

3. Boy D, Well M, Kinzig-Shippers M, Sorgel F, Ankel-Fuchs D, Naber KG. Urinary bactericidal activity, urinary excretion and plasma concentrations of gatifloxacin (400 mg) versus ciprofloxacin (500 mg) in healthy volunteers after a single oral dose. *Int J Antimicrob Agents* 2004;S6-S16.
4. Well M, Naber KG, Schippers MK, Sorgel F. Urinary bactericidal activity and pharmacokinetics of enoxacin versus norfloxacin in healthy volunteers after a single oral dose. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:31-8.
5. Naber KG. Antibacterial activity of antibacterial agents in urine: An overview of applied methods. U: Bergan T, ur. *Urinary tract infections. Infectology*. Basel: Karger; 1997, str. 74-83.
6. Draghi DC, Sheenan DJ, Hogan P, Sahn DF. In vitro activity of linezolid against key Gram-positive organisms isolated in the United States: Results of the LEADER 2004 Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(12):5024-32.
7. Eliopoulos GM. Microbiology of drugs for treating multiply drug-resistant Gram-positive bacteria. *J Infect* 2009;59(S1):S17-S24.
8. Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy* 2010;30(11):1136-49.
9. Wagenlehner FM, Lehn N, Witte W, Naber KG. In vitro activity of daptomycin versus linezolid and vancomycin against Gram-positive uropathogens and ampicillin against enterococci, causing complicated urinary tract infections. *Chemotherapy* 2005;51(2-3):64.
10. Goetsch W, van Pelt W, Nagelkerke N i sur. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:223-38.
11. Raz R, Chazan B, Kennes Y i sur. Empiric use of trimethoprim-sulphamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of woman with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002;34:1165-9.
12. Grude N, Tveten Y, Kristiansen BE. Urinary tract infections in Norway: bacteriologic aetiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:543-7.
13. Hryniewicz K, Szczepa K, Sulikowska A, Jankowski K, Bettejewska K, Hryniewicz W. Antibiotic susceptibilities of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:773-80.
14. Oteo J, Aracil B, Hoyo JF, Perianes J, Gomez-Garcés JL, Alos JJ. Do the quinolones still constitute valid empirical therapy for community-acquired urinary tract infections in Spain? *Clin Microbiol Infect* 1999;5:654-6.
15. Naber CK, Hammer M, Kinzig-Schippers M, Sauber M i sur. Urinary excretion and bactericidal activities of gemifloxacin and ofloxacin after a single oral dose in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3524-30.
16. Wagenlehner FME, Wydra S, Onda H, Kinzig-Schippers M, Sorgel F, Naber KG. Concentrations in plasma, urinary excretion, and bactericidal activity of linezolid (600 mg) versus those of ciprofloxacin (500 mg) in healthy volunteers receiving a single oral dose. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3789-94.
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A5. Villanova: NCCLS; 1993.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement, M100-S18. Wayne: CLSI; 2008.
19. Wise R, Andrews JM. Bactericidal activity of gatifloxacin in plasma and urine. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:392-6.
20. Johnson JR, Stamm WE. Overview of therapy of acute urinary tract infections. U: Brumfit W, Hamilton-Miller JMT, Bailey RR, ur. *Urinary Tract Infections*. London: Chapman and Hall; 1998, str. 251-64.
21. Harding SM, Williams PE, Ayrton J. Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25:78-82.
22. Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:331-41.
23. Klastersky J, Daneau D, Swings G, Weerts D. Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. *J Infect Dis* 1974;29:187-93.

UČINKOVITOST FIKSNE KOMBINACIJE DORZOLAMID 2%/TIMOLOL 0,5% KOD BOLESNIKA S PRIMARNIM GLAUKOMOM OTVORENOG KUTA

THE EFFICACY OF THE FIXED DRUG COMBINATION DORZOLAMIDE 2%/TIMOLOL 0.5%
IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

ŽELJKO KOVAČIĆ, ROBERT STANIĆ, LOVRO BOJIĆ, VELJKO ROGOŠIĆ,
MILAN IVANIŠEVIĆ, KARMEN STANIĆ JURAŠIN, VESNA ČAPKUN*

Deskriptori: Glaukom otvorenog kuta – farmakoterapija; Očna hipertenzija – farmakoterapija; Intraokularni tlak – djelovanje lijeka; Timolol – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Sulfonamidi – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Tiofeni – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Antihipertenzivni lijekovi – terapijska primjena, način uporabe i doziranje; Kombinirana farmakoterapija; Očne otopine

