

Glokomlu ve Oküler Hipertansiyonlu Hastalarda Timolol-Dorzolamid ile Timolol-Brimonidin Sabit Kombinasyonlarının Etkinlik ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması*

Comparison of the Efficacy and Adverse Effects of Timolol-Dorzolamid and Timolol-Brimonidine Fixed-Combinations in Glaucoma and Ocular Hypertension Patients

Taner KAR¹, Ali AYDIN², Ümit AYKAN³, Dilaver ERŞANLI⁴

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Primer açık açılı glokomlu (PAAG) ve oküler hipertansiyonlu (OH) hastalarda topikal olarak kullanılan timolol (%0.5)-dorzolamid (%2) (TD) ile timolol (%0.5)-brimonidin (%0.2) (TB) sabit kombinasyonlarının göz içi basıncını (GİB) düşürücü etkinliklerini ve yan etkilerini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Glokom birimimizde PAAG ve OH tanısı ile takip edilen, en az altı aydan beri sadece TD kullanan 22 hastanın 44 gözü çalışmaya dahil edildi. TD kullanırken alınan son üç GİB ölçümlerinin ortalaması kaydedildi. İlaçsız bir aylık takipten sonra, bazal GİB ölçümleri alındı. Günde iki kez TB tedavisine geçilen hastalar iki hafta ve dört hafta sonunda yan etkiler ve GİB açısından değerlendirildiler. Bir eşel kullanılarak TD kullanılırken ve TB'nin damlatılma sırasında gözde yarattığı lokal rahatsızlık da değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama GİB 'ları TD kullanırken 16.62 ± 2.50 , ilaçsız dönem sonunda 23.20 ± 1.79 ve TB kullanırken 15.46 ± 2.52 mmHg olarak saptandı. İstatistiksel olarak TB' nin GİB' nı anlamlı olarak düşürdüğü ($p < 0.0001$), TB ve TD' nin GİB' ni düşürücü etkinlikleri arasında istatistiksel olarak düşük derecede anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p = 0.04$). İlaçların gözde yarattığı lokal rahatsızlık hissi skorlaması; TD kullanırken 2.00 ± 0.55 , TB kullanırken ise 1.20 ± 0.41 olarak ölçüldü ($p < 0.001$). TB' e bağlı olarak üç hastada konjonktival hiperemi, beş hastada ağız kuruluğu ve bir hastada da geçici görme bulanıklığı ortaya çıktı.

Sonuç: Çalışmamızda TB sabit kombinasyonunun, PAAG ve OH hastalarında TD kadar anlamlı düzeyde GİB düşüşü sağladığını tespit ettik. Ayrıca TB, damlatma esnasında TD' ye göre daha az rahatsızlık hissi vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Timolol-dorzolamid sabit kombinasyonu, timolol-brimonidin sabit kombinasyonu, göz içi basıncı, glokom.

ABSTRACT

Purpose: To compare the intraocular pressure (IOP) lowering effect and adverse effects of 0.5% timolol-2% dorzolamid (TD) and 0.5% timolol-0.2% brimonidine (TB) fixed-combination in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) or ocular hypertension (OH).

Materials and Methods: Forty-four eyes of 22 patients followed with the diagnosis of PAAG or OH and treated at least 6 months with only TD were enrolled to this study. The mean of the last three IOP measurements recorded when patients were using TD was calculated. After a month of washout period without topical therapy, the baseline IOP was measured. Then TB treatment was started 2 times daily. Follow-up visits were scheduled at 2nd and 4th weeks. IOP was measured and adverse effects were observed in these visits. Ocular discomfort with topical use of TB and TD was evaluated using a scale.

Results: Mean IOP measurement were 16.62 ± 2.50 with TD, 15.46 ± 2.52 with TB and 23.20 ± 1.79 mmHg after washout period. TB fixed combination significantly reduced IOP ($p < 0.0001$). A low statistically significant difference was observed between the mean IOP measurements obtained with TD and TB ($p = 0.04$). Ocular discomfort scores were 2.00 ± 0.55 with TD and 1.20 ± 0.41 with TB ($p < 0.001$). The side effects observed during the use of TB were conjunctival hyperemia in 3 patients, oral dryness in 5 patients and temporary blurred vision in 1 patient.

Conclusion: In this study, we observed that the fixed combination of TB has significantly reduced IOP as good as TD, in patients with PAOG or OH. Also, TB was topically well tolerated with less ocular discomfort than TD.

