

Максимальная медикаментозная терапия глаукомы — что есть в нашем арсенале?

Антонов А.А., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;

Козлова И.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы;

Витков А.А., ординатор.

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11А.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Антонов А.А., Козлова И.В., Витков А.А. Максимальная медикаментозная терапия глаукомы — что есть в нашем арсенале? *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19(2):51-58.

Резюме

Повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) является единственным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования глаукомы. Терапия глаукомы до проведения хирургического лечения может заключаться в инстилляциях нескольких гипотензивных препаратов в течение длительного времени. Лучшие антиглаукомные средства обладают наибольшим гипотензивным эффектом при минимальной кратности закапывания. Фиксированная комбинация биматопроста и тимолола в настоящее время является наиболее эффективной среди известных препаратов. Добавление к этому режиму местных ингибиторов карбоангидразы,

в частности бринзоламида, может считаться максимальной терапией глаукомы при оптимальной переносимости. В данном обзоре предпринята попытка обобщить актуальные данные о наиболее эффективных антиглаукомных средствах, в частности, о фиксированной комбинации биматопроста и тимолола, а также бринзоламиде. Помимо прочего, будет затронута тема своевременности проведения хирургического лечения на максимальном режиме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, внутриглазное давление, фиксированная комбинация биматопроста и тимолола, бринзоламид.

ENGLISH

Maximum medical therapy for glaucoma — what is in our arsenal?

ANTONOV A.A., Ph.D., Leading research associate of Glaucoma Department;

KOZLOVA I.V., Ph.D., Leading research associate of Glaucoma Department;

VITKOV A.A., resident.

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11A Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119021.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

For citations: Antonov A.A., Kozlova I.V., Vitkov A.A. Maximum medical therapy for glaucoma — what is in our arsenal? *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):51-58.

Для контактов:

Антонов Алексей Анатольевич, e-mail: niigb.antonov@gmail.com

Abstract

Elevated intraocular pressure (IOP) is the only modifiable risk factor for glaucoma development and progression. Glaucoma therapy prior to surgical treatment may consist in the instillation of many hypotensive drugs for a long time. The best of them have the greatest hypotensive effect with a minimum frequency of instillation. The fixed combination of bimatoprost and timolol is currently the most effective among the known drugs. The addition of local carbonic anhydrase inhibitors, in particular, brinzolamide, to this regimen can be considered the maximum glaucoma therapy with optimal tolerance. This review will attempt to summarize relevant data on the most effective anti-glaucoma drugs, in particular, on a fixed combination of bimatoprost and timolol, and brinzolamide. Among other things, the timeliness of surgical treatment at the maximum glaucoma therapy will be investigated.

KEYWORDS: glaucoma, intraocular pressure, bimatoprost/timolol fixed combination, timolol.

Повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) является единственным модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования глаукомы. Лечение глаукомной оптической нейропатии (ГОН) заключается в снижении уровня офтальмотонуса до целевых значений, при которых останавливается распад зрительных функций. Среди опций лечения больных глаукомой различают медикаментозное, лазерное и хирургическое. В большинстве случаев средством первого выбора является местная гипотензивная терапия. При неэффективности стартовой монотерапии аналогами простагландинов требуется использование фиксированных или нефиксированных комбинаций препаратов. При выявлении отрицательной динамики зрительных функций и отсутствии компенсации уровня ВГД на максимальном гипотензивном режиме необходимо хирургическое лечение глаукомы.

В настоящее время в офтальмологическом сообществе не существует единого мнения о том, когда следует проводить хирургическое лечение глаукомы вместо добавления капель. Встречаются ситуации, когда пациент закапывает до четырех препаратов отдельно и принимает системные ингибиторы карбоангидразы (ИК) в течение нескольких лет, но не осведомлен о необходимости хирургического лечения. Сложный режим инстилляций и выраженность нежелательных явлений (НЯ) снижают качество жизни пациентов и их приверженность лечению [1].

Опубликовано большое количество работ, показывающих негативное влияние длительной медикаментозной терапии на состояние тканей переднего отрезка глаза [2-4]. Развитие хронического субклинического воспаления в конъюнктиве приводит к снижению эффективности последующей хирургии глаукомы [4]. В настоящее время актуален вопрос подбора комбинации максимально эффективных препаратов при минимальном количестве инстилляций в течение суток. При неэффективности максимального гипотензивного режима важен вопрос своевременности проведения хирургического вмешательства. В данном литературном обзоре мы попробуем проанализировать возможности максимальной терапии глаукомы на примере фиксированной комбинации (ФК) биматопроста и тимолола, и дополнительного бринзоламида.

