

Клиническая оценка фиксированной комбинации аналогов простагландинов и бета-адреноблокаторов

Еричев В.П., д.м.н., профессор, руководитель отдела глаукомы;
Витков А.А., ординатор.

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

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Еричев В.П., Витков А.А. Клиническая оценка фиксированной комбинации аналогов простагландинов и бета-адреноблокаторов. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19(2):59-65.

Резюме

В настоящее время основным методом лечения глаукомы является гипотензивная терапия. Зачастую достижение целевого уровня офтальмотонуса возможно лишь при одновременном применении нескольких топических гипотензивных средств. Сложный режим инстилляций и высокая частота нежелательных явлений способствуют уменьшению приверженности лечению. Все это приводит к снижению эффективности проводимой терапии и прогрессированию заболевания. Применение фиксированных комбинаций препаратов позволяет упростить режим закапываний в течение суток и снизить частоту развития нежелательных явлений. Применение

фиксированных комбинаций аналогов простагландинов и тимолола малеата позволяет достигать более выраженного гипотензивного эффекта при однократной инстилляцией препарата в течение суток. В данном обзоре мы попробуем обобщить современные данные о фиксированной комбинации латанопроста и тимолола малеата, ее фармакологических свойствах и гипотензивном эффекте в сравнении с другими гипотензивными средствами и их комбинациями.

Ключевые слова: фиксированная комбинация, латанопрост и тимолол, внутриглазное давление, нежелательные явления.

ENGLISH

Clinical evaluation of a fixed combination of prostaglandin analogues and beta-blockers

ERICHEV V.P., Med.Sc.D., Professor, Head 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: Erichev V.P., Vitkov A.A. Clinical evaluation of a fixed combination of prostaglandin analogues and beta-blockers. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2020; 19(2):59-65.

Для контактов:

Еричев Валерий Петрович, e-mail: erichev@reic.ru

Abstract

Currently, topical hypotensive therapy is the main means of glaucoma treatment. Frequently, the achievement of the target level of ocular pressure is possible only with the simultaneous use of several topical hypotensive drugs. A complex instillation regimen and a high incidence of adverse effects contribute to compliance reduction. All this leads to therapy efficacy decrease and the disease progression. The use of fixed combinations can simplify the instillation regimen during the day and reduce the incidence of adverse effects. The use of fixed

combinations of prostaglandin analogues and timolol maleate allows us to achieve a more pronounced hypotensive effect with a single instillation of the drug during the day. In this review, we will try to summarize current data on the fixed combination of latanoprost and timolol maleate (FCLT), its pharmacological effects and hypotensive effectiveness, compared to other antihypertensive drugs and their combinations.

Key words: fixed combination, latanoprost and timolol, intraocular pressure, adverse effects.

Распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) в мире по состоянию на 2014 год составляла около 3,54% взрослого населения в возрасте от 40 до 80 лет [1]. Если в 2015 году было выявлено 57,5 миллиона человек, болеющих глаукомой, то к 2020 году ожидается увеличение этой цифры уже до 65,5 миллиона человек [2]. Большая часть пациентов впервые обращается к офтальмологу на развитых и далеко зашедших стадиях заболевания, с грубыми изменениями поля зрения. При прогрессировании глаукомной оптической нейропатии (ГОН) исходом является потеря центрального зрения и абсолютная слепота. Среди возможных способов замедления прогрессирования заболевания используют медикаментозное, лазерное и хирургическое лечение глаукомы. Все представленные методы лечения направлены на снижение уровня внутриглазного давления (ВГД).

Известно, что повышенный уровень офтальмотонуса является основным фактором риска развития и прогрессирования ГОН [3]. Назначение гипотензивного режима примерно в два раза снижает риск прогрессирования глаукомы [4]. В большинстве случаев лечение глаукомы начинается с назначения монотерапии местных гипотензивных средств, чаще аналогов простагландинов. При отсутствии компенсации ВГД на монотерапии следует назначение комбинированной гипотензивной терапии. Частой является ситуация, когда достижение целевого уровня офтальмотонуса возможно лишь при применении нескольких гипотензивных препаратов.

