

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-157-162>



# Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола в терапии первичной открытоугольной глаукомы

С.Ю. Петров✉, О.И. Маркелова

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

*Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола (ФКЛТ) обеспечивает клинически значимое снижение внутриглазного давления (ВГД) с благоприятным профилем переносимости у пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией, недостаточно контролируемых на монотерапии. ФКЛТ способствует лучшему контролю ВГД по сравнению с ее отдельными компонентами, демонстрируя при этом благоприятный профиль безопасности и переносимости. ФКЛТ в режиме однократной вечерней инстилляции обеспечивает лучшее качество 24-часового контроля ВГД. Применение ФКЛТ сопровождается меньшим количеством побочных эффектов, более удобным дозированием и меньшим воздействием консервантов. Эти преимущества положительно влияют на качество жизни, приверженность терапии и, возможно, на будущий результат хирургического лечения глаукомы.*

**Ключевые слова:** глаукома; фиксированная комбинация; латанопрост; тимолол; гипотензивная терапия

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** обзор подготовлен при поддержке компании «Виатрис».

**Для цитирования:** Петров С.Ю., Маркелова О.И. Фиксированная комбинация латанопроста и тимолола в терапии первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1): 157-62. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-157-162>

## Latanoprost/timolol fixed combination in the treatment of primary open-angle glaucoma

Sergey Yu. Petrov✉, Oksana I. Markelova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia  
[glaucomatosis@gmail.com](mailto:glaucomatosis@gmail.com)

*Latanoprost/timolol fixed combination (FCLT) provides clinically significant IOP reduction with a favorable tolerability profile in patients with glaucoma and ocular hypertension inadequately controlled on monotherapy. FCLT provides better IOP control compared to its components, while demonstrating a favorable safety and tolerability profile. FCLT as a single dose evening instillation provides better 24-hour IOP control. FCLT is associated with fewer side effects, more convenient dosing, and lower exposure to preservatives. These advantages have a positive impact on quality of life, compliance, and possibly on the future outcome of glaucoma surgery.*

**Keywords:** glaucoma; fixed combination; latanoprost; timolol; hypotensive treatment

**Conflict of interest:** there is no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the review was prepared with the support of Viatris.

**For citation:** Petrov S.Yu., Markelova O.I. Latanoprost/timolol fixed combination in the treatment of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 157-62 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-157-162>

Глаукома представляет собой гетерогенную группу заболеваний с прогрессирующей оптической нейропатией, вызывающую развитие дефектов поля зрения и необратимую слепоту вследствие истончения слоя нервных волокон сетчатки, вызванного дегенерацией ее ганглиозных клеток [1–3]. Глобальная социальная значимость глаукомы определяется ее высокой распространенностью и тенденцией к неуклонному росту. Общемировые тенденции старения населения приводят к увеличению распространенности глаукомы, поскольку ассоциированные возрастные дистрофические процессы и офтальмокоморбидность прогрессируют с увеличением возраста пациентов. Заболеваемость глаукомой характеризуется прямой возрастной зависимостью: по данным Всемирной организации здравоохранения, у лиц 40–50 лет данная патология выявляется в 1 %, 60–70 лет — в 2,8 %, а старше 80 лет — в 14,3 % случаев [4]. По прогнозам, к 2040 г. количество пациентов с глаукомой в мире может вырасти до 111,8 млн [5]. В Российской Федерации, по данным федерального статистического наблюдения, в 2022 г. было зарегистрировано 1 250 558 больных глаукомой [6]. Практически во всех регионах России глаукома занимает 1-е место среди причин инвалидности по зрению и в среднем по Российской Федерации в 2021 г. составляла 36,7 % [6]. На фоне общего снижения инвалидности по зрению распространенность инвалидности вследствие глаукомы растет, и в 2022 г. этот показатель составил 1,38 на 10 тыс. населения, что на 8,6 % выше, чем в 2021 г. [6].

Стартовым методом терапии глаукомы является назначение местных инстилляционных гипотензивных препаратов, которые применяют более 80 % пациентов с глаукомой [1, 2]. Доказана высокая эффективность гипотензивной терапии, способная при своевременном назначении замедлить ее прогрессирование как минимум на 60 % [7, 8].

При начальной и развитой стадиях глаукомы рекомендуется начальное снижение внутриглазного давления (ВГД) на 25–35 %, при далеко зашедшей стадии — на 40–50 %. В случае дальнейшего прогрессирования нейропатии целевое ВГД может быть пересмотрено в сторону уменьшения [9]. Начинают лечение обычно с монотерапии, которая зачастую не позволяет достичь целевых уровней офтальмотонуса, что требует комбинации двух и более препаратов.

