепторы, многие из которых пока неизвестны). Все они, как это было описано выше в отношении латанопроста, считаются пролекарствами и метаболизируются в тканях глаза до активных свободных кислот, которые и стимулируют соответствующие рецепторы (сейчас считается, что некоторые рецепторы могут активироваться в том числе и провеществами).

Различия в эффектах этих препаратов во многом объясняются различиями в их химической структуре (рис. 1). Так, гидроксильная группа у 15-го атома углерода (которая в молекуле травопроста заменена на два атома фтора, а в не зарегистрированном в России унопростоне представлена двухвалентным кислородом) способствует повышению гипотензивной эффективности, а замена C₁₇ на бензольное кольцо обеспечивает уменьшение гиперемии конъюнктивы, повышение эффективности и специфичности влияния на FP-рецепторы. Увеличение длины углеродной цепи у C₁₇ вместо бензольного кольца в молекуле унопростона тоже позволило уменьшить гиперемию, но при этом также снизилась и эффективность. Насыщение связи C₁₃–C₁₄ в молекуле латанопроста (это же относится и к унопростону) приводит к ещё большему уменьшению гипер-

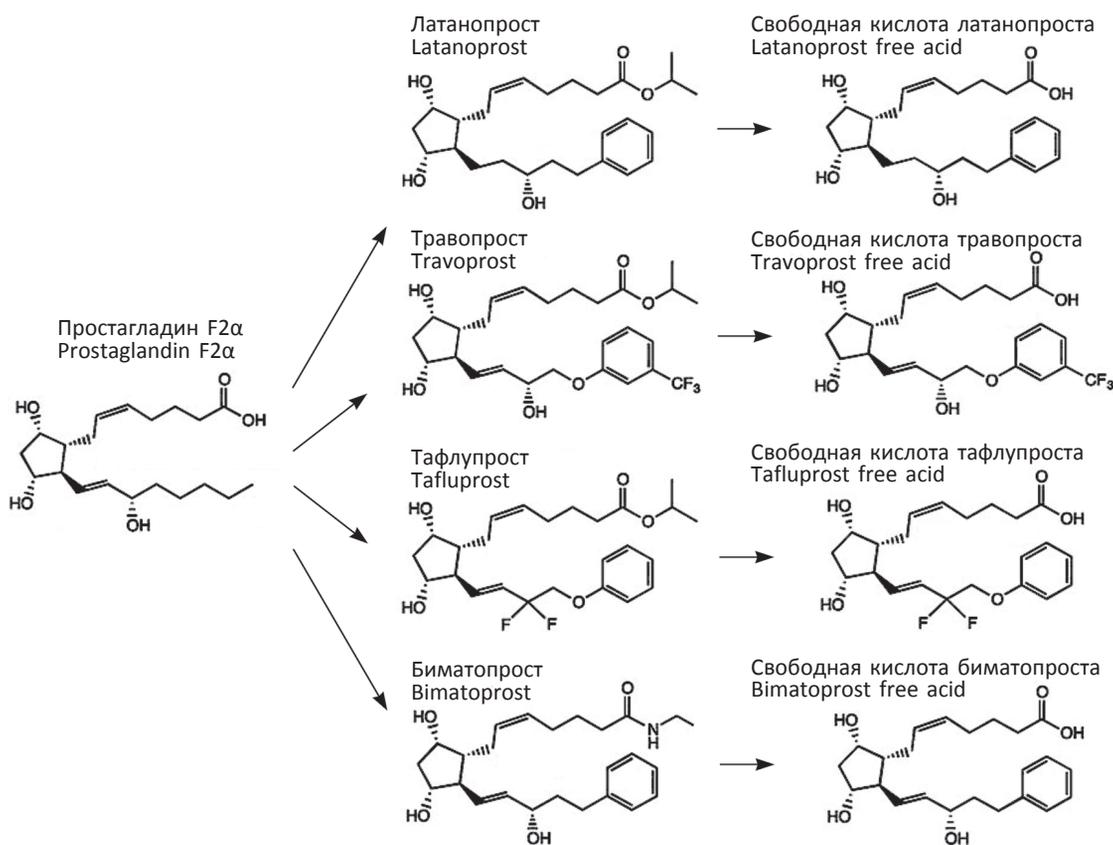


Рис. 1. Химическое строение латанопроста, травопроста, тафлупроста и биматопроста, а также соответствующих свободных кислот

Fig. 1. Chemical structure of latanoprost, travoprost, tafluprost, and bimatoprost, as well as of corresponding free acids

мии конъюнктивы и повышению химической стабильности. Возможно, кстати, именно это отличие в строении химической формулы обеспечивает то, что гиперемия на фоне использования Ксалатана выражена значительно меньше, чем при закапывании травопроста или биматопроста, несмотря на то, что содержание токсичного консерванта бензалкония хлорида, который может провоцировать развитие или усугубление синдрома сухого глаза, в Ксалатане является наибольшим (0,2 % против 0,015 и 0,005 % соответственно; значение консерванта в составе глазных капель будет рассмотрено ниже).

До настоящего времени было проведено достаточное количество проспективных контролируемых исследований как различных аналогов простагландинов в форме глазных капель, так и антиглаукомных препаратов других фармакологических классов, результаты которых подтвердили, что аналоги простагландинов обеспечивают наиболее выраженный гипотензивный эффект среди всех существующих на сегодняшний день препаратов для местной монотерапии ПОУГ или офтальмогипертензии. Учитывая подтвержденные многолетней практикой благоприятный про-

филь безопасности и отсутствие тахифилаксии (по крайней мере, в течение 5 лет [41]), а также удобство однократного ежедневного закапывания, неудивительно, что препараты этой группы являются очень востребованным лечением первой линии при ПОУГ и офтальмогипертензии как в России [1], так и практически во всём мире [6, 28]. Несмотря на появление на рынке в начале XXI века других, помимо латанопроста, препаратов из группы аналогов простагландинов, наиболее часто назначаемым антиглаукомным препаратом в США и Великобритании, например, до сих пор является латанопрост [22, 65].

