

İleri Glokomlu Yüksek Göz İçi Basıncılı Hastalarımızda Dorzolamid-Timolol ve Latanoprost Kombinasyonu ile Tedavi Sonuçlarımız

Therapeutic Results of Dorzolamid-Timolol and Latanoprost Combination in Patients with Advanced Glaucoma and High Intraocular Pressure

Dr. Özcan R. KAYIKÇIOĞLU,^a
Dr. Sinan EMRE,^a
Dr. Y. Ziya KAYA,^a
Dr. Esin F. BAŞER^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Manisa

Geliş Tarihi/Received: 12.03.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 07.07.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Sinan EMRE
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Manisa,
TÜRKİYE/TURKEY
mnsinanemre@yahoo.com

ÖZET Amaç: Yeni tanı alan yüksek göz içi basıncılı (GİB) ileri glokom olgularında latanoprost ve dorzolamid/timolol (D-T) sabit kombinasyonunun birlikte kullanımının kısa dönem etkinliğinin değerlendirilmesi. **Gereç ve Yöntemler:** Yirmi bir hasta ile başlanan çalışma 18 hasta ile tamamlanabildi. Çalışma kapsamındaki 12 (%66.7) erkek, 6 (%33.3) kadın hasta grubunun yaş ortalaması 63.06 ± 14.67 yıl olarak hesaplandı. Hastaların sadece daha yüksek GİB'e sahip olan gözleri çalışmaya dahil edildi. On bir (%61.1) hasta primer açık açılı glokom, 7 (%38.9) hasta psödoeksfolyasyon glokomu olarak değerlendirildi. Hastalara başlangıç tedavisi olarak latanoprost ve D-T sabit kombinasyonu birlikte uygulandı. Birinci ve üçüncü aylarda hastalar GİB düşüşü ve yan etkiler açısından değerlendirildi. **Bulgular:** Hastaların ilk başvuru sırasındaki ortalama GİB'leri 39.50 ± 7.61 (30-56) mmHg olarak ölçüldü. Takiplerinin birinci ve üçüncü ayında ortalama GİB sırasıyla 15.89 ± 3.05 (10-23) mmHg ve 18.28 ± 4.48 (12-27) mmHg olarak bulundu. GİB'de meydana gelen azalma ortalama olarak birinci ayda 23.61 ± 9.63 (9-41) mmHg, üçüncü ayda 21.22 ± 9.84 (4-40) mmHg olarak hesaplandı. GİB'de meydana gelen azalma oranları birinci ayda % 57.51, üçüncü ayda % 51.35 olarak bulundu. Birinci ve üçüncü ay GİB değerleri başvuru değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0.05$). Hiçbir hastada tedaviye bağlı ciddi yan etki izlenmedi. **Sonuç:** Tedavi edilmemiş yüksek GİB'e sahip glokom olgularında latanoprost ve D-T sabit kombinasyonunun birlikte kullanımı kısa dönemde yüksek etkinlikte ve iyi tolere edilir bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Dorzolamid; dorzolamid-timolol kombinasyonu; latanoprost; glokom

ABSTRACT Objective: To evaluate the combined therapy of latanoprost and dorzolamide/timolol fixed combination at high intraocular (IOP) pressure advanced glaucoma cases in short term. **Material and Methods:** At the beginning the number of patients were 21 but the study was ended with 18 patients. Combined therapy with latanoprost and dorzolamide/timolol was instituted on 18 newly diagnosed untreated glaucoma patients consisting of 12 (66.7%) male, 6 (33.3%) female patients with a mean age of 63.06 ± 14.67 years. Only the eyes with higher IOP were included in the study. Within study group, 11 (61.1%) patients had primary open angle glaucoma and 7 (%38.9) had pseudoexfoliative glaucoma. Patients were evaluated at the first and third months of therapy for IOP reduction and ocular side effects. **Results:** The mean IOP of the treated eyes were 39.50 ± 7.61 (30-56) mmHg initially, which decreased to 15.89 ± 3.05 (10-23) mmHg by the first month and 18.28 ± 4.48 mmHg (12-27) at the third month. IOP reduction from baseline was 23.61 ± 9.63 mmHg (9-41) for the first month, 21.22 ± 9.84 mmHg (4-40) for the third month. Compared to initial visit the IOP decrease ratio were 57.51% and 51.35% at first and third month visits, respectively. Statistical analysis revealed significant decrease of IOP at 1 and 3 months compared to pretreatment IOP ($p < 0.05$). None of the patients reported any serious side-effects related to treatment. **Conclusion:** The combined therapy of latanoprost and dorzolamide/timolol is highly efficient and well tolerated at untreated high pressure glaucoma cases in short term.

