

Timolol-Dorzolamid Sabit Kombinasyonu Kullanırken Timolol-Bimatoprost Sabit Kombinasyonu Tedavisine Geçilen Primer Açık Açılı Glokom Hastalarında Etkinliğin ve Diurnal Göz İçi Basıncı Değişiminin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Efficacy and Diurnal Intraocular Pressure Fluctuation of Timolol Plus Bimatoprost Fixed Combination in Primary Open Angle Glaucoma Patients Previously Treated with Timolol Plus Dorzolamide Fixed Combination

Tuba ÇELİK^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Zonguldak

Geliş Tarihi/Received: 20.08.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Tuba ÇELİK
Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Zonguldak,
TÜRKİYE/ TURKEY
dr tubacelik@yahoo.com

Bu çalışma Türk Oftalmoloji Derneği
50. Ulusal Oftalmoloji Kongresi
(9-13 Kasım 2016, Antalya)'nde
sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Timolol-dorzolamid sabit kombinasyonu (TDSK) tedavisi kullanırken timolol-bimatoprost sabit kombinasyonu (TBSK) tedavisine geçilmiş olan primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında tedavi etkinliğinin ve diurnal göz içi basıncı (GİB) değişiminin değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Daha önceden TDSK tedavisi kullanırken oküler rahatsızlık ya da istenen GİB kontrolünün sağlanamaması nedeni ile TBSK tedavisine geçilmiş olan 84 PAAG hastası çalışmaya dâhil edildi. Her iki tedavi sırasında kaydedilen günlük ortalama GİB değerleri, GİB <14 ve GİB <18 olan hastaların oranları ve hastaların diurnal GİB dalgalanmaları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 61,3±7,4 (43-82 yaş aralığında) yıl, cinsiyet dağılımı ise 46 kadın ve 38 erkek idi. Ortalama GİB değeri, TDSK tedavisi ile 15,2±3,1 mmHg bulunur iken, TBSK tedavisi ile 14,7±2,6 bulundu. Ortalama GİB <14 olan hasta oranının TDSK tedavisi ile %36 olduğu görülür iken, TBSK tedavisi ile %38 olduğu saptandı. Ortalama GİB <18 olan hasta oranı ise sırasıyla her iki tedavi ile %72 ve %75 bulundu. Diurnal GİB dalgalanmasının ise her iki tedavi arasında anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü (p>0,05). **Sonuç:** TBSK tedavisinin, TDSK tedavisinden TBSK tedavisine geçilen hastalarda ortalama GİB düşürmede ilave bir etkinlik sağlandığı görülse de bu etkinlik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Bimatoprost; timolol; dorzolamid; glokom, açık açılı

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy and diurnal intraocular pressure (IOP) fluctuation of timolol plus bimatoprost fixed combination (TBFC) in primary open angle glaucoma (POAG) patients who previously treated with timolol plus dorzolamide fixed combination (TDFC). **Material and Methods:** Eighty-four POAG patients who started TBFC due to insufficient intraocular pressure (IOP) control or ocular irritation while using TDFC were included in this study. The recorded daily IOP values, the ratios of IOP<14 and IOP<18 patients and diurnal IOP fluctuation during the both therapies were compared. **Results:** The mean age of the patients was 61.3±7.4 (between 43-82 years) and the gender distribution was 46 female and 38 male. The ratio of IOP<14 patients was 36% with TDFC and 38% with TBFC. The mean IOP value was found 15.2± 3.1 mmHg with TDFC and 14.7±2.6 with TBFC. The ratio of IOP<18 patients was 72% with TDFC and 75% with TBFC. Diurnal fluctuation was not demonstrated significant difference between the two therapies (p>0.05). **Conclusions:** The patients who started TBFC after stopping TDFC therapy was demonstrated additive effect in decreasing mean IOP but this effect was not found statistically significant.