Следует уточнить, что появляющиеся с 2012 года дженерики Ксалатана обеспечили значимый вклад в эту «популярность» латанопроста, но при описании результатов большинства клинических исследований под латанопростом почти всегда следует понимать оригинальный Ксалатан, который часто выбирается в качестве эталона для сравнения благодаря хорошо изученному и подтвержденному практикой эффекту. Сравнивая оригинальные и генерические препараты (дженерики), всегда следует помнить, что они хотя и считаются биоэквивалентными, но это не обяза-

тельно подразумевает, что они окажутся терапевтически эквивалентными. Отличия дженериков от оригинального препарата по составу буферов и консервантов, уровню pH, вязкости и осмолярности раствора препарата могут существенно влиять на биодоступность и клиническую эффективность лекарственного средства.

Так, например, в одном исследовании проводилось сравнение гипотензивной эффективности брендового препарата латанопроста (Ксалатан) и его генерической версии. Снижение ВГД более чем на 30 % от исходного уровня через 12 недель лечения было отмечено у 9 из 11 пациентов с открытоугольной глаукомой, которые получали Ксалатан, но добиться такого же гипотензивного эффекта в группе, получавшей генерический латанопрост, удалось только у 3 из 18 пациентов; в среднем Ксалатан снижал ВГД приблизительно на 37 % против примерно 25 % у его дженерика [53]. Химический анализ генерического препарата показал более высокий уровень содержания взвешенных твёрдых примесей и более высокий уровень pH по сравнению с брендовым препаратом. Эти факторы могут оказывать влияние на стабильность препарата, его проникновение в ткани органа-мишени и высвобождение действующего вещества.

Основой доказательной медицины на сегодняшний день являются результаты хорошо спланированных многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ). Полученные в таких исследованиях данные об эффективности и безопасности местных гипотензивных препаратов для лечения глаукомы являются научной базой, на основании которой врачи могут делать выбор назначаемого пациенту препарата. Однако большинство наиболее крупных и длительных исследований при глаукоме были либо плацебо-контролируемыми, либо включали в качестве препарата сравнения тимолол, а прямых сравнительных исследований более новых препаратов проводилось относительно немного. Таким образом, врач нередко имеет представление о силе гипотензивного эффекта и профиле безопасности каждого отдельного препарата и невольно проводит сравнение этих препаратов по имеющимся в его распоряжении наглядным и конкретным показателям.

Прямое сравнение данных, полученных в разных исследованиях, однако, неправомерно. Разные исследования могут включать пациентов с разной стадией глаукомы, разным исходным уровнем ВГД, разным состоянием глазной поверхности,

да и в целом популяции исследуемых пациентов могут значительно различаться по целому ряду существенных характеристик, каждая из которых может вносить систематическую ошибку в анализ обобщённых данных и потенциально искажать результаты. Поэтому, учитывая, что в разных исследованиях могут иметь место свои особенности в проведении методик оценки результатов, разные сроки наблюдения и разные конечные точки (для подтверждения которых специально рассчитывается мощность данного исследования), подобные сравнения всегда должны проводиться с большой осторожностью. Также всегда следует помнить о том, что специальным образом отобранная популяция пациентов в любом конкретном исследовании не будет являться репрезентативной для повседневной клинической практики, и далеко не всегда удаётся в рутинной практике добиться тех же результатов, что и в рамках протокола клинического исследования.

Таким образом, ещё большее значение для практикующих врачей приобретают систематические обзоры и мета-анализы данных различных клинических исследований, в которых уделяется большое внимание качеству полученных в разных исследованиях данных и возможности их сравнения. Результатом такой работы с данными исследований в области глаукомы и является сравнительная оценка разных гипотензивных препаратов.

Например, опубликованные в 2013 году [25] результаты обзора наиболее важных метаанализов РКИ аналогов простагландинов показывают, что небольшие статистически значимые различия по гипотензивной эффективности между сравниваемыми препаратами были выявлены только в трёх из семи наиболее крупных метаанализов, включавших данные 8, 9 и 42 РКИ с суммарным количеством участников 1610, 1318 и 9295 человек соответственно [7, 26, 37]. Причём во всех случаях было отмечено, что наблюдаемые в РКИ различия, вероятно, можно считать клинически незначимыми. А в остальных четырёх метаанализах была подтверждена сходная гипотензивная активность сравниваемых аналогов простагландинов по данным 9, 12, 16 и 42 РКИ с суммарным количеством участников 1090, 3048, 1098 и 6953 человек соответственно [19, 29, 49, 80].

Ещё более крупный метаанализ данных РКИ сравнительной эффективности местных гипотензивных препаратов первой линии, содержащих в своём составе только один активный компонент, был опубликован в 2016 году [50]. Этот

