

Primer Açık Açılı Glokomlu Hastalarda Latanoprost %0.005 ve Timolol Maleat %0.5 Sabit Kombinasyonunun Etkinliği

Effectiveness of Latanoprost %0.005 and Timolol Maleat %0.5 Fixed Combination in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

Didem ESEN¹, Mehmet ÜLKE², İbrahim Bülent BUTTANRI¹, Mehmet Şahin SEVİM¹, Banu TORUN ACAR¹, Suphi ACAR³

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında Latanoprost %0.005 ve timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonunun (LTSK) göz içi basıncı (GİB) üzerine etkisini, GİB'nda gün içinde meydana getirdiği dalgalanmayı, oküler ve sistemik yan etkilerini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: PAAG tanısı alarak ilk kez tedavi uygulanacak 56 hastanın 112 gözü prospektif olarak incelendi. Bu hasta grubuna 6 ay boyunca LTSK uygulandı.

Bulgular: Başlangıç ve 6. ay GİB sırasıyla 23.70 ± 1.70 mmHg ve 14.42 ± 1.78 mmHg idi. 6. ayda GİB'nda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görüldü. Başlangıç GİB'na göre 3. ayda gün içi dalgalanma düzeyinde anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.01$). Hiçbir hastada sistemik yan etki görülmezken, 17 hastada hafif ve orta şiddete değişen konjunktiva hiperemisi 20 olguda oküler iritasyon, 2 olguda oküler ağrı ve 8 olguda kirpiklerde uzama saptandı.

Sonuç: PAAG hastalarında LTSK göz içi basıncını etkili olarak düşürmede etkili ve güvenli bir ilaçtır.

Anahtar Kelimeler: Latanoprost-timolol maleat, göz içi basıncı, göz içi basıncının gün içi dalgalanması.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the intraocular pressure (IOP) lowering effect, diurnal variation and adverse effects of Latanoprost %0.005 and Timolol Maleat %0.5 fixed combination (LTFC) in patients with Primary Open-Angle Glaucoma (POAG)

Materials and Methods: In this prospective study, 112 eyes of 56 patients with the diagnosis of POAG who haven't received any glaucoma medication were included. This group was treated with LTFC for 6 months.

Results: Pre and 6th month IOP was; 23.70 ± 1.70 mmHg and 14.42 ± 1.78 mmHg respectively. After 6 months of treatment the reduction of IOP was statistically significant. Compared with pre-treatment, at 3rd month diurnal variation was significantly lower ($p < 0.01$). Systemic adverse effect was not observed in any patients. Mild and moderate conjunctival hyperemia was observed in 17 eyes, ocular irritation was observed in 20 eyes, ocular pain observed in 2 eyes, hypertrichosis observed in 8 eyes.

Conclusion: In patients with POAG LTFC is effective and safe treatment for reducing IOP.

Key Words: Latanoprost-timolol maleat, intraocular pressure, diurnal variation of intraocular pressure.

Glo-Kat 2010;5:34-37

Geliş Tarihi : 07/12/2009

Kabul Tarihi : 26/02/2009

Received : December 07, 2009

Accepted : February 26, 2010

1- Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, İstanbul, Uz. Dr.
2- Kilis Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Kilis, Uzl. Dr.
3- Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, İstanbul, Prof. Dr.

1- M.D., Haydarpaşa Training and Research Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY
ESEN D., drdidemozturk@hotmail.com
BUTTANRI I.B., bulent_but@yahoo.com
SEVİM M.S., sahinsevim@hotmail.com
ACAR B.T., torunbanu@yahoo.com
2- M.D., Kilis Hospital Eye Clinic Kilis/TURKEY
ÜLKE M., mehmetulke@hotmail.com
3- M.D. Professor, Haydarpaşa Training and Research Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY
ACAR S., suphiacar2003@yahoo.com

