

Terapêutica Médica actual no Glaucoma Crónico de Ângulo Aberto Primário – Revisão

F. Mira¹, J. Nolasco¹, R. Andrés¹, N. Lopes¹, J. Filipe², C. Paiva³, A. R. Loureiro⁴

1 – Interno do Internato Complementar de Oftalmologia do CHC

2 – Assistente Graduado de Oftalmologia do CHC

3 – Assistente Hospitalar de Oftalmologia do CHC

4 – Director do Serviço de Oftalmologia do CHC

RESUMO

Introdução: O Glaucoma é actualmente considerado como a segunda causa de cegueira em todo o mundo, sendo o subtipo de ângulo aberto crónico primário o mais frequente. A diminuição da pressão intra-ocular é reconhecida como sendo a única forma de prevenção e tratamento do Glaucoma. **Objectivo:** O presente trabalho pretende abordar a terapêutica médica disponível tendo em conta os vários grupos farmacológicos, as suas características farmacológicas e a sua adequação ao doente. **Conclusão:** Os lípidos hipotensivos são actualmente considerados como o “golden standard”; apesar disso, o processo de escolha da terapêutica médica tem de ser um processo de interacção entre médico e doente, tendo como principal objectivo uma adesão óptima.

ABSTRACT

Introduction: Nowadays, glaucoma is considered the second cause of blindness all over the world, being the chronic subtype of primary open angle the most frequent. Decrease of intraocular pressure is recognized as the only way to prevent and treat glaucoma. **Purpose:** This work pretends to review current medical management available, considering the different groups of drugs, their specificities and applicability in each single patient. **Conclusion:** Hypotensive lipids are currently considered the gold standard treatment for glaucoma, but, in spite of this, medical decision has to be an individual process, depending on the patient and his adherence to treatment.

Palavras-chave: Glaucoma; Glaucoma de ângulo aberto primário; Terapêutica médica; Pressão intra-ocular.

Key words: Glaucoma; Primary open angle glaucoma; Medical treatment; Intraocular pressure.

Introdução

A definição de Glaucoma tem sofrido alterações desde a sua primeira abordagem na era de Hipócrates. Presentemente significa uma neuropatia óptica caracte-

terizada por um padrão específico de lesão do nervo óptico, traduzindo-se muitas vezes por correspondente alteração nos campos visuais¹.

Actualmente considerada como a segunda causa de cegueira no mundo, estima-se que em

2020 haja aproximadamente 79,6 milhões de pessoas afectadas¹⁵.

Existem vários mecanismos fisiopatológicos propostos para explicar a doença glaucomatosa, mas a pressão intra-ocular (PIO) permanece actualmente como o factor de risco mais importante e mais estudado, sendo mesmo o único factor de risco tratável⁸, apesar da investigação de modalidades terapêuticas que previnam, retardem ou mesmo revertam a apoptose (Neuroprotecção).

O objectivo principal do tratamento é a manutenção da visão dos pacientes. A decisão para iniciar o tratamento deve ser a mais prudente possível, pois trata-se de uma doença crónica, assintomática, que normalmente requer múltipla medicação. Aspectos como qualidade de vida, relações custo-benefício, implicações da doença e tratamento, devem ser fornecidos ao doente para haver uma óptima *compliance* terapêutica.

Tal como já foi abordado, vários estudos demonstraram o efeito benéfico na diminuição da PIO no que diz respeito à progressão da doença glaucomatosa. O OHTS¹² (Ocular Hypertension Treatment Study) demonstrou que uma diminuição da PIO $\geq 20\%$ através da terapêutica médica diminui o risco de Glaucoma em aproximadamente 50% em doentes com hipertensão ocular. O EMGT⁹ (Early Manifest Glaucoma Trial) demonstrou a importância de controlar a PIO e comprovou que a diminuição da PIO tinha um efeito positivo na evolução da doença.

Finalmente, o CNTGS⁵ (Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study), demonstrou que a diminuição da PIO em 30 % através da medicação, laser ou cirurgia diminuía significativamente o risco de progressão de doença em doentes com glaucoma normo-tensional.

