ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY REVIEW ARTICLE
DOI: 10.24292/01.OT.300324.10

Możliwości terapeutyczne w leczeniu jaskry otwartego kąta i ich zastosowanie w oparciu o najnowsze wytyczne

Therapeutic options in the treatment of open angle glaucoma and their use in accordance with the latest guidelines

For non-commercial use only

Marta Misiuk-Hojło, Martyna Tomczyk-Socha

Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

NAJWAŻNIEJSZE

Celem farmakologicznego leczenia jaskry jest osiągnięcie ciśnienia docelowego przy użyciu pojedynczego leku, terapii skojarzonej lub leku złożonego.

HIGHLIGHTS

The goal of pharmacological treatment of glaucoma is to achieve the target pressure with a single drug, a combination of drugs or a combined drug.

STRESZCZENIE

Jaskra to neuropatia nerwu wzrokowego, która charakteryzuje się typowym uszkodzeniem nerwu wzrokowego ze stopniowym zanikiem komórek zwojowych siatkówki i ubytkami w polu widzenia. Celem farmakoterapii jaskry jest obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego i zmniejszenie dobowych fluktuacji. Obecnie w leczeniu jaskry pierwotnej otwartego kąta w Polsce stosujemy cztery grupy leków: antagonistów receptorów β-adrenergicznych, analogi prostaglandyn, agonistów receptorów α-adrenergicznych i inhibitory anhydrazy węglanowej. Lekami pierwszego rzutu, według wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, są analogi prostaglandyn/prostamidy. Jeśli rozważane jest dołączenie drugiego leku do prostaglandyn, należy pamiętać, że brymonidyna obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe silniej niż dorzolamid i brynzolamid, a podobnie jak tymolol. Leki zawierające dwie substancje czynne są tak samo skuteczne jak substancje podawane w dwóch osobnych preparatach, dlatego korzystne jest stosowanie preparatów złożonych zamiast zakraplania dwóch różnych leków.

Słowa kluczowe: jaskra, terapia farmakologiczna, leki w jaskrze, leki złożone

ABSTRACT

Glaucoma is an optic neuropathy characterized by typical damage of the optic nerve with gradual atrophy of retinal ganglion cells and visual field defects. The goal of glaucoma therapy is to reduce intraocular pressure and reduce daily pressure fluctuations. Currently, in the treatment of primary open-angle glaucoma in Poland, we use four groups of drugs: β-adrenergic receptor antagonists, prostaglandin analogues, α-adrenergic receptor agonists and carbonic

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 18.05.2024; 09:31,56

anhydrase inhibitors. First-line drugs, according to the guidelines of the Polish Ophthalmological Society, are prostaglandin analogues/prostamide. When considering the addition of a second drug to prostaglandins, brimonidine lowers intraocular pressure more strongly than dorzolamide or brinzolamide, similarly as timolol does. Drug containing two active substances are as effective as substances administered in two separate drops, therefore it is advantageous to use combined drug instead of using two different drugs.

Key words: glaucoma, pharmacological therapy, glaucoma drugs, combined drugs

WSTĘP

Jaskra to neuropatia nerwu wzrokowego, na którą choruje ok. 2% społeczeństwa, w większości po 50. r.ż. Charakteryzuje się typowym uszkodzeniem nerwu wzrokowego ze stopniowym zanikiem komórek zwojowych siatkówki oraz specyficznymi ubytkami pola widzenia. Opisano i udowodniono liczne czynniki ryzyka jaskry, a jednym z najważniejszych spośród nich jest podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP, *intraocular pressure*). Celem farmakoterapii jaskry ukierunkowanym na ochronę nerwu wzrokowego jest obniżenie IOP i zmniejszenie dobowych fluktuacji (choć nie u wszystkich pacjentów obniżenie IOP spowoduje zahamowanie progresji jaskrowej).