Key Words: Dorzolamide; dorzolamide-timolol combination; latanoprost; glaucoma

Glokom için günümüzde tespit edilmiş en önemli risk faktörü GİB'dir. Bilinen tüm risk faktörleri içerisinde halen değiştirilebilir tek parametre olarak GİB önemini korumaktadır. Glokom tedavisinde ana amaç tıbbi tedaviyle ve/veya cerrahi yöntemlerle GİB'in düşürülmesi ve ganglion hücre kaybının yavaşlatılmasıdır.¹

Avrupa Glokom Çalışma (AGÇ) rehberinde alışılmış tedavi yaklaşımında erken primer açık açılı glokom tedavisine tek anti-glokomatöz ilaç önerilmektedir.² GİB kontrolünün sağlanamaması durumunda ilaç değişimi veya ilave ilaç başlanması gerekmektedir. Ancak ileri optik sinir hasarı ve görme alanı kaybı bulunan yüksek basınçlı glokom olgularında tedaviye birkaç ilacın kombinasyonu ile başlanması, etkin GİB değerlerine ulaşmak için daha uygun görülmektedir.³

Kombine ilaç kullanımında farklı mekanizmalar ile etki eden ve artırıcı etki gösteren ilaçlar tercih edilmelidir.⁴ Birinci basamakta etkin olarak kullanılmakta olan beta-blokörlerden timolol maleat ile bir karbonik anhidraz enzim inhibitörü olan dorzolamidin bir araya getirilmesiyle oluşturulan sabit kombinasyonun GİB'i %30-35 oranında düşürdüğü bildirilmiştir.⁵ Günde bir kez kullanılan latanaprostun da GİB'i %35 oranında düşürdüğü bildirilmektedir.⁶

İleri glokom hasarı ve yüksek GİB ile başvuran hastalarda GİB'in hızla ve etkin bir şekilde 18 mmHg altına çekilmesi hedeflenmektedir.⁷ İleri glokom olgularında görme işlevinin tamamen kaybolma riski nedeniyle cerrahi ilk tedavi seçeneği olarak düşünmemek ve uygun kombinasyon tedavisi ile hedef basınca ulaşmaya çalışmak daha doğru bir yaklaşımdır.⁸ GİB'de her 1 mmHg düşüşün hastalığın ilerleme riskini %10 oranında azaltmakta olduğu bildirilmiştir.⁹

Çalışmamızda ileri glokom hasarı ve yüksek GİB bulunan ve önceden tedavi görmemiş olgularda D-T sabit kombinasyonu ve latanaprost birlikte kullanılarak kısa dönem tedavi sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma yapılırken Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine dikkat edildi. Anabilim Dalımız Glo-

kom Birimine başvurarak ilk kez glokom tanısı alan, daha önce hiçbir glokom tedavisi almamış, GİB'leri Goldmann aplanasyon tonometresi (GAT) ile 30 mmHg'nın üzerinde bulunan, optik sinirlerinde yüksek çukurlaşma saptanan (0.6 ve üzerinde) 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastanın daha yüksek basınca sahip olan bir gözü çalışmada ele alındı.