Key Words: Timolol-dorzolamid fixed combination, timolol-brimonidine fixed combination, intraocular pressure, glaucoma.

Glo-Kat 2009;4:226-229

Geliş Tarihi : 05/10/2009

Kabul Tarihi : 08/01/2010

Received : October 05, 2009

Accepted : January 08, 2010

- * Bu çalışma 43. TOD Ulusal Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.
1- GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Servisi, İstanbul, Asist. Dr.
2- GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Servisi, İstanbul, Yrd. Doç. Dr.
3- GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Servisi, İstanbul, Doç. Dr.
4- GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Servisi, İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D. Asistant Professor, GMMMA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
KAR T., zeytin232003@yahoo.com
2- M.D. Asistant Professor, GMMMA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
AYDIN A., aydinli67@yahoo.com
3- M.D. Associate Professor, GMMMA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
AYKAN Ü., umitaykan@yahoo.com
4- M.D. Professor, GMMMA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY
ERŞANLI D., dilaverersanli@yahoo.com

Correspondence: M.D. Asistant Professor, Ali AYDIN
GMMMA Haydarpaşa Training Hospital, Department of Ophthalmology Üsküdar
İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Göz içi basıncı (GİB) glokom hastalarında ilerleyici görme alanı kaybı için primer risk faktörüdür.¹ Bu nedenle GİB'nin düşürülmesi, glokom tedavisindeki en önemli hedeflerden birisidir. GİB'nin düşürülmesinin oküler hipertansiyonlu hastalarda glokom gelişmesini geciktirdiği veya önlediği, glokomlu hastalarda ise görme alanı kayıplarındaki ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir.²⁻⁴ Glokom hastalarında aköz hümörün yapımının azaltılması ve/veya dışı akımının artırılması ile GİB düşürülmeye çalışılmaktadır. β adrenerjik antagonistler (β blokörler), α adrenerjik agonistler ve topikal karbonik anhidraz inhibitörleri glokom hastalarında sık kullanılmaktadır. Non-selektif β blokör timolol aköz hümör üretimini azaltarak, α adrenerjik brimonidin aköz hümör üretimini azaltarak ve üveoskleral yoldan dışı atımını arttırarak, dorzolamid ise aköz hümörün üretimini azaltarak GİB'ni düşürürler.⁵

Glokom hastalarının çoğunda tek bir ilaç hedef GİB seviyesini sağlamada yeterliyken, bazı hastalarda iki veya daha fazla ilaç kullanımı gerekmektedir. Son yıllarda, birden fazla ilaç kullanan glokom hastalarında kullanılmak üzere sabit ilaç kombinasyonları üretilmeye başlanmıştır. Bu ilaçların kullanımında başlıca amaç hasta uyumunu arttırmak ve maliyeti azaltmaktır. Ayrıca sabit kombinasyonların sabit olmayan kombinasyonlara göre GİB'ni daha etkin düşürdüklerine dair yayınlar da vardır: timolol-dorzolamid (TD) ve timolol-brimonidin (TB) sabit kombinasyonları, bu ilaçların tek tek kullanımına göre GİB'ni daha fazla düşürmektedirler.⁶⁻⁸