Leczenie jaskry pierwotnej otwartego kąta (JPOK) może obejmować:

1. Leczenie farmakologiczne:
   - miejscowe leczenie farmakologiczne – stosowanie kropli do oczu zawierających leki obniżające IOP
   - w przypadkach, gdy jeden rodzaj substancji w leczeniu jest niewystarczający, może być konieczne zastosowanie kombinacji różnych leków.
2. Leczenie laserowe:
   - trabekuloplastyka laserowa – dzięki której dochodzi do poprawy odpływu cieczy wodnistej z gałki ocznej, co pomaga w obniżeniu IOP.
3. Leczenie chirurgiczne:
   - zabiegi przetokowe, np. trabekulektomia
   - zabiegi z użyciem implantów drenujących
   - mikroinwazyjna chirurgia jaskry.
4. Zmiana stylu życia:
   - unikanie czynników, które mogą zwiększać IOP
   - zdrowa dieta i umiarkowana regularna aktywność fizyczna mogą mieć korzystny wpływ.

GRUPY LEKÓW STOSOWANYCH W FARMAKOTERAPII JASKRY PIERWOTNEJ OTWARTEGO KĄTA

Na rynku dostępnych jest coraz więcej preparatów do leczenia jaskry, zawierają one różne substancje aktywne. Obecnie w Polsce w leczeniu JPOK stosujemy cztery główne grupy leków:

- antagonistów receptorów β-adrenergicznych
- analogi prostaglandyn
- agonistów receptorów α-adrenergicznych
- inhibitory anhydrazy węglanowej (na świecie dostępna jest nowa grupa leków – inhibitory kinazy RHO, ale nie są one jeszcze dostępne w Polsce).

Niektóre z gotowych preparatów zawierają jedną substancję aktywną, inne są lekami złożonymi z dwóch aktywnych składników. Większości substancji obecnie stosowanych w leczeniu zaczęto używać bardzo niedawno, bo dopiero w XXI w. Pomijając pilokarpinę, której już właściwie nie stosujemy w JPOK, najdłużej dostępne są: tymolol – od 1978 r., dorzolamid – od 1994 r., latanoprost i brymonidyna – od 1996 r., brynzolamid – od 2000 r. Pozostałe substancje czynne wprowadzono do użycia dopiero w XXI w. [1].

Antagoniści receptorów β-adrenergicznych (β-blokery) hamują działanie amin katecholowych przez wpływ na receptory β-adrenergiczne. Działanie obniżające IOP β-blokery wywołują przez hamowanie wydzielania cieczy wodnistej przez nabłonek ciała rzęskowego (hamowanie wytwarzania cyklicznego AMP).

Na świecie w leczeniu jaskry stosowanych jest pięć β-blokerów: betaksolol, karteolol, lewobunolol, metypranolol i tymolol. Główny przedstawiciel tej grupy to tymolol, który jest nieselektywnym antagonistą receptorów β-adrenergicznych (blokuje receptory β zarówno typu 1, jak i 2). Jeden lek jest substancją kardioselektywną (betaksolol), gdyż wpływa silniej na receptory β typu 1, przez co w mniejszym stopniu powoduje skurcz oskrzeli. Karteolol powoduje mniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego w nocy. Lewobunolol i metypranolol nie są dostępne w Polsce. Spadek IOP następuje już w ciągu pierwszej godziny od zakroplenia i trwa do 4 tygodni po zaprzestaniu używania substancji.

Ze względu na przewagę układu przywspółczulnego podczas snu efekt tych leków maleje w ciągu nocy. Gdy lek znajdzie się w krążeniu ogólnym, może wywoływać ogólnoustrojowe efekty uboczne oraz obniżenie IOP w drugim oku. Jeśli pacjent stosuje β-blokery także w leczeniu chorób ogólnych, wówczas skuteczność działania miejscowego może być znacznie mniejsza niż standardowe 20–30% [2, 3].