Não existe actualmente nenhum nível de PIO recomendado para todos os doentes, sendo importante estabelecer uma PIO alvo, isto é, nível de PIO que previne a progressão da doença. A PIO alvo é individual e dinâmica havendo muitas vezes necessidade de reajustamentos ao longo do tratamento.

Esta depende de vários factores:

- nível de PIO antes de iniciar o tratamento;
- estágio da doença glaucomatosa (quanto mais avançada, menor a PIO alvo);
- idade e expectativa de vida (jovens têm necessidade de PIO mais baixas);
- existência de outros factores de risco;

A Academia Americana de Oftalmologia (AAO) recomenda uma PIO alvo menor 20% que a PIO previamente ao tratamento, tendo em conta também os achados clínicos^{19,11}.

Normalmente existem duas observações clínicas empíricas importantes que nos ajudam a determinar a PIO alvo no Glaucoma de ângulo aberto (GAA) primário:

- lesão passada implica lesão futura a não ser que a PIO diminua;
- lesão num olho está associada a aumento significativo do risco de lesão futura no outro olho;

A escolha da modalidade terapêutica deve ser individualizada tendo em conta o estágio da doença, a PIO alvo, aspectos médicos, sociais, económicos e psicológicos. Neste processo, a educação do doente é fundamental com fornecimento das opções terapêuticas e a sua discussão, tendo como objectivo uma óptima *compliance*. Existe algum consenso entre as recomendações Americanas e Europeias em relação à modalidade terapêutica inicial, sugerindo-se, sempre que possível, o início através de terapêutica médica.

Apesar da existência de vários grupos farmacológicos disponíveis para o tratamento do Glaucoma, desde o aparecimento das prostaglandinas, há mais de uma década, que não há o lançamento de novos grupos farmacológicos, tendo o mercado farmacêutico decidido apostar nas combinações fixas.

Para melhor noção da evolução da terapêutica médica do Glaucoma, apresentamos um diagrama ilustrativo da história da introdução dos diferentes fármacos usados para diminuição da PIO.

Hipotensores tópicos

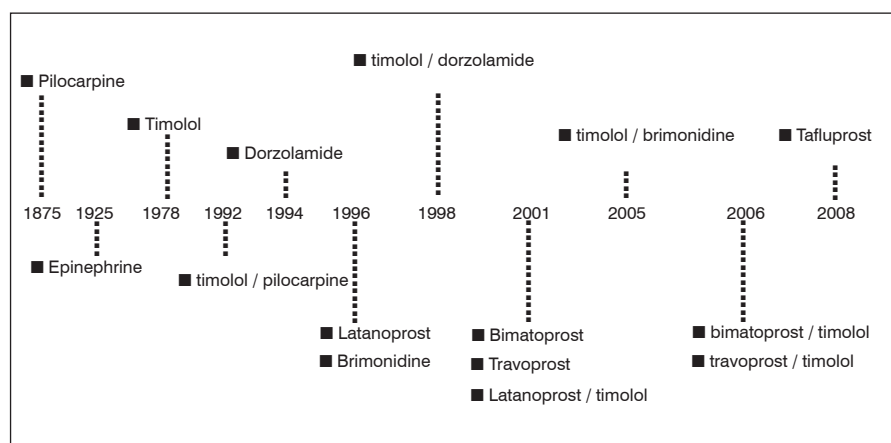


Fig. 1 – Ano de introdução dos diferentes hipotensores tópicos

European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma, Dogma Publishers, 2008, 3rd edition.

Os grupos farmacológicos disponíveis para uso clínico:

- Bloqueadores β -adrenérgicos selectivos e não selectivos;
- Parassimpaticomiméticos colinérgicos ou anti-colinesterases;
- Inibidores da Anidrase carbónica tópicos e orais;
- Agonistas α -adrenérgicos selectivos α_2 e não selectivos;
- Lípidos hipotensivos (derivados de prostaglandinas, prostamidas e decosanóides);
- Agentes hiperosmóticos;

Para melhor sintetizar a informação, é apresentado um quadro (Anexo I), com as principais características dos fármacos mais importantes de cada grupo.