Bu çalışmamızda, ülkemizde kullanıma kısa bir süre önce sunulan TB sabit kombinasyonunun GİB düşürücü etkisini ve yan etkilerini primer açık açılı glokom (PAAG) ve oküler hipertansiyonlu (OH) hastalarda değerlendirmeyi, ayrıca bu parametreleri TD sabit kombinasyonu ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya servisimiz glokom biriminde erken dönem PAAG veya OH tanısıyla takip edilen ve en az 6 aydır bilateral olarak sadece TD (Timolol %0.5 - dorzolamid %2 (Cosopt®, Merck and Co, Inc., USA)) kullanan 18 yaş üzerindeki gönüllü 22 hastanın 44 gözü dahil edildi. Çalışma için lokal etik komitenin onayı alındı ve aydınlatılmış onam formu tüm gönüllülere imzalatıldı. Tüm olgularda tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Tüm GİB ölçümleri hep aynı Goldmann applanasyon tonometresiyle gerçekleştirildi. Glokom cerrahisi veya laser uygulaması hikayesi olan, retinal patolojileri olan, ilacını düzenli kullanmayan, son bir yılda görme alanında ve glokom kliniğinde progresyonu olan, sekonder ya da kapalı açılı glokomu olan, 5 diyoptrinin üzerinde miyopi veya hipermetropisi olan, 3 diyoptrinin üzerinde astigmatizması olan, TD dışında glokom ilacı veya GİB'na etki edebilecek topikal steroid, midriatik kullanan, üveit ve alerjik konjonktivit gibi oküler inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların TD kullanırken alınan son üç GİB değerinin ortalaması kaydedildi. Hastalardan TD sabit kombinasyonunu, ilacın sistemik dolaşımdan ve oküler dokulardan temizlenmesi için dört hafta süreyle bırakması istendi. Dört haftanın sonunda saat 8:00, 11:00 ve 14:00'da olmak üzere üç kez GİB ölçülerek ortalama ilaçsız GİB (bazal GİB) hesaplandı. Ölçümler alındıktan sonra günde iki kez TB (Timolol %0.5 - brimonidin %2 (Combigan, Allergan Inc., USA)) tedavisi başlandı. Sonrasında, dört haftalık kullanım sırasında ikinci hafta ve dördüncü haftanın sonunda hastalar kontrol muayenesine çağrıldı. Bu muayenelerde saat 8:00, 11:00 ve 14:00'da olmak üzere üçer kez GİB ölçümü yapıldı. Bir ayın sonunda elde edilen üç ölçümün ortalaması alınarak TB kullanımı sırasındaki ortalama GİB hesaplandı. Her kontrolde oküler ve sistemik yan etkiler sorgulandı. Hastalardan her iki damlanın damlatma anında göze verdiği rahatsızlık hissini 1'den 4'e kadar bir ölçekte değerlendirmeleri istendi (1=hiç rahatsızlık yok, 2=hafif batma, yanma ve rahatsızlık hissi, 3=orta düzeyde batma, yanma ve rahatsızlık hissi, 4=şiddetli batma, yanma ve rahatsızlık hissi). TD ve TB kullanımı sırasında elde edilen GİB ile ilaçsız bazal GİB ölçümleri, her iki ilaç kullanılırken saptanan lokal rahatsızlık skorları paired samples t-test ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analizler için "SPSS for windows 10.0" programı kullanıldı.

BULGULAR

Yirmi iki hastanın 44 gözünde çalışma gerçekleştirildi. Hastaların 10'u (%45) erkek, 12'si (%55) kadındı. Yaş ortalaması 65 ± 15.24 yıl (20-83 yıl) olarak hesaplandı. Hastaların 20'sinde PAAG, 2'sinde OH mevcuttu. Ortalama düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile 0.8 ± 0.18 düzeyindeydi (Tablo 1).

Hastaların TD kullanırken, ilaçsız dönem sonunda ve TB kullanırken ölçülen ortalama GİB'ları sırasıyla 16.62 ± 2.50 , 23.20 ± 1.79 ve 15.46 ± 2.52 mmHg olarak saptandı (Grafik) (Tablo 2). Ortalama bazal GİB'ni TB %33.3, TD ise %28.4 oranında düşürdü. İstatistiksel olarak TB sabit kombinasyonunun GİB'ni anlamlı olarak düşürdüğü ($p < 0.0001$), TB ve TD'nin GİB'ni düşürücü etkinlikleri arasında istatistiksel olarak düşük derecede anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p = 0.04$), (Tablo 3). İlaçların damlatma esnasında gözde yarattığı lokal rahatsızlık hissi skorlaması; TD kullanırken 2.00 ± 0.55 , TB kullanırken ise 1.20 ± 0.41 olarak ölçüldü ($p < 0.001$).

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri (n:22).

Yaş, yıl (ort. \pm SD)	65 ± 15.24
Cinsiyet (erkek/kadın)	10/12
Glokom düzeyi (göz sayısı)	
PAAG	20
Oküler hipertansiyon	2
Görme keskinliği (ort. \pm SD)	0.8 ± 0.18

Tablo 2: Hastalardan elde edilen göz içi basıncı, lokal rahatsızlık hissi skoru ve ilaç yan etki bulguları (22 hasta, 44 göz).