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 18.05.2024; 09:31,56

Należy pamiętać, że leczenie tą grupą leków jest przeciwwskazane w astmie oskrzelowej i chorobach obturacyjnych płuc, zastoinowej niewydolności serca, zaburzeniach przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i bradykardii. β-blokery mogą wywoływać liczne (choć rzadko pojawiające się) działania uboczne. Działania niepożądane mogą pojawić się nie tylko z układów oddechowego i sercowo-naczyniowego, ale również mogą wystąpić zaburzenia gospodarki lipidowej, hormonalnej (zaostrzenie nadczynności tarczycy) oraz objawy neurologiczne i psychiatryczne. Niektóre z nich występują od razu, od początku terapii, inne zaś dopiero po pewnym czasie stosowania substancji [2, 4].

Analogi prostaglandyn to druga ważna grupa leków obniżających IOP. Pobudzając zawarte w ciele rzęskowym receptory prostaglandynowe, zwiększają odpływ drogą niekonwencjonalną – naczyniówkowo-twardówkową. W efekcie przebudowy tkanki łącznej oraz poszerzenia przestrzeni międzymięśniowych w ciele rzęskowym zmniejszają one opór odpływu cieczy wodnistej, co prowadzi do obniżenia IOP o ok. 30%. Maksymalny spadek ciśnienia odnotowywany jest nawet po blisko 10 h od zakroplenia, ale należy pamiętać, że u części pacjentów stwierdza się brak skuteczności analogów prostaglandyn, co stanowi wskazanie do zmiany leku [1, 2].

Prostaglandyny działają częściowo również na prozapalne receptory prostaglandynowe (typu E), co może nasilać stany zapalne występujące np. w jaskrze zapalanej czy w jaskrze neowaskularnej. Analogi prostaglandyn występują jako estry lub amidy (prostamidy) i dopiero w wyniku hydrolizy tej formy do postaci kwasowej powstaje aktywna postać leku. Stosowane są raz dziennie wieczorem, w przypadku częstszego stosowania ich skuteczność może się zmniejszać. Latanoprost i trawoprost obniżają IOP o ok. 25–32%, tafluprost o 27–31%, a bimatoprost najwięcej – ok. 27–33% [3]. Metaanaliza przeprowadzona przez Stewarta również pokazała, że bimatoprost najsilniej ze wszystkich badanych leków obniża IOP (o 29%), silniej nawet od leku złożonego z dorzolamidu i tymololu (spadek IOP o 26%) [5].

Mechanizm działania agonistów receptorów α-adrenergicznych polega na stymulowaniu receptorów α-adrenergicznych typu 2, co prowadzi do zwężenia naczyń krwionośnych, zmniejszenia produkcji cieczy wodnistej w oku oraz zwiększenia odpływu naczyniówkowo-twardówkowego. Możliwe jest też ich działanie neuroprotekcyjne, jednak nie ma wystarczających badań naukowych, które by to potwierdziły [2, 4]. Obecnie jedynym przedstawicielem tej grupy w Polsce do stosowania w leczeniu kroplowym w jaskrze jest analog klonidyny – brymonidyna. Substancja ta obniża IOP o blisko 20–30% z maksymalnym efektem osiąganym 2 h po zakropleniu [3].

Brymonidyna nie powinna być stosowana u małych dzieci oraz gdy pacjent przyjmuje trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub inhibitory MAO. Brymonidyna ma najsilniejszy ogólny efekt hipotensyjny ze wszystkich leków, dlatego też u pacjenta należy kontrolować ciśnienie tętnicze. W trakcie jej stosowania mogą też pojawić się zmęczenie, senność czy suchość w ustach. Brymonidyna nie obniża IOP w nocy [3].

Inhibitory anhydrazy węglanowej blokują w komórkach ciała rzęskowego aktywność enzymu anhydrazy węglanowej II, która bierze udział w produkcji cieczy wodnistej. Jej hamowanie prowadzi do zmniejszenia wydzielania cieczy wodnistej, co skutkuje obniżeniem IOP o 15–20% [3]. Ta grupa leków jest pochodną sulfonamidów, więc jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na sulfonamidy, to nie powinien on jej stosować. Dostępne są dwa leki do podawania miejscowego – dorzolamid i brynzolamid, oraz preparat do stosowania doustnego – acetazolamid (w innych krajach dostępny jest również lek dożylny) [2].