За последние три десятилетия на рынке гипотензивных средств для терапии глаукомы и офтальмогипертензии появилось значительное количество фиксированных комбинаций (ФК), существенно повышающих эффективность, безопасность и комплаентность лечения [10–12]. Применение ФК имеет существенные преимущества в сравнении с раздельной комбинированной терапией. Минимизация доз активных ингредиентов, консервантов и вспомогательных веществ улучшает переносимость медикаментозной терапии глаукомы в долгосрочной перспективе [13]. На сегодняшний день ФК не вызывают специфических нежелательных явлений, а описанные клинические побочные эффекты в целом аналогичны их отдельным компонентам. Большинство ФК демонстрируют меньшую частоту возникновения и меньшую тяжесть нежелательных явлений по сравнению с нефиксированной терапией [2, 13].

Хроническое воспаление поверхности глаза, вызванное местной гипотензивной терапией, является важным фактором риска неудачи пожизненного медикаментозного лечения и последующей фильтрационной хирургии [14, 15]. Таким образом, назначение ФК, минимизирующих долгосрочное воздействие консервантов, обладает объективным преимуществом. Соответственно, когда показана дополнительная терапия, назначение ФК, а не раздельной комбинированной

сопутствующей терапии уменьшает воздействие активных ингредиентов, консервантов и вспомогательных веществ, что также призвано повысить безопасность и переносимость долгосрочной медикаментозной терапии [13].

Целесообразно комбинировать препараты с различным механизмом действия: улучшающие отток и снижающие секрецию внутриглазной жидкости (ВГЖ) [1, 2]. Фиксированные комбинированные формы, содержащие вещества с различным механизмом гипотензивного действия, применяют для повышения гипотензивной эффективности и приверженности лечению. У пациентов при развитой и далеко зашедшей стадиях первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и/или с исходно очень высоким уровнем ВГД возможен более быстрый переход или старт с комбинированного лечения [1, 2].

Многочисленные сравнительные клинические исследования свидетельствуют о сопоставимом гипотензивном эффекте ФК и нефиксированной комбинированной терапии компонентами, входящими в состав ФК, в отличие от профиля переносимости и безопасности [10, 11, 13]. Наиболее эффективной ФК в терапии глаукомы признаны препараты, содержащие аналоги простагландинов (АПГ) и неселективный бета-блокатор тимолол.

Гипотензивное действие тимолола малеата, связанное со снижением продукции ВГЖ, было впервые описано в 1977 г. [16]. Эффект тимолола составляет порядка 25 %, длится 12 ч и менее выражен в вечернее время. Однако его комбинация с АПГ пролонгирует гипотензивный эффект бета-блокатора, что позволяет не только закапывать ФК в вечернее время, но и снизить число инстилляций в 2 раза.

АПГ снижают ВГД на 30 % за счет увеличения увеосклерального оттока (УВО), активируя FP-рецепторы в цилиарной мышце, корне радужки и склере [4]. Латанопрост, первый препарат группы АПГ, был одобрен для клинического применения при глаукоме и офтальмогипертензии в 1996 г. и, благодаря высокой эффективности и хорошей переносимости, а также удобной дозировке (один раз в день), стал препаратом первого выбора в местной гипотензивной терапии во всем мире [7, 17–19].

Коллектив авторов под руководством А.В. Золотарева исследовал механизм действия оригинальной ФК латанопроста и тимолола (ФКЛТ) по данным топографии оттока ВГЖ на донорских глазах [20]. Показано, что двумя основными направлениями действия ФКЛТ являются снижение продукции ВГЖ за счет действия тимолола и усиление УВО под действием латанопроста. Уменьшение скорости циркуляции ВГЖ вследствие снижения ее продукции приводит к замедлению вымывания латанопроста из его основной рабочей зоны — трабекулярного аппарата и цилиарной мышцы. Перераспределение оттока ВГЖ в пользу УВО дополнительно способствует накоплению латанопроста в цилиарном теле. Эти два фактора объясняют, почему концентрация латанопроста выше при инстилляциях ФКЛТ, чем при монотерапии латанопростом, и держится дольше. Тимолол в составе ВГЖ также перенаправляется в цилиарное тело, что, по-видимому, позволяет препарату продолжать действовать в своей основной точке приложения вместо альтернативы быть выведенным из глаза через шлеммов канал. Возникновение подобного депо может объяснять отсутствие необходимости во второй инстиляции тимолола [20].