Grupos farmacológicos usados no tratamento do Glaucoma

A) Parassimpaticomiméticos:

- agonistas colinérgicos de acção directa: pilocarpina, carbacol;

- agentes anti-colinesterásicos de acção indirecta: iodeto de ecotiofato;

Este grupo farmacológico, usado no tratamento do Glaucoma há mais de 100 anos, actua essencialmente através de um mecanismo que leva à contracção do músculo ciliar longitudinal levando à abertura da malha trabecular, com aumento concomitante da drenagem do humor aquoso. Provocam uma diminuição na PIO entre 20 a 30%².

As indicações essenciais são o tratamento crónico em doentes com GAA e profilaxia para o Glaucoma de ângulo fechado, antes da iridectomia ou na crise aguda.

A pilocarpina, um agente de acção directa, é o mais frequentemente usado, verificando-se nos olhos com pigmentação escura alguma resistência relativa à diminuição da PIO.

Outro fármaco utilizado neste grupo é o carbacol, agente de acção directa que apresenta como inconveniente o aumento significativo dos efeitos adversos locais.

No que diz respeito ao iodeto de ecotiofato, este é pouco usado, utilizando-se sobretudo no GAA primário em doentes fáquicos ou pseudofáquicos quando a cirurgia falhou ou não está indicada.

Anexo 1 – Terapêutica farmacológica

Classe farmacológica/ Fármaco	Diminuição PIO	Posologia	Efeitos adversos oculares	Efeitos adversos sistémicos	Contra-indicações	Outras características
Bloqueadores β-adrenérgicos:						
Timolol	20-35%	2 id/1 id	Anestesia córnea, queratite, reações alérgicas, visão turva	Bradicardia, hipotensão, bloqueio cardíaco, hipercolesterolemia, impotência, depressão, letargia, broncospasma, diminuição libido, fadiga	Asma, DPOC, bradicardia, falência cardíaca, bloqueio cardíaco	Interações com digitálicos e antagonistas canais cálcio
Carteolol	20-35%	2id	Similares ao timolol	Menor percentagem dos efeitos adversos vasculares	Similares ao timolol	Similares ao timolol
Metipranolol	20-35%	2id	Similares ao timolol mas em maior percentagem	Similares ao timolol	Similares ao timolol	Similares ao timolol
Levobunolol	20-35%	2id	Similares ao timolol mas em menor percentagem	Similares ao timolol	Similares ao timolol	Similares ao timolol
Betaxolol	15-20%	2id	Similares ao timolol	Menos efeitos pulmonares, no sistema nervoso central e coração, restantes são similares ao timolol	Contra-indicações relativas	Similares ao timolol
Inibidores da anidrase carbónica						
Dorzolamida	18-22%	3id/2id	Queratite punctiforme, miopia, lacrimejo, visão turva	Disfunção auditiva, parestesias, depressão, diminuição libido, alterações hidroelectrolíticas com acidose. Eritema multiforme, S. Stevens-Johnson, Depressão medular (derivados sulfonamidas) (menos frequentes nos agentes tópicos)	Pós cirurgia(tópicos); doença renal, hepática, alergia à Sulfonamida, hiponatremia, hipocaliémia, insuf. gl. supra-renal	---
Inibidores da Anidrase carbónica						
Brinzolamida	18-22%	3id/2id	Similares à dorzolamida	Similares à dorzolamida	Similares à dorzolamida	Tem um Ph neutro sendo mais confortável
Acetazolamida	18-22%	Consoante dose	Similares à dorzolamida mas em maior percentagem	Similares mas em maior percentagem	Similares à dorzolamida e gravidez	Disponível em dose oral 250 e 500mg
Lípidos hipotensivos:						
Latanoprost	20-35%	id	Hiperpigmentação íris, hipertrícoze, edema macular cistoide, uveíte anterior	Exacerbação asma, dispneia	Lentes contacto, hipersensibilidade	Atenção em situações de tratamento unilateral
Bimatoprost	20-35%	id	Similares mas percentagem superior de hiperémia conjuntival	Similares ao latanoprost	Similares ao latanoprost	Similares ao latanoprost
Travaprost	20-35%	id	Apresenta formulação sem conservantes	Similares ao latanoprost	Similares ao latanoprost	Similares ao latanoprost
Lípidos hipotensivos:						
Unoprost	20-35%	2id	Parece apresentar menos efeitos a nível cílios e íris	Similares ao latanoprost	Similares ao latanoprost	Estudos clínicos restritos à comunidade Japonesa
Tafluprost	20-35%	id	Apresenta formulação sem conservantes	Similares ao latanoprost	Similares ao latanoprost	Disponível só em alguns países europeus
Hiperosmóticos:						
Manitol			PIO elevada rebound, aumento do flare	Insuf. Cardíaca, enfarte agudo miocárdio, cefaleias, alterações hidroelectrolíticas	Insuficiência Renal Aguda e Insuficiência Cardíaca	---