FARMAKOTERAPIA PREPARATEM POJEDYNCZYM

Obecnie celem terapii przeciwjaskrowej jest obniżenie IOP do wartości docelowych. Dla każdego pacjenta jest to indywidualna wartość IOP, przy której progresja jest ograniczona do minimum. Dzięki temu chory może zachować jakość życia przez maksymalny czas. Nie ma jednego prawidłowego dla wszystkich pacjentów ciśnienia docelowego, jednakże w jaskrze wczesnej należy zaplanować redukcję IOP o przynajmniej 20%, a w bardziej zaawansowanych stadiach redukcja ta powinna być jeszcze silniejsza. Jeśli mimo osiągnięcia ciśnienia docelowego progresja jest zauważalna, to należy ustalić nowe, niższe IOP jako ciśnienie docelowe [4]. Dlatego też docelowe IOP powinno być modyfikowane na wizytach kontrolnych pacjenta i w razie potrzeby zmieniane. Dzięki badaniu EMGT (*Early Manifest Glaucoma Trial*) wiemy, że obniżenie IOP o 1 mmHg zmniejsza progresję zmian jaskrowych nawet o 10% [6].

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) leczenie powinno być włączone dopiero po wykonaniu wszystkich niezbędnych badań (gdy IOP początkowe nie jest wysokie i gdy uszkodzenie jaskrowe nie jest duże). Bardzo ważne jest, by przed włączeniem leczenia chociaż raz zmierzyć pacjentowi IOP najlepszą dostępną metodą (najlepiej aplanacyjną). Monoterapia jest metodą zalecaną na początku terapii, a terapia każdego oka powinna być planowana oddzielnie. Wybierając preparat, należy brać pod uwagę dobro pacjenta (bezpieczeństwo ogólne oraz minimalizację działań niepożądanych miejscowych, przestrzeganie zaleceń lekarza przez pacjenta, jakość życia pacjenta, koszt leku oraz skuteczność danego leku w obniżaniu IOP) [1]. Obecnie lekami pierwszego rzutu według PTO są analogi prostaglandyn/prostamidy, które powinny być przepisane po dokładnym zebraniu wywiadu od pacjenta, obejmującym choroby ogólne oraz przyjmowane ogólnie leki [4]. Jeśli u chorego występują zaburzenia filmu łzowego lub inne

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 18.05.2024; 09:31,56

nieprawidłowości w powierzchni oka, należy rozważyć zastosowanie leków bez konserwantów.

Po włączeniu leczenia powinno się monitorować IOP pacjenta, a w przypadku nieosiągnięcia ciśnienia docelowego należy zmienić lek na inny lub dołączyć drugi lek. Kiedy zmieniamy leczenie pacjentowi, musimy pamiętać, że powinniśmy monitorować nie tylko wartość IOP, ale także tolerancję leku przez pacjenta oraz występowanie działań niepożądanych.

Prostaglandyny najsilniej ze wszystkich dostępnych miejscowych terapii obniżają IOP. Ich dawkowanie (raz dziennie wieczorem) jest korzystne dla pacjenta. Dodatkową zaletą jest rzadkie wywoływanie ogólnych efektów ubocznych. Obecnie na rynku dostępne są: latanoprost, bimatoprost, trawoprost i tafluprost. W niektórych badaniach wykazano, że prostamid (bimatoprost) silniej obniża IOP niż inne analogi prostaglandyn, natomiast w innych wszystkie trzy stosowane klinicznie analogi prostaglandyn okazały się równie skuteczne.

W przypadku gdy rozważamy dołączenie drugiego leku do prostaglandyn, pamiętajmy, że brymonidyna silniej obniża IOP niż dorzolamid lub brynzolamid [7].