Hastaların düzeltilmiş görme keskinlikleri, GAT ile ölçülen GİB'leri, çukurluk/disk (c/d) oranı kaydedildi. İleri glokom hasarı kriteri olarak Hodapp kriterleri kullanıldı.⁹ Hastaların GİB'in 18 mmHg ve altına düşürülmesi, ilaçlarını yan etkiler olmaksızın rahatlıkla kullanabilmeleri aksi takdirde cerrahi girişim önerilmesi hedeflendi. Dorzolamid-timolol (Cosopt, MSD) sabit kombinasyonu günde iki defa bir damla ve latanaprost (Xalatan, Pfizer) akşam bir damla olarak başlandı. Olguların birinci ve üçüncü aylarda GİB ölçümleri yapıldı. Üçüncü ayın sonunda hastaların ilaca uyumu ve ilacın yan etkileri sorgulandı. Hastalardan birinin takiplerini aksatması, iki hastanın erken dönemde cerrahi tedaviye yönlendirilmesi nedeniyle çalışmada 18 hastanın sonuçları değerlendirildi.

Çalışma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 11.0 programı kullanıldı. Çalışmada tedavi öncesi GİB değerlerinin, birinci ve üçüncü ay değerleri ile karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'ten küçük olması arandı.

BULGULAR

On iki (%66.7)'si erkek, 6 (%33.3)'sı kadından oluşan 18 hastalık çalışma grubunun yaş ortalaması 63.06 ± 14.67 yıl olarak hesaplandı. Hastaların her iki gözünden sadece daha yüksek GİB'e sahip olan bir göz çalışmaya dahil edildi. Gözlerden 7 (%38.89)'si sağ, 11 (%61.1)'i sol gözdü. On bir (%61.1) hasta primer açık açılı glokom, 7 (%38.9) hasta psödoeksfolyasyon glokomu olarak değerlendirildi.

Hastaların ilk başvuru sırasındaki ortalama GİB'leri 39.50 ± 7.61 (30-56) mmHg olarak ölçüldü. Takiplerinin birinci ve üçüncü ayında ortalama GİB'leri sırasıyla 15.89 ± 3.05 (10-23) mmHg ve

18.28 ± 4.48 (12-27) mmHg olarak bulundu. GİB'de meydana gelen azalma ortalama olarak birinci ayda 23.61 ± 9.63 (9-41) mmHg, üçüncü ayda 21.22 ± 9.84 (4-40) mmHg olarak hesaplandı. GİB'de bazal değerlere oranla meydana gelen azalma oranları birinci ayda %57.51, üçüncü ayda %51.35 olarak bulundu. İstatistiksel analiz, birinci ve üçüncü aylarda ölçülen GİB değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gösterdiğini ortaya koymuştur (p < 0.001). Ancak GİB'in üçüncü ve birinci ay ölçümleri kıyaslandığında üçüncü ayda istatistiksel olarak anlamlı GİB artışı izlenmiştir (p > 0.05). Tedavi öncesi, birinci ve üçüncü ay GİB'lerin ortalama (± standart sapma) değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yan etki olarak beş hastada konjonktival hiperemi meydana gelirken, iki hasta metalik tat hissettiklerini ifade etti. Üçüncü ay sonunda yapılan biyomikroskop muayenesinde iris ve kirpiklerde değişikliğe rastlanmadı. Hastaların hepsi ilaç kullanımına uyum gösterdi. Hastaların hiçbirinde tedaviye bağlı ciddi yan etki gözlenmedi.

Başlangıç Hodapp kriterlerine göre, hastaların takiplerinde üçüncü ayın sonunda hiçbir hastada görme alanı kaybında ilerleme izlenmedi. Ancak üçüncü ayın sonunda cerrahi seçeneğini tercih eden dört hastaya trabekülektomi, bir hastaya katarakt cerrahisi ile kombine cerrahi uygulandı.

TARTIŞMA

Glokom tedavisinde ana amaç GİB'in düşürülmesidir. Ulaşılması istenen hedef GİB, hastalığın iler-

lemesinin durdurulabildiği değerdir.¹⁰ Hedef GİB hastadan hastaya farklılıklar göstermesine karşın, ileri glokom olgularında olabildiğince düşük GİB'e ulaşmak konusunda görüş birliği vardır. AGIS çalışmasında 18 mmHg'nın altındaki basınçlarda görme alanının korunduğunu gösterilmiştir.⁷