Correspondence: M.D., Didem ESEN
Haydarpaşa Training and Research Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Glokom genellikle göz içi basıncının (GİB) artışı ile seyreden, optik sinir başında çanaklaşma; retina ganglion hücre dejenerasyonu ve görme alanı kaybı oluşturan, kronik optik nöropatidir. Glokom dünya çapında geriye dönüşsüz ve önlenemez körlüğün en önde gelen nedenidir. Quigley'in 2000 yılında yaptığı çalışmada tüm dünyada 66,8 milyon primer glokom hastası olduğu ve 6, 7 milyon insanın da glokom nedeniyle bilateral kör olduğu saptanmıştır.¹ Glokomun tanı ve takibinde GİB ölçümünün büyük önemi vardır. Nitekim GİB halen glokomatöz hasar gelişiminde en önemli risk faktörüdür.² Glokom tedavisinde, hedef GİB'nin belirlenmesi önemlidir. Brubaker hedef GİB'ni, ganglion hücre kayıp hızının yaşa bağlı kayıp hızından yüksek olmadığı GİB değeri olarak tanımlamıştır.³

GİB'ni düşürmek için günümüzde birçok antiglokomatöz ilaçtan yararlanılmaktadır. β -Blokörler bu amaçla kullanılan ilk ilaçlar olmuşlardır. Timolol maleat bir β -blokör ajan olup hümeör aköz yapımını azaltarak GİB'ni düşürür. Prostaglandin analogları da günümüzde GİB'ni azaltmak amacı ile ilk basamak tedavide tercih edilen ilaçlar haline gelmişlerdir.⁴⁻⁵

Monoterapi ile kontrol altına alınamayan glokom hastalarında tedaviye genellikle ikinci bir antiglokomatöz ilaç eklenir. Günümüz glokom tedavisinde gerek damla sayısını azaltarak hasta uyumunu arttırmak; gerekse koruyucu maddelerin göze zararlarından kaçınmak amacı ile sabit kombine ilaçlardan da yararlanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan biri olan Latanoprost %0.005 ve timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu GİB'ni etkin bir şekilde azaltmakta ve gün içi basınç dalgalanmalarını da kontrol altında tutmaktadır.

Çalışmamızda, PAAG'li hastalarda Latanoprost %0.005 ve timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonunun GİB üzerine etkisini, GİB'nda gün içinde meydana getirdiği dalgalanmayı, oküler ve sistemik yan etkilerini incelemeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Glokom Biriminde PAAG tanısı konan ve daha önce ilaç tedavisi almamış 56 hastanın 112 gözüne latanoprost %0.005 ve timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu başlandı. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu alındı.

En az 18 yaşında, ilaçsız GİB ölçümleri en az 21 mmHg ve en çok 34 mmHg olan, açık açılı, retina hasasiyetini, dolayısıyla görme alanını etkileyecek herhangi bir optik ortam bulanıklığı (katarakt, kornea bulanıklığı, vitreus bulanıklığı, yaşa bağlı maküla dejeneransı, miyopik dejenerans gibi) ve retina patolojisi olmayan, diyabetes mellitus, Behçet Hastalığı, üveit, kollajen doku hastalıkları gibi retina duyarlılığını etkileyebilecek sistemik bir hastalığı olmayan hastalar çalışma kapsamına alındı. Düzeltilmiş uzak görme keskinliği 0.5 'ten az olanlar,

C/D oranı 0.8'den büyük olanlar, santral görme alanı kaybı olanlar, göz küresi travması, filtran cerrahi işlemleri ve son 3 ay içinde göz içi cerrahi operasyonu geçirmiş olanlar, hamile ya da emziren kadınlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların ilk muayenesinde ayrıntılı bir öykü alındıktan sonra görme keskinliği (snellen eşeline göre düzeltilmiş uzak görme keskinliği) , ön segment ve fundus muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü (saat 10:00 da iki ardışık ölçümün ortalaması), Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile açı muayeneleri, ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlığı ölçümleri, görme alanı ölçümleri (Humphrey 30/2 full threshold) yapıldı. Hastaların her kontrollerinde görme keskinlikleri ölçülerek kaydedildi. GİB'ları aynı aplanasyon tonometresi ve aynı hekim tarafından ölçüldü. Hastaların 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. aylarda GİB ölçümleri (saat 10:00'da ardışık iki ölçümün ortalaması), rutin oftalmolojik muayeneleri ve 6. ayda görme alanı ölçümleri tekrarlandı. Yan etkiler her kontrolde kaydedildi. Ayrıca ortalama 3. aydaki kontrollerinde saat 08:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 20:00'de GİB'ları ölçülerek (her saatte ardışık iki ölçümün ortalaması) gün içi basınç dalgalanmalarına bakıldı.