По данным отечественных авторов, более 50% пациентов не соблюдают назначенный гипотензивный режим. Наиболее частыми причинами несоблюдения режима являются сложный график инстилляций препаратов и непереносимость гипотензивных средств [5]. Применение фиксированных комбинаций (ФК) двух лекарственных средств позволяет сократить число инстилляций в течение суток до одного раза. Также снижается количество консерванта, взаимодействующего с тканями переднего отрезка глаза. По результатам исследования S. Dunker, при замене монотерапии (29% пациентов) или терапии несколькими препаратами (71% пациентов) на ФК лекарственных средств повышалась приверженность пациентов лечению [6].

Среди множества представленных ФК особый интерес представляют комбинации аналогов простагландинов и тимолола малеата. Назначение этих препаратов позволяет повысить гипотензивный эффект лечения при минимальной кратности инстилляций в течение суток. В данном обзоре предполагается обобщить современные данные о фиксированной комбинации латанопроста и тимолола малеата (ФКЛТ), ее фармакологических свойствах и гипотензивном эффекте в сравнении с другими гипотензивными средствами и их комбинациями.

Фармакология латанопроста и тимолола

В состав фиксированной комбинации входят латанопрост 0,005% и тимолол 0,5%, консервант — 0,02% бензалкония хлорид (БХ). Латанопрост является аналогом простагландина F_{2α} и селективным агонистом протаноидных FP-рецепторов. Его гипотензивный эффект обусловлен активацией увеосклерального оттока посредством расслабления цилиарной мышцы и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [7]. В меньшей степени латанопрост улучшает трабекулярный отток [8]. Латанопрост является пролекарством, имеет небольшой размер молекул и высокую липофильность. В отличие от биматопроста, основным путем абсорбции латанопроста является роговица [9]. Максимальный гипотензивный эффект латанопроста достигается спустя 2 часа после инстилляций, более выражен при вечерних закапываниях (-8,6 мм рт.ст., 35%), чем при утренних (-7,8 мм рт.ст., 31%) (p<0,001) [10].

Тимолол является неселективным β-адреноблокатором. Его гипотензивный эффект обусловлен угнетением продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ), вырабатываемой клетками беспигментного эпителия цилиарного тела [11]. Гипотензивное действие тимолола начинается спустя 20 минут после закапывания и длится до 24 часов [12]. Требуемый гипотензивный эффект достигается при двукратном закапывании тимолола в течение суток.

Применение ФК позволяет снизить количество инстилляций двух препаратов до одного закапывания в сутки. Это становится возможным из-за синергизма латанопроста с тимололом. Угнетение

продукции ВГЖ тимололом способствует увеличению концентрации латанопроста во влаге передней камеры и потенцированию его эффекта [13].

Сравнение эффективности с аналогами простагландинов

В настоящее время средством первой линии лечения глаукомы являются аналоги простагландинов. При отсутствии компенсации уровня офтальмотонуса на монотерапии требуется усиление гипотензивного режима. Назначение ФК аналогов простагландинов и тимолола малеата позволяет добиться более выраженного гипотензивного эффекта при значительно более удобном режиме закапываний, что повышает комплаентность и приверженность пациента лечению.

По данным R. Igarashi, в группе ФК латанопроста и тимолола малеата было зафиксировано более выраженное снижение уровня ВГД (на 24,71%) в сравнении с группой латанопроста (17,82%) от уровня ВГД до старта терапии [14]. В метаанализе F. Artel ФКЛТ оказывала более выраженное гипотензивное действие в сравнении с латанопростом. Риск развития гиперемии конъюнктивы в группе ФК оказался достоверно ниже (относительный риск = 0,66; $p=0,05$) [15]. В большинстве опубликованных исследований был показан больший гипотензивный эффект ФК при сходной выраженности нежелательных явлений (НЯ) в сравнении с латанопростом [15-17]. Также опубликованы исследования, в которых была показана сходная эффективность ФК латанопроста и тимолола малеата с латанопростом, хотя авторы признают слабую доказательную базу этого исследования [18].