В данном обзоре основное внимание уделяется клиническому опыту применения наиболее эффективной ФК АПГ латанопроста 0,005 % и неселективного бета-блокатора тимолола малеата 0,5 % (ксалаком), первого доступного комбинированного препарата с АПГ тимололом [21].

**Гипотензивная эффективность.** Гипотензивная эффективность и безопасность применения ФКЛТ продемонстрирована в ряде клинических исследований [22–27]. Показано эффективное снижение офтальмотонуса у пациентов с офтальмогипертензией, первичной открытоугольной, псевдоэксфолиативной, пигментной, нормотензивной и закрытоугольной глаукомой [22, 27–30]. По данным обзорных публикаций, среднее снижение ВГД варьируется приблизительно от 30 до 39 % от исходного уровня без гипотензивной терапии [31, 32].

У пациентов с офтальмогипертензией, по данным L. Larsson [33], средний среднесуточный гипотензивный эффект составил 9,8 мм рт. ст., сохраняясь в течение 2 сут после однократной инстилляцией.

Значительное количество исследований гипотензивной эффективности ФКЛТ посвящено переводу пациентов с глаукомой с монотерапии простагландинами и/или тимололом [23, 34–42]. По данным Ю.С. Астахова и соавт. [41, 42], смена гипотензивной терапии пациентов с первичной глаукомой I–III стадий с тимолола на ФКЛТ способствовала дополнительному снижению офтальмотонуса в среднем на 10 мм рт. ст., что составило 12 % от исходного уровня. В исследовании M. Diestelhorst, B. Almegard [35] назначение ФКЛТ позволило снизить ВГД при глаукоме на 35 % от исходных значений до назначения терапии и на 8–35 % при переводе с монотерапии тимолола и латанопроста. По данным N. Pfeiffer [40], переключение на ФКЛТ с различной монотерапии позволило получить клинически значимое дополнительное снижение ВГД до 2 мм рт. ст. за период наблюдения до 12 мес. По результатам двойного слепого исследования E. Higginbotham и соавт. [23] применение ФКЛТ в течение 6 мес позволило добиться лучшего контроля ВГД (19 мм рт. ст.), чем при монотерапии латанопростом (21 мм рт. ст.) или тимололом (24 мм рт. ст.) у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией. В 12-недельном рандомизированном проспективном исследовании пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией эффективность снижения ВГД с помощью ФКЛТ статистически превосходила как монотерапию латанопростом (на 1,29 мм рт. ст.), так и тимололом (на 2,83 мм рт. ст.) [36]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании P. Palmberg и соавт. [43] также отметили, что среднее ВГД было значительно ниже при инстиляции ФКЛТ, чем на фоне монотерапии латанопростом или тимололом.

По данным K. Ipoue и соавт. [24], исследовавших пациентов с нормотензивной глаукомой с недостаточной эффективностью монотерапии латанопростом, переключение на ФКЛТ способствовало значительному снижению ВГД через 1, 3 и 6 мес. Выявлена значительная разница между средним ВГД на монотерапии латанопростом (17,3 мм рт. ст.) и через месяц (15,5 мм рт. ст.), 3 мес (14,9 мм рт. ст.) и 6 мес (15,1 мм рт. ст.) на фоне терапии ФКЛТ. Процент дополнительного снижения ВГД составил соответственно 9,9, 13,1 и 11,2 % [24].

В ряде исследований проведено сравнение эффективности ФКЛТ с другими фиксированными и нефиксированными комбинациями. По данным многоцентрового исследования T. Namacher и соавт. [44], перевод пациентов с различных нефиксированных комбинаций (тимолол, дорзоламид и бримонидин) обеспечил значительно лучший контроль ВГД в течение 6 мес терапии. В сравнительном исследовании пациентов с недостаточным контролем ВГД на ФК дорзоламида и тимолола ФКЛТ продемонстрировала достоверное снижение офтальмотонуса: 9,4 против 8,4 мм рт. ст. спустя 3 мес терапии [45]. В перекрестном двойном слепом

исследовании W. Stewart и соавт. [26] оценили эффективность ФКЛТ в сравнении с нефиксированной терапией бримонидином и тимололом у пациентов с ПОУГ или офтальмогипертензией. Среднее ВГД оказалось ниже на ФКЛТ: 17,9 против 19,0 мм рт. ст. В исследовании L. Magacho и соавт. [46] с переводом на ФКЛТ с нефиксированной терапии тимололом, бримонидином или местным ингибитором карбоангидразы было показано значимо эффективное снижение ВГД по сравнению с первоначальной терапией. По данным наблюдательного исследования O. Schwenn и соавт. [47], переключение на ФКЛТ с различной гипотензивной терапии при ее недостаточной эффективности и/или желании оптимизировать инстилляционный режим снижение среднего ВГД от исходного уровня составило 4,0 мм рт. ст. и сохранялось на протяжении 2 лет наблюдения с хорошей переносимостью у 87,5 % пациентов. Согласно результатам A.C. Апостоловой [48], переключение пациентов с первичной глаукомой на ФКЛТ с различной монотерапии способствовало дополнительному снижению ВГД в среднем на 2,1 мм рт. ст.