Обзор фармакологических свойств биматопроста, тимолола и бринзоламида

Среди представленных на рынке топических гипотензивных средств наиболее эффективными являются аналоги простагландинов [5-7]. В современных европейских рекомендациях препараты этой группы являются средством стартовой терапии глаукомы [8]. Среди них различают типичные аналоги простагландинов, такие как латанопрост, тафлупрост, травопрост, и нетипичные, такие как биматопрост. Последний является производным анандамидов и синтетическим аналогом простагмидов [9]. Гипотензивный эффект биматопроста заключается в улучшении оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ). На ее продукцию он не влияет. Основным механизмом гипотензивного действия биматопроста является расслабление цилиарной мышцы и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к улучшению увеосклерального оттока (независимого от уровня ВГД). В меньшей степени биматопрост улучшает зависимый от уровня ВГД отток через трабекулярную сеть [10]. Молекулы биматопроста за счет своей низкой липофильности преимущественно проникают в глаз через склеру [11]. Этим фактом объясняется накопление биматопроста в цилиарном теле и радужке. Препарат эффективен в течение 24 часов, оптимальным является однократное закапывание вечером. По данным метаанализа S. Holmstrom, у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) биматопрост оказывает наиболее выраженный гипотензивный эффект (30,3% от начального), в сравнении с латанопростом (26,7%) и травопростом (28,7%) [12]. Опубликованы исследования, в которых биматопрост оказывает сходный гипотензивный эффект с ФК латанопроста и тимолола (ФКЛТ) [13]. На российском рынке биматопрост доступен под коммерческим названием Биматан® («Sentiss»).

При отсутствии компенсации уровня ВГД на монотерапии аналогами простагландинов требуется усиление гипотензивного режима. Применение фиксированных комбинаций препаратов сохраняет кратность закапывания препаратов в течение суток. В состав большинства из представленных

на рынке ФК входит тимолол. Этот препарат является неселективным β -адреноблокатором. Тимолол блокирует β -рецепторы клеток беспигментного эпителия цилиарного тела, что приводит к снижению продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ) [14]. Гипотензивный эффект тимолола достигается при двукратном закапывании в течение суток [15]. По данным исследования Ocular Hypertension Treatment Study, при закапывании тимолола 0,5% дважды в сутки уровень ВГД снижался на $5,9 \pm 3,4$ мм рт.ст. ($22 \pm 12\%$ от исходного) [16]. На отечественном рынке ФК биматопроста и тимолола представлены препаратами Тизоптан® («Sentiss») и Ганфорт® («Allergan»). В состав препарата Тизоптан® входит биматопрост 0,3 мг/мл и тимолол 5 мг/мл.

Использование ФК позволяет уменьшить количество инстилляций препаратов в течение суток, что упрощает режим закапываний, снижает вероятность вымывания препаратов и уменьшает количество консерванта [17-19]. Совместное использование тимолола с аналогами простагландинов в составе ФК приводит к потенцированию эффекта действующих веществ. Это обусловлено синергизмом биматопроста и тимолола. Угнетение продукции ВГЖ тимололом способствует увеличению концентрации биматопроста во влаге передней камеры и усилению его эффекта. По данным метаанализа A. Liu, в группах ФК аналогов простагландинов и тимолола уровень офтальмотонуса оказался достоверно ниже, чем в группах монотерапии аналогами простагландинов. По частоте развития НЯ между сравниваемыми группами не было выявлено достоверных различий [20]. В свою очередь, ФК биматопроста и тимолола (БКБТ) является более эффективной, чем биматопрост и тимолол при монотерапии [21].

При отсутствии достижения целевого уровня ВГД необходимо дополнительное усиление гипотензивного режима. Среди препаратов второй линии особый интерес представляет группа ингибиторов карбоангидразы (ИК). В форме глазных капель на рынке в настоящее время имеются бринзоламид и дорзоламид. Бринзоламид представляет собой небактериостатическое гетероциклическое производное фенотиазин-сульфонамида с высокой липофильностью и слабой растворимостью в воде. Он является высокоспецифичным, неконкурентным и обратимым ингибитором карбоангидразы-II [22]. Блокирование этого фермента в отростках цилиарного тела приводит к угнетению продукции ВГЖ и снижению уровня ВГД [23]. При двукратном закапывании бринзоламид снижает уровень ВГД в дневное и ночное время на 19 и 16% соответственно, в сравнении с плацебо [24]. Среди дженериков бринзоламида, представленных на отечественном рынке, особый интерес представляет препарат Бринекс-М® («Sentiss»).

Оценка гипотензивной эффективности ФК биматопроста и тимолола, а также бринзоламида

Аналоги простагландинов являются наиболее эффективными гипотензивными средствами, доступными в настоящее время. Поэтому значительное число опубликованных исследований посвящено сравнению между препаратами этой группы, в том числе в составе ФК.

