

Целесообразность старта гипотензивной терапии первичной глаукомы с фиксированной комбинации простагландина и тимолола

С.Ю. Петров[✉], О.И. Маркелова

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

Глаукома является наиболее частой причиной необратимой слепоты во всем мире. Причинами высокого растущего уровня инвалидизации населения вследствие глаукомы являются низкий диагностический охват населения, назначение некорректных схем местной гипотензивной терапии и низкий уровень приверженности лечению глаукомных пациентов. Классическая рекомендованная стартовая терапия с одного препарата на практике зачастую не позволяет достичнуть целевых значений офтальмомонуса при развитой и далеко зашедшей стадии глаукомы с высоким стартовым уровнем внутриглазного давления (ВГД), что, согласно клиническим рекомендациям, является показанием для назначения комбинированной терапии. Начальная терапия с фиксированной комбинации латанопроста и тимолола в данной клинической ситуации позволяет добиться значимого снижения ВГД и повысить приверженность пациента за счет оптимизации числа закапываний, уменьшения суммарной стоимости лечения, снижения общего объема инстилируемого консерванта, отсутствия эффекта вымывания и ожидания между закапыванием двух препаратов.

Ключевые слова: глаукома; фиксированная комбинация; приверженность; стартовая терапия; латанопрост; тимолол

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: С.Ю. Петров, О.И. Маркелова. Целесообразность старта гипотензивной терапии первичной глаукомы с фиксированной комбинации простагландин и тимолола. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (4): 190-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-4-190-195>

Feasibility of a prostaglandin-timolol fixed combination first-line treatment of primary 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

Glaucoma is the most common cause of irreversible blindness worldwide. The reasons for the high and growing level of blindness due to glaucoma are low diagnostic population coverage, the incorrect hypotensive therapy and low glaucoma patient's adherence. In practice, the recommended initial monotherapy does not allow achieving target IOP at moderate and advanced glaucoma with a high IOP level, which, according to clinical guidelines, is an indication for the initial combination therapy. Starting with a latanoprost-timolol fixed combination allows achieving a significant IOP decrease and increasing patient compliance by optimizing the number of instillations, reducing the total treatment cost, the total preservative volume, the absence of a washout effect and waiting between instillation of two drugs.

Keywords: глаукома; фиксированная комбинация; приверженность; начальная терапия; латанопрост; тимолол

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

Глаукома представляет группу оптических нейропатий, характеризующихся прогрессирующей дегенерацией зрительного нерва и ганглиозных клеток сетчатки. Данная офтальмопатия является наиболее частой причиной необратимой слепоты во всем мире [1, 2]. Ее распространенность в возрастной группе старше 40 лет составляет в среднем около 3,5% [3]. Заболеваемость глаукомой обладает 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]. Прогнозируемое увеличение распространенности первичной открытогоугольной глаукомы (ПОУГ) в мире оценивается с 76,0 млн по данным на 2020 г. до 111,8 млн к 2040 г. [5]. В Российской Федерации (РФ) в настоящее время зарегистрировано 1 302 999 больных глаукомой. Показатель общей заболеваемости имеет устойчивую тенденцию к росту: за 10 лет данный показатель увеличился на 30% [6].

Принципы терапии глаукомы описаны в ряде соответствующих международных руководств: «Terminology and guidelines for glaucoma» Европейского глаукомного общества, «Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines» Американской академии офтальмологов, «Guidelines for Glaucoma Eye Care» Международного совета офтальмологов, Asia Pacific Glaucoma Guidelines [7–10]. В РФ определяющее значение имеют Клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения для ПОУГ, первичной закрытоугольной глаукомы, вторичных глауком и подозрения на глаукому [11–14]. Базовые принципы терапии глаукомы в существующих вышеуказанных руководствах и рекомендациях полностью сопоставимы.

Общепризнанным стартовым методом терапии глаукомы является назначение местных инстилляционных гипотензивных препаратов, которые применяют 86% пациентов с глаукомой [12, 15, 16]. Доказана высокая эффективность гипотензивной терапии, способной при своевременном назначении замедлить прогрессирование глаукомы как минимум на 60% [17, 18]. При недостаточной эффективности медикаментозного лечения рассматривают проведение лазерных или хирургических вмешательств [6].