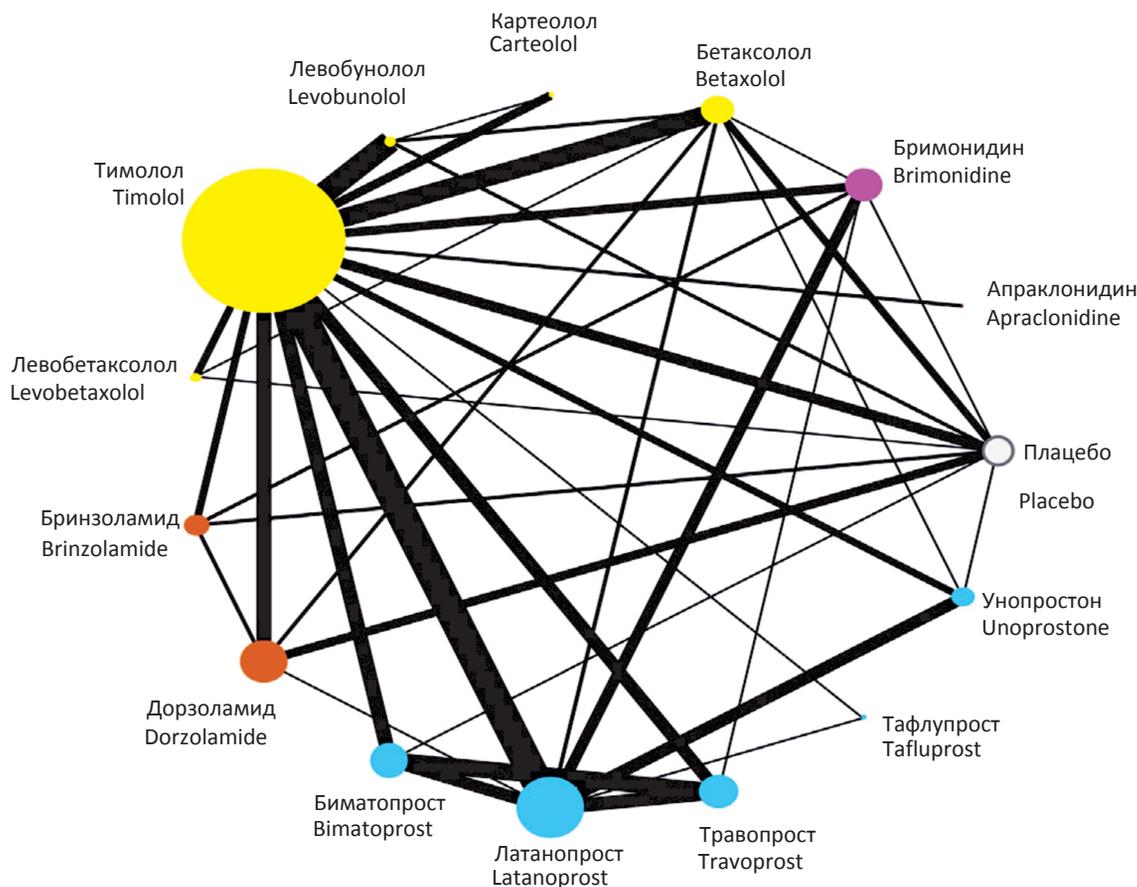


Рис. 2. Схематическое изображение интенсивности проведённых клинических исследований антиглаукомных препаратов. Каждый узел схемы представляет одно лекарственное средство (разные цвета объединяют препараты, относящиеся к одному фармакологическому классу), причём размер узла пропорционален общему количеству участников разных РКИ, рандомизированных в группы, получающие лечение данным препаратом. Линии представляют собой прямые сопоставления (то есть линия, соединяющая два препарата, указывает на то, что в рамках РКИ было проведено прямое сравнение этих препаратов друг с другом), причём толщина линии пропорциональна количеству проведённых исследований. Общее количество исследований — 114, общее количество включённых пациентов — 20275. Цветом обозначены: белым — плацебо или отсутствие лечения, фиолетовым — альфа-2 адренергические агонисты, жёлтым — бета-блокаторы; коричневым — ингибиторы карбоангидразы, голубым — аналоги простагландинов (схема из Li T, et al., 2016)

Fig. 2. Schematic representation of the glaucoma drugs clinical studies intensity. Each node represents 1 drug (the drugs are color-coded according to pharmacology class), and the size of the node is proportional to the number of participants randomized in clinical trials to groups treated by the corresponding drug. The lines represent direct comparisons (that is, when there is a line connecting 2 drugs, the 2 drugs have been compared directly one to another in a trial), and the width of the line is proportional to the number of trials. Total number of studies — 114. Total number of patients contributing to these studies — 20275. Color coding: white — placebo/vehicle/no treatment; purple — alpha-2 adrenergic agonist; yellow — beta-blocker; orange — carbonic anhydrase inhibitor; turquoise — prostaglandin analogue. (Adapted from Li T. et al., 2016)

обширный обзор включал оценку данных 114 РКИ (включавших суммарно 20275 пациентов), в которых эффект исследуемого препарата сравнивался с отсутствием лечения либо с закапыванием плацебо или другого гипотензивного препарата (рис. 2). Было установлено, что среднее снижение ВГД в миллиметрах ртутного столба через 3 месяца после начала терапии составило (в порядке от наиболее эффективных препаратов к наименее эффективным; в скобках приведены 95 % доверительные интервалы): биматопрост 5,61 (4,94; 6,29), латанопрост 4,85 (4,24; 5,46), травопрост 4,83 (4,12; 5,54), левобунолол 4,51

(3,85; 5,24), тафлупрост 4,37 (2,94; 5,83), тимолол 3,70 (3,16; 4,24), бримонидин 3,59 (2,89; 4,29), картеолол 3,44 (2,42; 4,46), левобетаксоллол 2,56 (1,52; 3,62), апраклонидин 2,52 (0,94; 4,11), дорзоламид 2,49 (1,85; 3,13), бринзоламид 2,42 (1,62; 3,23), бетаксоллол 2,24 (1,59; 2,88), унопростон 1,91 (1,15; 2,67) [50].