По данным метаанализов F. Aptel и H. Lou, ФКБТ оказалась эффективней ФК латанопроста и тимолола (ФКЛТ), а также травопроста и тимолола (ФКТТ) [25, 26]. В свою очередь, в метаанализе J. Cheng не было выявлено достоверного различия в гипотензивном эффекте между данными ФК. Среднее снижение уровня ВГД среди пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией в группе ФК биматопроста и тимолола составило 34,3%, в группе ФКЛТ — 33,9%, а в группе ФКТТ — 34,9% от исходного [27].

В работе A. Konstas et al. сравнили влияние ФКБТ и биматопроста на уровень ВГД у пациентов с псевдоэкссудативной глаукомой в течение суток. По результатам исследования в группе ФКБТ средний уровень ВГД был достоверно ниже, чем в группе монотерапии биматопростом (в среднем снижение ВГД на 27,8% от исходного). В группе вечернего закапывания ФК средний уровень ВГД был достоверно ниже (35,3%), чем в группе утреннего закапывания (33,8%) [28]. В работах, сравнивающих суточный гипотензивный эффект различных ФК аналогов простагландинов с тимололом на здоровых пациентах и больных глаукомой, была показана сходная эффективность и безопасность ФКБТ и ФКЛТ [29, 30]. Значительное количество исследований показывает большую эффективность ФКБТ в сравнении с ФК латанопроста и тимолола [31-35].

Опубликовано некоторое количество работ, сравнивающих эффективность и переносимость ФК биматопроста и тимолола с другими фиксированными комбинациями. В работе A. García-López применение ФКБТ у пациентов, ранее принимавших другую ФК (дорзоламид, бримонидин и тимолол), приводило к дополнительному снижению уровня ВГД. Обратная замена препаратов приводила к повышению уровня ВГД [36]. В опубликованных работах R. Jothi и M. Sacchi ФК биматопроста и тимолола оказалась более эффективной, чем ФК дорзоламида и тимолола [37, 38].

При неэффективности ФК аналогов простагландинов и тимолола требуется усиление гипотензивного режима. Для его усиления могут использоваться препараты группы α -адреномиметиков или ингибиторов карбоангидразы. В большинстве опубликованных работ бринзоламид производил гипотензивный эффект, сравнимый с другими препаратами второй линии терапии.

В работе I. Goldberg использование бринзоламида в качестве усиления применяемой ФК травопроста и тимолола привело к среднему снижению уровня ВГД с $20,3 \pm 2,0$ до $17,5 \pm 2,6$ мм рт. ст. Частота развития НЯ достоверно не различалась с группой плацебо [39]. По данным Н. Tsukamoto, эффективность бринзоламида была сравнима с таковой у дорзоламида при добавлении к нефиксированной комбинации латанопроста и тимолола [40]. Снижение уровня офтальмотонуса при применении бринзоламида схоже с таковым у тимолола при добавлении к травопросту [41, 42]. При сравнении эффективности бринзоламида и бримонидина в качестве усиления монотерапии аналогами простагландинов получены противоречивые данные [43, 44]. По данным метаанализа J. Cheng бринзоламид оказывал меньший гипотензивный эффект, в сравнении с бримонидином, при добавлении к аналогам простагландинов или тимололу [45].

Максимальная терапия глаукомы — когда оперировать?

Каждый пациент с глаукомой должен получать местные гипотензивные препараты, а показанием к хирургическому лечению является прогрессирующее снижение зрительных функций из-за ГОН.

При определении тактики лечения пациентов необходимо ориентироваться на многие факторы, влияющие на эффективность проводимого лечения. Уровень ВГД до начала терапии, стадия заболевания, возраст, сопутствующие заболевания, социальный статус, приверженность лечению — все это следует оценивать при назначении гипотензивного режима. Известно, что хирургическое лечение глаукомы приводит к лучшему снижению среднего уровня и суточных колебаний офтальмотонуса в сравнении с максимальным гипотензивным режимом [46, 47]. Однако с каждым годом число проводимых операций уменьшается, а длительность местной гипотензивной терапии глаукомы увеличивается.

В исследовании A. Guedes провели сравнение экономической эффективности непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) и почти максимального гипотензивного режима (аналог простагландинов + ФК дорзоламида и тимолола) в Бразилии [48]. По результатам работы НГСЭ лучше снижало уровень ВГД в течение 5 лет (46,66%). В группах медикаментозного режима снижение ВГД в тот же срок варьировалось от 39,68% (травопрост и ФК дорзоламида и тимолола) до 42,16% (латанопрост и ФК дорзоламида и тимолола). Также в группе НГСЭ чаще удавалось достигать целевого уровня офтальмотонуса. При оценке экономической эффективности

НГСЭ снижение ВГД на каждый мм рт.ст. обходилось пациенту дешевле, чем при гипотензивном режиме [48].