Sažetak. Povišeni intraokularni tlak (IOT) jedan je od rizika u patogenezi glaukoma. U posljednjem desetljeću u primjeni su novi antiglaukomaotni lijekovi – fiksne kombinacije lijekova. Cilj je ove prospektivne studije u trajanju od 6 mjeseci na 130 bolesnika ispitati učinkovitost fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0,5%, u monoterapiji, zamjenskoj terapiji i pridodanoj terapiji kod bolesnika s PGOK. Bolesnici su podijeljeni u tri skupine prema vrsti terapije, a IOT se kontrolira nakon 7 dana, 1 i 3 mjeseca. U prvoj skupini bolesnika liječenih fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5% (monoterapija), nakon 3 mjeseca dobije se pad IOT-a od 5,6 mmHg. U drugoj skupini liječenje timololom 0,5% i dorzolamidom

* Klinika za očne bolesti, KBC Split (prim. dr. sc. Željko Kovačić, dr. med.; mr. sc. Robert Stanić, dr. med.; prof. dr. sc. Lovro Bojić, dr. med.; prim. dr. sc. Veljko Rogošić, dr. med.; prof. dr. sc. Milan Ivanišević, dr. med.; Karmen Stanić Jurašin, dr. med.), Odjel za nuklearnu medicinu, KBC Split (Vesna Čapkun, dipl. ing.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. Ž. Kovačić, Klinika za očne bolesti, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: zeljko.kovacic@kbsplit.hr
Primljeno 14. veljače 2011., prihvaćeno 25. siječnja 2012.

2% zamjenjuje se fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5% i nakon 3 mjeseca nalazimo porast IOT-a za 0,13 mmHg. Trećoj skupini, uz postojeću terapiju pridodajemo i fiksnu kombinaciju dorzolamid 2%/timolol 0,5% te se nakon 3 mjeseca dobije pad IOT-a za 3,28 mmHg. Liječenjem fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5% postiglo se snižavanje IOT-a kod bolesnika liječenih monoterapijom i pridodanom terapijom. Zamjenska terapija ima slično djelovanje kao i pojedinačna terapija. Uz navedeno, jednostavnost primjene i dobra podnošljivost upućuju na učinkovitost lijeka.

Descriptors: Glaucoma, open-angle – drug therapy administration and dosage; Ocular hypertension – drug therapy; Intraocular pressure – drug effects; Timolol – therapeutic use, administration and dosage; Sulfonamides – therapeutic use, administration and dosage; Thiophenes – therapeutic use, administration and dosage; Anti-hypertensive agents – therapeutic use, administration and dosage; Drug therapy, combination; Ophthalmic solutions

Summary. The aim was to investigate the effectiveness of the fixed drug combination dorzolamide 2%/timolol 0.5% as monotherapy, substitutive and as adjunctive therapy in patients with primary open angle glaucoma. 130 patients were divided in three different study groups and treated by the combination dorzolamide 2%/timolol 0.5% as monotherapy, substitutive therapy and additional therapy. After three months using fixed combination dorzolamide 2%/timolol 0.5%, the mean IOP decreased by 5.6 mmHg. After prescribing substitutive therapy with fixed drug combination dorzolamide 2%/timolol 0.5% for 3 months, the intraocular pressure increased by 0.13 mmHg. Three months after the treatment with fixed combination dorzolamide 2%/timolol 0.5% as an additional antiglaucomatous drug, we have noticed a decrease of the mean IOP of 3.28 mmHg. Itching and soariness were reported by 43% patients. In conclusion, glaucoma drug therapy with fixed drug combination dorzolamide 2%/timolol 0.5% achieves effective lowering of intraocular pressure levels as monotherapy or as adjunctive therapy. As a substitutive therapy, the combination had the same IOP lowering effect. Simple drug administration and good drug tolerance indicate the effectiveness of the same drug.

Liječ Vjesn 2012;134:155–158

Povišeni intraokularni tlak (IOT) čimbenik je rizika u patogenezi oštećenja očnog živca i gubitka vidnog polja kod glaukoma.¹ Liječenje glaukoma ima za cilj snižavanje IOT-a i postiže se primjenom lijekova, laserskom terapijom i kirurškim liječenjem.²

Prema smjernicama Europskoga glaukomskeg društva (EGS) u terapiji glaukoma prvo se primjenjuje monoterapija lijekovima (α -agonisti, β -blokatori, topički CAI, prostaglandini, prostamidi). Postizanjem ciljnog očnog tlaka terapija se nastavlja uz periodične kontrole (vidno polje, pregled očne pozadine, mjerenje IOT-a, kvaliteta života). Ako se ne postiže ciljni očni tlak, mijenja se započeta monoterapija ili se dodaje drugi lijek. Daljnji tijek terapije ovisi o postignutome ciljnom očnom tlaku. U slučaju učinkovitosti i reguliranja IOT-a zadržava se ponuđena terapija. Inače se savjetuje zamjena drugog lijeka ili druge terapijske mogućnosti (operacija, laser).