Таким образом, данное исследование позволило сделать вывод о том, что все антиглаукомные препараты первой линии эффективно снижают ВГД по сравнению с плацебо (оценка через 3 месяца после начала лечения). Биматопрост, латанопрост и травопрост являются одними из наиболее

эффективных гипотензивных препаратов, хотя различия между этими препаратами, относящимися к одному классу аналогов простагландинов, были невелики и могут не являться клинически значимыми. Авторы подчёркивают, что при выборе препарата для конкретного пациента следует учитывать все факторы, включая возможные побочные эффекты, предпочтения пациента и стоимость препарата. Также было подтверждено, что в группе аналогов простагландинов латанопрост обеспечивает наименьший риск развития гиперемии конъюнктивы (или «покраснения глаз») по сравнению с травопростом или биматопростом [18, 63]. Наиболее благоприятный профиль переносимости латанопроста среди всех аналогов простагландинов был подтверждён и в более позднем метаанализе данных РКИ [51].

Отмечаемые в разных исследованиях различия между препаратами по достигаемой степени снижения ВГД следует критически оценивать с учётом того, что сам уровень ВГД не является постоянной величиной и частота и время его измерений могут оказывать влияние на регистрируемый в итоге результат. Обычно колебания ВГД в течение дня у здоровых людей составляют около 4–6 мм рт. ст., но при ПОУГ или офтальмогипертензии эти колебания могут составлять в среднем 6–15 мм рт. ст. и выше [45, 84, 86, 87]. Таким образом, даже зафиксированное различие в несколько миллиметров ртутного столба может оказаться клинически незначимым, хотя в рамках протокола конкретного РКИ оно может быть расценено как статистически значимое.

Во многих исследованиях контроль ВГД подразумевает одно или несколько измерений в дневные часы в течение долгого времени. Хотя такой подход удобен в клинической практике, он часто не отражает уровень ВГД пациента в течение суток [45, 86, 87]. Поскольку глаукома является «круглосуточным» заболеванием и повреждающее действие повышенного ВГД является непрерывным [84], логично, что мы должны стремиться контролировать ВГД на протяжении всех суток. Однократное измерение ВГД даёт представление о его уровне только в течение 1 минуты жизни пациента и не может отражать его уровень в остальные 1439 минут того же дня и другие дни между посещениями этим пациентом своего глазного врача. Используемые в большинстве крупных РКИ при глаукоме три или четыре измерения на каждом визите не могут дать исчерпывающее представление об истинном уровне ВГД и его колебаниях в течение разных периодов вре-

мени. Следовательно, качество данных об уровне офтальмотонуса, на которые мы полагаемся при подборе лечения пациентам с глаукомой, вероятно, часто является не вполне адекватным [10, 40, 44, 58, 69, 73, 84, 86].

Концепция 24-часовой оценки и контроля ВГД вызывает большой интерес в современной литературе. В новом, опубликованном в 2016 году обзоре рассматривается значение и возможности 24-часового мониторинга ВГД, а также обсуждаются имеющиеся на сегодняшний день фактические данные о 24-часовой гипотензивной эффективности различных способов лечения глаукомы [42]. Данные оказываются достаточно разнородными, и для их объективной оценки требуется учитывать множество нюансов. В некоторых РКИ тот или иной способ лечения оказывается эффективнее других по какому-либо из параметров (максимальное снижение ВГД в течение суток, минимальный обеспечиваемый уровень снижения ВГД в течение суток, площадь под кривой ВГД, амплитуда суточных колебаний ВГД и др.) либо в какой-то из временных точек, в которых проводились измерения. Дискуссии относительно того, какой из этих параметров наиболее важен для оценки общей эффективности лечения глаукомы, а также насколько регистрируемые различия являются клинически значимыми, всё ещё продолжаются, и этот вопрос требует дальнейшего изучения. Однако, очевидно, что препараты группы аналогов простагландинов являются наиболее эффективным способом медикаментозной монотерапии глаукомы в плане 24-часового контроля уровня ВГД, и различия между препаратами этой группы остаются незначительными.

Несмотря на, казалось бы, такую подробную изученность аспектов гипотензивного эффекта разных антиглаукомных препаратов, недавно опубликованный обобщённый анализ обзоров и метаанализов данных РКИ дал неожиданный результат. Оказывается, что в вопросе сравнительной эффективности и безопасности большинства часто используемых гипотензивных препаратов с одним активным компонентом в своем составе, в нашем распоряжении до сих пор нет доказательств высокого уровня качества [24]. И только меньшая часть опубликованных данных о результатах подобных сравнений соответствует умеренному уровню качества доказательств. Этот систематический обзор (подход, обеспечивающий самый высокий на сегодняшний день уровень качества доказательств) данных показывает, что аналоги простагландинов следует считать равно

эффективными, но при этом латанопрост несколько лучше переносится пациентами и благодаря этому имеет самое высокое соотношение эффективности к безопасности среди препаратов группы аналогов простагландинов [24]. Следует отметить, что на момент сбора данных для этого систематического обзора в литературе ещё не были опубликованы метаанализы эффективности и безопасности бесконсервантных форм антиглаукомных препаратов, которые могут обладать некоторыми преимуществами у пациентов с плохой переносимостью глазных капель и потенциально повысить приверженность пациентов назначенному лечению. При этом было показано, что даже содержащий бензалкония хлорид латанопрост так же хорошо переносится пациентами, как и его бесконсервантная форма [8, 64].

Несмотря на то что проблема лечения глаукомы привлекает такое пристальное внимание учёных и в мире ежегодно проводится достаточно большое количество исследований антиглаукомных лекарственных препаратов, вплоть до недавнего времени не было проведено ни одного плацебо-контролируемого РКИ, в котором проверялось бы влияние местных гипотензивных препаратов на сохранение зрительных функций при глаукоме. В частности, не было представлено доказательств того, что аналоги простагландинов — наиболее часто назначаемые для лечения глаукомы препараты — обеспечивают сохранение зрения пациентов. Только в 2015 году были опубликованы результаты первого многоцентрового рандомизированного тройного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния местной гипотензивной терапии аналогами простагландинов на сохранение зрительных функций у пациентов с глаукомой: United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS) [34]. Изучаемым препаратом в этом исследовании, включавшем 516 пациентов, являлся латанопрост.