Keywords: Bimatoprost; timolol; dorzolamide; glaucoma, open-angle

Primier açık açılı glokom (PAAG), retina ganglion hücrelerinde hasar ve optik sinir başında progresif atrofiyle seyreden ve tedavi edilmediği takdirde görme kaybına neden olan kronik çift taraflı bir optik nöropatidir.¹ Optik sinirin hasarında birden çok faktörün rol aldığı bilirse

de önlenemeyen başlıca risk faktörü göz içi basınç (GİB) artışıdır.^{1,2} PAAG tedavisinde hedeflenen GİB seviyesi tek bir ilaç ile sağlanamaz ise etki mekanizmaları farklı olan ilaçlardan oluşan çoklu tedavi rejimleri ya da çoklu ilaçların tek bir formda uygulandığı sabit kombinasyon tedavileri gündeme gelmektedir. Günümüzde sabit kombinasyon tedavileri, çoklu tedavi rejimlerine göre damla uygulama sayısını azaltarak tedaviye uyumu artırmaları sebebiyle sıklıkla tercih edilmektedir.³

Bu çalışmada, timolol maleat %0,5 ve dorzolamid hidroklorür %0,2 sabit kombinasyonu (TDSK) kullanır iken oküler rahatsızlık ya da GİB kontrolünün sağlanamaması nedeni ile timolol maleat %0,5-bimatoprost %0,3 sabit kombinasyonu (TBSK) tedavisine geçilmiş olan PAAG hastalarında bu iki sabit kombinasyon tedavisinin etkinliğinin ve diurnal GİB değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, PAAG nedeni ile izlem altında olan ve en az 6 aydır TDSK tedavisi kullanan ve bu süre içerisinde oküler rahatsızlık ya da istenen GİB kontrolünün sağlanamaması nedeni ile TBSK tedavisine geçilmesi planlanan 84 hasta dâhil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensibinde, bütün hastalardan bilgilendirilmiş onam alınarak yapıldı. Hastaların tıbbi öz geçmişleri ve ayrıntılı anamnezleri sorgulandı. Oküler travma ve cerrahi öyküsü olanlar, diyabet, üveit, GİB ölçümünü etkileyebilecek kornea problemi olanlar, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sinüs bradikardisi, kalp pili, kalp yetersizliği olanlar ve atriyoventriküler blok riski olanlar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Çalışmaya alınan hastalara, PAAG hastalarında rutinde de uygulanan görme keskinliği ölçümü, yarıklı lamba biyomikroskopisi ile ön segment muayenesi, Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile gonyoskopik muayene, kornea kalınlığı ölçümü, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü, fundus muayene nesni, optik koherens tomografi ve görme alanı testleri uygulandı.

TDSK tedavisi kesilmeden önce hastaların GİB ölçümleri saat 8.30 ve 17.30'da ölçülerek kayde-

dildi. Hastaların TDSK tedavisi kesilip, yerine TBSK tedavisi günde 1 kez saat 20.00'de damlatılmak üzere başlandı. Hastaların ilaca başladıktan sonra rutin GİB izlemlerine periyodik olarak devam edildi. Birinci ay sonundaki kontrolde saat 8.00 ve 17.30'da ölçülen GİB verileri kaydedildi. Her iki tedavi sırasında kaydedilen günlük ortalama GİB değerleri, GİB <14 ve GİB <18 olan hastaların oranları ve hastaların diurnal GİB dalgalanmaları karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 (Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Nicel verilerin grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. p değeri 0,05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 61,3±7,4 (43-82 yaş aralığında) yıl, cinsiyet dağılımı ise 46 kadın ve 38 erkek idi. Ortalama GİB değeri, TDSK tedavisi ile 15,2±3,1 mmHg bulunur iken, TBSK tedavisi ile 14,7±2,6 bulundu (p=0,086). Ortalama GİB<14 olan hasta oranının TDSK tedavisi ile %36 olduğu görülür iken, TBSK tedavisi ile %38 olduğu görüldü (p=0,062). Ortalama GİB<18 olan hasta oranı ise sırasıyla her iki tedavi ile %72 ve %75 bulundu (p=0,078). Diurnal GİB dalgalanmasının ise her iki tedavi arasında anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü (p=0,054). (Tablo 1)

TABLO 1: Hastaların timolol-dorzolamid sabit kombinasyonu ve timolol-bimatoprost sabit kombinasyonu kullanan göz içi basıncı değişimi değerleri.