Legenda: DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica; Id: por dia; IMAO: inibidores da monoamina oxidase; PIO: pressão intra-ocular

Em relação aos efeitos adversos, está descrito que os agentes de acção directa raramente apresentam efeitos adversos a nível sistémico, ao contrário dos agentes indirectos.

Importante ter a noção que se trata de um grupo farmacológico cada vez menos utilizado devido ao inconveniente do número de tomas e dos efeitos adversos oculares.

B) Agonistas α -adrenérgicos:

- agentes não selectivos: epinefrina e dipivefrina;
- agonistas selectivos α_2 : apraclonidina, brimonidina e clonidina;

O mecanismo de acção é duplo; inicialmente consiste em diminuir a produção de humor aquoso e numa fase posterior em aumentar a drenagem úveo-escleral⁷.

Normalmente levam a diminuição da PIO entre 10 a 20% no caso de epinefrina e 20-25% no caso da brimonidina.

Os agentes não selectivos, a epinefrina e a dipivefrina, uma pró-droga da epinefrina, são actualmente pouco utilizados, sendo que a epinefrina pode ser usada como adjuvante com parassimpaticomiméticos ou bloqueadores β -adrenérgicos.

No que diz respeito aos agonistas α_2 -adrenérgicos selectivos, a brimonidina, o fármaco mais utilizado do grupo, diminui a PIO de uma forma dose-dependente, havendo estudos que demonstraram que promove protecção da degenerescência induzida pela isquémia do nervo óptico e das células ganglionares da retina.

Com potência comparável ao timolol e superior ao betaxolol⁴, é utilizada tanto em monoterapia como em associação com lípidos hipotensivos e timolol.

O cloridrato de apraclonidina é um fármaco pouco utilizado actualmente devido à taquifilaxia após administração crónica.

Está descrito que os agentes não selectivos estão frequentemente associados a edema

macular cistóide e a incidência superior de efeitos adversos sistémicos.

C) Bloqueadores β -adrenérgicos:

- bloqueadores β_1 selectivos: betaxolol;
- bloqueadores β não-selectivos: timolol, metipranolol, levobunolol e befunolol;
- bloqueadores β com actividade simpaticomimética intrínseca: carteolol, pindolol;

Este grupo farmacológico actua inibindo a adenosina monofosfato cíclica do epitélio do corpo ciliar levando à diminuição da produção do humor aquoso. Está associado a uma diminuição da PIO entre 20 a 35%²⁵.

Estão indicados para situações de PIO elevada quando associados a possibilidade de evolução para doença glaucomatosa ou na doença glaucomatosa já estabelecida.

É necessário ter em atenção a concentração mínima de fármaco que obtém o nível de PIO alvo e também ter em atenção à possibilidade de efeito cruzado devido à absorção sistémica. Para evitar esta situação assim como os efeitos adversos sistémicos é importante proceder à oclusão naso-lacrimonar durante 1 a 2 minutos após a instilação.

Trata-se de um grupo farmacológico amplamente usado na prática clínica, quer em regime de monoterapia, quer sob a forma de combinação com outros grupos farmacológicos, apresentando, no entanto, tolerância devido ao desenvolvimento de taquifilaxia.

O timolol, um bloqueador β -adrenérgico não selectivo, foi considerado durante longo período de tempo como “golden standard”^{24,3}. Está associado a diminuições da PIO durante longo período de tempo evitando a progressão dos defeitos a nível dos campos visuais.