ФК латанопроста и тимолола малеата показывает сходную гипотензивную эффективность в сравнении с биматопростом [19, 20]. В работе L. Rosetti применение ФКЛТ не приводило к достоверному изменению уровня артериального и перфузионного давления глаза в сравнении с группой биматопроста [21]. Во всех представленных исследованиях частота нежелательных явлений в группах ФК оказалась достоверно ниже, чем в группах биматопроста.

В целом применение ФК ассоциировано с меньшим числом нежелательных явлений в сравнении с монотерапией [22].

Сравнение эффективности с нефиксированными комбинациями

В последнее время все еще велико число случаев глаукомы, диагностируемой на поздних стадиях заболевания. На момент старта гипотензивной терапии около 62% пациентов имеют развитую или далеко зашедшую стадию заболевания [23]. В таких случаях монотерапии оказывается недостаточно и фиксированные комбинации являются логичной

альтернативой терапии из двух препаратов. В случае применения фиксированных комбинаций есть ряд преимуществ по сравнению с отдельной терапией [24]. Однократная инстилляционная терапия препарата в течение суток способствует улучшению приверженности лечению, исключает вымывание одного из препаратов. Также снижается количество консерванта, взаимодействующего с передним отрезком глаза. Эти факторы способствуют повышению эффективности проводимой гипотензивной терапии. Опубликовано значительное количество исследований, сравнивающих эффективность ФК с отдельным применением препаратов, входящих в эту комбинацию.

В метаанализе Yi Xing ФК латанопроста и тимолола малеата оказывала более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с латанопростом ($MD=-1,11$, 95%CI, -1,51 до -0,72, $p<0,00001$) и тимололом ($MD=-2,92$, 95%CI, -3,28 до -2,55, $p<0,00001$). При сравнении с нефК латанопроста и тимолола ФК менее эффективно снижали средний уровень ВГД при утренней инстилляции ($MD=1,10$, 95%CI, 0,81 до 1,39, $p<0,00001$). В свою очередь, при вечерних инстилляциях фиксированные комбинации показали схожую эффективность с нефиксированными ($MD 0,34$, 95%CI, -0,01 до 0,69, $p=0,06$) [25]. В метаанализе Quaranta ФК латанопроста и тимолола, так же как и другие анализируемые ФК (травопрост и тимолол, биматопрост и тимолол), оказались менее эффективными, чем их нефК [26]. Опубликовано исследование, в котором однократное применение ФК на ночь оказалось так же эффективно, как применение латанопроста и тимолола по отдельности [27-30]. Также известно несколько работ, показывающих большую эффективность нефиксированных комбинаций [31, 32].

По данным K. Inoue, ФК обладают схожим гипотензивным эффектом с нефК при более высоком уровне приверженности терапии. После смены режима на ФК большая часть пациентов (71,0%) соблюдали режим инстилляций, чем до смены режима (59,3%) [33].

Сравнение эффективности с другими фиксированными комбинациями

В настоящее время не существует единого мнения о наиболее эффективной фиксированной комбинации. Представленные данные противоречивы и представляют широкое поле для выбора оптимального препарата.

В метаанализе J.W. Cheng не было выявлено достоверного различия в гипотензивном эффекте между аналогами простагландинов. Среднее снижение уровня ВГД среди пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией в группе ФКЛТ составило 33,9%, в группе ФК биматопроста и тимолола — 34,3%, а в группе ФК травопроста и тимолола — 34,9%

от исходного. В группах ФК бриволамида и тимолола, ФК дорзоламида и тимолола, а также ФК бриволамида и тимолола был показан достоверно менее выраженный гипотензивный эффект [34]. По данным метаанализа Н. Лоу гипотензивная эффективность ФК латанопроста и тимолола оказалась сходной с ФК травопроста и тимолола, но меньшей, чем в группе ФК биматопроста и тимолола [35].