	TDSK	TBSK	p
GİB mmHg (ort±SD)	15,2±3,1	14,7±2,6	0,086
GİB<18 mmHg	61 (%72)	63 (%75)	0,078
GİB<14 mmHg	31 (%36)	32 (%38)	0,062
Diurnal GİB değişimi (mmHg)	3,9±2,1	4,1±2,4	0,054

TDSK: Timolol-dorzolamid sabit kombinasyonu,
TBSK: Timolol-bimatoprost sabit kombinasyonu,
GİB: Göz içi basıncı değişimi.

TARTIŞMA

PAAG patogeneziyle ilgili çok sayıda mekanizma kabul görse de henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Temel olarak optik sinir başı hasarından GİB yükselmesi sonucu mekanik basınç etkisiyle sinir liflerinde aksoplazmik akımı kesintiye uğratması ve iskemiye bağlı gelişen ganglion hücrelerinin apoptozu sorumlu tutulmaktadır.⁴ Glokomda bozulmuş otoregülasyon nedeni ile oküler kan akımı azalmakta ve iskemi gelişmektedir. İskemi sonucu glutamat salınımı artmakta ve N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerini uyarak apoptozu başlatmaktadır.⁵ Apoptozu tetikleyen bir başka faktör de sinir büyüme faktörü gibi birçok nörotropik faktörün aksoplazmik akımının engellenmesi sonucu azalması ve ganglion hücre ölümüne neden olmasıdır.^{5,6} Bu nedenle optik sinir başına kan akımını artırmaya yönelik ya da nöron koruyucu tedavilerle ilgili çalışmalar devam etmektedir.⁷ Glokomatöz optik nöropatinin patogeneziyle elde edilen bilgiler ışığında GİB önlenilebilen en önemli risk faktörüdür.^{2,8} Glokomun yarattığı optik sinir başı hasarının özellikle ileri glokom hastalarında fizyolojik üst sınır GİB değeri olan 21 mmHg'nin altına çekilmesi ile her zaman durdurulamadığı, dolayısıyla her hasta için PAAG progresyonunu durduran bir hedef GİB değeri belirlenmesi gerekliliği savunulmaktadır.^{9,10} Yapılan birçok çalışmada hedef GİB değerine ulaşılabilmesi için tek bir ilacın yeterli olmadığı ve çoğunlukla çoklu ilaç kullanımının gerekli olduğu gösterilmiştir.¹¹⁻¹³ Sabit kombinasyon tedavileri, çoklu ilaç kullanımının neden olduğu birden fazla ilaçla çok sayıda damla damlatma ve tedavi aralıklarını takip etme gibi problemleri yok ederek hasta uyumunu kolaylaştırmaktadır.^{14,15} Ayrıca, damlatılan damla sayısı arttıkça, göze uygulanan prezervan madde maruziyeti de artmaktadır. Sabit kombinasyon tek bir şişede sunularak göze uygulanan prezervan madde maruziyetini de azaltmaktadır.¹⁵ Çoklu ilaç kullanımıyla sabit kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır.¹⁶⁻¹⁹ TDSK ve bileşenlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, sabit kombinasyonun bileşen maddelerinin ayrı ayrı kullanımından daha etkin olduğu

gösterilmiştir.¹⁶ TBSK ve bileşen maddelerinin ayrı ayrı etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise GİB üzerindeki düşürücü etkilerinin benzer olduğu, ancak sabit kombinasyonun ayrı kullanıma göre konjonktival hiperemiye daha az neden olduğu ve bunun ayrı kullanıma göre bir üstünlük sağladığı bildirilmiştir.¹⁷ Öte yandan prostaglandin analoglarının timolol ile sabit kombinasyonları ile ayrı ayrı kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada, timolol-bimatoprost, timolol-latanoprost ve timolol-travaprost sabit kombinasyonları değerlendirilmiş ve bu üç kombinasyonun diurnal dalgalanma ve GİB kontrolünün bileşenlerinin ayrı kullanımından daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır.^{18,19}