Отдельные исследования посвящены оценке 24-часовой эффективности ФК АПГ и тимолола [23, 34, 37, 40, 49, 50]. Время инстилляцией препарата является не только активно diskutabelным, но и в действительности значимым фактором терапии, учитывая, что ВГД оценивается исключительно в дневное время. Еще в скандинавском 3-месячном перекрестном исследовании латанопроста (1995) была продемонстрирована статистически значимая разница в 0,8 мм рт. ст. между вечерней и утренней инстилляцией [51]. В 24-часовом исследовании нефиксированной комбинации латанопроста и тимолола при утренней инстиляции A. Konstas и соавт. [52] выявили большее ночное снижение ВГД, а при вечернем закапывании — большее дневное снижение. В своем дальнейшем 24-часовом исследовании вечерней инстиляции ФКЛТ A. Konstas показал статистически большее снижение ВГД в течение суток в сравнении с монотерапией латанопростом на 2,5 мм рт. ст. в каждой временной точке в диапазоне от 1,5 мм рт. ст. в 18:00 до 2,9 мм рт. ст. в 06:00. Таким образом, вечерний режим закапывания ФКЛТ представляется несколько более эффективным в течение дня, когда ВГД имеет тенденцию к повышению. Это также подтверждается исследованием T. Takmaz и соавт. [53], продемонстрировавшим как значимое снижение дневного уровня ВГД, так и лучший контроль суточных колебаний при вечерней инстиляции ФКЛТ в сравнении с утренним закапыванием. В рандомизированном перекрестном исследовании A. Konstas и соавт. [25] также подтвердили лучшее среднее снижение суточного офтальмотонуса при вечерней дозировке ФКЛТ в сравнении с двукратной инстилляцией тимолола с разницей в 2,7 мм рт. ст. По данным R. Varma и соавт. [54], применение ФКЛТ обеспечило значительно более низкие суточные колебания ВГД по сравнению с монотерапией латанопростом или тимололом. Результаты данных исследований являются клинически значимыми, поскольку суточные колебания являются важным фактором риска прогрессирования глаукомной оптической нейропатии [55].

К настоящему времени проведен ряд сравнительных клинических исследований различных гипотензивных комбинаций АПГ и тимолола [56–58]. В рандомизированном многоцентровом исследовании F. Torouzis и соавт. [58] эффективность утреннего применения ФК травопрост/тимолол у пациентов с ПОУГ и офтальмогипертензией оказалась сопоставима с гипотензивным эффектом утренней инстиляции ФКЛТ с разницей в среднесуточном

уровне ВГД в 0,6 мм рт. ст. Перекрестное исследование А. Konstas и соавт. [59] у пациентов с псевдоэкссфолиативной глаукомой также продемонстрировало сравнимые суточные показатели офтальмотонуса в группах с ФК травопрост/ тимолол и ФКЛТ с разницей не более 0,9 мм рт. ст.

В исследовании А. Martinez, М. Sanchez [56] с переклещением пациентов с ПОУГ с недостаточно эффективной монотерапии АПГ на ФК с тимололом, ФК биматопрост/ тимолол продемонстрировала некоторое преимущество в сравнении с ФКЛТ, снизив ВГД на 2,8 против 2,1 мм рт. ст. на ФКЛТ. В аналогичном исследовании А. Martinez, М. Sanchez [57] отличие гипотензивного эффекта при терапии псевдоэкссфолиативной глаукомы составило не более 0,8 мм рт. ст.

**Переносимость и безопасность.** Наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с терапией ФКЛТ, считаются характерные для латанопроста конъюнктивальная гиперемия, гиперпигментация радужки, гипертрихоз, редко требующие отмены лечения [40, 44, 47, 60]. Реже отмечают гиперпигментацию кожи век, кистозный макулярный отек, обострение герпетического кератита, обострение увеита, а также кисты радужной оболочки [60–63]. К настоящему времени применение латанопроста при увеальной глаукоме признано безопасным и эффективным [64, 65]. По данным 5-летнего многоцентрового исследования 828 пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией, в результате терапии ФКЛТ гиперпигментация радужки была выявлена в 28 %, а в большинстве случаев (80 %) отмечена слабая пигментация [66]. В 58 % авторами выявлено усиление роста ресниц и в 6 % — потемнение кожи век. По данным А.С. Апостоловой [48], терапия оригинальной ФКЛТ в течение 24 мес сопровождалась слабой конъюнктивальной гиперемией в 21 %, что не потребовало отмены препарата.