Однако, несмотря на доступность информации по базовым принципам терапии и наличие на отечественном рынке широкой линейки гипотензивных препаратов различных ценовых категорий, практически во всех регионах РФ глаукома продолжает занимать первое место среди причин инвалидности по зрению, которая в среднем на 2024 г. составляет 47%, что на 10% выше, чем в 2018 г. [6].

По данным аналитической оценки профессора клиники Кембриджского университета R. Bourge, ведущими причинами высокого уровня слепоты от глаукомы следует считать низкий диагностический охват вследствие отсутствия жалоб на начальных стадиях, назначение некорректных схем местной гипотензивной терапии и низкий уровень приверженности лечению глаукомных пациентов [2, 19, 20].

Так, по данным исследований Y. Shaikh, A. Coleman [21] и F. Topouzis и соавт. [22], недиагностированными остается от 57 до 78% пациентов. В РФ отмечается ежегодный при-

рост первичной заболеваемости глаукомой примерно в 3 тыс. пациентов в год, однако говорить о точных показателях реальной заболеваемости затруднительно [6].

Международная статистика назначений гипотензивных лекарственных препаратов весьма разнообразна вследствие различного социально-экономического уровня оцениваемых стран/регионов, включая степень развития фармацевтической отрасли. Данные международных маркетинговых агентств позволяют проводить усредненный анализ продаж лекарственных препаратов различных групп. В 2024 г. Global Market Insight опубликовало мировую статистику продаж препаратов местной гипотензивной терапии, согласно которой большая часть (33,6%) приходится на аналоги простагландинов, на втором месте — ингибиторы карбоангидразы, далее — альфа-адреномиметики и бета-блокаторы [23]. По данным маркетингового агентства IMS health, на 2024 г. лидером назначений в РФ остаются бета-блокаторы (26%), латанопрост же занимает только второе место (19%). Статистика назначений препаратов не может в полной мере характеризовать эффективность назначаемой терапии, которая определяется уровнем достигаемого целевого внутриглазного давления (ВГД), определенным Клиническими рекомендациями для каждой стадии глаукомной нейропатии: 16–18 мм рт. ст. для начальной, 15–16 мм рт. ст. для развитой и 12–14 мм рт. ст. для далеко зашедшей стадии [12]. Достигение данных величин ВГД не гарантирует стабилизации патологического процесса, но с высокой степенью вероятности позволяет остановить прогрессию нейропатии. По данным мультицентрового анализа, в странах СНГ и Грузии (10 стран, 2470 глаз), у пациентов с глаукомой, состоящих на учете в различных клинических учреждениях, отмечается в среднем недостаточное снижение уровня ВГД для всех стадий: $20,28 \pm 3,29$ мм рт. ст. для начальной, $20,98 \pm 4,41$ мм рт. ст. для развитой и $21,58 \pm 6,95$ мм рт. ст. для далеко зашедшей стадии, что полностью исключает шансы на стабилизацию зрительных функций [24, 25]. По данным анализа 591 пациента с глаукомой на базе 28 научно-клинических центров Беларуси, Казахстана, России и Узбекистана, в целом «клиницисты были удовлетворены показателями компенсации 19–20 мм рт. ст., именно в этом случае назначения режимов продолжались» [26].

Поскольку глаукома часто протекает бессимптомно и требует пожизненного лечения, которое не приводит к субъективному улучшению, пациенты подвергаются повышенному риску несоблюдения режима лечения [27, 28]. Приверженность лечению определяется как сотрудничество между пациентом и врачом [10]. Неприверженность означает непринятие или пропуск назначенных лекарств и/или неявку на повторные визиты. Согласно данным литературы, процент пациентов, приверженных лечению глаукомы, варьируется от 5 до 80% [29]. Среди факторов, влияющих на приверженность, отмечают возраст, пол, образование, место жительства и личностные психологические особенности [30, 31]. В «Terminology and guidelines for glaucoma» Европейского глаукомного общества выделены 4 основные группы факторов, препятствующих соблюдению пациентом рекомендаций по лечению глаукомы [15]:

- факторы, связанные с назначенным препаратом (высокая стоимость, побочные эффекты, сложный режим закапывания);
- ситуационные/внешние факторы (некое важное событие или образ жизни, предполагающий частые путешествия);
- факторы, связанные с общим состоянием пациента (сопутствующие патологии, несерьезное отношение к болезни);
- факторы, связанные с врачом (например, недостаточное информирование пациента).