Для выбора адекватной тактики лечения пациентов с глаукомой стоит более четко определить этапы назначения местных инстилляционных препаратов. Стартовая терапия в большинстве случаев заключается в применении одного гипотензивного средства с минимальными побочными эффектами и удобным режимом дозирования, так как предполагается наиболее длительное использование данного компонента. Оптимальными являются препараты аналогов простагландинов, обеспечивающие снижение офтальмотонуса на 25-30% от исходного уровня.

При недостижении целевых значений ВГД и признаках прогрессирования ГОН возможно использование усиленной терапии, которая позволяет более интенсивно воздействовать на гидродинамику (более 30% от исходного уровня). Усиление может заключаться как в добавлении второго препарата, например, бета-адреноблокатора или ингибитора карбоангидразы, так и назначении простамида биматопроста, что сопоставимо по эффективности у большинства пациентов.

Перспективным подходом в лечении глаукомы является комбинированная терапия, при которой несколько действующих веществ сочетаются в одном препарате. Такой подход позволяет уменьшить побочные эффекты, улучшить режим дозирования, является экономически более выгодным и обеспечивает большее снижение ВГД (до 40% от исходного) в сравнении со стартовой и усиленной терапией. Комбинированные препараты при глаукоме могут быть использованы на старте лечения пациентов с исходно значительным повышением офтальмотонуса, существенным повреждением зрительных функций, высоким риском или выявленной скоростью прогрессирования. Наиболее разумным является применение комбинаций, сочетающих разные механизмы действия — увеличение оттока и снижение продукции, как, например, фиксированная комбинация биматопроста и тимолола.

Дальнейшее повышение гипотензивной активности местного лечения ограничено необходимостью частых инстилляций, что приводит к снижению качества жизни пациента, поэтому сочетание комбинированной терапии и одного дополнительного препарата следует рассматривать как максимальную терапию глаукомы. Эффективность такого подхода редко превышает 50% снижения ВГД от исходного уровня, и недостижение целевых значений является основанием для перехода к лазерным и хирургическим методам лечения. Подбор препаратов на данном этапе лечения сопряжен с риском потери зрительных функций и должен быть рациональным и обоснованным.

Заключение

В настоящее время при выборе медикаментозной терапии глаукомы следует придерживаться понятия о разумном максимуме. В него входит длительное использование двух гипотензивных средств, в состав которых входят три действующих вещества. При дополнительном усилении режима приверженность пациента лечению снижается, что может привести к прогрессированию заболевания. При отсутствии компенсации ВГД на двух препаратах требуется хирургическое лечение глаукомы. Третий препарат следует добавлять в качестве временной меры для подготовки к операции.

Литература

- Patel S.C., Spaeth G.L. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26(3):233-236.
- Казанова С., Страхов В. Анализ темпов прогрессирования глаукомного процесса при различных вариантах несоблюдения комплаенса лечения. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15(2):74-83.
- Егоров Е., Ловпаче Д.Н., Харьковский А. Compliance. Что стоит за этим термином? *РМЖ Клиническая офтальмология.* 2008; 9(3):84-86.
- Sherwood M.B., Grierson I., Millar L., Hitchings R.A. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology.* 1989; 96(3):327-335. doi:10.1016/s0161-6420(89)32888-0
- Hong S., Lee C.S., Seo K.Y., Seong G.J., Hong Y.J. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142(1):185-186. doi:10.1016/j.ajo.2006.02.056
- Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112(11):1446-1454. doi:10.1001/archophth.1994.010902300600021
- Куроедов А., Нагорнова З.М., Селезнев А., Завадский П., Брежнев А., Петров С. Влияние различных инстилляционных гипотензивных режимов на развитие и прогрессирование синдрома «сухого глаза». *Национальный журнал глаукома.* 2017; 16(3):71-80.
- Еричев В., Амбарцумян К.Г., Федоров А. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома.* 2014; 13(4):13-22.
- Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Петров С.Ю., Селезнев А., Газизова И., Павлова Л. Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома.* 2019; 18(4):96-107.
- Van der Valk R., Webers C.A., Schouten J.S., Zeegers M.P., Hendrikse F., Prins M.H. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology.* 2005; 112(7):1177-1185. doi:10.1016/j.opht.2005.01.042
- Li T., Lindsley K., Rouse B., Hong H., Shi Q., Friedman D.S., Wormald R., Dickersin K. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123(1):129-140. doi:10.1016/j.opht.2015.09.005
- Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma.* 2008; 17(8):667-673. doi:10.1097/IJG.0b013e3181666557
- Экгардт В., Дорофеев Д.А. Возможности стартовой терапии простой и псевдоэкзофиальной открытоугольной глаукомы аналогами простагландинов при продвинутых стадиях заболевания. *Национальный журнал глаукома.* 2017; 16(1):29-37.
- European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition. Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(6):130-195. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.003