Göz İçi Basıncı (ort.±SD) (mmHg)	
İlaçsız	23.20±1.79
Timolol-Dorzolamid komb.	16.62±2.50
Timolol-Brimonidin komb.	15.46±2.52
Lokal Rahatsızlık skoru	
Timolol-Dorzolamid komb.	2.00±0.55
Timolol-Brimonidin komb.	1.20±0.41
Timolol-Brimonidin komb. yan etkileri*	
Hiperemi, kaşıntı, sulanma	3
Ağız kuruluğu	5
Geçici görme bulanıklığı	1

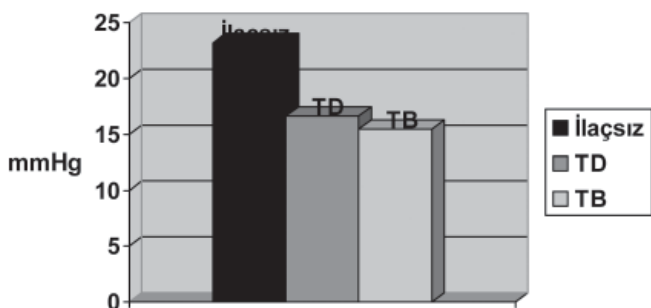
*Ağız kuruluğu olan 5 hastanın 3'ünde aynı zamanda hiperemi, kaşıntı ve sulanma da saptandı.

TB'e bağlı olarak beş hastada ağız kuruluğu, bu hastaların üçünde aynı zamanda konjonktival hiperemi, kaşıntı ve sulanma, ayrıca bir hastada da geçici görme bulanıklığı ortaya çıktı (Tablo 2). Çalışma sonunda yan etkiler saptanan altı hasta ile eski ilacına dönmek isteyen gönüllülerde yeniden TD sabit kombinasyonuna geçildi.

TARTIŞMA

Genel olarak, glokom tedavisinin temel amacı; hastanın tahmin edilen yaşam süresi boyunca, normal faaliyetlerini engellemeden, kabul edilebilir bir maliyetle, en az yan etkiyle ya da hiç yan etki olmadan bireyin ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde görme fonksiyonunun korunmasıdır. Glokomun olası tedavi şekilleri arasında GİB düşüşü, oküler kan akımının iyileştirilmesi ve nöron korunması bulunmaktadır. Günümüzde görme fonksiyonunu koruma konusunda etkisi kanıtlanmış tek tedavi yöntemi GİB'nin düşürülmesidir.⁹

Erken glokom çalışmasına (Early Manifest Glaucoma Trial) göre GİB'ndeki her 1 mmHg düşüş glokom ilerleme riskini %10 azaltmaktadır.¹⁰ Ayrıca ileri glokomda girişim çalışmasında (Advanced Glaucoma Intervention Study) glokom hastalarında GİB'nin sürekli 18 mmHg altında tutulmasının glokomatöz görme alanı kayıplarını azalttığı bildirilmiştir.² Glokom tedavisinde ilk hedef GİB'nda %20-30 azalma sağlamaktır.¹¹ Oküler hipertansiyonda ise bu hedefin GİB'nda en az %20 düzeyinde



Grafik: Timolol-dorzolamid (TD) ve Timolol-brimonidin (TB) sabit kombinasyonları kullanılırken ve ilaçsız bazal olarak ölçülen ortalama göz içi basınçları (GİB).

Tablo 3: Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi.

Karşılaştırılan parametreler	P* değeri
Göz İçi Basıncı	
İlaçsız-TD	<0.0001
İlaçsız-TB	<0.0001
TD-TB	=0.04
Lokal Rahatsızlık skoru	
TD-TB	<0.001

* paired samples t-test, TD: Timolol-Dorzolamid, TB: Timolol-Brimonidin sabit kombinasyonu.

bir azalma olması gerektiği bildirilmiştir.³ Hastaların bir bölümünde hedef GİB'nin ulaşmak için bir ilaç yeterliyken diğerlerinde iki veya daha fazla ilaç tedavisi gerekmektedir. Oküler hipertansiyon tedavi çalışmasına (The Ocular Hypertension Treatment Study) göre hastaların %40'ında GİB'nda %20'lik düşüş sağlamak için birden fazla ilaç gereklidir.³ Diğer bir çalışmaya göre hastaların %75'de 2 yıl sonra 2 veya daha fazla ilaç kullanımı gerekmektedir.¹²⁻¹³ Bu durum sabit ilaç kombinasyonlarının kullanımını gündeme getirmiştir.