Дизайн исследования был специально разработан для того, чтобы выявить возможные различия между группами за достаточно короткий период времени (2 года), и включал чувствительный критерий изменения данных стандартной автоматизированной периметрии по сравнению с исходным уровнем на момент начала исследования, подразумевал частые повторные обследования и достаточно большую выборку обследуемых, а также предусматривал кластерный анализ в начале и в конце периода наблюдения и оценку изменений слоя нервных волокон сетчатки и диска зрительного нерва по данным оптической ко-

герентной томографии. Благодаря этому удалось выявить статистически значимые различия между группой латанопроста и группой плацебо уже через год после начала исследования, а не только в конце двухлетнего периода наблюдения. При этом сильные стороны UKGTS включают набор в исследование только пациентов с впервые выявленной начальной ПОУГ или псевдоэксфолиативной глаукомой, которые ранее не получали какой-либо гипотензивной терапии, что исключает влияние предшествующих терапевтических вмешательств на результаты исследования.

Полученные результаты убедительно доказали, что вызываемое латанопростом снижение ВГД обеспечивает более длительное сохранение зрения, чем наблюдалось в группе плацебо (срок до начала ухудшения рассчитывался как срок от начала исследования вплоть до четвёртой по счёту проведённой подряд стандартной автоматизированной периметрии, результаты которой подтверждали прогрессирование глаукомных дефектов поля зрения по определённым критериям): отношение рисков составило 0,44 при 95 % доверительном интервале от 0,28 до 0,69; $p = 0,0003$ [34]. Эти данные подтверждают наблюдения проведённых ранее рандомизированных исследований, которые не были маскированными или плацебо-контролируемыми [35, 36]. Другие препараты из группы аналогов простагландинов пока не имеют подобной доказательной базы.

Таким образом, к настоящему времени накоплена внушительная доказательная база, подтверждающая эффективность местных аналогов простагландинов как в плане снижения ВГД, так и в плане замедления прогрессирования потери зрительных функций у пациентов с глаукомой, а самый первый представитель этой фармакологической группы — латанопрост — остаётся в целом оптимальным выбором для терапии первой линии не только по соотношению гипотензивной эффективности и безопасности, но и по убедительности имеющихся доказательств. Следует заметить, что для некоторых пациентов, вероятно, бесконсервантные формы аналогов простагландинов могут быть предпочтительны [31, 64, 78]. Можно добавить, что из всех аналогов простагландинов именно латанопрост включён в регулярно пересматривающийся Список важнейших лекарственных средств ВОЗ (из всех антиглаукомных глазных капель в этот список, помимо латанопроста, включены только тимолол и пилокарпин) [85].

Необходимо упомянуть, что помимо гипотензивного эффекта аналоги простагландинов также,

возможно, обладают и независимым от снижения ВГД нейропротективным эффектом [89], который был наиболее убедительно продемонстрирован в новых исследованиях латанопроста [90] и может быть ещё более выражен при использовании латанопроста в составе фиксированной комбинации с тимололом [30]. Эти исследования представляют одно из перспективных направлений научного поиска в области борьбы с глаукомой в ближайшем будущем.

Другим направлением в развитии антиглаукомной терапии является разработка новых способов доставки препаратов, обеспечивающих длительное постепенное высвобождение действующего агента: субконъюнктивальные инъекции [81], введение имплантата с биматопростом в переднюю камеру глаза или имплантата в виде силиконового кольца, окклюдеры слёзных точек с латанопростом и травопростом, выделяющие латанопрост контактные линзы, внутриглазные имплантаты, а также ряд других подходов на ранней стадии разработки [9].

Среди последних разработок новых препаратов следует выделить донатор оксида азота латанопростин-бунод, ингибиторы ρ ho-киназы и переносчика норэпинефрина (ROCK/NET ингибиторы) и их комбинацию с латанопростом (Роклатан), некоторые из которых можно считать дальнейшей эволюцией латанопроста. Латанопростин-бунод — донатор оксида азота, молекула которого практически идентична молекуле латанопроста, но вместо изопропилового эфира содержит цепочку с молекулами азота и кислорода, которая после гидролиза в роговице обеспечивает поступление во влагу передней камеры, помимо кислоты латанопроста, также бутандиола мононитрата, метаболизирующего в дальнейшем до образования оксида азота, который, в свою очередь, способствует ремоделированию внеклеточного матрикса иным путём, чем кислота латанопроста, что может обеспечить дополнительный гипотензивный эффект [33].

Соединения, являющиеся донаторами оксида азота, используются в медицине уже более ста лет, но латанопростин-бунод — первый препарат этой группы для местного применения в офтальмологии. Местный гипотензивный эффект молекул — донаторов оксида азота был подробно изучен в экспериментах на животных и исследованиях *in vitro* [21, 46, 54, 66, 67]. Было показано, что такие соединения обеспечивали снижение ВГД в животных моделях глаукомы и офтальмогипертензии, а также и у людей

с ПОУГ и закрытоугольной глаукомой при пероральном введении [88]. На сегодняшний день было проведено уже восемь клинических исследований латанопростин-бунода с участием людей; их результаты ещё не полностью опубликованы. К сожалению, в исследовании III фазы главная конечная точка не была достигнута и препарат так и не был зарегистрирован.