В работах последнего десятилетия встречаются данные о единичных случаях атрофии периорбитального жира на фоне терапии АПГ, что клинически выражается в виде легкого энтофтальма, углубления борозды верхнего века и птоза верхнего века [67–69]. Применение ФКЛТ не оказывает отрицательного влияния на дневное или ночное систолическое или диастолическое артериальное давление [25, 70]. Ю.С. Астахов и соавт. [41, 42], исследуя безопасность применения оригинальной ФКЛТ у пациентов с ПОУГ, не выявил отрицательного влияния препарата на параметры системной гемодинамики даже у пациентов со склонностью к ночной артериальной гипотонии и брадикардии за весь период наблюдения в 90 дней. Однако, учитывая наличие в составе данной комбинации тимолола, даже в вдвое меньшей дозировке, чем при монотерапии, следует с осторожностью назначать данный препарат пациентам с астматическим компонентом и брадикардией в анамнезе [70]. Снижение выраженности побочных эффектов обоих компонентов ФК может быть объяснено, согласно исследованиям А.В. Золотарева, Е.В. Карловой [20], перераспределением оттока жидкости в пользу увеосклерального компонента на фоне уменьшения продукции внутриглазной влаги, что снижает отток ВГЖ через шлемов канал и способствует более медленному выведению содержащихся во ВГЖ веществ в системный кровоток.

## ВЫВОДЫ

1. ФКЛТ обеспечивает клинически значимое снижение ВГД с благоприятным профилем переносимости у пациентов с глаукомой и офтальмогипертензией, недостаточно контролируемых на монотерапии.

2. ФКЛТ обеспечивает лучший контроль ВГД по сравнению с ее отдельными компонентами, демонстрируя при этом благоприятный профиль безопасности и переносимости.

3. ФКЛТ в режиме однократной вечерней инстилляций обеспечивает лучшее качество 24-часового контроля ВГД.

4. Применение ФКЛТ сопровождается меньшим количеством побочных эффектов, более удобным дозированием и меньшим воздействием консервантов. Эти преимущества положительно влияют на качество жизни, приверженность терапии и, возможно, на будущий результат хирургического лечения глаукомы.

## Литература/References

1. Angeli A, Supuran CT. Prostaglandin receptor agonists as antiglaucoma agents (a patent review 2013–2018). *Expert Opin Ther Pat.* 2019; 29 (10): 793–803. doi: 10.1080/13543776.2019.1661992
2. Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol.* 2014; 61 (4): 639–49. PMID: 25343148.
3. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицина; 1995. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medicine; 1995 (In Russ.)].
4. Park JH, Yoo C, Chung HW, Kim YY. Effect of prostaglandin analogues on anterior scleral thickness and corneal thickness in patients with primary open-angle glaucoma. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 11098. doi: 10.1038/s41598-021-90696-4
5. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014; 121 (11): 208–190. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
6. Sharif NA, Davis TL, Williams GW. [3H]AL-5848 ([3H]9beta-(+)-Fluprostenol). Carboxylic acid of travoprost (AL-6221), a novel FP prostaglandin to study the pharmacology and autoradiographic localization of the FP receptor. *J Pharm Pharmacol.* 1999; 51 (6): 685–94. doi: 10.1211/0022357991772989
7. Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: A Systematic review and network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123 (1): 129–40. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005
8. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 1999; 106 (4): 653–62. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90147-1
9. Prum BE, Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern guidelines. *Ophthalmology.* 2016; 123 (1): P41–P111. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053
10. Babic N. Fixed combinations of glaucoma medications. *Srp Arh Celok Lek.* 2015; 143 (9–10): 626–31. doi: 10.2298/sarh1510626b
11. Machen L, Razeghinejad R, Myers JS. Fixed-combination topical anti-hypertensive ophthalmic agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21 (10): 1269–82. doi: 10.1080/14656566.2020.1743264
12. Wang T, Cao L, Jiang Q, Zhang T. Topical medication therapy for glaucoma and ocular hypertension. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 749858. doi: 10.3389/fphar.2021.749858
13. Konstas AG, Schmetterer L, Costa VP, et al. Current and emerging fixed combination therapies in glaucoma: a safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf.* 2020; 19 (11): 1445–60. doi: 10.1080/14740338.2020.1826928
14. Baudouin C. Allergic reaction to topical eyedrops. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5 (5): 459–63. doi: 10.1097/01.all.0000183112.86181.9e
15. Hollo G, Katsanos A, Boboridis KG, Irkec M, Konstas AGP. Preservative-free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/Timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: Efficacy, safety and potential advantages. *Drugs.* 2018; 78 (1): 39–64. doi: 10.1007/s40265-017-0843-9
16. Zimmerman T.J. Timolol maleate — a new glaucoma medication? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977 Aug; 16 (8): 687–8. PMID: 407171.
17. Li F, Huang W, Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96 (3): e277–e84. doi: 10.1111/aos.13568
18. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014; 311 (18): 1901–11. doi: 10.1001/jama.2014.3192
19. Алексеев И.Б., Волкова А.В., Алексеева Л.И. Ксалаком: возможности и преимущества препарата в терапии глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2022; 138 (5): 119–25. [Alekseev I.B., Volkova A.V., Alekseeva L.I. Xalacom: possibilities and advantages of the drug in the treatment of patients with glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 2022; 138 (5): 119–25 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2022138051119
20. Золотарев А.В., Карлова Е.В. О механизме действия фиксированной комбинации латанопроста и тимолола. *Офтальмологические ведомости.* 2011; 4 (2): 71–5. [Zolotaryov A.V., Karlova E.V. About the mechanism