O carteolol, também um bloqueador β -adrenérgico não selectivo, com actividade simpaticomimética intrínseca, está associado a menos efeitos adversos pulmonares, cardíacos, apresentando também dificuldade em atravessar a

barreira hemato-encefálica, o que pressupõe menor incidência de efeitos adversos no sistema nervoso central como seja a depressão²¹. O metipranolol tem mecanismos e características semelhantes ao timolol, parecendo estar associado a aumento da perfusão retiniana e da velocidade de fluxo retiniano, mas parece diminuir o fluxo a nível da coróide e a nível do nervo óptico¹⁶.

O levobunolol apresenta um tempo de acção mais longo mas efeitos semelhantes ao timolol.

O betaxolol, o único fármaco bloqueador β_1 -adrenérgico selectivo, apresenta por isso menos efeitos adversos a nível pulmonar e sistema nervoso central, está no entanto associado a efeito duas vezes menos potente no que diz respeito à diminuição da PIO em comparação com o padrão (timolol)²³. Apesar disso, alguns estudos afirmam que o betaxolol está associado a efeitos neuroprotectores¹⁴, mas ainda não há estudos alargados que confirmem estes achados.

D) Inibidores da anidrase carbónica (AC):

- fármacos tópicos: brinzolamida, dorzolamida;
- fármacos sistémicos: acetazolamida, metazolamida;

Estes fármacos actuam inibindo a AC presente a nível do epitélio ciliar, levando consequentemente à diminuição da produção de humor aquoso, sendo no entanto necessária uma inibição de pelo menos 90% da enzima AC para haver diminuição da produção do humor aquoso e consequentemente da PIO.

Estão associados a diminuição da PIO entre 18 e 22%²², podendo ser utilizados em monoterapia ou mais frequentemente em associação com agonistas α_2 -adrenérgicos ou bloqueador β -adrenérgicos. Diminuem eficazmente a PIO durante o dia apresentando menor efeito durante a noite.

Dentro dos inibidores da AC tópicos destacamos a dorzolamida, o primeiro a ser utilizado, apresenta em alguns estudos compa-

rativos, eficácia hipotensiva semelhante ao betaxolol. Além da diminuição da produção de humor aquoso, tem sido relatado aumento do fluxo sanguíneo a nível do nervo óptico e coróide⁶.

A brinzolamida é mais lipofílica apresentando um Ph neutro tornando-se por isso mais confortável, apresenta eficácia semelhante ao restante grupo, mas inferior ao timolol.

Em termos de administração sistémica, estes estão indicados sobretudo em situações de glaucoma agudo, podendo ser administrados por via oral, intravenosa ou intramuscular, estão associados a uma diminuição mais rápida da PIO, podendo no entanto provocar alterações sistémicas graves.

E) Lípidos hipotensivos:

- Análogos das prostaglandinas: travaprost, latanoprost, tafluprost;
- Decosanóides: unoprost;
- Derivado das prostamidas: bimatoprost;

Trata-se do grupo farmacológico mais recente, com um efeito hipotensivo superior aos restantes grupos e associado a poucos efeitos secundários.

Este grupo farmacológico face às suas características representa o novo “golden standard”^{10,17} no tratamento do glaucoma. Está associado a uma diminuição da PIO entre 25-33%, actuando através do aumento da drenagem úveo-escleral¹³.

Cada um dos fármacos demonstrou ter um efeito superior na diminuição da PIO em comparação com o timolol, apresentando um efeito que perdura durante as 24 horas, sendo superior a qualquer outra classe farmacológica.

Trata-se de um grupo farmacológico de primeira linha podendo funcionar em monoterapia mas também em esquema de terapêutica adjuvante, havendo mesmo combinações fixas com bloqueador β -adrenérgico (timolol).

O latanoprost, um análogo da prostaglandina F_{2 α} , é administrado à noite para apresentar um

efeito maximizado durante o dia. Trata-se de um fármaco versátil, usado em monoterapia ou em terapêutica adjuvante com bloqueador β -adrenérgico, agonistas colinérgicos ou brimonidina. Alguns estudos demonstraram no entanto que uma percentagem substancial de doentes não respondia a este fármaco²⁰.

O travaprost, também um análogo da prostaglandina $F_{2\alpha}$, demonstrou melhor eficácia em doentes de raça negra, sugerindo a potencial vantagem de futuros estudos de farmacogenética.

O bimatoprost, um análogo da prostamida, apresenta em alguns estudos uma eficiência superior em relação aos restantes fármacos do grupo, está no entanto associado a uma incidência elevada de hiperémia conjuntival.