LEKI ZŁOŻONE

Leki złożone w jaskrze obejmują preparaty, które zawierają kombinację różnych składników aktywnych, często z różnych klas leków, działających synergistycznie. Są one stosowane w celu zwiększenia skuteczności leczenia i ułatwienia pacjentom przestrzegania zaleceń lekarskich. Leki złożone powinny być rozważone w terapii jaskry w następujących sytuacjach:

1. Brak skuteczności pojedynczego preparatu – jeśli leczenie jednym lekiem nie przynosi oczekiwanych rezultatów w kontroli IOP, możliwe jest zastosowanie leku złożonego, który łączy substancje o różnych mechanizmach działania.
2. Uproszczenie schematu leczenia – leki złożone umożliwiają pacjentowi jednoczesne stosowanie kilku substancji aktywnych w jednej dawce. To może zwiększyć skuteczność leczenia oraz poprawić przestrzeganie zaleceń przez pacjenta.
3. Minimalizacja efektów ubocznych – składniki leków złożonych są tak dobrane, by zminimalizować efekty uboczne, a jednocześnie osiągnąć maksymalną skuteczność. Przy zastosowaniu leków złożonych mniejszy jest odsetek działań niepożądanych, wynikających z zadrażnienia powierzchni oka.
4. Zmniejszenie ryzyka interakcji lekowych – stosowanie jednego preparatu zamiast dwóch różnych leków może zmniejszyć ryzyko interakcji lekowych, ponieważ oba składniki są zawarte w jednym preparacie.

Obecnie w Polsce dostępne są następujące leki złożone:

- analog prostaglandyny + β-bloker
- agonista receptorów α + β-bloker
- inhibitor anhydrazy węglanowej + β-bloker
- inhibitor anhydrazy węglanowej + agonista receptorów α.

Skuteczność monoterapii najczęściej jest mniejsza niż terapii skojarzonej, a preparaty zawierające dwie substancje czynne w jednym opakowaniu są tak samo skuteczne, jak substancje podawane w dwóch osobnych preparatach. Dlatego korzystne jest stosowanie jednego preparatu złożonego zamiast zakraplania dwóch oddzielnych leków.

Zastosowanie połączenia w jednym preparacie analogu prostaglandyny i β-blokera powoduje, że większy odsetek pacjentów stosuje się do zaleceń lekarza (*adherence*), a powierzchnia oka jest zdrowsza niż w przypadku pacjentów leczonych dwoma preparatami osobno. W Polsce dostępne są połączenia każdego z analogów prostaglandyn i prostamidu z tymololem.

W badaniach przeprowadzonych na dużych grupach wykazano, że lek złożony z latanoprostu i tymololu był skuteczniejszy w obniżaniu IOP niż podawanie latanoprostu raz dziennie i tymololu 2 razy dziennie [8, 9]. W innym badaniu (niedawno opublikowanym) średnie IOP było podobne w obu grupach (po miesiącu i 3 miesiącach), natomiast po 6 miesiącach lepsze efekty osiągnięto w grupie leczonej dwoma osobnymi preparatami (16,7 mmHg vs 15,0 mmHg) [10]. Przewagę leku złożonego opisano również dla trawoprostu i tymololu [11]. Preparat skojarzony z bimatoprostu i tymololu obniżył IOP o 0,8 mmHg w porównaniu z terapią dwoma osobnymi preparatami, ale przy leczeniu preparatem złożonym znacząco rzadziej występowało zadrażnienie odcinka przedniego i znacznie mniejszy był odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię [12]. Taflotan z tymololem obniżał IOP skuteczniej niż sam tymolol oraz dawał mniej działań niepożądanych w postaci zadrażnienia oka [13].