Latanoprost %0.005 ve timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu kullanan hastaların 6 aylık takibi süresince GİB'ları, GİB'nin gün içi dalgalanması ve ilacın yan etkileri değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı, paired sample t testi, Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 52.27 ± 10.86 idi ve yaşları 20 ile 76 arasında değişiyordu. Hastaların 42'si kadın (%75), 14'ü erkekti (%25). Olguların başlangıç GİB düzeyleri 21 ile 34 mmHg arasında değişmekte olup; ortalama düzey 23.70 ± 1.70 mmHg idi.

Hastaların ilaçsız GİB ortalamaları (saat 10:00'da yapılan iki ölçümün ortalaması) ile 1. hafta, 1., 3. ve 6. aydaki kontrollerdeki GİB ortalamaları (saat 10:00'da yapılan iki ölçümün ortalaması) saptanarak birbirleriyle karşılaştırıldı (Tablo1).

İlaçsız başlangıç GİB düzeyine göre, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay GİB düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Latanoprost %0.005 ve timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların 3. aydaki kontrollerinde GİB'ları sabah saat 8:00, akşam 20:00 saatleri arasında 2 saatte bir ölçülerek, her saat için GİB ortalamaları elde edildi ve GİB'nin gün içi dalgalanmasına bakıldı. Ayrıca elde edilen her saatteki GİB ortalama değerleri sabah saat 8:00 deki GİB ortalamasıyla karşılaştırıldı (Tablo 2).

Tablo 1: Göz içi basıncı dağılımı.

GİB	Ort±SD
Başlangıç	23.70±1.70
1. hafta	15.20±2.13
1. ay	14.54±1.80
3. ay	13.86±2.68
6. ay	14.42±1.78
Başlangıç- 1. hafta p	0.001**
Başlangıç- 1. ay p	0.001**
Başlangıç- 3. ay p	0.001**
Başlangıç- 6. ay p	0.001**

Paired sample t test, ** p<0.01.

3. ayda ölçülen GİB değerlerinin gün içerisindeki dalgalanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Üçüncü ayda elde edilen GİB ortalamaları aynı gün sabah saat 08:00'deki GİB ortalaması ile karşılaştırıldığında; gün içinde diğer saatlerde ölçülen GİB ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmedi ($p>0.05$).

Olguların başlangıç ve 6. aydaki görme alanı ölçümleri değerlendirildi. İncelemede mean deviasyon (MD) ve patern standart deviasyon (PSD) değerleri kullanıldı. MD medyan değeri başlangıçta -2.88 dB, 6. ayda -1.49 dB olarak bulundu ($p<0.01$). PSD medyan değeri ise başlangıçta 2.89 dB, 6. ayda 2.67 dB olarak tespit edildi ($p<0.05$). Hem MD, hem de PSD'de 6. ayda görülen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tedavi sırasında 22 olguda hiçbir yan etki görülmezken 17 olguda hafif ve orta şiddette değişen konjonktival hiperemi, 20 olguda yanma, batma gibi oküler iritasyon, 2 olguda oküler ağrı, 8 olguda kirpiklerde uzama saptandı. Olguların hiçbirinde görme kaybı (snellen eşeline göre başlangıç ve 6. aydaki düzeltilmiş görme keskinliği karşılaştırıldığında) saptanmadı. Kapaklarda hiperemi ve sistemik yan etkiye rastlanmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Latanoprost/Timolol Maleat sabit kombinasyonu yan etki dağılımı.

	N	%
Yan etki yok	22	39.3
Hafif konjonktival hiperemi	14	25.0
Orta konjonktival hiperemi	3	5.4
Ağır konjonktival hiperemi	0	0
Kapakta hiperemi	0	0
Oküler iritasyon(yanma/batma)	20	35.7
Oküler ağrı	2	3.6
Kirpiklerde uzama	8	14.3
Görme kaybı	0	0
Sistemik yan etki	0	0

Tablo 2: GİB'nin 3. ay gün içi dalgalanma dağılımı.

Gün içi saat	3. ay gün içi saatlere göre GİB ortalamaları Ort±SD
08:00	13.86±2.68
10:00	13.17±2.58
12:00	13.21±2.72
14:00	13.26±2.33
16:00	13.30±2.49
18:00	13.32±2.23
20:00	13.40±2.07
Saat 08:00-Saat10:00 p	0.061
Saat 08:00-Saat12:00 p	0.063
Saat 08:00-Saat14:00 p	0.065
Saat 08:00-Saat16:00 p	0.075
Saat 08:00-Saat18:00 p	0.074
Saat 08:00-Saat20:00 p	0.072

Paired sample t test.