Kod opsežnih oštećenja vidnog polja, IOT-a višeg od 25 mmHg, savjetuje se uvođenje fiksne kombinacije.

U zadnjem desetljeću primjenjuju se novi, snažni lijekovi za snižavanje IOT-a. To su analozi prostaglandina (travoprost 0,004%, latanoprost 0,005%, bimatoprost 0,3%) i fiksne kombinacije timolol 0,5% i dorzolamid 2%, timolol 0,5% i latanoprost 0,005%. Osim velikog značenja u snižavanju IOT-a ovi lijekovi povećavaju udobnost i jednostavnost primjene.

Monoterapijom prostaglandinima postiže se znatna redukcija IOT-a, i do 30%.³ Kod nedjelotvorne monoterapije, ali i zbog neudobnosti ili alergije na lijek, uvode se u terapiju i drugi lijekovi sa sličnim ili dodatnim snižavanjem IOT-a.^{4,5} Značajni pad IOT-a dobio se primjenom fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0,5%, s već poznatim osobinama pojedinačnih komponenata lijeka (dorzolamid 2%, timolol 0,5%) i pojavom dodatnih lokalnih promjena. Kod opsežnih oštećenja vidnog polja, IOT-a višeg od 24 mmHg, savjetuje se uvođenje fiksne kombinacije.⁶⁻⁸

Cilj je rada ispitati učinkovitost fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0,5% u zamjenskoj i pridodanoj terapiji u bolesnika s primarnim glaukomom otvorenog kuta (PGOK).

Bolesnici i metode

U 6-mjesečnoj prospektivnoj studiji ispitano je 130 bolesnika (260 očiju). Svim bolesnicima obavi se pregled vida, očne pozadine, intraokularnog tlaka (IOT) aplanacijskom metodom (Goldmann), pregled očnog kuta (Goldmannovo trozračno povećalo), vidno polje, mjerenje debljine rožnice. Bolesnici su podijeljeni i obrađeni u tri skupine. Prva su skupina novootkriveni bolesnici, s IOT-om $24,1 \pm 1,2$ mmHg, opsežnim oštećenjem na vidnom polju, promjenama na glavi vidnog živca i dijagnosticiranjem bolesti PGOK, a liječe se fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5% kapi. Druga skupina bolesnika, s IOT-om nižim od 18 mmHg ($17,77 \pm 0,73$ mmHg) liječi se pojedinačnim davanjem dorzolamida 2% i brinzolamida 1% u kombinaciji s timololom 0,5%. Treća skupina bolesnika liječi se kombinacijama lijekova (timolol 0,5%, dorzolamid 2%, brinzolamid 1%, latanoprost 0,005% ili travoprost 0,004%) i ima loše regulirani IOT >19 mmHg ($21,38 \pm 1,99$ mmHg). Drugoj skupini u kojoj smo kapali dorzolamid 2% i timolol 0,5% i uz dobro reguliran IOT, radi komfornosti zamijenili smo fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5%. U trećoj skupini zamijenili smo dorzolamid 2% ili brinzolamid 1% i timolol 0,5% fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5%, uz postojeće prostaglandine. Kontrola IOT-a radi se nakon 1 tjedna, 1 mjeseca i 3 mjeseca. U radu se rabila statistička obrada za ponavljana mjerenja ANOVA koja je utvrdila da postoji statistički značajna razlika te *post hoc* analiza upućuje na to da razlika proizlazi iz Fisherove LSD procedure.