Günümüzde β -blokörlerin, selektif α -agonistler, topikal karbonik anhidraz inhibitörleri ve prostaglandin analogları ile kombinasyonları mevcuttur. Timolol %0.5'in; dorzolamid %2 (Cosopt®, Merck and Co, Inc.), latanoprost %0.005 (Xalacom®, Pharmacia Inc.), brimonidin %2 (Combigan, Allergan Inc.), travoprost %0.004 (Duotrav®, Alcon Inc.) ve bimatoprost %0.03 (Ganfort®, Allergan Inc.) ile kombinasyonları bilinen sabit kombinasyon ilaçlardır.¹⁴ İlaçların kombine edilmelerinin birçok faydası söz konusudur. Öncelikle hasta uyumunu artırmaktadırlar. Ayrıca damla sayısı azaltılarak maliyet düşürülmektedir. Birden fazla damlanın ardı sıra göze damlatılmasıyla oluşan yıkama etkisi (wash out effect) de engellenmektedir. Göze giren prezervan madde miktarı azalmakta, böylece oküler yüzey inflamasyonu azalmaktadır.¹⁵⁻¹⁶

Biz bu çalışmamızda TD ve TB sabit kombinasyonlarının GİB'ni etkili bir biçimde düşürdüğünü gördük ($p<0.0001$). Ortalama bazal GİB'nda TB %33.3, TD ise %28.4 oranında düşüş sağlamıştır. Hatanaka ve arkadaşları; 210 hasta üzerinde TD ve TB'in etkilerini ve yan etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, TB'in ortalama GİB'nda %30.6 TD'nin %29.6 düşüş sağladığı sonucunu elde etmişlerdir.¹⁷ Arcieri ve arkadaşları; yüksek GİB olan hastalarda aynı iki sabit kombinasyonun etkilerini ve yan etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki ilacın GİB'ni düşürmede benzer düzeyde etkili olduğu sonucunu elde etmişlerdir.¹⁸ Diğer bir çalışmada TB'nin glokom hastalarında GİB'ni etkin olarak düşürdüğü, iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu gösterilmiştir.¹⁹

Çalışmamızda TB sabit kombinasyonunun 20 hastanın 14'ünde (%70) iyi tolere edildiği saptandı. İlaçların damlatma esnasında gözde yarattığı lokal rahatsızlık hissi TD kullanan hastalarda daha yüksek olarak

bulundu ($p < 0.001$). TB'ye bağlı olarak üç hastada konjunktival hiperemi (%14.2), beş hastada ağız kuruluğu (%23.8) ve bir hastada da geçici görme bulanıklığı (%4.7) ortaya çıktı. Hatanaka ve ark. yaptıkları çalışmada iki ilaç arasında yan etkiler açısından anlamlı fark olmadığı fakat TB'nin daha fazla alerjik yan etkilere sebep olabileceği sonucunu elde etmişlerdir.¹⁷ Arcieri ve ark. yaptığı çalışmada da iki ilaç arasında yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmadığı fakat TD'in anlamlı derecede daha fazla batma hissine sebep olduğu sonucunu elde etmiştir.¹⁸ Sherwood ve ark. timolol-brimonidin sabit kombinasyonu ile timolol ve brimonidin monoterapisini karşılaştırdıkları çalışmada, TB'nin brimonidin monoterapisinden daha iyi, timolol monoterapisinden ise daha kötü tolere edildiği sonucu elde edilmiştir.²⁰ Yine TD ve TB'nin oküler uygulama rahatlığını araştıran bir çalışmada da TB'nin TD'ye göre anlamlı derecede gözde daha az rahatsızlık oluşturduğu gösterilmiştir.²¹ Bunlardan farklı olarak timolol-latanoprost sabit kombinasyonu (TL) ile sabit olmayan timolol ve brimonidin kombinasyonunu karşılaştıran bir çalışmada TL'un GİB'nı anlamlı derecede daha etkili düşürdüğü ve daha iyi tolere edildiği sonucunun elde edildiği bildirilmiştir.²²