TARTIŞMA

PAAG, erişkin yaşta başlayan kronik, ilerleyici, sinisi seyirli anterior optik nöropati olup; 21mmHg üzerinde GİB, glokoma has optik disk ve görme alanı bulguları ve geniş ön kamara açısı ile karakterize olan, en sık görülen glokom türüdür.⁶

Glokomun optik siniri etkileme mekanizmasında birden çok faktörün rolü olabilir; ancak ilerleyici hasarda başlıca risk faktörü, GİB'ndeki artıştır. Günümüzde glokom tedavisi esas olarak GİB'nı düşürmeye dayanmaktadır.⁷⁻⁸

PAAG'da GİB'nın tek bir ilaçla yeterince düşürülememesi durumunda, tedavi rejimine GİB'nı düşürücü başka ilaçlar eklenmektedir.⁹ Birden çok ilacın tedavide kullanılması çoğu zaman hastanın tedaviye uyumunu güçleştirmektedir. İki ilacın tek bir şişede birleştirilmesi, damla uygulama süresi ve sayısını azaltacağından, hastaların tedaviye uyumunu artırabilir. Ayrıca ikinci damlanın damlatılması ile damlanın alt fornixten uzaklaştırılması da engellenmektedir.¹⁰⁻¹¹ İki ilacın tek bir şişede birleştirilmesiyle elde edilen sabit karışım ilaçların glokom tedavisinde kullanılması aynı zamanda güvenilirlikte artış da sağlayabilir.

PAAG tedavisinde GİB'nı düşürmek amacı ile sabit karışım ilaçlardan da faydalanılmaktadır. Bu amaçla latanoprost %0.005 ve timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu 2001 yılında kullanıma girmiştir. İçeriğinde yer alan timolol maleat humor aközün yapımını azaltarak, latanoprost ise uveoskleral dışa akımı artırarak GİB'nı azaltır. Günde 1 kez uygulanmaktadır.

Pfeiffer ve ark. yaptığı çalışmada günde bir kez uygulanan latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonunun GİB'nı 1 yılın üzerinde etkili bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir.¹² Benzer şekilde Hamacher ve ark. yaptığı çalışmada PAAG ve oküler hipertansiyonu olup;

daha önce başka tedavilerden latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonuna geçilen hastalarda 2. ayda GİB'nda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.¹³ Bizim çalışmamızda da sabit karışımın GİB'nı etkili şekilde düşürdüğü görülmüştür. Konstas ve ark. yaptığı çalışmada latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonunun etkisi bileşenleri ile karşılaştırılmış ve bileşenlerine göre sabit kombinasyonun GİB'nı daha fazla azalttığı görülmüştür.¹⁴ Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada sabit kombinasyonun GİB'nı bileşenlerinden daha fazla azalttığı Higginbotham ve ark. tarafından gösterilmiştir.¹⁵ Gün içerisinde GİB'nın bir defa ölçümü, risk altındaki hastada GİB artışının gözden kaçmasına neden olabilir. Bunun için diüurnal GİB değerlendirmeleri glokom takip ve tedavisinde daha güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Normal bireylerde GİB sabah erken saatlerde pik yapar ve gece düşer. Ancak glokom hastalarında günün herhangi bir saatinde pik yapabilmektedir. Glokom tedavisinin amaçlarından biri de gün içerisinde GİB dalgalanmasını en aza indirmektir.¹⁶

Stewart ve ark. yaptığı çalışmada latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu akşam 1 defa verilmiş ve sabah 8-akşam 8 saatleri arasında 2 saatte bir GİB değişimi ölçülmüş ve GİB diüurnal eğrisinde başlangıca göre azalma saptanmıştır.¹⁷ Higginbotham ve ark. yaptığı çalışmada hastalara günde 1 kez latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu verilmiş ve 26. haftada saat 08:00-10:00 ve 16:00'da ortalama diüurnal GİB'ları ölçülmüş, ölçüm sonunda diüurnal GİB eğrisinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.¹⁵