Также опубликовано несколько исследований о схожей эффективности латанопроста, травопроста и биматопроста в составе ФК [36-38]. Однако не все работы подтверждают схожий гипотензивный эффект между аналогами простагландинов в составе ФК. Известны работы, в которых был показан больший гипотензивный эффект ФК биматопроста и тимолола, в сравнении с ФКЛТ [15, 39-42]. Опубликованы исследования о большей эффективности ФК травопроста и тимолола в сравнении с ФКЛТ [43, 44]. В работе М. Фува ФК тафлупроста и тимолола оказалась эффективней ФКЛТ [45].

По данным метаанализа W. Stewart, применение ФКЛТ у пациентов с ПОУТ приводило к большему снижению уровня ВГД (33%), в сравнении с ФК дорзоламида и тимолола малеата (26%), от исходного

[46]. Это подтверждает данные о большей эффективности ФКЛТ в сравнении с ФК ингибиторов карбоангидразы с тимололом [47, 48]. Однако опубликованы данные о схожей эффективности этих препаратов с ФКЛТ при лучшей переносимости последней комбинации [49-51].

Заключение

Концепция современной терапии глаукомы требует подбора максимально эффективных гипотензивных средств с минимальными нежелательными явлениями. Важную роль играет кратность закапывания препаратов. Снижение числа инстилляций в течение суток достоверно способствует улучшению приверженности пациентов лечению и уменьшает выраженность системных и местных нежелательных явлений. Применение фиксированной комбинации латанопроста и тимолола (Ксалаком) позволяет получить выраженный гипотензивный эффект при однократном закапывании в течение суток. Сочетание этих факторов позволяет характеризовать этот препарат как важнейший инструмент в арсенале врача-офтальмолога.

Литература

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J., Cook D.G., Owen C.G., Rudnicka A.R. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(1):86-93. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307223
3. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A., Keltner J.L., Miller J.P. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):701-713; discussion 829-730. doi:10.1001/archophth.120.6.701
4. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007; 114(11):1965-1972. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.016
5. Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Хаж Н.С. Причины низкой приверженности к лечению больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмологические ведомости*. 2010; 3(4).
6. Dunker S., Schmucker A., Maier H., Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study G. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther*. 2007; 24(2):376-386.
7. Ocklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. *Exp Eye Res*. 1998; 67(2):179-191. doi:10.1006/exer.1998.0508
8. Toris C.B., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53 Suppl1:S107-120. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.010
9. Ichhpujani P., Katz L.J., Hollo G., Shields C.L., Shields J.A., Marr B. et al. Comparison of human ocular distribution of bimatoprost and latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(2):134-145. doi:10.1089/jop.2011.0097
10. Alm A., Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1995; 102(12):1743-1752. doi:10.1016/s0161-6420(95)30798-1
11. Bartels S.P., Roth H.O., Jumblatt M.M., Neufeld A.H. Pharmacological effects of topical timolol in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980; 19(10):1189-1197.