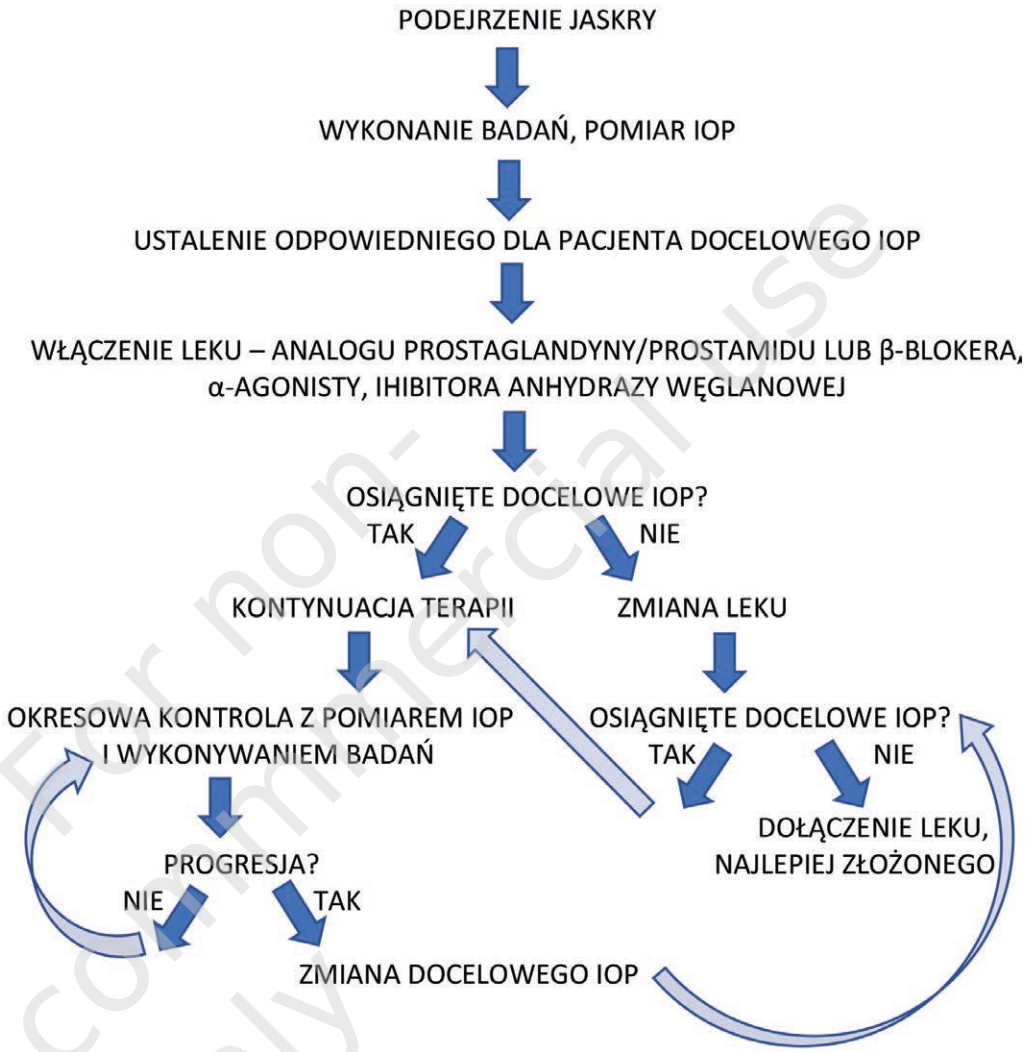
Stosowanie leku złożonego zawierającego tymolol i brymonidynę w leczeniu jaskry może mieć kilka zalet. Tymolol (β-bloker, który działa poprzez zmniejszenie produkcji cieczy wodnistej) i brymonidyna (sympatykomimetyk, który również zwiększa odpływ cieczy wodnistej z oka) mają uzupełniające się mechanizmy działania i wpływają addytywnie na siebie, gdy są podawane jednocześnie. Kombinacja tych dwóch substancji może przynieść synergistyczne efekty, co z kolei może prowadzić do skuteczniejszego obniżenia IOP niż stosowanie pojedynczych leków.

Opisano, że w okresach 3 i 12 miesięcy preparat brymonidyny z tymololem podawany 2 razy na dobę (jedna kropla do każdego oka) był skuteczniejszy niż monoterapia (gdy brymonidyna była podawana 2, a tymolol 3 razy na dobę) [14]. Co również ważne, działanie brymonidyny i tymololu 2 razy na dobę było podobne lub lepsze w stosunku do działania

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 18.05.2024; 09:31,56

RYCINA 1

Schemat postępowania we włączaniu leczenia farmakologicznego jaskry pierwotnej otwartego kąta.