Rezultati

Kod prve skupine bolesnika, uz fiksnu kombinaciju dorzolamid 2%/timolol 0,5% (tablica 1), nalazimo dolazne srednje vrijednosti IOT-a ($24,1 \pm 1,2$ mmHg). Nakon prvog tjedna liječenja dobiju se srednje vrijednosti IOT-a od $18,15 \pm 0,8$ mmHg. Nakon prvog mjeseca srednje vrijednosti IOT-a iznose $17,95 \pm 0,94$ mmHg, a nakon tri mjeseca vrijednosti su IOT-a $17,5 \pm 0,88$ mmHg. Ponavljana mjerenja ANOVA utvrdila je da postoji statistički značajna razlika, *post hoc*

Tablica 1. Srednje vrijednosti intraokularnog tlaka (u mmHg) prije i poslije liječenja fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5% – monoterapija

Table 1. Mean intraocular pressure (in mmHg) before and after treatment with fixed combination dorzolamide 2%/timolol 0.5% – monotherapy

Skupina Group	Prije terapije Before treatment	Intraokularni tlak (u mmHg) Intraocular pressure (in mmHg)		
		Nakon 7 dana After 7 days	Nakon 1 mjeseca After 1 month	Nakon 3 mjeseca After 3 months
1	24,1±1,1	18,15±0,81	17,95±0,95	17,5±0,8

Tablica 2. Srednje vrijednosti intraokularnog tlaka (u mmHg) prije i poslije liječenja fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5% – zamjenska terapija

Table 2. Mean intraocular pressure (in mmHg) before and after treatment with fixed combination dorzolamide 2%/timolol 0.5% – substitutive treatment

Skupina Group	Prije terapije Before treatment	Intraokularni tlak (u mmHg) Intraocular pressure (in mmHg)		
		Nakon 7 dana After 7 days	Nakon 1 mjeseca After 1 month	Nakon 3 mjeseca After 3 months
2	17,77±0,73	18,05±0,71	17,7±0,64	17,9±0,61

Tablica 3. Srednje vrijednosti intraokularnog tlaka (u mmHg) prije i poslije liječenja fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5% – pridodana terapija

Table 3. Mean intraocular pressure (in mmHg) before and after treatment with fixed combination dorzolamide 2%/timolol 0.5% – adjunctive treatment

Skupina Group	Prije terapije Before treatment	Intraokularni tlak (u mmHg) Intraocular pressure (in mmHg)		
		Nakon 7 dana After 7 days	Nakon 1 mjeseca After 1 month	Nakon 3 mjeseca After 3 months
3	21,38±1,99	18,57±1,44	18,22±1,21	18,1±1,1

analiza pokazuje da razlike proizlaze iz Fisher LSD procedure. Početna srednja vrijednost viša je od one nakon 1 tjedna, 1 mjeseca i 3 mjeseca. Nakon 3 mjeseca srednja je vrijednost niža od one nakon 1 tjedna i nakon 1 mjeseca.

Druga skupina bolesnika, zamjenska terapija, tj. uvođenje fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0,5% (tablica 2), nalazimo početnu reguliranost IOT-a srednjih vrijednosti IOT-a od 17,77±0,73 mmHg. Nakon prvog tjedna terapije dobiju se srednje vrijednosti IOT-a 18,05±0,71 mmHg, a nakon jednog mjeseca terapije srednje vrijednosti IOT-a 17,9±0,61 mmHg. Statističkom obradom za ponovljena mjerenja ANOVA utvrdilo se da postoji statistički značajna razlika ($p=0,002$), *post hoc* analiza pokazuje da razlika proizlazi iz Fisherove LSD procedure srednje vrijednosti IOT-a prije terapije i nakon terapije od 7 dana, između 7 dana i 1 mjeseca nakon terapije te između 1 mjeseca i tri mjeseca nakon terapije, uz kontinuirani pad izmjerenih srednjih vrijednosti gdje je prvi niži od drugoga, drugi viši od trećega.

U trećoj skupini (tablica 3) srednja vrijednost IOT-a pod različitim terapijama iznosi 22,38±1,99 mmHg. Nakon prvog tjedna srednje vrijednosti IOT-a iznose 18,57±1,44 mmHg, nakon jednog mjeseca 18,22±1,21 mmHg, a nakon tri mjeseca srednje vrijednosti IOT-a iznose 18,1±1,1 mmHg. Sve srednje vrijednosti međusobno se signifikantno razlikuju

($p<0,001$). Peckanje i svrbež nalazimo kod 43% ispitanika, prolaznog su karaktera. Nije bilo alergijskih reakcija.