- of action of the fixed combination of latanoprost and timolol. *Ophthalmology reports*. 2011; 4 (2): 71–5 (In Russ.).
21. Khouri AS, Realini T, Fechtner RD. Use of fixed-dose combination drugs for the treatment of glaucoma. *Drugs Aging*. 2007; 24 (12): 1007–16. doi: 10.2165/00002512-200724120-00004
  22. Feldman RM. An evaluation of the fixed-combination of latanoprost and timolol for use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2004; 5 (4): 909–21. doi: 10.1517/14656566.5.4.909
  23. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H, Fixed Combination Investigative G. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120 (7): 915–22. doi: 10.1001/archophth.120.7.915
  24. Inoue K, Fujimoto T, Higa R, et al. Efficacy and safety of a switch to latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination eyedrops from latanoprost 0.005% monotherapy. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 771–5. doi: 10.2147/OPHTH.S31085
  25. Konstas AG, Pikilidou MI, Tsironi S, et al. 24-hour intraocular pressure and blood pressure levels with latanoprost/timolol fixed combination versus timolol. *Curr Eye Res*. 2009; 34 (5): 369–77. doi: 10.1080/02713680902850075
  26. Stewart WC, Stewart JA, Day D, Sharpe E.D. Efficacy and safety of timolol maleate/latanoprost fixed combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003; 81 (3): 242–6. doi: 10.1034/j.1600-0420.2003.00065.x
  27. Tabet R, Stewart WC, Feldman R, Konstas AG. A review of additivity to prostaglandin analogs: fixed and unfixed combinations. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53 Suppl1(S85-92). doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.011
  28. Cheng JW, Cai JP, Li Y, Wei RL. A meta-analysis of topical prostaglandin analogs in the treatment of chronic angle-closure glaucoma. *J Glaucoma*. 2009; 18 (9): 652–7. doi: 10.1097/IJG.0b013e31819c49d4
  29. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116 (7): 1243–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.01.036
  30. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. 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
  31. Quaranta L, Biagioli E, Riva I, 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): 382–9. doi: 10.1089/jop.2012.0186
  32. Webers CA, Beckers HJ, Zeegers MP, et al. The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical beta-blocker therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2010; 117 (11): 2067–74 e1–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.024
  33. Larsson LI. Effect on intraocular pressure during 24 hours after repeated administration of the fixed combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2001; 10 (2): 109–14. doi: 10.1097/00061198-200104000-00007
  34. Centofanti M, Oddone F, Vetrugno M, 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
  35. Diestelhorst M, Almegard B. Comparison of two fixed combinations of latanoprost and timolol in open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998; 236 (8): 577–81. doi: 10.1007/s004170050124
  36. Higginbotham EJ, Olander KW, Kim EE, et al. Fixed combination of latanoprost and timolol vs individual components for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized, double-masked study. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128 (2): 165–72. doi: 10.1001/archophth.2009.384
  37. Konstas AG, Boboridis K, Tzetzis D, et al. 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
  38. Konstas AG, Lake S, Economou AI, et al. 24-Hour control with a latanoprost-timolol fixed combination vs timolol alone. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124 (11): 1553–7. doi: 10.1001/archophth.124.11.1553
  39. Lazaridou MN, Montgomery DM, Ho WO, Jaberod D. Changes in intraocular pressure following a switch from latanoprost monotherapy to latanoprost/timolol fixed combination therapy in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: results from a clinical practice database. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24 (10): 2725–8. doi: 10.1185/03007990802312567
  40. 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): 893–9. doi: 10.1007/s00417-002-0553-0
  41. Астахов Ю.С., Гозиев С.Д., Шихалиев Д.Р. Влияние нефиксированной и фиксированной комбинации 0,5% тимолола и 0,005% латанопроста на местную и системную гемодинамику при лечении пациентов с ПОУГ. *Офтальмологические ведомости*. 2009; 2 (1): 12–7. [Astakhov Yu. S., Goziev S. J., Shikhaliev D. J. The influence of unfixed and fixed combination of Timolol 0.5% and Latanoprost 0.005% on local and systemic hemodynamics in treatment of patients with POAG. *Ophthalmology reports*. 2009; 2 (1): 12–7 (In Russ.).]