Среди доступных в настоящее время средств наиболее эффективным является ФК биматопроста и тимолола. При необходимости усиления режима бринзоламид является надежным средством, позволяющим достигнуть дополнительного снижения ВГД. В настоящее время на отечественном рынке появились дженериковые версии этих гипотензивных препаратов. При схожей эффективности и безопасности качественные дженерики дешевле оригинальных препаратов, что является важным фактором для повышения комплаенса и обеспечения длительной приверженности пациентов лечению.

References

- Patel S.C., Spaeth G.L. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995; 26(3):233-236.
- Kazanova S.Y., Strakhov V.V. Analysis of glaucoma process progression rates depending on various treatment non-compliance scenarios. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2016; 15(2):74-83. (In Russ.).
- Egorov E.A., Lovpache D.N., Kharkovskiy A. Compliance in glaucoma patients. *RMJ Clinical Ophthalmology.* 2008; 9(3):84-86. (In Russ.).
- Sherwood M.B., Grierson I., Millar L., Hitchings R.A. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology.* 1989; 96(3):327-335. doi:10.1016/s0161-6420(89)32888-0
- Hong S., Lee C.S., Seo K.Y., Seong G.J., Hong Y.J. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol.* 2006; 142(1):185-186. doi:10.1016/j.ajo.2006.02.056
- Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112(11):1446-1454. doi:10.1001/archophth.1994.010902300600021
- Kuroyedov A.V., Nagornova Z.M., Seleznev A.V., Zavadskiy P.C., Brezhnev A.Y., Petrov S.Y. Influence of different local hypotensive therapy regimens on the development and progression of the «dry eye» syndrome. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2017; 16(3):71-80. (In Russ.).
- Erichiev V.P., Ambartsumyan K.H., Fedorov A.A. Clinical and morphological evidence of the effect of preservatives on the eye surface in primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2014; 13(4):13-22. (In Russ.).
- Nagornova Z.M., Kuroyedov A.V., Petrov S.Y., Seleznev A.V., Gazizova I.R., Pavlova L.S. The effect of topical hypotensive therapy on ocular surface and glaucoma surgery outcomes in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2019; 18(4):96-107. (In Russ.). <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.08>
- Van der Valk R., Webers C.A., Schouten J.S., Zeegers M.P., Hendrikse F., Prins M.H. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology.* 2005; 112(7):1177-1185. doi:10.1016/j.opht.2005.01.042
- Li T., Lindsley K., Rouse B., Hong H., Shi Q., Friedman D.S., Wormald R., Dickersin K. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123(1):129-140. doi:10.1016/j.opht.2015.09.005
- Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma.* 2008; 17(8):667-673. doi:10.1097/IJG.0b013e3181666557
- Ekgardt V.F., Dorofeev D.A. Effects of prostaglandin analogues initial treatment on simple open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma in advance stages. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2017; 16(1):29-37. (In Russ.).
- European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition. Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(6):130-195. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.003

15. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Liang Y., Li C., Protzman C.E., Bogardus A., Chen R., Kedzie K.M., Krauss H.A., Gil D.W., Kharlamb A., Wheeler L.A., Babusis D., Welty D., Tang-Liu D.D., Cherukury M., Andrews S.W., Burk R.M., Garst M.E. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305(2):772-785. doi:10.1124/jpet.102.047837
16. Brubaker R.F., Schoff E.O., Nau C.B., Carpenter S.P., Chen K., Vandenberg A.M. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(1):19-24. doi:10.1016/s0002-9394(00)00843-6
17. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Lai R.K., Spada C.S., Burk R.M., Andrews S.W., Shi L., Liang Y., Kedzie K.M., Chen R., Gil D.W., Kharlamb A., Archeampong A., Ling J., Madhu C., Ni J., Rix P., Usansky J., Usansky H., Weber A., Welty D., Yang W., Tang-Liu D.D., Garst M.E., Brar B., Wheeler L.A., Kaplan L.J. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S337-345. doi:10.1016/s0039-6257(01)00224-7
18. Holmstrom S., Buchholz P., Walt J., Wickstrom J., Aagren M. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(11):1875-1883. doi:10.1185/030079905X65600
19. Rossetti L., Karabatsas C.H., Topouzis F., Vetrugno M., Centofanti M., Boehm A., Viswanathan A., Vorwerk C., Goldblum D. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on circadian intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2007; 114(12):2244-2251. doi:10.1016/j.ophtha.2007.01.025
20. Kiland J.A., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Studies on the mechanism of action of timolol and on the effects of suppression and redirection of aqueous flow on outflow facility. *Exp Eye Res.* 2004; 78(3):639-651. doi:10.1016/j.exer.2003.11.001
21. Amyot M., Blondeau P. [Timolol maleate. Pharmacology and review of the literature]. *Can J Ophthalmol.* 1979; 14(3):208-214.
22. Piltz J., Gross R., Shin D.H., Beiser J.A., Dorr D.A., Kass M.A., Gordon M.O. Contralateral effect of topical beta-adrenergic antagonists in initial one-eyed trials in the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(4):441-453. doi:10.1016/s0002-9394(00)00527-4
23. Aptel F., Denis P. Balancing efficacy and tolerability of prostaglandin analogues and prostaglandin-timolol fixed combinations in primary open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(10):1949-1958. doi:10.1185/03007995.2011.613923
24. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(4):418-423. doi:10.1136/bjo.86.4.418
25. Chrai S.S., Makoid M.C., Eriksen S.P., Robinson J.R. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci.* 1974; 63(3):333-338. doi:10.1002/jps.2600630304
26. Liu A.W., Gan L.Y., Yao X., Zhou J. Long-term assessment of prostaglandin analogs and timolol fixed combinations vs prostaglandin analogs monotherapy. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(5):750-756. doi:10.18240/ijo.2016.05.21
27. Brandt J.D., Cantor L.B., Katz L.J., Batoosingh A.L., Chou C., Bossowska I., Ganfort Investigators G, II. Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2008; 17(3):211-216. doi:10.1097/IJG.0b013e3181507313
28. DeSantis L. Preclinical overview of brinzolamide. *Surv Ophthalmol.* 2000; 44 Suppl 2:S119-129. doi:10.1016/s0039-6257(99)00108-3
29. Wistrand P.J., Garg L.C. Evidence of a high-activity C type of carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1979; 18(8):802-806.
30. Ingram C.J., Brubaker R.F. Effect of brinzolamide and dorzolamide on aqueous humor flow in human eyes. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128(3):292-296. doi:10.1016/s0002-9394(99)00179-8
31. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol.* 2012; 22(1):5-18. doi:10.5301/ejo.5000009
32. Lou H., Wang H., Zong Y., Cheng J.W., Wei R.L. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(6):1139-1147. doi:10.1185/03007995.2015.1039504
33. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D., Lu G.C., Wei R.L. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(9):e45079. doi:10.1371/journal.pone.0045079
15. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Liang Y., Li C., Protzman C.E., Bogardus A., Chen R., Kedzie K.M., Krauss H.A., Gil D.W., Kharlamb A., Wheeler L.A., Babusis D., Welty D., Tang-Liu D.D., Cherukury M., Andrews S.W., Burk R.M., Garst M.E. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305(2):772-785. doi:10.1124/jpet.102.047837
16. Brubaker R.F., Schoff E.O., Nau C.B., Carpenter S.P., Chen K., Vandenberg A.M. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(1):19-24. doi:10.1016/s0002-9394(00)00843-6
17. Woodward D.F., Krauss A.H., Chen J., Lai R.K., Spada C.S., Burk R.M., Andrews S.W., Shi L., Liang Y., Kedzie K.M., Chen R., Gil D.W., Kharlamb A., Archeampong A., Ling J., Madhu C., Ni J., Rix P., Usansky J., Usansky H., Weber A., Welty D., Yang W., Tang-Liu D.D., Garst M.E., Brar B., Wheeler L.A., Kaplan L.J. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 Suppl 4:S337-345. doi:10.1016/s0039-6257(01)00224-7
18. Holmstrom S., Buchholz P., Walt J., Wickstrom J., Aagren M. Analytic review of bimatoprost, latanoprost and travoprost in primary open angle glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(11):1875-1883. doi:10.1185/030079905X65600
19. Rossetti L., Karabatsas C.H., Topouzis F., Vetrugno M., Centofanti M., Boehm A., Viswanathan A., Vorwerk C., Goldblum D. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on circadian intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2007; 114(12):2244-2251. doi:10.1016/j.ophtha.2007.01.025
20. Kiland J.A., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Studies on the mechanism of action of timolol and on the effects of suppression and redirection of aqueous flow on outflow facility. *Exp Eye Res.* 2004; 78(3):639-651. doi:10.1016/j.exer.2003.11.001
21. Amyot M., Blondeau P. [Timolol maleate. Pharmacology and review of the literature]. *Can J Ophthalmol.* 1979; 14(3):208-214.
22. Piltz J., Gross R., Shin D.H., Beiser J.A., Dorr D.A., Kass M.A., Gordon M.O. Contralateral effect of topical beta-adrenergic antagonists in initial one-eyed trials in the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(4):441-453. doi:10.1016/s0002-9394(00)00527-4
23. Aptel F., Denis P. Balancing efficacy and tolerability of prostaglandin analogues and prostaglandin-timolol fixed combinations in primary open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(10):1949-1958. doi:10.1185/03007995.2011.613923
24. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(4):418-423. doi:10.1136/bjo.86.4.418
25. Chrai S.S., Makoid M.C., Eriksen S.P., Robinson J.R. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci.* 1974; 63(3):333-338. doi:10.1002/jps.2600630304
26. Liu A.W., Gan L.Y., Yao X., Zhou J. Long-term assessment of prostaglandin analogs and timolol fixed combinations vs prostaglandin analogs monotherapy. *Int J Ophthalmol.* 2016; 9(5):750-756. doi:10.18240/ijo.2016.05.21
27. Brandt J.D., Cantor L.B., Katz L.J., Batoosingh A.L., Chou C., Bossowska I., Ganfort Investigators G, II. Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2008; 17(3):211-216. doi:10.1097/IJG.0b013e3181507313
28. DeSantis L. Preclinical overview of brinzolamide. *Surv Ophthalmol.* 2000; 44 Suppl 2:S119-129. doi:10.1016/s0039-6257(99)00108-3
29. Wistrand P.J., Garg L.C. Evidence of a high-activity C type of carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1979; 18(8):802-806.
30. Ingram C.J., Brubaker R.F. Effect of brinzolamide and dorzolamide on aqueous humor flow in human eyes. *Am J Ophthalmol.* 1999; 128(3):292-296. doi:10.1016/s0002-9394(99)00179-8
31. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol.* 2012; 22(1):5-18. doi:10.5301/ejo.5000009
32. Lou H., Wang H., Zong Y., Cheng J.W., Wei R.L. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(6):1139-1147. doi:10.1185/03007995.2015.1039504
33. Cheng J.W., Cheng S.W., Gao L.D., Lu G.C., Wei R.L. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(9):e45079. doi:10.1371/journal.pone.0045079