O unoprost, um decosanóide, parece apresentar um efeito depressor da PIO inferior ao latanoprost, havendo estudos que o associam a aumento do fluxo sanguíneo retiniano, coroideu e da cabeça do nervo óptico. Deverão, no entanto, ser realizados estudos adicionais para determinar a eficácia deste fármaco na comunidade não Japonesa.

O tafluprost é um fármaco recente, está disponível só em alguns países europeus. É o único com formulação sem conservantes, parecendo apresentar diminuição da PIO similar aos restantes fármacos do grupo¹⁸, está comercializado no nosso país há relativamente pouco tempo.

Um facto importante a ter em consideração antes da prescrição de qualquer fármaco deste grupo é a coloração clara da íris e os casos de tratamento unilateral, devido à possibilidade de ocorrência de hipertricose, hiperpigmentação da íris e pele periocular.

F) Agentes hiperosmóticos:

Trata-se do grupo farmacológico menos utilizado, no entanto são os agentes mais eficientes no controlo agudo da PIO. Actuam aumentando a osmolaridade do sangue, criando um gradiente osmótico entre o sangue e o vítreo, levando à saída de água deste.

Os doentes candidatos ao seu uso devem ser avaliados do ponto de vista renal e cardíaco antes da sua administração. Como representantes deste grupo temos o manitol 1-1,5g/Kg peso intravenoso ou glicerol 1-1,5 g/Kg peso via oral.

G) Associações

Em cerca de 40-75% dos doentes, a monoterapia não consegue obter uma diminuição satisfatória da PIO, havendo necessidade de associação de mais de um fármaco. Existem várias possibilidades de associação de agentes de grupos farmacológicos diferentes, mas a sua utilização esgota-se no facto de existirem no mercado várias associações fixas, com eficácia e segurança bem estabelecida. Estas combinações fixas tornam a terapêutica mais simples, não apresentam efeito “washout”, apresentam menos efeitos secundários, menos custos e maior *compliance* por parte do doente.

As várias combinações disponíveis são a associação de maleato de timolol com: dorzolamida, latanoprost, travoprost, bimatoprost, brimonidina e brinzolamida.

Conclusão

A terapêutica médica no Glaucoma dispõe de um vasto leque de opções, sendo consensual que se deva iniciar o tratamento do Glaucoma através do recurso à terapêutica médica sempre que possível. A introdução dos lípidos hipotensivos veio revolucionar a terapêutica médica com fármacos relativamente inócuos e com bons perfis de acção, sendo por isso considerados como “golden standard”. Durante a última década, desde o lançamento dos lípidos hipotensivos, não assistimos ao lançamento de nenhum novo grupo farmacológico, tendo a indústria farmacêutica privilegiado as combinações fixas. O sucesso do tratamento, mais do que o fármaco prescrito implica uma boa adesão terapêutica por parte do doente, sendo fulcral o ensinamento e a exposição detalhada das opções terapêuticas para uma óptima adesão.