  42. Астахов Ю.С., Логинов Г.Н., Акопов Е.Л., Гозиев С.Д. Оценка безопасности и эффективности применения препарата Ксалаком при лечении больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник Авиценны*. 2008; 1 (34): 63–8. [Astakhov Yu.S., Loginov G.N., Akopov E.L., Goziev S.D. The value of safety and effectivity of the preparate Ksalakom under treatment of patients with first openangle glaucoma. *Avicenna bulletin*. 2008; 1 (34): 63–8 (In Russ.).]
  43. Palmberg P, Kim EE, Kwok KK, Tressler CS, Canada, United States Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study G. A 12-week, randomized, double-masked study of fixed combination latanoprost/timolol versus latanoprost or timolol monotherapy. *Eur J Ophthalmol*. 2010; 20 (4): 708–18. doi: 10.1177/112067211002000411
  44. Hamacher T, Schinzel M, Scholzel-Klatt A, et al. Short term efficacy and safety in glaucoma patients changed to the latanoprost 0.005% / timolol maleate 0.5% fixed combination from monotherapies and adjunctive therapies. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88 (10): 1295–8. doi: 10.1136/bjo.2004.043232
  45. Shin DH, Feldman RM, Sheu WP, 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): 276–82. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.05.019
  46. Magacho L, Reis R, Shetty RK, Santos LC, Ávila MP. Efficacy of latanoprost or fixed-combination latanoprost-timolol in patients switched from a combination of timolol and a nonprostaglandin medication. *Ophthalmology*. 2006 Mar; 113 (3): 442–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.11.011
  47. Schwenn O, Heckmann B, Guzy C, Miller PJ. Long-term effect of latanoprost/timolol fixed combination in patients with glaucoma or ocular hypertension: a prospective, observational, noninterventional study. *BMC Ophthalmol*. 2010; 10: 21. doi: 10.1186/1471-2415-10-21
  48. Апостолова А.С. Сравнительное исследование эффективности препаратов Ксалаган и Ксалаком (Пфизер, США) в лечении псевдоэкзофалиативной глаукомы. *Офтальмологические ведомости*. 2013; 6 (3): 71–4. [Apostolova A.S. A comparative study of Xalatan and Xalacom (Pfizer, USA) efficacy in the treatment of pseudoexfoliative glaucoma. *Ophthalmology reports*. 2013; 6 (3): 71–4 (In Russ.).]
  49. Konstas AG, Hollo G, Mikropoulos D, et al. 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): 209–13. doi: 10.1136/bjo.2008.155317
  50. Konstas AG, Mikropoulos D, Haidich AB, Ntampos KS, Stewart WC. Twenty-four-hour intraocular pressure control with the travoprost/timolol maleate fixed combination compared with travoprost when both are dosed in the evening in primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93 (4): 481–5. doi: 10.1136/bjo.2008.147322
  51. 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): 1743–52. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30798-1
  52. Konstas AG, Nakos E, Tersis I, et al. A comparison of once-daily morning vs evening dosing of concomitant latanoprost/timolol. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133 (6): 753–7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01460-5
  53. Takmaz T, Asik S, Kurkuoglu P, Gurdal C, Can I. Comparison of intraocular pressure lowering effect of once daily morning vs evening dosing of latanoprost/timolol maleate combination. *Eur J Ophthalmol*. 2008; 18 (1): 60–5. doi: 10.1177/112067210801800110
  54. Varma R, Hwang LJ, Grunden JW, Bean GW. Using diurnal intraocular pressure fluctuation to assess the efficacy of fixed-combination latanoprost/timolol versus latanoprost or timolol monotherapy. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94 (1): 80–4. doi: 10.1136/bjo.2009.162107
  55. Konstas AG, Quaranta L, Mikropoulos DG, et al. Peak intraocular pressure and glaucomatous progression in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012; 28 (1): 26–32. doi: 10.1089/jop.2011.0081
  56. Martinez A, Sanchez M. Bimatoprost/timolol fixed combination vs latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2009; 23 (4): 810–8. doi: 10.1038/eye.2008.148
  57. 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): 1025–32. doi: 10.1185/030079907x182149
  58. Topouzis F, Melamed S, Danesh-Meyer H, et al. A 1-year study to compare the efficacy and safety of once-daily travoprost 0.004% / timolol 0.5% to once-daily latanoprost 0.005% / timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2007; 17 (2): 183–90. doi: 10.1177/112067210701700206