Другой активно исследуемой в последнее время группой местных гипотензивных препаратов для лечения глаукомы являются ингибиторы ρ ho-киназы (ROCK-ингибиторы), которые усиливают традиционный путь оттока внутриглазной жидкости через трабекулярную сеть за счёт понижения тонуса гладкомышечных клеток и уменьшения отложений внеклеточного матрикса в зоне трабекул. Дополнительными потенциальными преимуществами этой группы препаратов считаются защита клеток трабекулярной сети от воздействия окислительного стресса, улучшение кровоснабжения зрительного нерва, содействие заживлению повреждений эндотелия роговицы, повышение выживаемости ганглиозных клеток и уменьшение рубцевания фильтрационных подушек после антиглаукомных хирургических вмешательств [27]. Один из препаратов этой группы, рипазудил, уже используется в Японии в качестве препарата второй линии (зарегистрирован для использования в качестве дополнительной терапии к лечению простагландинами) [75].

Другой ингибитор ρ ho-киназы, нетарзудил (Ропресса), является препаратом тройного действия, который не только усиливает отток внутриглазной жидкости за счёт подавления ρ ho-киназы, но и уменьшает её продукцию путём подавления переносчика норэпинефрина, а также снижает эписклеральное венозное давление (что было продемонстрировано в доклиническом исследовании), которое является важным составляющим компонентом ВГД, особенно при низких значениях последнего. Было показано, что этот препарат снижает ВГД на 5,7–6,2 мм рт. ст. при закапывании один раз в день у пациентов с повышенным ВГД (приблизительно на 1 мм рт. ст. меньше, чем латанопрост) и не уступает по эффективности тимололу, причём гипотензивный эффект не зависит от исходного уровня ВГД пациентов в отличие от большинства других антиглаукомных препаратов, которые наиболее эффективны в случаях исходно более высокого уровня ВГД [11, 27]. Однако в одном из двух исследований III фазы главная конечная точка по оценке эффективности достигнута не была, а результаты второго исследования ещё не

опубликованы, поэтому о дальнейших перспективах в плане этого препарата что-то конкретное говорить пока рано [12].

Препарат Роклатан представляет собой фиксированную комбинацию нетарзудила и латанопроста (предназначенную для ежедневного однократного закапывания), которая обладает четверным действием и снижает ВГД всеми известными на сегодняшний день путями одновременно. В исследовании II фазы, включавшем 300 пациентов, было показано, что Роклатан снижает ВГД на 34 %, что в среднем на 2 мм рт. ст. превышает эффект монотерапии латанопростом [48].

В настоящее время исследуются и другие ингибиторы ρ ho-киназы, но опубликованных данных об этих препаратах пока немного.

Обобщая все вышесказанное, можно сказать, что широкое использование латанопроста, а затем и остальных аналогов простагландинов вывело медикаментозную терапию глаукомы и офтальмогипертензии на качественно иной уровень, чем прежде. По сию пору латанопрост остается безусловно современным, эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом, который следует рассматривать в качестве возможного варианта лечения у всех пациентов с повышенным ВГД. Многие перспективные разработки основываются на использовании этой проверенной формулы, поэтому можно утверждать, что и в будущем мы увидим еще не один препарат на основе латанопроста, будут проводиться новые исследования, и наше понимание различных аспектов использования таких препаратов будет все более углубляться и расширяться.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 190–197. [Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachei. Ed by E.A. Egorov, Yu.S. Astakhov, V.P. Eriчев. Moscow; GEOTAR-Media; 2015. P. 190-197 (In Russ.)]
2. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008;53Suppl1: S93-S105. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.004.
3. Alm A, Schoenfelder J, McDermott J. A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:957-965. doi: 10.1001/archophth.122.7.957.
4. Alm A, Villumsen J, Tornquist P, et al. Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in patients with increased eye pressure: a one-month study. *Ophthalmology*. 1993Sep;100:1312-7. doi: 10.1016/S0161-6420(93)31482-X.
5. Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2014;8:1967-1985.
6. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. Primary open-angle glaucoma suspect. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology; 2010.
7. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma*. 2008;17:667-673. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181666557.
8. Aptel F. Preservative-free versus preserved latanoprost eye drops in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(8):1457-1463. doi: 10.1080/03007995.2016.1202818.
9. Aref AA. Sustained drug delivery for glaucoma: current data and future trends. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016 Oct 19. [Epub ahead of print; doi: 10.1097/ICU.0000000000000334].
10. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9:134-42. doi: 10.1097/00061198-200004000-00002.
11. Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, et al. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2015;122:302-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.022.
12. Bacharach J. Rho Kinase/Norepinephrine Transporter Inhibition for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. *Glaucoma Today*. 2016 Mar/Apr 2;14:43-45.
13. Bill A. Conventional and uveoscleral drainage of aqueous humour in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures. *Exp Eye Res*. 1966;5:45-54. doi: 10.1016/S0014-4835(66)80019-2.
14. Bill A. Movement of albumin and dextran through the sclera. *Arch Ophthalmol*. 1965;74:248-252. doi: 10.1001/archophth.1965.00970040250024.
15. Bill A. The aqueous humour drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with evidence for unconventional routes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1965;4:911-919.
16. Bill A, Barany EH. Gross facility, facility of conventional routes, and pseudofacility of aqueous humor outflow in the cynomolgus monkey. *Arch Ophthalmol*. 1966;75(5):665-673. doi: 10.1001/archophth.1966.00970050667017.
17. Bill A, Phillips CI. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. *Exp Eye Res*. 1971;12(3):275-281. doi: 10.1016/0014-4835(71)90149-7.
18. Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;158:271-9. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00008.
19. Cheng JW, Cai JP, Li Y, et al. A meta-analysis of topical prostaglandin analogs in the treatment of chronic angle-clo-