Rasprava

Primjena antiglaukomačkih lijekova u cilju snižavanja povišenog i loše reguliranog IOT-a privlači pozornost terapeuta. Timolol 0,25–0,5% rabi se u nekim sredinama kod 34% bolesnika, a primjenom fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0,5% opada mu upotreba za 37%.⁷ Pajić⁹ navodi da se fiksna kombinacija dorzolamid 2%/timolol 0,5% ordinira kod 74% bolesnika, od kojih se 91% liječi prvi put, uz niski postotak (6,8%) prekida terapije. Kombinacija dorzolamid 2%/timolol 0,5%, uz udobnost i jednostavnost kapaanja, ima dobru reakciju (80%) očiju na lijek, dobru podnošljivost i bolje pridržavanje terapije, navodi grupa autora.^{2,10,11} Učinkovitost kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0,5% u snižavanju IOT-a slična je kao i kod latanoprost 0,005%,^{12–14} bolja nego kod travoprost 0,004%,¹⁴ lošija nego kod bimatoprost 0,03%.^{7,15} Popratne lokalne pojave (peckanje i svrbež) primjenom fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0,5% javljaju se kod 45% bolesnika, isto kao i kod primjene dorzolamida 2% u monoterapiji,^{10,16} rjeđe nego kod primjene latanoprost (0,005%),¹⁴ češće nego kod primjene bimatoprost (0,03%) koji izaziva češće hiperemiju spojnice.¹⁶ Kod pojave eventualnih alergijskih reakcija nije moguće odrediti koja je komponenta fiksne kombinacije lijeka odgovorna za njihovo nastajanje. Fiksna kombinacija zbog sadržaja timolola 0,5% može izazvati sistemske pojave u obliku bradikardije i smetnja disanja, a dorzolamid 2% može uzrokovati i metalni okus.¹⁷ Premda fiksna kombinacija dorzolamid 2%/timolol 0,5% spada u skupinu skupljih lijekova za liječenje glaukoma, ipak je jeftinija od cijene zbroja pojedinačnih komponenta samog lijeka koje plaća bolesnik.^{18–22} U Hrvatskoj je fiksna kombinacija dorzolamid 2%/timolol 0,5% skuplja tri puta kada se lijekovi propisuju na teret osiguravajućeg društva.

U našim ispitivanjima prva skupina bolesnika, uz dolazni IOT srednjih vrijednosti 24,1±1,2 mmHg bez terapije, dani lijek fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0,5% postiže pad srednjih vrijednosti IOT-a nakon 3 mjeseca (17,5±0,88 mmHg), za 6,6 mmHg. Vrijednost IOT-a koje iznose drugi autori znatno su više (6–12 mmHg).^{2,9,13,14} Razlike su evidentne, ali je i početni IOT njihovih bolesnika znatno viši, tj. iznosi 26–30 mmHg, a populacija bolesnika znatno je mlađa.

U drugoj skupini bolesnika koji su primali dvojni terapiju (timolol 0,5% i dorzolamid 2%) izvršena je zamjena lijekom fiksne kombinacije dorzolamid 2%/timolol 0,5%. Nakon 3 mjeseca dobiju se slične srednje vrijednosti IOT-a, kao i kod odvojene terapije timololom 0,5% i dorzolamidom 2% (porast od 0,13 mmHg). Za ista ispitivanja grupa autora dobila je dodatni pad IOT-a za 1,3–3,1 mmHg.^{16,23–27} Razlika u prosječnoj dobi bolesnika (65:74 godine) i centralnoj debljini rožnice²⁸ može biti uzrok razlici dobivenih vrijednosti. Treća skupina bolesnika, liječena raznim antiglaukomačkim lijekovima i uz neadekvatnu regulaciju IOT-a srednjih vrijednosti (21,38±1,1 mmHg), nakon pridodane terapije fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5%, dobije se kontinuirani pad IOT-a te dolazi do stabilizacije srednjih vrijednosti IOT-a nakon 3 mjeseca od 18,1±1,1 mmHg, tj. pad IOT-a za 3,28 mmHg. U literaturi se također spominje učinkovitost dodatne terapije kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5% te se dobije pad IOT-a od 4,4 do 5,4 mmHg.^{9,15,16} Peckanje i svrbež nalazimo kod 43% bolesnika, kao i u ispitivanjima drugih autora.^{15,16}

Zaključak

Liječenjem fiksnom kombinacijom dorzolamid 2%/timolol 0,5% postiže se značajno snižavanje IOT-a u monoterapiji i pridodanoj terapiji. U zamjenskoj terapiji navedena kombinacija dorzolamid 2%/timolol 0,5% ima slično djelovanje. Uz navedeno, jednostavnost primjene i dobra podnošljivost upućuju na učinkovitost lijeka.