References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Kapetanakis V.V., Chan M.P., Foster P.J., Cook D.G., Owen C.G., Rudnicka A.R. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(1):86-93. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307223
3. Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., Johnson C.A., Keltner J.L., Miller J.P. et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(6):701-713; discussion 829-730. doi:10.1001/archophth.120.6.701
4. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Dong L., Yang Z. et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007; 114(11):1965-1972. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.016
5. Alekseev V.N., Malevannaya O.A., Haj N.S. The reasons of low adherence in primary open-angle glaucoma patients treatment. *Ophthalmologicheskie ведомosti*. 2010; 3(4). (In Russ.).
6. Dunker S., Schmucker A., Maier H., Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study G. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther*. 2007; 24(2):376-386.
7. Ocklind A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. *Exp Eye Res*. 1998; 67(2):179-191. doi:10.1006/exer.1998.0508
8. Toris C.B., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53 Suppl1:S107-120. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.010
9. Ichhpujani P., Katz L.J., Hollo G., Shields C.L., Shields J.A., Marr B. et al. Comparison of human ocular distribution of bimatoprost and latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28(2):134-145. doi:10.1089/jop.2011.0097
10. Alm A., Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1995; 102(12):1743-1752. doi:10.1016/s0161-6420(95)30798-1
11. Bartels S.P., Roth H.O., Jumblatt M.M., Neufeld A.H. Pharmacological effects of topical timolol in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980; 19(10):1189-1197.