For non-commercial use only

złożonego preparatu dorzolamid z tymololem stosowanego 2 razy na dobę [15, 16]. Obydwa leki złożone były bezpieczne i dobrze tolerowane. Brymonidyna z tymololem uzyskała również wyższe oceny w badaniu komfortu ocznego niż dorzolamid z tymololem. Zmniejszenie IOP w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów otrzymujących monoterapię skojarzoną wyniosło 7,7 mmHg (32,3%) w przypadku brymonidyny z tymololem i 6,7 mmHg (26,1%) w przypadku dorzolamidu z tymololem. Pacjenci przyjmujący brymonidynę z tymololem zgłaszali mniejsze pieczenie, kłucie i nietypowy smak w porównaniu z pacjentami przyjmującymi dorzolamid z tymololem [17]. W innych badaniach opisano podobny efekt procentowy spadku IOP po zastosowaniu tych dwóch leków złożonych [18, 19].

Preparaty złożone z dorzolamidu i tymololu również okazały się istotnie skuteczniejsze w obniżaniu IOP niż monoterapia [20], ale porównanie z terapią skojarzoną z dwóch osobnych leków nie wykazało różnic w IOP [21]. Podobnie preparat skojarzony z brynzolamidu i tymololu silniej obniża IOP niż te substancje w monoterapii [22]. Preparaty złożone z dorzolamidem i brynzolamidem podobnie obniżały IOP [23].

PODSUMOWANIE

W opracowaniu przedstawiono możliwości terapeutyczne leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania uwzględniające dostępne w Polsce preparaty. Opisano mechanizm działania, przeciwwskazania i możliwe działania uboczne czterech głównych grup leków stosowanych w leczeniu jaskry, zaprezentowano zasady farmakoterapii lekiem pojedynczym oraz korzyści z włączenia preparatu złożonego i wskazania do niego według wytycznych PTO i Europejskiego Towarzystwa Jaskrowego, a także wyników badań naukowych.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 18.05.2024; 09:31,56

ADRES DO KORESPONDENCJI
prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło
Katedra i Klinika Okulistyki,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213
e-mail: klo@usk.wroc.pl

ORCID
Marta Misiuk-Hojło – ID – http://orcid.org/0000-0002-4020-3203
Martyna Tomczyk-Socha – ID – http://orcid.org/0000-0002-1472-4996