59. Konstas AG, Mikropoulos DG, Embeslidis T, et al. 24-h Intraocular pressure control with evening-dosed travoprost/timolol, compared with latanoprost/timolol, fixed combinations in exfoliative glaucoma. *Eye (Lond)*. 2010; 24 (10): 1606–13. doi: 10.1038/eye.2010.100
60. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53 Suppl1(S93-105). doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.004
61. Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ, et al. Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 1998; 126 (1): 37–41. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00071-3
62. Horsley MB, Chen TC. The use of prostaglandin analogs in the uveitic patient. *Semin Ophthalmol*. 2011; 26 (4–5): 285–9. doi: 10.3109/08820538.2011.588650
63. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Putative side effects of prostaglandin analogs. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47 Suppl 1 (S219). doi: 10.1016/s0039-6257(02)00328-4
64. Markomichelakis NN, Kostakou A, Halkiadakis I, et al. Efficacy and safety of latanoprost in eyes with uveitic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247 (6): 775–80. doi: 10.1007/s00417-009-1036-3
65. Alm A, Grunden JW, Kwok KK. Five-year, multicenter safety study of fixed-combination latanoprost/timolol (Xalacom) for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2011; 20 (4): 215–22. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181e08121
66. Jayaprakasam A, Ghazi-Nouri S. Periorbital fat atrophy – an unfamiliar side effect of prostaglandin analogues. *Orbit*. 2010; 29 (6): 357–9. doi: 10.3109/01676830.2010.527028
67. Shah M, Lee G, Lefebvre DR, et al. A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e61638. doi: 10.1371/journal.pone.0061638
68. Quaranta L, Gandolfo F, Turano R, et al. Effects of topical hypotensive drugs on circadian IOP, blood pressure, and calculated diastolic ocular perfusion pressure in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47 (7): 2917–23. doi: 10.1167/iovs.05-1253
69. Казанова С.Ю. Побочные эффекты аналогов простагландинов, используемых в офтальмологической практике. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (2): 85–9. [Kazanova S.Yu. Adverse effects of prostaglandin analogues used in ophthalmological practice. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (2): 85–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-85-89>
70. Taniguchi T, Kitazawa Y. The potential systemic effect of topically applied beta-blockers in glaucoma therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 1997; 8 (2): 55–8. doi: 10.1097/00055735-199704000-00010

**Вклад авторов в работу:** С.Ю. Петров, О.И. Маркелова — концепция обзора, анализ литературы, написание статьи.  
**Authors' contribution:** S.Yu. Petrov, O.I. Markelova — concept of the review, literature analysis, writing of the article.

*Поступила:* 16.11.2024. *Переработана:* 11.12.2024. *Принята к печати:* 12.12.2024  
*Originally received:* 16.11.2024. *Final revision:* 11.12.2024. *Accepted:* 12.12.2024

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Сергей Юрьевич Петров** — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-6922-0464

**Оксана Игоревна Маркелова** — аспирант, ORCID 0000-0002-8090-6034

**Для контактов:** Сергей Юрьевич Петров, glaucomatosis@gmail.com

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryzskaya St., Moscow, 105062, Russia

**Sergey Yu. Petrov** — Dr. of Med. Sci., head of glaucoma department, ORCID 0000-0001-6922-0464

**Oksana I. Markelova** — PhD student, ORCID 0000-0002-8090-6034

**For contacts:** Sergey Yu. Petrov, glaucomatosis@gmail.com