34. Konstas A.G., Hollo G., Mikropoulos D., Tsironi S., Haidich A.B., Embeslidis T., Georgiadou I., Irkec M., Melamed S. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(2):209-213. doi:10.1136/bjo.2008.155317
35. Shim S.H., Kim J.M., Choi C.Y., Kim C.Y. Diurnal intraocular pressure with bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in healthy subjects. *Korean J Ophthalmol*. 2014; 28(1):39-48. doi:10.3341/kjo.2014.28.1.39
36. Guven Yilmaz S., Degirmenci C., Karakoyun Y.E., Yusifov E., Ates H. The efficacy and safety of bimatoprost/timolol maleate, latanoprost/timolol maleate, and travoprost/timolol maleate fixed combinations on 24-h IOP. *Int Ophthalmol*. 2018; 38(4):1425-1431. doi:10.1007/s10792-017-0601-8
37. Centofanti M., Oddone F., Vetrugno M., Manni G., Fogagnolo P., Tanga L., Ferreri P., Rossetti L. Efficacy of the fixed combinations of bimatoprost or latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: a multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19(1):66-71. doi:10.1177/112067210901900110
38. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(5):1025-1032. doi:10.1185/030079907x182149
39. Martinez A., Sanchez M. Bimatoprost/timolol fixed combination vs latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2009; 23(4):810-818. doi:10.1038/eye.2008.148
40. Centofanti M., Oddone F., Gandolfi S., Hommer A., Boehm A., Tanga L., Sangermani C., Sportelli V., Hausteim M., Manni G., Rossetti L. Comparison of Travoprost and Bimatoprost plus timolol fixed combinations in open-angle glaucoma patients previously treated with latanoprost plus timolol fixed combination. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150(4):575-580. doi:10.1016/j.ajo.2010.05.003
41. Lee M.Y., Teh N.C., Nur Zulekha M., Thayanithi S., Jelinar M.N., Rizal A.M., Arfah W. The effects of fixed combination of bimatoprost-timolol and travoprost-timolol on intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension, previously on non-fixed combination of latanoprost and timolol. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2012; 1(4):208-212. doi:10.1097/APO.0b013e31825c5b1b
42. Garcia-Lopez A., Paczka J.A., Jimenez-Roman J., Hartleben C. Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14:161. doi:10.1186/1471-2415-14-161
43. Jothi R., Ismail A.M., Senthamarai R., Pal S. A comparative study on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of bimatoprost/timolol and dorzolamide/timolol combinations in glaucoma patients. *Indian J Pharmacol*. 2010; 42(6):362-365. doi:10.4103/0253-7613.71917
44. Sacchi M., Specchia C., Williams S.E., Villani E., Nucci P. Efficacy of bimatoprost plus timolol fixed combination in open angle glaucoma patients previously treated with dorzolamide plus timolol fixed combination. *Curr Eye Res*. 2016; 41(11):1433-1437. doi:10.3109/02713683.2015.1125507
45. Goldberg I., Crowston J.G., Jasek M.C., Stewart J.A., Stewart W.C., Group ASI. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide when added to travoprost/timolol fixed combination as adjunctive therapy. *J Glaucoma*. 2012; 21(1):55-59. doi:10.1097/IJG.0b013e3181fc8142
46. Tsukamoto H., Noma H., Matsuyama S., Ikeda H., Mishima H.K. The efficacy and safety of topical brinzolamide and dorzolamide when added to the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005; 21(2):170-173. doi:10.1089/jop.2005.21.170
47. Pfeiffer N., group T. Timolol versus brinzolamide added to travoprost in glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249(7):1065-1071. doi:10.1007/s00417-011-1650-8
34. Konstas A.G., Hollo G., Mikropoulos D., Tsironi S., Haidich A.B., Embeslidis T., Georgiadou I., Irkec M., Melamed S. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(2):209-213. doi:10.1136/bjo.2008.155317
35. Shim S.H., Kim J.M., Choi C.Y., Kim C.Y. Diurnal intraocular pressure with bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in healthy subjects. *Korean J Ophthalmol*. 2014; 28(1):39-48. doi:10.3341/kjo.2014.28.1.39
36. Guven Yilmaz S., Degirmenci C., Karakoyun Y.E., Yusifov E., Ates H. The efficacy and safety of bimatoprost/timolol maleate, latanoprost/timolol maleate, and travoprost/timolol maleate fixed combinations on 24-h IOP. *Int Ophthalmol*. 2018; 38(4):1425-1431. doi:10.1007/s10792-017-0601-8
37. Centofanti M., Oddone F., Vetrugno M., Manni G., Fogagnolo P., Tanga L., Ferreri P., Rossetti L. Efficacy of the fixed combinations of bimatoprost or latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: a multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19(1):66-71. doi:10.1177/112067210901900110
38. Martinez A., Sanchez M. A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(5):1025-1032. doi:10.1185/030079907x182149
39. Martinez A., Sanchez M. Bimatoprost/timolol fixed combination vs latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2009; 23(4):810-818. doi:10.1038/eye.2008.148
40. Centofanti M., Oddone F., Gandolfi S., Hommer A., Boehm A., Tanga L., Sangermani C., Sportelli V., Hausteim M., Manni G., Rossetti L. Comparison of Travoprost and Bimatoprost plus timolol fixed combinations in open-angle glaucoma patients previously treated with latanoprost plus timolol fixed combination. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150(4):575-580. doi:10.1016/j.ajo.2010.05.003
41. Lee M.Y., Teh N.C., Nur Zulekha M., Thayanithi S., Jelinar M.N., Rizal A.M., Arfah W. The effects of fixed combination of bimatoprost-timolol and travoprost-timolol on intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension, previously on non-fixed combination of latanoprost and timolol. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2012; 1(4):208-212. doi:10.1097/APO.0b013e31825c5b1b
42. Garcia-Lopez A., Paczka J.A., Jimenez-Roman J., Hartleben C. Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14:161. doi:10.1186/1471-2415-14-161
43. Jothi R., Ismail A.M., Senthamarai R., Pal S. A comparative study on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of bimatoprost/timolol and dorzolamide/timolol combinations in glaucoma patients. *Indian J Pharmacol*. 2010; 42(6):362-365. doi:10.4103/0253-7613.71917
44. Sacchi M., Specchia C., Williams S.E., Villani E., Nucci P. Efficacy of bimatoprost plus timolol fixed combination in open angle glaucoma patients previously treated with dorzolamide plus timolol fixed combination. *Curr Eye Res*. 2016; 41(11):1433-1437. doi:10.3109/02713683.2015.1125507
45. Goldberg I., Crowston J.G., Jasek M.C., Stewart J.A., Stewart W.C., Group ASI. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide when added to travoprost/timolol fixed combination as adjunctive therapy. *J Glaucoma*. 2012; 21(1):55-59. doi:10.1097/IJG.0b013e3181fc8142
46. Tsukamoto H., Noma H., Matsuyama S., Ikeda H., Mishima H.K. The efficacy and safety of topical brinzolamide and dorzolamide when added to the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005; 21(2):170-173. doi:10.1089/jop.2005.21.170
47. Pfeiffer N., group T. Timolol versus brinzolamide added to travoprost in glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249(7):1065-1071. doi:10.1007/s00417-011-1650-8

Поступила / Received / 30.05.2020