Primer açık açılı glokomun başlangıç tedavisi sıklıkla tıbbi olsa da, ileri glokom hasarı gelişmiş yüksek GİB saptanan hastalar için durum tartışmalıdır. Yetersiz kalabilecek tıbbi tedavinin görme alanı hasarının daha ilerlemesine yol açacağını bildiren yazarlar mevcuttur. Jay ve Allan, 116 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada başarısız medikal tedavi ardından yapılan trabekülektomi sonrası tespit edilen görme alanı kaybının, hemen yapılan trabekülektomi sonrası görme alanı kaybından fazla olduğunu bildirmişlerdir.¹¹ Buna karşın Aggarval ve Hendeles, ileri görme alanı hasarı bulunan 26 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, trabekülektomi sonrası ani görme kaybı riskinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.¹² Her şeye rağmen bu hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak cerrahiyi öneren yayımlar da mevcuttur.¹³

Hedef GİB'e ulaşmak için ardışık olarak eklenerek birden fazla anti-glokomatöz ilacın beraber kullanımı klinisyenlerin sıklıkla kullandıkları bir tedavi seçeneğidir. Hedeflenen GİB'e daha az göz damlası sayısı ile ulaşmak amacı ile topikal karbonik anhidraz ve beta-blokör kombinasyonu kullanan hastaların iki ilacın birlikte bulunduğu sabit kombinasyon formuna geçtiklerinde GİB'in daha etkili düştüğü ve hastalarında bu şekilde kullanımı tercih ettikleri gösterilmiştir.^{14,15} Benzer şekilde, yapılan başka bir çalışmada sabit kombinasyon, tek başına timolol ve tek başına dorzolamidin karşılaştırıldığı bir çalışma üçüncü ayın sonunda GİB düşürme başarıları sırasıyla %32.7, %19.8 ve %22.6 olarak bulmuştur.¹⁶ Öte yandan klinik çalışmalar latanoprostun, hedef GİB'e ulaşmada D-T sabit kombinasyon kadar etkili olabildiğini göstermiştir.^{17,18} D-T sabit kombinasyon tedavisine latanoprostun eklenmesinin ilave GİB düşüşü sağladığı bilinmektedir.^{19,20} Son zamanlarda yapılan bir çalışma ise latanoprost ile yeterli GİB düşüşü sağlanamayan olgularda D-T sabit kombinasyon ilavesinin yalnız sabit D-T

TABLO 1: Psödoeksfoliyatif glokom (PEG), Primer açık açılı glokom ve bütün grup için başlangıç, 1. ve 3. ay ortalama ± standart sapma göz içi basınç mmHg değerleri.

	Ortalama GİB (±SS) (mmHg)		
	Başlangıç	1. ay	3. ay
PEG grubu (n= 7)	43.14 ± 9.97	16.57 ± 3.55	20.14 ± 4.52**†
PAAG grubu (n= 11)	37.18 ± 4.81	14.54 ± 2.91	16.63 ± 4.08**†
Bütün grup (n= 18)	39.50 ± 7.61	15.89 ± 3.05	18.28 ± 4.48**†

PEG: Psödoeksfoliyatif glokom, PAAG: Primer açık açılı glokom, GİB: Göz içi basıncı.

*† Başlangıç GİB ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş p < 0.001

† 3. ay ve 1. ay sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış p < 0.05.

kombinasyon kullanımına göre daha başarılı olduğunu göstermiştir.²¹

Çalışmamızda başlangıç GİB ölçümleri ortalama 39.50 ± 7.61 mmHg olan, hastalarımız D-T ve latanaprost kombine tedavisi ile takip edildi. Literatürdeki bilgiler ışığında tek başına latanoprost ya da D-T sabit kombinasyonunun hedef GİB'e ulaşmada yeterli gelmeyeceği ve bu iki güçlü antiglokoma ilacının birlikte kullanıldığında daha etkili sonuçlar verebileceği değerlendirilerek ilk basamakta iki ilaca aynı anda başlandı. GİB'leri ortalama olarak birinci ayın sonunda 15.89 ± 3.05 mmHg ve üçüncü ayın sonunda 18.28 ± 4.48 mmHg olarak bulunmuştur. Elde edilen bu hedef değerler AGIS'in önerdiği değerler ile uyumludur.⁷