Подчеркивается также, что мужчины более склонны к несоблюдению рекомендаций, а пациенты с менее развитым заболеванием обычно проявляют меньшую приверженность лечению [15]. В последнем исследовании 2024 г. наиболее комплаентным пациентом названа образованная городская женщина моложе 68 лет [32].

Значимый положительный эффект на приверженность оказывает упрощение инстилляционного режима: не более 2 препаратов в разных флаконах для закапывания максимум 2 раза в сутки. По данным отечественного многоцентрового исследования приверженности гипотензивной терапии с опросом 616 пациентов, ведущими факторами нарушения инстилляционного режима являются количество флаконов и сложный режим закапывания, приводящие к нарушению привычного образа жизни, а также стоимость лекарств и наличие побочных эффектов [33]. Очевидно, что сложный комбинированный гипотензивный режим способен снизить приверженность возрастного пациента, как правило, уже принимающего комплекс системных препаратов для коррекции общесоматических заболеваний. По данным Н. Барнеуэй, приверженность пациентов, инстиллировавших фиксированную комбинацию аналога простагландинов и тимолола, значительно превышала таковую в группе с нефиксированной комбинацией в сроки 1, 3, 6, и 12 мес: 71/38, 53/30, 45/16 и 32/11% соответственно [34].

Действительно, объединение препаратов в фиксированные комбинации (ФК) является значимым шагом на пути решения проблемы комплаентности [35]. За последние три десятилетия на рынке гипотензивных средств для терапии глаукомы появилось большое количество фиксированных комбинаций, существенно повышающих эффективность, безопасность и комплаентность лечения [18, 36, 37]. Применение ФК имеет целый ряд важных преимуществ в сравнении с раздельной комбинированной терапией: минимизация доз активных ингредиентов, консервантов и вспомогательных веществ улучшает переносимость медикаментозной терапии в долгосрочной перспективе [38]. На сегодняшний день ФК не обладают специфическими нежелательными явлениями, а описанные клинические побочные эффекты в целом аналогичны их отдельным компонентам в комбинированной терапии. Большинство ФК демонстрируют меньшую частоту возникновения и меньшую тяжесть нежелательных явлений по сравнению с нефиксированной терапией [38]. Согласно «Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines» Американской академии офтальмологов, «добавление второго препарата снижает приверженность лечению глаукомы, фиксированная комбинированная терапия может улучшить приверженность пациентов и снизить воздействие консервантов» [9].

Отдельной причиной нарушения комплаентности, как было указано выше, является цена применяемых препаратов. Объединение нескольких действующих веществ в одном флаконе в данной ситуации позволяет снизить общую стоимость терапии и повысить приверженность пациента [39–41].

Определяя место ФК в современной терапии глаукомы, следует задаться вопросом о реальном количестве пациентов, применяющих несколько препаратов, поскольку известно, что рекомендованная стартовая терапия подразумевает назначение одного лекарственного средства, как правило аналога простагландинов [9, 12, 15].

По данным рандомизированного клинического исследования The Ocular Hypertension Treatment Study, спустя 5 лет медикаментозной терапии около 40% пациентов нуждались в 2 препаратах для достижения 20% снижения ВГД от исходного уровня, а каждый десятый пациент — в 3 и более препаратах [42, 43]. Согласно Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, после 2 лет монотерапии более 75% пациентов нуждались в 2 или более антиглаукомных препаратах для компенсации уровня ВГД и стабилизации зрительных функций [44]. По данным вышеупомянутого анализа 591 пациента с глаукомой, средняя продолжительность использования первого стартового режима (до перехода к следующему) составила 1,20 (0,40; 2,60) года, второго — 1,30 (0,50; 2,50) года, третьего — 1,10 (0,50; 2,40) года, четвертого — 1,80 (0,90; 4,20) года. Таким образом, продолжительность использования одного режима в среднем не превышает 2 лет, а зачастую ограничена и более короткими сроками [26].