12. Amyot M., Blondeau P. [Timolol maleate. Pharmacology and review of the literature]. *Can J Ophthalmol*. 1979; 14(3):208-214.
13. Calissendorff B., Sjoquist B., Hogberg G., Grunge-Lowerud A. Bio-availability in the human eye of a fixed combination of latanoprost and timolol compared to monotherapy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002; 18(2):127-131. doi:10.1089/108076802317373888
14. Igarashi R., Togano T., Sakaue Y., Yoshino T., Ueda J., Fukuchi T. Effect on intraocular pressure of switching from latanoprost and travoprost monotherapy to timolol fixed combinations in patients with normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol*. 2014; 2014:720385. doi:10.1155/2014/720385
15. 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
16. 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
17. Pfeiffer N., European Latanoprost Fixed Combination Study G. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240(11):893-899. doi:10.1007/s00417-002-0553-0
18. Magacho L., Reis R., Shetty R.K., Santos L.C., Avila M.P. Efficacy of latanoprost or fixed-combination latanoprost-timolol in patients switched from a combination of timolol and a nonprostaglandin medication. *Ophthalmology*. 2006; 113(3):442-445. doi:10.1016/j.ophtha.2005.11.011
19. Maruyama Y., Ikeda Y., Mori K., Ueno M., Yoshikawa H., Kinoshita S. Comparison between bimatoprost and latanoprost-timolol fixed combination for efficacy and safety after switching patients from latanoprost. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9:1429-1436. doi:10.2147/OPHT.S87613
20. Mesci C., Aydin N., Erbil H.H. Twenty-four-hour intraocular pressure control with latanoprost-timolol-fixed combination versus bimatoprost in patients who switched from timolol. *J Glaucoma*. 2011; 20(8):477-481. doi:10.1097/IJG.0b013e3181f7b180
21. Rossetti L., Sacchi M., Karabatsas C.H., Topouzis F., Vetrugno M., Centofanti M. et al. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on 24-hour blood and ocular perfusion pressures: the results of a randomized trial. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15:7. doi:10.1186/1471-2415-15-7
22. Konstas A.G., Boboridis K., Tzetzis D., Kallinderis K., Jenkins J.N., Stewart W.C. Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(7):898-902. doi:10.1001/archophth.123.7.898
23. Нестеров А.П., Алексеев В.Н., Алексеев И.Б., Амиров А.Н., Астахов Ю.С., Балалин С.В. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 457 с.
24. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23(8):1296-1310. doi:10.1016/s0149-2918(01)80109-0
25. Xing Y., Jiang F.G., Li T. Fixed combination of latanoprost and timolol vs the individual components for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7(5):879-890. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.05.26
26. Quaranta L., Biagioli E., Riva I., Rulli E., Poli D., Katsanos A. et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 29(4):382-389. doi:10.1089/jop.2012.0186
27. Diestelhorst M., Larsson L.I., European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study G. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology*. 2006; 113(1):70-76. doi:10.1016/j.ophtha.2005.06.027
28. Inoue K., Okayama R., Higa R., Wakakura M., Tomita G. Assessment of ocular hypotensive effect and safety 12 months after changing from an unfixed combination to a latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6:607-612. doi:10.2147/OPHT.S30611
29. Inoue K., Okayama R., Higa R., Tomita G. Efficacy and safety of switching to latanoprost 0.005%-timolol maleate 0.5% fixed-combination eyedrops from an unfixed combination for 36 months. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:1275-1279. doi:10.2147/OPHT.S63590
30. Zhao J.L., Ge J., Li X.X., Li Y.M., Sheng Y.H., Sun N.X. et al. Comparative efficacy and safety of the fixed versus unfixed combination of latanoprost and timolol in Chinese patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *BMC Ophthalmol*. 2011; 11:23. doi:10.1186/1471-2415-11-23
31. Nucci C., Varesi C., Martucci A., Cesareo M., Cedrone C., Mancino R. et al. Efficacy of timolol 0.1% gel and a prostaglandin analog in an unfixed combination compared to the corresponding fixed combinations. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23(5):683-689. doi:10.5301/ejo.5000292
32. Ozyol E., Ozyol P. The efficacy of a latanoprost/timolol fixed combination versus latanoprost and timolol gel-forming solution unfixed combination on daytime intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2016; 25(2):135-139. doi:10.1097/IJG.0000000000000170
12. Amyot M., Blondeau P. [Timolol maleate. Pharmacology and review of the literature]. *Can J Ophthalmol*. 1979; 14(3):208-214.