Çalışmamızda GİB'de oluşan azalma oranı birinci ayda %57.51, üçüncü ayda %51.35 olarak hesaplanmıştır. Pajic ve ark., 2003 yılında çok-merkezli yaptıkları bir çalışmada, D-T ve latanaprost kombinasyonu ile yapılan tedavi ile daha önce tedavisiz glaukoma hastalarında (120 hasta) ortalama 27 mmHg değerinde GİB azalması sağlandığı bildirilmiştir.²² Yaptığımız çalışmada GİB'de oluşan azalma birinci ayda 23.61 ± 9.63 mmHg, üçüncü ayda 21.22 ± 9.84 mmHg olarak hesaplandı. Aynı çalışmada tek başına D-T sabit kombinasyonu ile 10.8 mmHg'lik bir azalma elde edilmiştir. Çalışmamızda daha önce tıbbi tedavi almayan glaukoma hastalarının D-T ve latanaprost kombine tedavisine iyi yanıt verdiğini gözlemledik. GİB'deki yüksek düşüşün nedeni tedavi edilmemiş gözlerdeki reseptör düzeyi ile ilgili olabilir. Özellikle beta blokör ile yapılan tedavilerde, reseptör sayısının zamanla artmasının kullanılan ilacın etkinliğinin azalmasına neden olduğu günümüzde artık iyi bilinmektedir. Watson ve ark., 2001 yılında topikal beta blokör ile yapılan glaukoma monoterapisini yedi yıl boyunca incelemişlerdir.²³ Çalışmada, beş yıl sonunda hastaların ancak yarısından azının halen kontrol altında tutulduğu diğerlerinin ise ilave medikasyon ve cerrahi gerektirdiği bildirilmiştir.

Çalışmamız esnasında ilaç kullanmayı bıraktıracak ciddi herhangi bir yan etki ile karşılaşmadık. Susanna ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada D-T ve latanaprost uygulaması sırasında ilaç bırakma oranı %9.6 olarak bildirilmiştir.¹⁹ Çalışmamızda bütün hastalar ilaç tedavisine uyum gösterebilmişlerdir. Kliniğimizde D-T sabit kombinasyonu ve latanaprost tedavisinin hastanın kolaylıkla kullanabileceği, üç etken madde içeren maksimum tıbbi tedavi olabileceği düşünülmektedir. Ankete dayalı 217 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ilaç ve damla sayısının artmasının hastanın tedaviye uyumunu azalttığı bildirilmiştir.²⁴

Çalışma grubumuzda geç tanı almış yüksek GİB olan ileri glaukoma olgularda tıbbi tedavi ile elde ettiğimiz GİB düşüşleri kısa dönemde gayet başarılı olmakla beraber, sağlanan GİB düşüşünün bir diğer avantajı da cerrahiye alınması gereken hastaların daha uygun ve güvenilir GİB düzeylerinde operasyona alınmasını sağlaması ve bu süreçte hastaların da cerrahi fikrine alışmasıdır.