Рекомендованная монотерапия простагландинами способна снизить уровень ВГД в среднем на 30% от исходного, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями [45–49]. Но задачей гипотензивной терапии глаукомы является не столько снижение офтальмотонуса, сколько достижение его рекомендованных для каждой стадии величин: 16–18 мм рт. ст. для начальной, 15–16 мм рт. ст. для развитой и 12–14 мм рт. ст. для далеко зашедшей стадии [12]. Вследствие гипотензивного потенциала монотерапии в указанные 30% ее достаточная эффективность возможна только в случае исходного ВГД не выше 23–26 мм рт. ст. для начальной стадии, 21–23 мм рт. ст. для развитой и 17–20 мм рт. ст. для далеко зашедшей стадии. Очевидно, что уровень ВГД у пациентов с впервые диагностированной II и III стадией глаукомы превышает 17–23 мм рт. ст., а значит, старт с монотерапии будет клинически неэффективным. По данным вышеупомянутого анализа 591 пациента с глаукомой, «только на старте лечения средний уровень ВГД составил 28,00 (25,00; 30,00) мм рт. ст.» [26].

Это подтверждается и международными клиническими рекомендациями. Согласно «Terminology and guidelines for glaucoma» Европейского глаукомного общества, обговаривается старт с комбинированной терапии: «В отдельных случаях, таких как далеко зашедшая глаукома и/или очень высокое ВГД, при котором целевого давления вряд ли удастся достичь с помощью одного препарата, может быть целесообразна комбинированная терапия» [15]. В «Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines» Американской академии офтальмологов также указано, что «когда необходимое снижение ВГД превышает ожидаемую эффективность одного препарата, отдельным пациентам может быть назначена комбинированная терапия» [9]. В клинических рекомендациях «Глаукома первичная открытогоугольная» ID 96_2 оговорено, что «у пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ и/или при исходно очень высоком уровне давления возможен более быстрый переход или старт с комбинированного лечения» [12].

Таким образом, старт с комбинированной терапии в случае со II/III стадиями и/или высоким офтальмотонусом официально регламентирован, что продиктовано клинической необходимостью достижения целевого уровня ВГД. Ключевым фактором при выборе препаратов для комбини-

рованной терапии, как правило, является их переносимость и наличие противопоказаний.

На практике чаще всего назначается аналог простагландина и бета-блокатор, чья совместная гипотензивная эффективность достигает примерно 40% от исходного уровня ВГД. Наиболее оптимальной ФК по соотношению эффективности и переносимости является ФК латанопрост/тимолол (ФКЛТ), которая более 25 лет используется офтальмологами для контроля ВГД [50–52]. Гипотензивная эффективность и безопасность применения ФКЛТ были продемонстрированы в ряде клинических исследований [53–55]. Показано эффективное снижение офтальмотонуса у пациентов с первичной открытогоугольной, псевдоэксфолиативной, пигментной, нормотензивной и закрытоугольной глаукомой [56–58]. По данным обзорных публикаций, среднее снижение ВГД варьируется приблизительно до 39% от исходного уровня без гипотензивной терапии [59, 60]. В ряде исследований проведено сравнение эффективности ФКЛТ с другими фиксированными и нефиксированными комбинациями. По данным многоцентрового исследования T. Hamacher и соавт. [61], перевод пациентов с различных нефиксированных комбинаций (тимолол, дорзоламид и бримонидин) обеспечил значительно лучший контроль ВГД в течение 6 мес терапии. В перекрестном двойном слепом исследовании W. Stewart и соавт. [62] 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. [63] с переводом на ФКЛТ с нефиксированной терапии тимололом, бримонидином или местным ингибитором карбоангидразы показано значимо эффективное снижение ВГД по сравнению с первоначальной терапией. Согласно результатам А.С. Апостоловой [64], переключение пациентов с ПОУГ на ФКЛТ с различной монотерапии способствовало дополнительному снижению ВГД в среднем на 2,1 мм рт. ст.