13. Calissendorff B., Sjoquist B., Hogberg G., Grunge-Lowerud A. Bio-availability in the human eye of a fixed combination of latanoprost and timolol compared to monotherapy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2002; 18(2):127-131. doi:10.1089/108076802317373888
14. Igarashi R., Togano T., Sakaue Y., Yoshino T., Ueda J., Fukuchi T. Effect on intraocular pressure of switching from latanoprost and travoprost monotherapy to timolol fixed combinations in patients with normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol*. 2014; 2014:720385. doi:10.1155/2014/720385
15. 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
16. 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
17. Pfeiffer N., European Latanoprost Fixed Combination Study G. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240(11):893-899. doi:10.1007/s00417-002-0553-0
18. Magacho L., Reis R., Shetty R.K., Santos L.C., Avila M.P. Efficacy of latanoprost or fixed-combination latanoprost-timolol in patients switched from a combination of timolol and a nonprostaglandin medication. *Ophthalmology*. 2006; 113(3):442-445. doi:10.1016/j.ophtha.2005.11.011
19. Maruyama Y., Ikeda Y., Mori K., Ueno M., Yoshikawa H., Kinoshita S. Comparison between bimatoprost and latanoprost-timolol fixed combination for efficacy and safety after switching patients from latanoprost. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9:1429-1436. doi:10.2147/OPHT.S87613
20. Mesci C., Aydin N., Erbil H.H. Twenty-four-hour intraocular pressure control with latanoprost-timolol-fixed combination versus bimatoprost in patients who switched from timolol. *J Glaucoma*. 2011; 20(8):477-481. doi:10.1097/IJG.0b013e3181f7b180
21. Rossetti L., Sacchi M., Karabatsas C.H., Topouzis F., Vetrugno M., Centofanti M. et al. Comparison of the effects of bimatoprost and a fixed combination of latanoprost and timolol on 24-hour blood and ocular perfusion pressures: the results of a randomized trial. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15:7. doi:10.1186/1471-2415-15-7
22. Konstas A.G., Boboridis K., Tzetzis D., Kallinderis K., Jenkins J.N., Stewart W.C. Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123(7):898-902. doi:10.1001/archophth.123.7.898
23. Nesterov A.P., Alekseev V.N., Alekseev I.B., Amirov A.N., Astakhov Yu.S., Balalin S.V. Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachei [National guidance for glaucoma: for medical practitioners]. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 457 p. (In Russ.).
24. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23(8):1296-1310. doi:10.1016/s0149-2918(01)80109-0
25. Xing Y., Jiang F.G., Li T. Fixed combination of latanoprost and timolol vs the individual components for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2014; 7(5):879-890. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.05.26
26. Quaranta L., Biagioli E., Riva I., Rulli E., Poli D., Katsanos A. et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013; 29(4):382-389. doi:10.1089/jop.2012.0186
27. Diestelhorst M., Larsson L.I., European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study G. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology*. 2006; 113(1):70-76. doi:10.1016/j.ophtha.2005.06.027
28. Inoue K., Okayama R., Higa R., Wakakura M., Tomita G. Assessment of ocular hypotensive effect and safety 12 months after changing from an unfixed combination to a latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6:607-612. doi:10.2147/OPHT.S30611
29. Inoue K., Okayama R., Higa R., Tomita G. Efficacy and safety of switching to latanoprost 0.005%-timolol maleate 0.5% fixed-combination eyedrops from an unfixed combination for 36 months. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:1275-1279. doi:10.2147/OPHT.S63590
30. Zhao J.L., Ge J., Li X.X., Li Y.M., Sheng Y.H., Sun N.X. et al. Comparative efficacy and safety of the fixed versus unfixed combination of latanoprost and timolol in Chinese patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *BMC Ophthalmol*. 2011; 11:23. doi:10.1186/1471-2415-11-23
31. Nucci C., Varesi C., Martucci A., Cesareo M., Cedrone C., Mancino R. et al. Efficacy of timolol 0.1% gel and a prostaglandin analog in an unfixed combination compared to the corresponding fixed combinations. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23(5):683-689. doi:10.5301/ejo.5000292
32. Ozyol E., Ozyol P. The efficacy of a latanoprost/timolol fixed combination versus latanoprost and timolol gel-forming solution unfixed combination on daytime intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2016; 25(2):135-139. doi:10.1097/IJG.0000000000000170