- sure glaucoma. *J Glaucoma*. 2009;18:652-7. doi: 10.1097/IJG.0b013e31819c49d4.
20. Cheng JW, Wei RL. Meta-analysis of 13 randomized controlled trials comparing bimatoprost with latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther*. 2008;30:622-632. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.006.
 21. Chuman H, Chuman T, Nao-i N, Sawada A. The effect of L-arginine on intraocular pressure in the human eye. *Curr Eye Res*. 2000;20(6):511-516. doi: 10.1076/0271-3683(200006)2061-YFT511.
 22. Connor AJ, Fraser SG. Glaucoma prescribing trends in England 2000 to 2012. *Eye (Lond)*. 2014;28:863-9. doi: 10.1038/eye.2014.114.
 23. Cucherat M, Stalmans I, Rouland JF. 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;23:e69-e75. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182a075e6.
 24. 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.
 25. Dams I, et al. Therapeutic uses of prostaglandin F2 analogues in ocular disease and novel synthetic strategies. *Prostaglandins & Other Lipid Mediat*. 2013Jul-Aug;104-105:109-21. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2013.01.001.
 26. Denis P, Lafuma A, Khoshnood B, et al. A meta-analysis of topical prostaglandin analogues intraocular pressure lowering in glaucoma therapy. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:601-8. doi: 10.1185/030079907X178720.
 27. Dhillon J. Rhokinase Inhibitors-A Novel Potential Treatment Modality in Glaucoma. *Delhi J Ophthalmol*. 2016;26:272-4. doi: 10.7869/djo.189.
 28. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp. Ссылка активна на 3.12.2016.
 29. Eyawo O, Nachega J, Lefebvre P, et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in patients with predominantly primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a meta-analysis. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:447-456.
 30. Fuma S, Shimazawa M, Imamura T, et al. Neuroprotective Effect of Ocular Hypotensive Drugs: Latanoprost/Timolol in Combination Are More Effective than Each as Monotherapy in RGC-5. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(2):192-8. doi: 10.1248/bpb.b15-00584.
 31. 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.
 32. Gandolfi S, Simmons ST, Sturm R, et al. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther*. 2001;18:110-121. doi: 10.1007/BF02850299.
 33. Garcia GA, Ngai P, Mosaed S, Lin KY. Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2016Oct18;10:2035-2050. doi: 10.2147/OPHT.S103985.
 34. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015Apr4;385(9975):1295-304. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62111-5.
 35. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1268-79. doi: 10.1001/archophth.120.10.1268.
 36. Holmin C, Thorburn W, Krakau CE. Treatment versus no treatment in chronic open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Copenh*. 1988;66:170-73. doi: 10.1111/j.1755-3768.1988.tb04006.x.
 37. Holmstrom S, Buchholz P, Walt J, et al. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1875-83. doi: 10.1185/030079905X65600.
 38. Honrubia F, Garcia-Sánchez J, Polo V, et al. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:316-321. doi: 10.1136/bjo.2007.135111.
 39. Hotehama Y, Mishima HK, Kitazawa Y, et al. Ocular hypotensive effect of phXA41 in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 1993;37(3):270-4.
 40. Hughes E, Spry P, Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma*. 2003;12:232-6. doi: 10.1097/00061198-200306000-00009.
 41. Kara C, Şen EM, Elgin KU, et al. Does the intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogues continue over the long term? *Int Ophthalmol*. 2016Aug 9. [Epub ahead of print; doi:10.1007/s10792-016-0315-3].
 42. Konstas AGP, et al. 24-h Efficacy of Glaucoma Treatment Options. *Adv Ther*. 2016;33:481-517. doi: 10.1007/s12325-016-0302-0.
 43. Konstas AG, Katsimbris JM, Lallios N, et al. Latanoprost 0.005% versus bimatoprost 0.03% in primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2005;112:262-266. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.08.022.
 44. Konstas AG, Mantziris DA, Cate EA, Stewart WC. Effect of timolol on the diurnal intraocular pressure in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:975-9. doi: 10.1001/archophth.1997.01100160145002.
 45. Konstas AG, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:182-5. doi: 10.1001/archophth.1997.01100150184006.
 46. Kotikoski H, Alajuuma P, Moilanen E, et al. Comparison of nitric oxide donors in lowering intraocular pressure in rabbits: role of cyclic GMP. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002;18(1):11-23. doi: 10.1089/108076802317233171.
 47. Lee AJ, McCluskey P. Clinical utility and differential effects of prostaglandin analogs in the management of raised intraocular