Çalışmamızda gönüllü sayımızın az olmasına karşın, hem GİB düşürücü etkinlik, hem de yan etkiler açısından yukarıdaki çalışmalar ile benzer sonuçlar elde ettik. Sonuç olarak PAAG ve OH' lu hastalarda TB sabit kombinasyonu TD sabit kombinasyonu kadar etkili GİB düşüşü sağlamaktadır. TB damlatma esnasında TD'ye göre daha az rahatsızlık hissi vermektedir. Ancak, ilacın içerdiği brimonidin nedeniyle olguların yaklaşık %15-30'unda görülen alerjik reaksiyonlar ve ağız kuruluğu gibi yan etkiler bazen ilacın bırakılmasını gerektirecek kadar ciddi olabilmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Cioffi GA, Durcan FJ, Girkin CA, et al.: Glaucoma. In Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS: Basic and Clinical Science Course AAO, San Francisco, CA, 2008;10:17-31.
- The AGIS Investigators.: The advanced glaucoma intervention study (AGIS) 7: The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol. 2000; 130:429-440.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al.: The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120:701-771.
- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group (CNTG): Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol. 1998;126:487-497.
- Gross RL.: Current medical management of glaucoma. In Yanoff M, Duker JS: Ophthalmology 2 nd edition, Mosby, St.Louis, MO. 2004;12:1543-1552.
- Arici MK, Sayici M, Toker M, et al.: A short term study of the additive effect of timolol and brimonidine on intraocular pressure. Eye. 2002;16:39-43.
- Yuksel N, Altintas O, Karabas L, et al.: The short-term effect of adding brimonidine 0.2% to timolol treatment in patients with open-angle glaucoma. Ophthalmologica. 1999; 213:228-233.
- Larsson LL.: Aqueous humor flow in normal human eyes treated with brimonidine and timolol, alone and in combination. Arch Ophthalmol. 2001;119:492-495.
- Grehn F, Hollo G, Lachtar Y, et al.: General principles of glaucoma treatment. In Traverso CE: Terminology and guidelines for glaucoma, 2 nd edition, Editrice Dogma@S.r.l., Savona, Italy. 2004;3:3-3.
- Heijl A, Leske C, Bengtsson B, et al.: Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol. 2002;120:1268-1279.
- Cioffi GA, Durcan FJ, Girkin CA, et al.: Glaucoma. In Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS: Basic and Clinical Science Course AAO, San Francisco, CA. 2008;10:167-186.
- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al.: CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomised to medications or surgery. Ophthalmol. 2001;108:1943-1953.
- Kobelt-Nguyen G, Gerdtham UG, Alm A.: Costs of treating primary open angle glaucoma and ocular hypertension:a retrospective, observational two-year chart review of newly diagnosed patients in Sweden and the United States. J Glaucoma. 1998; 7:95-104.
- Fechtner RD, Realini T.: Fixed combinations of topical glaucoma medications. Curr Opin Ophthalmol. 2004;15:132-135.
- Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, et al.: Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. J Pharm Sci. 1974;63:333-338.
- Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, et al.: Adverse effects of topical anti-glaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. Arch Ophthalmol. 1994;112:1446-1454.
- Hatanaka M, Grigera DE, Barbosa WL, et al.: An eight-week, multicentric, randomized, interventional, open-label, phase 4, parallel comparison of the efficacy and tolerability of the fixed combination of timolol maleate 0.5%/brimonidine tartrate 0.2% versus fixed combination of timolol maleate 0.5%/dorzolamide 2% in patients with elevated intraocular pressure. J Glaucoma. 2008;17:674-679.
- Arcieri ES, Arcieri RS, Pereira AC, et al.: Comparing the fixed combination brimonidine-timolol versus fixed combination dorzolamide-timolol in patients with elevated intraocular pressure. Curr Med Res Opin. 2007;23:683-689.
- Thelen U, Buchholz P, Kimmich F.: Treatment of patients with primary open-angle glaucoma with a fixed combination of brimonidine 0.2%/timolol 0.5%: multicenter, open-label, observational study in Germany. Curr Med Res Opin. 2009;25:1003-1009.
- Sherwood MB, Craven ER, Chou C, et al.: Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. Arch Ophthalmol. 2006;124:1230-1238.
- Chan K, Testa M, McCluskey P.: Ocular comfort of combination glaucoma therapies: brimonidine 0.2%/timolol 0.5% compared with dorzolamide 2%/timolol 0.5%. J Ocul Pharmacol Ther. 2007;23:372-376.
- García-Sánchez J, Rouland JF, Spiegel D, et al.: A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with the unfixed combination of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. A six month, evaluator masked, multicentre study in Europe. Br J Ophthalmol. 2004;88:877-883.