Однако следует учитывать, что при далеко зашедшей стадии глаукомы даже данная высокоэффективная комбинация не является гарантом достижения целевого ВГД и стабилизации зрительных функций. Так, по данным С.И. Макогон и соавт. [65], при далеко зашедшей стадии комбинация аналога простагландина и бета-блокатора только в 58,7% случаев позволила добиться снижения ВГД до рекомендуемого уровня.

В последние годы в качестве стартовой терапии вышеописанных состояний предпочтение отдают именно ФК. Очевидно, что выбор происходит в пользу простагландина и тимолола, как наиболее эффективной комбинации, поскольку гипотензивный потенциал ФК ингибитора карбоангидразы и тимолола соответствует таковому аналога простагландина, т. е. 30%. Данный клинический алгоритм продиктован всеми вышеописанными преимуществами фиксированных комбинаций: повышением комплантности вследствие оптимизации числа закапываний, уменьшением суммарной стоимости лечения, снижением общего объема инстилируемого консерванта, отсутствием эффекта вымывания и ожидания между закапыванием двух препаратов. К преимуществу ФКЛТ следует также отнести уменьшение применения бета-блокатора в 2 раза по сравнению с нефиксированной комбинированной терапией.

По данным N. Babic [36], при высоком ВГД его требуемое снижение может превышать диапазон эффективности стартовой монотерапии, поэтому ФК может быть использована в качестве терапии первой линии. Авторы VII Консенсуса Всемирной глаукомной ассоциации также

констатируют: «...многие врачи используют фиксированные комбинации в качестве препаратов первого выбора, особенно в тех случаях, когда с самого начала требуется достижение очень низкого уровня целевого ВГД» [66]. В пользу старта с данной комбинации свидетельствует и упомянутое исследование С.И. Макогон и соавт. [65], согласно которому недостаточно низкий уровень офтальмотонуса в развитой и далеко зашедшей стадиях требует более агрессивной терапии уже на старте терапии.

В действительности о необходимости агрессивной стартовой терапии с ФК российские исследователи говорят вследствие особенностей современных реалий медицинской практики в регионах РФ, а именно значительного дефицита специалистов, частого выявления глаукомы в продвинутых стадиях, отсутствия возможности полноценного диспансерного наблюдения больных из-за значительной удаленности медицинских учреждений от места жительства пациента, невысокой ожидаемой продолжительности жизни больных глаукомой и других факторов [26, 67, 68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий растущий уровень инвалидизации населения вследствие глаукомы ставит новые актуальные задачи перед офтальмологами практического звена. Классическая рекомендованная стартовая терапия с одного препарата на практике зачастую не позволяет достигнуть целевых значений офтальмотонуса при развитой и далеко зашедшей стадиях глаукомы с высоким стартовым уровнем ВГД, что, согласно клиническим рекомендациям, является показанием для назначения комбинированной терапии. Начальная терапия с ФКЛТ в данной клинической ситуации позволяет добиться значимого снижения ВГД и повысить приверженность пациента.