33. Inoue K., Okayama R., Higa R., Sawada H., Wakakura M., Tomita G. Ocular hypotensive effects and safety over 3 months of switching from an unfixed combination to latanoprost 0.005%/timolol maleate 0.5% fixed combination. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011; 27(6):581-587. doi:10.1089/jop.2011.0057
34. 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
35. 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
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. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., Group X.L.T.S. 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(5):688-703. doi:10.1016/s0002-9394(03)00098-9
38. Rigollet J.P., Ondategui J.A., Pasto A., Lop L. Randomized trial comparing three fixed combinations of prostaglandins/prostamide with timolol maleate. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5:187-191. doi:10.2147/OPHT.S16666
39. 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
40. Centofanti M., Oddone F., Vetrugno M., Manni G., Fogagnolo P., Tanga L. et al. 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
41. 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
42. 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
43. Denis P., Lafuma A., Jeanbat V., Laurendeau C., Berdeaux G. Intraocular pressure control with latanoprost/timolol and travoprost/timolol fixed combinations: a retrospective, multicenter, cross-sectional study. *Clin Drug Invest.* 2008; 28(12):767-776. doi:10.2165/0044011-200828120-00004
44. Shoji T., Sato H., Mizukawa A., Hirota N., Enoki T., Kojima T. et al. Hypotensive effect of latanoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in NTG patients: a randomized, multicenter, cross-over clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(9):6242-6247. doi:10.1167/iops.13-11942
45. Fuwa M., Ueda K., Akaishi T., Yamashita N., Kirihara T., Shimazaki A. et al. Advantages of efficacy and safety of fixed-dose tafluprost/timolol combination over fixed-dose latanoprost/timolol combination. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0158797. doi:10.1371/journal.pone.0158797
46. Stewart W.C., Konstas A.G., Nelson L.A., Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology.* 2008; 115(7):1117-1122 e1111. doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.004
47. Shin D.H., Feldman R.M., Sheu W.P. Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study G. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2004; 111(2):276-282. doi:10.1016/j.ophtha.2003.05.019
48. Eren M.H., Gungel H., Altan C., Pasaoglu I.B., Sabanci S. Comparison of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations on diurnal intraocular pressure control in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012; 28(4):381-386. doi:10.1089/jop.2011.0105
49. Cvenkel B., Stewart J.A., Nelson L.A., Stewart W.C. Dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Curr Eye Res.* 2008; 33(2):163-168. doi:10.1080/02713680701832480
50. He M., Wang W., Huang W. Efficacy and tolerability of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8(12):e83606. doi:10.1371/journal.pone.0083606
51. Inoue K., Soeda S., Tomita G. Comparison of latanoprost/timolol with carbonic anhydrase inhibitor and dorzolamide/timolol with prostaglandin analog in the treatment of glaucoma. *J Ophthalmol.* 2014; 2014:975429. doi:10.1155/2014/975429
33. Inoue K., Okayama R., Higa R., Sawada H., Wakakura M., Tomita G. Ocular hypotensive effects and safety over 3 months of switching from an unfixed combination to latanoprost 0.005%/timolol maleate 0.5% fixed combination. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011; 27(6):581-587. doi:10.1089/jop.2011.0057
34. 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
35. 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
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. Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., Group X.L.T.S. 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(5):688-703. doi:10.1016/s0002-9394(03)00098-9
38. Rigollet J.P., Ondategui J.A., Pasto A., Lop L. Randomized trial comparing three fixed combinations of prostaglandins/prostamide with timolol maleate. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5:187-191. doi:10.2147/OPHT.S16666
39. 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
40. Centofanti M., Oddone F., Vetrugno M., Manni G., Fogagnolo P., Tanga L. et al. 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
41. 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
42. 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
43. Denis P., Lafuma A., Jeanbat V., Laurendeau C., Berdeaux G. Intraocular pressure control with latanoprost/timolol and travoprost/timolol fixed combinations: a retrospective, multicenter, cross-sectional study. *Clin Drug Invest.* 2008; 28(12):767-776. doi:10.2165/0044011-200828120-00004
44. Shoji T., Sato H., Mizukawa A., Hirota N., Enoki T., Kojima T. et al. Hypotensive effect of latanoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in NTG patients: a randomized, multicenter, cross-over clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(9):6242-6247. doi:10.1167/iops.13-11942
45. Fuwa M., Ueda K., Akaishi T., Yamashita N., Kirihara T., Shimazaki A. et al. Advantages of efficacy and safety of fixed-dose tafluprost/timolol combination over fixed-dose latanoprost/timolol combination. *PLoS One.* 2016; 11(7):e0158797. doi:10.1371/journal.pone.0158797
46. Stewart W.C., Konstas A.G., Nelson L.A., Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology.* 2008; 115(7):1117-1122 e1111. doi:10.1016/j.ophtha.2007.10.004
47. Shin D.H., Feldman R.M., Sheu W.P. Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study G. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2004; 111(2):276-282. doi:10.1016/j.ophtha.2003.05.019
48. Eren M.H., Gungel H., Altan C., Pasaoglu I.B., Sabanci S. Comparison of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations on diurnal intraocular pressure control in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012; 28(4):381-386. doi:10.1089/jop.2011.0105
49. Cvenkel B., Stewart J.A., Nelson L.A., Stewart W.C. Dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Curr Eye Res.* 2008; 33(2):163-168. doi:10.1080/02713680701832480
50. He M., Wang W., Huang W. Efficacy and tolerability of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8(12):e83606. doi:10.1371/journal.pone.0083606
51. Inoue K., Soeda S., Tomita G. Comparison of latanoprost/timolol with carbonic anhydrase inhibitor and dorzolamide/timolol with prostaglandin analog in the treatment of glaucoma. *J Ophthalmol.* 2014; 2014:975429. doi:10.1155/2014/975429