Çalışmanın planlanması aşamasında belirlemiş olduğumuz gruba dahil etme kriterlerini (30 mmHg'nın üzerinde GİB, ileri görme alanı hasarı, c/d oranının 0.6 üzerinde olması ve daha önce hiç anti-glaukoma tedavisi almaması) taşıyan hasta sayısı maalesef sınırlı olmuştur. Ancak çalışmamızda ilk kez tanı alan yüksek basınçlı glaukoma olgularında birinci tedavi basamağında uyguladığımız D-T sabit kombinasyonu ve latanaprosttan oluşan kombine tedavinin kısa dönem sonuçları etkin ve güvenilir olarak bulunmuştur. Hastalarımıza sonraki aşamalarda glaukoma cerrahi tedavi uygulanması ilaç tedavisinin etkinliğinin dışında hasta tercihi ve ileri hasarlı iki gözden birinin cerrahiye yönlendirilmesi nedeni ile gerçekleşmiş, bu nedenle uzun dönem hasta takipleri yapılamamıştır. Ancak elde edilen yüksek oranlı GİB azalması ileri glaukoma hastalarda kombine tedavinin başarısını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Guo L, Moss SE, Alexander RA, Ali RR, Fitzke FW, Cordeiro MF. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(1):175-82.
- European Glaucoma Society. Treatment principles and options. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd ed. Savona; Dogma; 2008. p.117-69.
- Turaçlı ME. [Medical treatment of patients with high risk primary open angle glaucoma]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1998;7(1):48-56.
- Öztürk Kurtulmuş M, Önal M. [Fixed combinations in glaucoma management]. *Journal of Glaucoma-Cataract* 2007;2(3):149-56.
- Akman A, Yaylalı V, Ünal M, Taşındı E. [Intraocular pressure lowering effects of dorzolamide-timolol combination vs dorzolamide dipivefrin combination in primary open angle glaucoma]. *MN Oftalmol* 2000;7(3):252-5.
- Watson PG. Latanoprost in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Today* 1999;35(6): 449-59.
- The AGIS Investigators. The advanced glaucoma intervention study (AGIS), The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130(4):429-40.
- Lichter PR, Ravin JG. Risk of sudden visual loss after glaucoma surgery. *Am J Ophthalmol* 1974;78(6):1009-13.
- Leske MC, Hejil A, Hussein M, Hyman L, Komaroff E; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(1):48-56.
- European Glaucoma Society. Patient examination Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd ed. Savona; Dogma; 2008. p.61-89.
- Jay JL, Allan D. The benefit of early trabeculectomy versus conventional management in primary open angle glaucoma relative to severity of disease. *Eye* 1989; 3(5):528-35.
- Aggarwal SP, Hendeles S. Risk of sudden visual loss following trabeculectomy in advanced primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1986;70(2):97-9.
- Chiselită D, Vancea PP. [Surgery in the treatment of primary advanced open-angle glaucoma] *Oftalmologia* 1995;39(2):130-6.
- Gugleta K, Orgül S, Flammer J. Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, after switch from free combination of timolol and dorzolamide, in Swiss ophthalmologists' offices. *Curr Med Res Opin* 2003;19(4) 330-5.
- Francis BA, Du LT, Berke S, Ehrenhaus M, Minckler DS; Cosopt Study Group. Comparing the fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt) to concomitant administration of 2% dorzolamide (Trusopt) and 0.5% timolol -- a randomized controlled trial and a replacement study. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29(4):375-80.
- 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):10-6.
- Fechtner RD, McCarroll KA, Lines CR, Adamsons IA. Efficacy of the dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: combined analysis of pooled data from two large randomized observer and patient-masked studies. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21(3):242-9.
- Susanna R Jr, Sheu WP; Latin American Glaucoma Society. Comparison of latanoprost with fixed-combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study in Latin America. *Clin Ther* 2004;26(5):755-68.
- Susanna R, Nicoleta MT, Oga E. Additive effect of latanoprost to the combination of timolol and dorzolamide. *J Glaucoma* 2000;9(2): 183-6.
- Şimşek T, Tırış MH, Elgin U, Batman A, Alper M, Zilelioğlu O. [Comparison of topical latanoprost 0.005% and brimonidine 0.2% eye drops in the adjunctive treatment of patients with primary open angle glaucoma]. *T Oftalmoloji Gazetesi* 2005;35(5):412-9.
- Lesk MR, Koulis T, Sampalis F, Sampalis JS, Bastien NR. Effectiveness and safety of dorzolamide-timolol alone or combined with latanoprost in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ann Pharmacother* 2008;42(4): 498-504.
- Pajic B; Conductors of the Swiss COSOPT Survey (CSCS). Experience with COSOPT, the fixed combination of timolol and dorzolamide, gained in Swiss ophthalmologists' offices. *Curr Med Res Opin* 2003;19(2):95-101.
- Watson P, Barnett M, Parker V, Haybittle J. A 7 year prospective comparative study of three topical β blockers in the management of primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2001;85(8):962-8.
- Eren MH, Altan Ç, Akagündüz U, Bayraktar Ş, Yılmaz ÖF. [Compliance of patients in medical treatment of glaucoma]. *Journal of Glaucoma-Cataract* 2008;3(3):158-64.