Bibliografia

1. American Academy of Ophthalmology: Glaucoma. Basic and clinical science course. San Francisco. 2007-2008. Section 10 p. 157-176
2. BARSAM PC.: Comparison of the effects of pilocarpine and echothiophate on intraocular pressure and outflow facility. *Am. J. Ophthalmol.* 1972 May; 73(5): 742-749
3. BRANDT JD, VANDENBURGH AM, CHEN K, WHITCUP SM.: Bimatoprost Study Group. Comparison of once or twice daily bimatoprost with twice daily timolol in patients with elevated IOP: a 3 month clinical trial. *Ophthalmology.* 2001 Jun; 108(6): 1023-1031
4. CANTOR LB, HOOP J, KATZ LJ, FLARTEY K.: Alphagan/Betaxolol Clinical success and quality-of-life impact of brimonidine 0,2% and betaxolol 0,25% suspension in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther.* 2001 Jul; 23(7): 1032-1039
5. Collaborative normal-tension glaucoma study group: Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am. J. Ophthalmol.* 1998 Oct; 126(6): 487-497
6. FUCHSJAGER-MAYRL G, WALLY B, RAINER G, BUEHL W, AGGERMANN T, KOLODIJASNA J *et al.*: Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2005 Oct; 89(10): 1293-1299
7. GHAROGOZLOO NZ, RELF SJ, BRUBAKER RF.: Aqueous flow is reduced by the alpha-adrenergic agonist, apraclonidine hydrochloride (ALO 2145). *Ophthalmology.* 1998 Sept; 95(9): 1217-1220
8. Glaucoma Panel, Preferred Practice Patterns Committee, American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns: primary open-angle glaucoma. 1996 San Francisco (CA): The Academy
9. HEJL A, LESKE C, BENGTSOON B, HYMAN L, HUSSEIN M.: Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch. Ophthalmol.* 2002 Oct; 120(10): 1268-1279
10. HEMMA RESCH and GERHARD GARHOFER: Topical Drug Therapy in Glaucoma. *Wien Med Wochenschr.* 2006 Sep 156(17-18): 501-507
11. HIGGINBOTHAM EJ, GORDON MO, BEISER JA, DRAKE MV, BENNETT GR *et al.*: The Ocular Hypertension Treatment Study: topical medication delays or prevents primary open-angle glaucoma in African American individuals. *Arch Ophthalmol.* 2004 Jun; 122(6): 813-820
12. KASS MA, HEUER DK, HIGGINBOTHAM EJ, JOHNSON CA, KEITNER JL, MILLER JP, *et al.*: The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2002 Jun; 120(6): 701-713
13. LEE PY, Podos SM, SEVERIN C.: Effect of prostaglandin F2 alpha on aqueous humor dynamics of rabbit, cat and monkey. *Invest Ophthalmol Visc. Sci.* 1984 Sep; 25(9):1087-1093
14. OSBORNE NN, WOOD JP, CHIDLOW G.: Invited review: Neuroprotective properties of certain beta-adrenoceptor antagonists used for the treatment of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005 Jun; 21(3): 175-181
15. QUIGLEY HA, BROMAN AT.: The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmology.* 2006; 90: 262-267
16. SCHMETTER L, STRENN K, FINDL O, BREITENEDER H, GRASELLI U, AGNETER E, *et al.*: Effects of anti-glaucoma drugs on ocular hemodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1997; 61: 583-595
17. STAMPER RL, WIGGINTON SA, HIGGINBOTHAM EJ.: Primary drug treatment for Glaucoma: beta-blockers versus other medications for glaucoma. *Individualize Initial Therapy.Surv Ophthalmol.* 2002 Jan-Feb; 47(1): 63-73
18. SUTTON A, GOUWS P, ROPO A.: Tafluprost, a new potent prostanoid FP-receptor agonist: a dose-response study on pharmacodynamics and tolerability in healthy volunteers. *International J. Clinical Pharmacology.* 2008 Aug; 46(8): 400-406
19. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000 Oct; 130(4): 429-440
20. TSUKAMOTO H, NOMA H, MATSUVAMA S, IKEDA H, MISHIMA HK.: The efficacy and safety of topical brinzolamide and dorzolamide when added to the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005 Apr; 21(2): 170-3
21. VERCRUYSSSE K, GOETHALS M, VANDEPUTTE O, MISSOTTEN L.: A long term clinical trial of carteolol in the management of glaucoma. *Belgium Carteolol Study Participants. Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1992; 245: 75-80
22. WANG RF, SERLE JB, Podos SM, SUGRUE MF.: MK-507 (L-671,152), a topically active carbonic anhydrase inhibitor, reduces aqueous humor production in monkeys. *Arch Ophthalmol.* 1991 Sep; 109(9): 1297-1299
23. WAX MB, MOLINOFF PB.: Distribution and properties of beta-adrenergic receptors in human iris-ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987 Mar; 28(3): 420-430
24. WHITCUP SM, CANTOR LB, VANDENBURGH AM, CHEN K.: Bimatoprost Study Group II: a randomised, double masked, multicentre clinical trial comparing bimatoprost and timolol for the treatment of glaucoma and hypertension. *Br J. Ophthalmol.* 2003 Jan; 87(1): 57-62
25. ZIMMERMAN TJ, KAUFMAN HE. Timolol: a β -adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1997 Apr; 95(4): 601-604.