Литература/References

1. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90 (3): 262–7. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
2. Stuart KV, de Vries VA, Schuster AK, et al. Prevalence of glaucoma in Europe and projections to 2050: Findings from the European Eye Epidemiology (E3) Consortium. *Ophthalmology.* 2025 Oct; 132 (10): 1114–24. doi: 10.1016/j.ophtha.2025.06.002
3. Jonas J.B., Aung T., Bourne R.R., et al. Glaucoma. *Lancet.* 2017; 390 (10108): 2183–93. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1
4. World report on vision. World Health Organization. 2019 [29.02.2024]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blindness-and-visual-impairment/9789241516570-eng.pdf?sfvrsn=dd15adbb_3
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): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
6. Нероев В.В., Михайлова Л.А., Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Филиппова О.М. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации. *Российский офтальмологический журнал.* 2024; 17 (3): 7–12. [Neroev V.V., Mikhaylova L.A., Malishevskaya T.N., Petrov S.Yu., Filippova O.M. Glaucoma epidemiology in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal.* 2024; 17 (3): 7–12 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-3-7-12
7. Asia Pacific Glaucoma Guidelines: Kugler Publications; 2016. <https://www.apglaucomasociety.org/2024-asia-pacific-glaucoma-guidelines>
8. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care: International Council of Ophthalmology; 2015. <https://icoph.org/eye-care-delivery/glaucoma/>
9. Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern (R). *Ophthalmology.* 2021; 128(1): 71–150. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.10.022
10. Vrijen B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73 (5): 691–705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
11. Клинические рекомендации «Глаукома первичная закрытоугольная» ID 631_2 (16.08.2024). [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma” ID 631_2 (16.08.2024) (In Russ.).] http://avo-portal.ru/documents/fkr/KR_PZYG_21_05_2020.pdf

12. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» ID 96_2 (17.08.2024). [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma” ID 96_2 (17.08.2024) (In Russ.)]. http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf
13. Клинические рекомендации «Глаукомы вторичные» ID 843_1 (17.12.2024). [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma” ID 843_1 (17.12.2024) (In Russ.)]. <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/545-glaukomy-vtorichnye>
14. Клинические рекомендации «Подозрение на глаукому» ID 628_2 (09.08.2024). [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma” ID 628_2 (09.08.2024) (In Russ.)]. <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/561-podozrenie-na-glaukomu>
15. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 5th edition ed: Savona, Italy PublComm; 2020. 172 p.
16. Friedman DS, Nordstrom B, Mozaffari E, Quigley H.A. Glaucoma management among individuals enrolled in a single comprehensive insurance plan. *Ophthalmology*. 2005; 112 (9): 1500–4. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.02.030
17. 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
18. 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
19. Bourne RR. Worldwide glaucoma through the looking glass. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (3): 253–4. doi: 10.1136/bjo.2005.083527
20. Bourne RR, Taylor HR, Flaxman SR, et al. Number of people blind or visually impaired by glaucoma worldwide and in world regions 1990–2010: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0162229. doi: 10.1371/journal.pone.0162229
21. Shaikh Y, Yu F, Coleman AL. Burden of undetected and untreated glaucoma in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158 (6): 1121–9 e1. doi: 10.1016/j.ajo.2014.08.023
22. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, et al. Factors associated with undiagnosed open-angle glaucoma: the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145 (2): 327–35. doi: 10.1016/j.ajo.2007.09.013
23. Glaucoma Treatment Market. Global Market Insight . 2024 [07.07.2025]. Available at: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/glaucoma-treatment-market>
24. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 1). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2011; 12 (3): 97–100. [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 1). *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2011; 12 (3): 97–100 (In Russ.)].
25. Егоров Е.А., Куроедов А.В. Отдельные клинико-эпидемиологические характеристики глаукомы в странах СНГ и Грузии. Результаты многоцентрового открытого ретроспективного исследования (часть 2). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2012; 13 (1): 19–22. [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Clinical and epidemiological characteristics of glaucoma in CIS and Georgia. Results of multicenter opened retrospective trial (part 2). *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2012; 13 (1): 19–22 (In Russ.)].
26. Абышева Л.Д., Александров А.С., Арапиев М.У. и др. Оптимизация лечебно-диагностического процесса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (2): 19–34. [Abysheva L.D., Alexandrov A.S., Arapiev M.U., et al. Optimization of diagnosis and treatment options in primary open-angle glaucoma patients. *Russian journal of glaucoma*. 2016; 15 (2): 19–34 (In Russ.)].
27. Hoevenaars JG, Schouten JS, van den Borne B, Beckers HJ, Webers CA. Will improvement of knowledge lead to improvement of compliance with glaucoma medication? *Acta Ophthalmol*. 2008; 86 (8): 849–55. doi: 10.1111/j.1755-3768.2007.01161.x
28. Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53 Suppl1 (S57–68). doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.002
29. Moore SG, Richter G, Modjtahedi BS. Factors affecting glaucoma medication adherence and interventions to improve adherence: A narrative review. *Ophthalmol Ther*. 2023; 12 (6): 2863–80. doi: 10.1007/s40123-023-00797-8
30. Нероев В.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В. и др. Влияние приверженности к лечению на прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы у пациентов в условиях клинической практики. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (6): 42–51. [Neroyev V.V., Zolotarev A.V., Karlova E.V., et al. Influence of treatment adherence on the progression of primary open-angle glaucoma in clinical setting. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (6): 42–51 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201913506142
31. Stryker JE, Beck AD, Primo SA, et al. An exploratory study of factors influencing glaucoma treatment adherence. *J Glaucoma*. 2010; 19 (1): 66–72. doi: 10.1097/JG.0b013e31819c4679
32. Malewicz K, Pender A, Chabowski M, Jankowska-Polanska B. Impact of sociodemographic and psychological factors on adherence to glaucoma treatment – A cross-sectional study. *Clin Ophthalmol*. 2024; 18: 2503–20. doi: 10.2147/OPTH.S475812
33. Корнеева А.В., Куроедов А.В., Завадский П.Ч. и др. Приверженность гипотензивной терапии при глаукоме: мнение пациентов о ключевых факторах низкой степени комплаенса. Результаты многоцентрового интерактивного научно-аналитического исследования. Национальный журнал глаукома. 2020; 19 (3): 12–21. [Korneeva A.V., Kuroyedov A.V., Zavadski P.Ch., et al. Adherence to glaucoma hypotensive therapy: patients' opinions on key factors of low compliance. Analytical multi-central study results. *National journal of glaucoma*. 2020; 19 (3): 12–21 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2020.03.02
34. Barnebey HS, Robin AL. Adherence to fixed-combination versus unfixed Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% for glaucoma or ocular hypertension: A randomized trial. *Am J Ophthalmol*. 2017; 176: 61–9. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.002
35. Poleon S, Twa M, Schoenberger-Godwin YM, Fifolt M, Racette L. A taxonomy of behavior change techniques for improving medication adherence in primary open-angle glaucoma. *J Ophthalmol*. 2025; 2025: 9917724. doi: 10.1155/joph/9917724
36. Babic N. Fixed combinations of glaucoma medications. *Srp Arh Celok Lek*. 2015; 143 (9–10): 626–31. doi: 10.2298/sarh1510626b
37. 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
38. 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
39. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg*. 1995; 26 (3): 233–6. PMID: 7651690.
40. Sleath B, Robin AL, Covert D, et al. Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications. *Ophthalmology*. 2006; 113 (3): 431–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.10.034
41. Tsai JC. Medication adherence in glaucoma: approaches for optimizing patient compliance. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17 (2): 190–5. doi: 10.1097/01.icu.0000193078.47616.aa
42. Higginbotham EJ. Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127 (2): 213–5. doi: 10.1001/archophthalmol.2008.599
43. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, 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): 701–13; discussion 829–30. doi: 10.1001/archoph.120.6.701
44. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001; 108 (11): 1943–53. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00873-9
45. DuBiner HB, Mroz M, Shapiro AM, Dirks MS, Brimonidine vs. Latanoprost Study G. A comparison of the efficacy and tolerability of brimonidine and latanoprost in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a three-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group trial. *Clin Ther*. 2001; 23 (12): 1969–83. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80150-8
46. Emmerich KH. Comparison of latanoprost monotherapy to dorzolamide combined with timolol in patients with glaucoma and ocular hypertension. A 3-month randomised study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000; 238 (1): 19–23. doi: 10.1007/s004170050003
47. Jampel HD, Bacharach J, Sheu WP, et al. Randomized clinical trial of latanoprost and unoprostone in patients with elevated intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134 (6): 863–71. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01820-2
48. Kampik A, Arias-Puente A, O'Brart DP, Vuori ML, European Latanoprost Study G. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and brimonidine therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized observer-masked multicenter study. *J Glaucoma*. 2002; 11 (2): 90–6. doi: 10.1097/00061198-200204000-00003
49. Stewart WC, Day DG, Stewart JA, Schuhr J, Latham KE. The efficacy and safety of latanoprost 0.005% once daily versus brimonidine 0.2% twice daily in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001; 131 (5): 631–5. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00902-8
50. 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/JG.0b013e3181e08121
51. Lou H, Wang H, Zong Y, Cheng JW, Wei RL. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic

- review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31 (6): 1139–47. doi: 10.1185/03007995.2015.1039504
52. Rigollet JP, Ondategui JA, Pasto A, Lop L. Randomized trial comparing three fixed combinations of prostaglandins/prostamide with timolol maleate. *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 187–91. doi: 10.2147/OPTH.S16666
53. 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
54. 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
55. 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/OPTH.S31085
56. 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
57. 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
58. 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
59. 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
60. 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
61. 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
62. Stewart WC, Stewart JA, Day D, Sharpe ED. 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
63. Magacho L, Reis R, Shetty RK, Santos LC, Avila MP. Efficacy of latanoprost or fixed-combination latanoprost-timolol in patients switched from a combination of timolol and a nonprostaglandin medication. *Ophthalmology.* 2006; 113 (3): 442–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.11.011
64. Апостолова А.С. Сравнительное исследование эффективности препаратов Ксалатан и Ксалаком (Pfizer, США) в лечении псевдоэксфолиативной 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.)].
65. Макогон С.И., Онищенко А.Л., Яценко Л.Л., Карманова О.А. Стартовая терапия в лечении впервые выявленной первичной глаукомы. *Национальный журнал глаукомы.* 2018; 17 (2): 28–37. [Makogon S.I., Onishchenko A.L., Yatsenko L.L., Karmanova O.A. The efficacy of first-choice therapy in the treatment of newly diagnosed primary glaucoma. *Russian journal of glaucoma.* 2018; 17 (2): 28–37 (In Russ.)].
66. Weinreb RN, Libermann J. Медикаментозное лечение глаукомы. VII Консенсус Всемирной глаукомной ассоциации. СПб.: Изд-во Н-Л; 2014. [Weinreb R.N., Libermann J. Drug treatment of glaucoma. The 7th Consensus of the World Glaucomatous Association. SPb.: Publishing House of NL; 2014 (In Russ.)].
67. Макогон С.И., Макогон А.С. Особенности первичной и повторной инвалидности вследствие глаукомы у лиц старше трудоспособного возраста в Алтайском крае. *Российский офтальмологический журнал.* 2017; 10 (3): 42–8. [Makogon S.I., Makogon A.S. Primary and recurrent glaucoma-induced disability in senior working-age population in the Altai territory. *Russian ophthalmological journal.* 2017; 10 (3): 42–8 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-42-48
68. Онищенко А.Л., Исаков И.Н., Колбаско А.В., Макогон С.И. Стартовая комбинированная терапия первичной открытогоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135 (2): 32–8. [Onishchenko A.I., Isakov I.N., Kolbasko A.V., Makogon S.I. Initial combination therapy for primary open-angle glaucoma *Vestnik oftalmologii.* 2019; 135 (2): 32–8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201913502132

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров, О.И. Маркелова — сбор и анализ данных, написание и редактирование статьи.
Authors' contribution: S.Yu. Petrov, O.I. Markelova — data collection and analysis, writing and editing of the article.

Поступила: 17.07.2025. Переработана: 03.08.2025. Принята к печати: 04.08.2025
 Originally received: 17.07.2025. Final revision: 03.08.2025. Accepted: 04.08.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия
 Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-6922-0464

Оксана Игоревна Маркелова — младший научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-8090-6034

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

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogrязская St., Moscow, 105062, Russia
 Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of the glaucoma department, ORCID 0000-0001-6922-0464
 Oksana I. Markelova — junior researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0002-8090-6034

For contacts: Petrov Sergey,
 glaucomatosis@gmail.com