Larsson ve ark. yaptığı çalışmada oküler hipertansiyonlu hastalara günde 1 doz latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu verilmiş, ilacın alınmasından 2 saat sonra GİB azalması devam etmiş, sonraki 12 saatte bu azalma stabil kalmıştır.¹⁸ Çalışmamızda ise GİB'nın 3. ayda gün içi dalgalanmasına bakılmış, sabah 8 akşam 8 saatleri arasındaki dalgalanma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Feldman ve ark. yaptığı çalışmada her sabah verilen latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu, dorzolamid ve timolol maleat sabit kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve 3 noktali diüurnal eğride latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonunun GİB'nı daha fazla azalttığı gösterilmiştir.¹⁹ Çalışmamızda, latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu tüm hastalar tarafından iyi tolere edildi. Olguların hiçbirinde sistemik bir yan etkiye ve görme alanında kayıp veya görme azalmasına rastlanmadı. Benzer şekilde yapılan bazı çalışmalarda latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonunun genellikle iyi tolere edildiği gösterilmiştir.¹²⁻²⁰⁻²¹ Pfeiffer ve ark. yaptığı çalışmada sabit kombinasyon ile en sık görülen yan etki oküler iritasyon (%5.5) olarak tespit edilmiş, aynı çalışmada konjonktival hiperemi (%1.6), kirpiklerde uzama (%1.1) olarak gösterilmiştir.¹² Higginbotham ve ark. yaptığı 6 aylık çalışmada da en sık yan etki oküler iritasyon (%11) olarak tespit edilmiştir.¹⁵

Sonuç olarak PAAG hastalarında latanoprost %0.005 ve timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu

GİB'nı etkin bir şekilde düşürmesi ve gün içinde GİB'nda aşırı bir dalgalanma göstermemesi nedeniyle etkin; yan etkilerinin çok az ve katlanabilir olması nedeni ile güvenli bir ilaçtır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Quigley HA.: Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:389-393.
2. American Academy of Ophthalmology, Basic and clinical science course, Glaucoma. 2000-2001;Chapter 2.
3. Brubaker RF.: Delayed functional loss in glaucoma. LII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:473-483.
4. Alm A, Stjernschantz J.: Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Scandinavian Latanoprost Study Group. Ophthalmology.* 1995;102:1743-1752.
5. Watson P, Stjernschantz J.: A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *The Latanoprost Study Group. Ophthalmology.* 1996;103:126-137.
6. Yalvaç I, Önal M.: Glokomlar. Aydın P, Akova YA. (eds): *Temel Göz Hastalıkları.* Güneş Kitapevi, Ankara, 2001;261-285.
7. Mao LK, Steward WC, Shields MB.: Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1991;111:51-54.
8. The AGIS Investigators. *Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration.* *Am J Ophthalmol* 2000; 130:429-440.
9. Shin DH, Hughes BA, Song MS, et al.: Primary glaucoma triple procedure with or without adjunctive mitomycin. Prognostic factors for filtration failure. *Ophthalmology.* 1996;103:1925-1933.
10. Patel SC, Spaeth GL.: Compliance in patients prescribed eyedrop for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995;26:233-236.
11. Weinreb RN.: Compliance with medical treatments of glaucoma. *J Glaucoma.* 1992;1:134-136.
12. Pfeiffer N.; European Latanoprost Fixed Combination Study Group. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;204:893-899.
13. Hamacher T, Schinzel M, Schözel-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: 1295-1298.
14. Konstas AG, Nakos E, Tersis I, et al.: A comparison of once-daily morning vs evening dosing of concomitant latanoprost/timolol. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:753-757.
15. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, et al.: Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:915-922.
16. Parrish R, Palmberg P, for the XLT Study Group.: A comparison of latanoprost, bimatoprost and travoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:688-702.
17. Stewart JA, Day DG, Sharpe ED, et al.: Efficacy and safety of latanoprost and timolol maleate fixed-combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:3430.
18. Larsson L.L.: The effect on diurnal intraocular pressure of the fixed combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in patients with ocular hypertension. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2001; 79:125-128.
19. Feldman RM.: A comparison of fixed combination of latanoprost and timolol with fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:295.
20. 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;5:909-921.
21. Diestelhorst M, Larsson L-I, for the European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed-combination of latanoprost and timolol in evening versus the individual components. *Ophthalmology.* 2006;113:70-76.