LITERATURA

1. Netland PA, Landry T, Sullivan EK i sur. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:472–84.
2. Henderer D, Wilson P, Moster R i sur. Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30 mmHg. *J Glaucoma* 2005; 14:267–70.
3. Camras CB, Alm A, Watson P i sur. Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. *Ophthalmol* 1996; 103:1916–24.
4. Goldberg LD, Walt J. Cost consideration in the medical management of glaucoma in the US: estimated yearly costs and cost effectiveness of bimatoprost compared with other medications. *Pharmacoecon* 2006; 24(3):251–64.
5. Fechtner RD, Carpoll 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.
6. 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; 26(12):977–95.
7. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. The effect of combination pharmacotherapy on the prescription trends of glaucoma medications. *J Glaucoma* 2005; 14(2):157–60.
8. Tressler CS. Bimatoprost versus timolol and dorzolamide. *Ophthalmol* 2005; 112(2):357–8.
9. Pajic B. Experience with COSOPT, the fixed combination of timolol and dorzolamide, gained in Swiss ophthalmologists' offices. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(2):95–101.
10. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamsons IA. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmol* 1999; 106(12Suppl):17–24.
11. Sverrisson T, Gross R, Pearson J, Rusk C, Adamsons I. The dorzolamide/timolol combination versus timolol plus pilocarpine: patient preference and impact on daily life. United States Patient Preference Study Group. *International Patient Preference Study Group. J Glaucoma* 1999; 8(5):315–24.
12. Fechtner RD, Airaksen PJ, Gestson AJ, Lines CR, Adamsons IA. Efficacy and tolerability of the dorzolamide 2%/timolol 0.5% combination (COSOPT) versus 0.005% (XALATAN) in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: results from two randomized clinical trials. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82(1):42–8.
13. Fechtner RD, Carpoll 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.
14. Parmaksiz S, Yuksel N, Karabas VL, Ozakan B, Demirci G, Caglar Y. A comparison of travoprost, latanoprost, and the fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16:73–80.
15. Coleman AL, Lerner F, Bernstein P, Whitcup SM. A 3-month randomized controlled trial of bimatoprost (LUMIGAN) versus combined timolol and dorzolamide (Cosopt) in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmol* 2003; 110(12):2362–8.
16. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamsons IA. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Combination Study Group. *Ophthalmol* 1998; 105(10):1952–9.
17. Stewart WC, Garrison MP. β -Blocker induced complications and patient with glaucoma. *Arch Inter Med* 1998; 158:221–6.
18. Ventura MP, Saheb NE, Solari HP, Sariva VS, Vianna RN, Burner NN Jr. Cost considerations of the new fixed combinations for glaucoma medical therapy. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30(3):251–4.
19. Stillitano IG, Lima MG, Ribeiro MP, Cabral J, Brandt CT. Economic impact of eyedrop cost in glaucoma treatment. *Arq Bras Oftalmol* 2005; 68(1):79–84.
20. Fiscella RG, Geller LL, Wilensky J, Viana M. Cost considerations of medical therapy for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1999; 128(4):426–33.
21. Fiscella RG, Green A, Patuszynski DH, Wilensky J. Medical therapy cost considerations for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(1):18–25.
22. Vold SD, Riggs WL, Jackmiec J. Cost analysis of glaucoma medications: a 3-year review. *J Glaucoma* 2002; 11(4):354–8.
23. Gugleta K, Orgul 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.
24. Francis BA, Du LT, Berke S, Ehrenhaus M, Minckler DS. Comparing the fixed combination dorzolamide-timolol (Cosopt) to concomitant administration of 2% dorzolamide (Trusopt) and 0.5% timolol – a randomized controlled trial a replacement study. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29(4):375–80.
25. Hutzelmann J, Owens S, Shedden A, Adamsons I, Vargas E. Dorzolamide/timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. *International Clinical Equivalence Study Group. Br J Ophthalmol* 1998; 82(11):1249–53.
26. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA i sur. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmol* 1998; 105: 1945–51.
27. Choudhri S, Wand M, Shields MB. A comparison of dorzolamide-timolol combination versus the concomitant drugs. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:832–3.
28. Tanaka GH. Corneal Pachymetry: A prerequisite for applanation tonometry? *Arch Ophthalmol* 1998; 116:554–5.



Vijesti News

**1. Kongres Hrvatskog društva ortodonata HLZ-a
s međunarodnim sudjelovanjem i s izložbom ORTO EXPO**

**12. – 13. listopada 2012,
Zagreb, Hotel »Dubrovnik«**

Web: www.361events.hr/orto2012