For non-commercial use only

Piśmiennictwo

1. Treatment Options. In: Terminology and guidelines for glaucoma. 5th ed. European Glaucoma Society, Publicomm, Savona 2020: 127-56.
2. Szumny D, Misiuk-Hojło M. Leki stosowane w leczeniu jaskry. In: Prost M, Jachowicz R, Nowak J (ed). Kliniczna farmakologia okulistyczna. Elsevier, Wrocław 2013: 190-207.
3. Farmakoterapia jaskry. In: Rękas M (ed). Jaskra. Seria Basic and Clinical Science Course. 2nd ed. Edra Urban & Partner, Wrocław 2018: 181--204.
4. Polskie Towarzystwo Okulistyczne. Wytyczne diagnostyki i leczenia jaskry (aktualizacja 2022). https://www.pto.com.pl/wytyczne. (access: 29.12.2023)
5. Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA et al. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. Ophthalmology. 2008; 115(7): 1117-22.e1. http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.10.004.
6. Leske MC, Heijl A, Hyman L et al. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. Ophthalmology. 1999; 106(11): 2144-53. http://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)90497-9.
7. Bournias TE, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide hydrochloride 2%, and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs. Ophthalmology. 2009; 116(9): 1719-24. http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.03.050.
8. 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; 240(11): 893-9. http://doi.org/10.1007/s00417-002-0553-0.
9. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M et al.; Fixed Combination Investigative Group. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. Arch Ophthalmol. 2002; 120(7): 915-22. http://doi.org/10.1001/archopht.120.7.915.
10. Toumanidou V, Diafas A, Georgiadis N et al. Fixed versus Unfixed Combination of Topical Latanoprost/Timolol for Glaucoma: An Observational Study Investigating the Level of Adherence and Ocular Surface Health. J Clin Med. 2023; 12(9): 3137. http://doi.org/10.3390/jcm12093137.
11. Barnebey HS, Orengo-Nania S, Flowers BE et al. The safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. Am J Ophthalmol. 2005; 140(1): 1-7. http://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.02.043.
12. 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. http://doi.org/10.1177/112067210701700108.
13. Konstas AG, Katsanos A, Athanasopoulos GP et al. Preservative-free tafluprost/timolol fixed combination: comparative 24-h efficacy administered morning or evening in open-angle glaucoma patients. Expert Opin Pharmacother. 2018; 19(18): 1981-8. http://doi.org/10.1080/14656566.2018.1534958.
14. Sherwood MB, Craven ER, Chou C. 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(9): 1230-8. http://doi.org/10.1001/archopht.124.9.1230.
15. Frampton JE. Topical brimonidine 0.2%/timolol 0.5% ophthalmic solution: in glaucoma and ocular hypertension. Drugs Aging. 2006; 23(9): 753-61. http://doi.org/10.2165/00002512-200623090-00005.
16. Razeghinejad MR, Sawchyn AK, Katz LJ. Fixed combinations of dorzolamide-timolol and brimonidine-timolol in the management of glaucoma. Expert Opin Pharmacother. 2010; 11(6): 959-68. http://doi.org/10.1517/14656561003667540.
17. Nixon DR, Yan DB, Chartrand JP et al. Three-month, randomized, parallel-group comparison of brimonidine-timolol versus dorzolamide-timolol fixed-combination therapy. Curr Med Res Opin. 2009; 25(7): 1645-53. http://doi.org/10.1185/03007990902994041.
18. Sall KN, Greff LJ, Johnson-Pratt LR et al. Dorzolamide/timolol combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol: six-month comparison of efficacy and tolerability. Ophthalmology. 2003; 110(3): 615-24. http://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01900-0.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 18.05.2024; 09:31,56

19. 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(8): 674-9. http://doi.org/10.1097/IJG.0b013e318168f008.
20. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK et al. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Study Group. Ophthalmology. 1998; 105(10): 1945-51. http://doi.org/10.1016/s0161-6420(98)91046-6.
21. Strohmaier K, Snyder E, DuBiner H et al. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. Dorzolamide-Timolol Study Group. Ophthalmology. 1998; 105(10): 1936-44. http://doi.org/10.1016/s0161-6420(98)91045-4.
22. Kaback M, Scoper SV, Arzeno G et al. Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Study Group. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. Ophthalmology. 2008; 115(10): 1728-34, 1734.e1-2. http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.04.011.
23. Januleviciene I. Brinzolamide 1%/timolol 0.5%: safety and efficacy of a new fixed-combination IOP-lowering product for glaucoma. Curr Med Res Opin. 2010; 26(11): 2575-8. http://doi.org/10.1185/03007995.2010.517718.

For non-commercial use only

Wkład autorów:
Marta Misiuk-Hojło: koncepcja i projekt badania, przegląd literatury, analiza i interpretacja danych literaturowych, krytyczna ocena artykułu, zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu.
Martyna Tomczyk-Socha: przegląd literatury, analiza i interpretacja danych literaturowych, opracowanie artykułu, zatwierdzenie ostatecznej wersji manuskryptu.

Konflikt interesów:
Nie występuje.

Finansowanie:
Nie występuje.

Etyka:
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:
Marta Misiuk-Hojło: idea and design of the study, literature review, analysis and interpretation of literature data, critical evaluation of the manuscript, approval of the final version of the manuscript.
Martyna Tomczyk-Socha: literature review, analysis and interpretation of literature data, writing the manuscript, approval of the final version.

Conflict of interest:
None.

Financial support:
None.

Ethics:
The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 18.05.2024; 09:31,56