- pressure and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2010Jul 30;4:741-764.
48. Lewis RA, Levy B, Ramirez N, et al. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomized, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:339-44. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306778.
49. Li N, Chen XM, Zhou Y, et al. Travoprost compared with other prostaglandin analogues or timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006;34:755-64. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01237.x.
50. Li T, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016Jan;123(1):129-40. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
51. Lin L, Zhao YJ, Chew PTK, et al. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014;1-9. doi: 10.1177/1060028014548569.
52. Nagasubramanian S, Sheth GP, Hitchings RA, et al. Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in ocular hypertension: comparison of dose regimens. *Ophthalmology*. 1993Sep;100:1305-11. doi: 10.1016/S0161-6420(13)31817-X.
53. Narayanaswamy A, et al. A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan® in comparison with generic Latanoprost (Latoпрост) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55:127-31. doi: 10.4103/0301-4738.30707.
54. Nathanson JA. Nitrovasodilators as a new class of ocular hypotensive agents. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260(3):956-965.
55. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, et al. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:55-63. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01827-5.
56. Oh DJ, Martin JL, Williams AJ, 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/iops.06-0036.
57. Orme M, Collins S, Dakin H, et al. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:511-528. doi: 10.1185/03007990903498786.
58. Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, et al. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2566-73.
59. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP, 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;135:688-703. doi: 10.1016/S0002-9394(03)00098-9.
60. Patel SS, Spencer CM. Latanoprost: A Review of its Pharmacological Properties, Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Drugs & Aging*. 1996Nov;9(5):363-378. doi: 10.2165/00002512-199609050-00007.
61. Racz P, Ruzsonyi MR, Nagy ZT, et al. Maintained intraocular pressure reduction with once-a-day application of a new prostaglandin F2α analogue (PhXA41). An in-hospital, placebo-controlled study. *Arch Ophthalmol*. 1993May;111:657-61. doi: 10.1001/archophth.1993.01090050091036.
62. Richter M, Krauss AH, Woodward DF, 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/iops.02-1281.
63. Rockville MD. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 (Comparative Effectiveness Reviews, No. 60.) Доступно по: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK95391/>. Ссылка активна на 7.08.2014.
64. 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.
65. Schmier JK, Lau EC, Covert DW. Two-year treatment patterns and costs in glaucoma patients initiating treatment with prostaglandin analogs. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:1137-43. doi: 10.2147/OPTH.S13884.
66. Schuman JS, Erickson K, Nathanson JA. Nitrovasodilator effects on intraocular pressure and outflow facility in monkeys. *Exp Eye Res*. 1994;58(1):99-105. doi: 10.1006/exer.1994.1199.
67. Stamer WD, Lei Y, Boussommier-Calleja A, et al. eNOS, a pressure-dependent regulator of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(13):9438-9444. doi: 10.1167/iops.11-7839.
68. Stewart WC, Kolker AE, Stewart JA, et al. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:314-320. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01980-3.
69. Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA, Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology*. 2008;115:1117-22(e1).
70. Stjernschantz J, Alm A. Latanoprost as a new horizon in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996Apr;7(2):11-17. doi: 10.1097/00055735-199604000-00003.
71. Stjernschantz J, Resul B. Phenyl substituted prostaglandin analogs for glaucoma treatment. *Drugs Future*. 1992;17:691-704. doi: 10.1358/dof.1992.017.08.187766.
72. Stjernschantz J, Selén G, Sjöquist B, et al. Preclinical pharmacology of latanoprost, a phenyl-substituted PGF2α analogue. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res*. 1995;23:513-8.
73. Tajunisah I, Reddy SC, Fathilah J. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected glaucoma patients and their outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1851-7. doi: 10.1007/s00417-007-0681-7.

74. Tan J, Berke S. Latanoprost-Induced Prostaglandin-Associated Peri-orbitopathy. *Optometry and Vision Science*. 2013;90(9):245-247. doi: 10.1097/OPX.0b013e31829d8dd7.
75. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. for K-115 Clinical Study Group. One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol*. 2016;94:e26-34. doi: 10.1111/aos.12829.
76. Tham YC, et al. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
77. Traverso CE, Ropo A, Papadia M, Uusitalo H. A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of ta uprost compared with latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26:97-104. doi: 10.1089/jop.2009.0066.
78. Uusitalo H, Egorov E, Kaarniranta K, et al. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol*. 2016 Mar 15;10:445-54. doi: 10.2147/OPTH.S91402.
79. Uusitalo H, Pillunat LE, Ropo A. Phase III Study Investigators. Efficacy and safety of ta uprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study. *Acta Ophthalmol*. 2010;88:12-19. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01862.x.
80. Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005;112:1177-85. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.01.042.
81. Voss K, Falke K, Bernsdorf A, et al. Development of a novel injectable drug delivery system for subconjunctival glaucoma treatment. *J Control Release*. 2015 Sep 28;214:1-11. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.06.035.
82. Walters TR, DuBiner HB, Carpenter SP, et al. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial. *Surv Ophthalmol*. 2004;49 Suppl1: S26-S35. doi: 10.1016/j.survophthal.2003.12.017.
83. Wang JW, Woodward DF, Stamer WD. Differential effects of prostaglandin E2-sensitive receptors on contractility of human ocular cells that regulate conventional outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:4782-4790. doi: 10.1167/iovs.13-12363.
84. Wax MB, Camras CB, Fiscella RG, et al. Emerging perspectives in glaucoma: optimizing 24-hour control of intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(Suppl): S1-10. doi: 10.1016/S0002-9394(02)01459-9.
85. WHO web link: http://www.who.int/medicines/publications/essential-medicines/EML2015_8-May-15.pdf. Ссылка активна на 3.12.2016.
86. Wilensky JT. Diurnal variations in intraocular pressure. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1991;89:757-90.
87. Wilensky JT. The role of diurnal pressure measurements in the management of open angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:90-2. doi: 10.1097/00055735-200404000-00005.
88. Wizemann AJ, Wizemann V. Organic nitrate therapy in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1980;90(1):106-109. doi: 10.1016/S0002-9394(14)75085-8.
89. Yamagishi R, Aihara M, Araie M. Neuroprotective effects of prostaglandin analogues on retinal ganglion cell death independent of intraocular pressure reduction. *Exp Eye Res*. 2011 Sep;93(3):265-70. doi: 10.1016/j.exer.2011.06.022.
90. Yamamoto K, Sato K, Yukita M, et al. The neuroprotective effect of latanoprost acts via klotho-mediated suppression of calpain activation after optic nerve transection. *J Neurochem*. 2016 Nov 15. [Epub ahead of print; doi: 10.1111/jnc.13902].

Сведения об авторах

Юрий Сергеевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Павел Андреевич Нечипоренко — канд. мед. наук, ассистент, кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: glaz@doctor.com.

Information about the authors

Yury S. Astakhov — MD, PhD, professor. Ophthalmology Department. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Pavel A. Nechiporenko — MD, PhD, assistant. Ophthalmology Department. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glaz@doctor.com.