Kombine tedavide farklı reseptörler üzerinden etki gösteren ya da farklı etki mekanizması olan ilaçlar tercih edilmelidir. Nonselektif bir beta blokör olan timolol aköz üretimini azaltarak ve aköz dışı akımını artırarak etki etmektedir. Dorzolamid silyer süreçlerdeki karbonik anhidrazı inhibe ederek, sodyum ve sıvı transportunda azalmaya neden olarak aköz humör salgılanmasını azaltmaktadır.²⁰ Bimatoprostun diğer prostaglandinler gibi trabeküller ağdan aköz dışı akımını ve uveoskleral dışı akımını artırarak etki gösterdiği bilinmektedir.²¹ Sistemik bir çalışmada, timolol içeren 6 sabit kombinasyonun PAAG hastalarında GİB düşüşünü etkin bir şekilde sağladığı ve özellikle latanoprost ve travoprost ile beraber olan timolol kombinasyonlarının diğerlerinden daha fazla GİB düşüşü sağladığı bildirilmiştir.²² Timolol-latanoprost ve timolol-dorzolamid sabit kombinasyonlarının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, timolol-latanoprost sabit kombinasyonu uygulanan grupta ulaşılan ortalama diurnal GİB değeri 17,3±2,2 mmHg iken, timolol-dorzolamid grubunda bu değer 17,0±2,0 mmHg olarak bulunmuş ve aralarında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Yan etkilere bakıldığında ise timolol-latanoprost grubunda konjonktival hiperemi, timolol-dorzolamid grubunda ise ağızda acı tat şikâyeti anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.²³

TBSK'nin timolol-latanoprost kombinasyonu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, TBSK, 12 saat boyunca timolol-latanoprost kombinasyonuna göre daha iyi düşüş sağlamıştır, ancak bu sonuç klinik

olarak anlamlı bulunmamıştır.²⁴ Daha önce başka antiglokomatöz kullanan 1.862 PAAG ve oküler hipertansiyon (OHT) hastasıyla yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada da TBSK'nin GİB düşürmede etkin bir tedavi seçeneği olduğu vurgulanır iken, hastaların %92'si herhangi bir yan etki bildirmemiştir.²⁵ Yunanistan'da yapılan çok-merkezli benzer bir çalışmada, daha önceden farklı antiglokomatöz ilaç kullanan 785 PAAG ve OHT hastası değerlendirilmiş ve TBSK tedavisinin GİB düşürmede etkin bulunmasının yanı sıra, hastaların %96'sı bu sabit kombinasyonun iyi ya da çok iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir.²⁶

PAAG ve OHT hastalarında TDSK ve TBSK'nin etkinlik, güvenilirlik ve maliyet açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, 8 hafta süreyle 22 hastaya TBSK ve 24 hastaya TDSK tedavisi uygulanmış, 2 ve 8. hafta sonunda GİB ölçümleri yapılmıştır. TBSK grubunda ortalama GİB düşüşü 13,04 mmHg ve TDSK grubunda ise 9,46 mmHg bulunmuştur. İki ilaç da iyi tolere edilmiş ve güvenilir bulunmuştur. TBSK'nin etkinliği hafif derecede daha iyi bulunur iken, TDSK'nin maliyeti daha fazla bulunmuştur.²⁷ Çin'de yapılan bir çalışmada da TBSK tedavisinin etkinlik ve maliyet açısından iyi bir tercih olacağı vurgulanmıştır.²⁸

SONUÇ

Çalışmamızda, bu literatür verilerinden yola çıkarak daha önceden en az 6 ay süreli TDSK tedavisi

kullanan, ancak oküler rahatsızlığı olan ya da etkin GİB kontrolü sağlanamayan hastalarda TBSK tedavisini uygulamayı tercih ettik. TBSK ile biraz daha iyi ancak klinik olarak anlamlı kabul edilmeyen bir GİB azalması sağlandığını gördük. Yine diurnal dalgalanma yönünden iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlemedik. Çalışmamıza katılan hastaları her iki ilaç için oküler konfor ve yaşam kalitesi yönünden sorguladığımızda, büyük bir çoğunluk konfor yönünden bir fark yaşamadığını dile getirir iken, az bir hasta grubu TDSK ile yanma, TBSK ile kızarıklık şikâyetlerinin daha fazla olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda bu 2 sabit kombinasyon tedavisini farklı hasta gruplarında karşılaştırmak yerine, aynı hasta grubunda karşılaştırdığımız için daha önceki çalışmalardan daha objektif verilere ulaştığımız kanaatindeyiz. Daha geniş hasta gruplarıyla ve farklı prostaglandin analoglarıyla yapılacak klinik çalışmalar, sabit kombinasyon tedavilerinin GİB ve diurnal dalgalanmaya etkisi ve güvenilirliği, özellikle kombinasyon tedavisini tercih etmemiz gereken hasta grubunda bizlere ışık tutacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkısı

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup, başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. N Engl J Med 2009;360(11):1113-24.
2. Wallace DM, O'Brien CJ. The role of lamina cribrosa cells in optic nerve head fibrosis in glaucoma. Exp Eye Res 2016;142:102-9.
3. Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, Schouten JS. Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: second-line options and beyond. Drugs Aging 2008;25(9):729-59.
4. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA 2014;311(18):1901-11.
5. Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. Vision Res 1997;37(24):3483-93.
6. Tian K, Shibata-Germanos S, Pahlitzsch M, Cordeiro MF. Current perspective of neuroprotection and glaucoma. Clin Ophthalmol 2015;9:2109-18.
7. Chen SD, Wang L, Zhang XL. Neuroprotection in glaucoma: present and future. Chin Med J (Engl) 2013;126(8):1567-77.
8. Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. Surv Ophthalmol 2014;59(6):615-26.
9. Aref AA. Current management of glaucoma and vascular occlusive disease. Curr Opin Ophthalmol 2016;27(2):140-5.
10. Mantravadi AV, Vadhar N. Glaucoma. Prim Care 2015;42(3):437-49.
11. Vass C, Him C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD003167.
12. Thomas R, Walland MJ. Management algorithms for primary angle closure disease. Clin Exp Ophthalmol 2013;41(3):282-92.

13. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15(2):132-5.
14. Kurtuluşoğlu MO, Önel M. [Fixed combinations in glaucoma treatment]. *Glo-Kat* 2007;2: 149-56.
15. Woodward DF, Chen J. Fixed-combination and emerging glaucoma therapies. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007;12(2):313-27.
16. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology* 1999;106(12 Suppl): 10-6.
17. Hommer A; Ganfort Investigators Group I. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(1): 53-62.
18. Brandt JD, Cantor LB, Katz LJ, Batoosingh AL, Chou C, Bossowska I; Ganfort Investigators Group II. Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2008;17(3): 211-6.
19. Nucci C, Varesi C, Martucci A, Cesareo M, Cedrone C, Mancino R, et al. Efficacy of timolol 0.1% gel and a prostaglandin analog in an unfixated combination compared to the corresponding fixed combinations. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(5):683-9.
20. Frampton JE, Perry CM. Topical dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution: a review of its use in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging* 2006;23(12): 977-95.
21. Un Y, Tetikoğlu M, Yılmaz FS, Öztürk M, Elçioğlu M. [Effectiveness of prostoglandine analogues]. *Glo-Kat* 2011;6:246-9.
22. 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.
23. Konstas AG, Kozobolis VP, Lallou N, Christodoulakis E, Stewart JA, Stewart WC. Daytime diurnal curve comparison between the fixed combinations of latanoprost 0.005%/timolol maleate 0.5% and dorzolamide 2%/timolol maleate 0.5%. *Eye (Lond)* 2004;18(12):1264-9.
24. 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.
25. Brief G, Lammich T, Nagel E, Pfennigsdorf S, Spraul CW, Ho S. Fixed combination of bimatoprost and timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension with inadequate IOP adjustment. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1125-9.
26. Rotsos TG, Kliafa VG, Asher KJ, Papaconstantinou D. Bimatoprost/timolol fixed combination (BTFC) in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension in Greece. *Int J Ophthalmol* 2016;9(1):69-75.
27. Jothi R, Ismail AM, Senthamarai R, Pal S. A comparative study on the efficacy, safety, and cost-effectiveness of bimatoprost/timolol and dorzolamide/timolol combinations in glaucoma patients. *Indian J Pharmacol* 2010;42(6):362-5.
28. Fang Y, Ling Z, Sun X. Fixed-combination treatments for intraocular hypertension in Chinese patients-focus on bimatoprost-timolol. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2617-25.