녹내장 환자에서 bimatoprost 0.03%-Timolol 0.5% 고정복합제제의 안압하강 효과

The Intraocular Pressure-lowering Effects of Bimatoprost/Timolol Fixed Combination Therapy for Glaucoma

심성희 · 김성호 · 김준모

Seong Hee Shim, MD, Sung Ho Kim, MD, Joon Mo Kim, MD

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 안과

Department of Ophthalmology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the effects of a bimatoprost/timolol fixed combination (BTFC) on intraocular pressure (IOP) and anterior ocular parameters in glaucoma.

Methods: We enrolled 21 glaucoma patients in this prospective clinical study. IOP was measured every 2 hours from 9:00 to 17:00 at baseline and 6 months later. Specular microscope value, corneal curvature, pupil diameter, anterior chamber depth, central cornea thickness were obtained. Adverse events were assessed by patient interview and by slit lamp examination.

Results: Mean diurnal IOP decreased 34.9% in open-angle glaucoma (OAG) patients and 27.6% in normal-tension glaucoma (NTG) patients. For anterior ocular parameters such as specular microscope value, corneal curvature, pupil diameter, anterior chamber depth, central cornea thickness at baseline and 6 months after BTFC treatment, there were no significant differences between the baseline and 6 months values. The most frequently occurring adverse event with BTFC treatment was conjunctival hyperemia, which was found in 19.1% (n = 4).

Conclusions: BTFC provided a significant reduction in IOP from baseline without changing any anterior ocular parameters in OAG and NTG patients.

Key words: Bimatoprost, Timolol, Fixed combination drug, Intraocular pressure, Glaucoma

서론

녹내장은 시야감소 및 실명의 가장 주된 원인 중 하나이다.^{1,2} 안압(intraocular pressure, IOP)의 상승은 녹내장의 발생 및 진행에 관여하는 증명된 위험요소이다. 여러 임상연구에 따르면 녹내장 치료에 있어서 안압을 낮추는 것이 매우 효과적임이 밝혀져 있다.³⁻⁵ Early Manifest Glaucoma trial (EMGT) 연구에 따르면, 고

안압증 환자에서 안압을 1 mmHg를 낮추는 것으로 녹내장 진행의 위험을 10% 낮추는 효과가 있다고 하였다.³ 다른 연구에서도, 지속적으로 낮은 안압을 유지하는 것이 시야 악화를 최소한으로 하는데 효과적이라고 하였다.^{4,5}

녹내장 치료를 위해 점안제를 사용할 때는 단일제제를 먼저 사용하는 것을 추천하고 있으며, 많은 임상가들이 충분한 안압하강 효과를 얻기 위하여 prostaglandin analogue 계열의 약제를 사용한다. 만약 한 가지 약제로 안압을 낮추는데 부족하거나 실패하였다면, 추가적으로 안압을 낮추는 약을 사용하게 된다.⁶ 하지만 여러 가지 약제를 사용함으로써 오는 불편함과 복용법의 복잡성은 환자의 복약 협조도(compliance)를 낮추게 된다.⁷ 이러한 불편감을 감소시키고 복약협조도를 증가시키기 위해 고정복합제제(fixed combination drug)가 개발되었다. 고정복합제제의 사용은 약제 점안 수를 줄여서 환자의 복약 협조도를 증가시키면서, 두 가지 이상의 점안제 사용시 나중에 넣은 점안제가 먼저 넣은 점안제의 효과를 씻겨 내려 버리는 washout effect를 줄여주어, 약제의

Received: 2015. 4. 20.

Revised: 2015. 5. 26.

Accepted: 2015. 6. 12.

Corresponding Author: Joon Mo Kim, MD.

Department of Ophthalmology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea

Tel: +82-2-2001-2257, Fax: +82-2-2001-2262

E-mail: kjoonmo@dreamwiz.com

* The authors have no financial or proprietary interest in any of the materials mentioned.

효과에도 긍정적인 영향을 주는 것으로 알려져있다. 또한 이러한 고정복합제제는 장기간 점안제를 사용해야 하는 녹내장 환자에서 과도한 보존제 사용으로 인한 약제 부작용을 줄여줄 수 있다는 장점이 있다.⁸

Bimatoprost 0.03%는 prostamide 계열의 약제로서, 섬유주 경로(trabecular outflow)와 포도막공막 경로(uveoscleral outflow)를 통한 방수의 배출을 증가시킴으로써 안압을 낮추는데 효과적이다.⁹ Timolol 0.5%는 방수생성을 억제하여 안압을 하강시키는 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 두 약제의 복합제제인 Bimatoprost 0.03%와 timolol 0.5%의 fixed combination 제제(BTFC)의 안압하강 효과는, BTFC는 bimatoprost 0.03% 단일제제보다 더욱 효과적으로 안압을 낮추는 것으로 알려져있다.^{10,11} 또한 BTFC는 각각의 단일 제제보다 안압하강 효과가 더욱 크며,¹² 이러한 단일 제제들의 병합요법과 비교할 때에 안압하강 효과가 떨어지지 않는 것으로 알려져 있다.¹³ 하지만 대부분의 연구는 서양인을 대상으로 시행한 연구이며, 한국인을 대상으로 한 연구는 아직까지 없다. 이에 본 연구에서는 한국인 개방각 녹내장환자에서 BTFC의 안압하강 효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 강북삼성병원에 2009년 9월부터 2010년 3월까지 새로이 방문한 개방각녹내장 환자를 대상으로 하였다. 이 연구는 Institutional Review Board of Kangbuk Samsung Hospital의 규약에 따라 진행되었다. 우리는 개방각 녹내장 환자와 정상 환자를 대상으로 연구를 하였다. 녹내장의 진단 기준은 Table 1에 명시되어 있다. 녹내장 환자는 단안 혹은 양안 녹내장 환자가 모두 포함되어 있다. 현재 진행중인 안과적 질환을 갖고 있거나, 고혈압이나 저혈압 환자, 맥박이 비정상적인 환자, 치료에 사용되는 약물의 금기증이나 민감하게 반응을 보이는 환자, 안압에 영향을 미칠 수 있는 다른 안약제제 및 치료를 받고있는 환자들은 제외

되었다. 임신 또는 수유중인 환자들은 제외되었다. 안압에 영향을 미치는 약물을 사용하는 (ex, 스테로이드, B-blocker, carbonic anhydrase inhibitor, 이노제, 항정신병약) 피험자들은 제외되었다.

녹내장 환자들은 BTFC 점안제(Ganfort®, Allergan, Inc)를 매일 오전에 1회 점안하는 용법으로 치료 하였다. 녹내장 환자들은 이전에 다른 약제로 치료 받은적이 없었으며, 새로이 진단받았고 BTFC로 처음 치료 받는 환자들이었다. 안압은 골드만 압평안압계로 측정되었으며 한명의 검사자가 측정하였다. 안압을 측정할 때에는 세 번 연속하여 안압을 측정하였으며 세 번 측정값의 평균으로 분석하였다.

안압은 하루 일정 주기에 따라서 달라지기 때문에, 일중안압(diurnal IOP) 변동을 측정 하였다. 연구 시작시 치료 전 일중안압과 치료 6개월 후 일중안압을 측정하여 비교하였다. 양안 모두 녹내장이 있는 환자의 경우, 한 눈을 무작위로 연구를 위해 선택하였다. 일중안압은 9:00, 12:00, 14:00, 17:00에 연구 시작시와 치료 6개월 후 측정하였다.

BTFC의 안압하강 효과를 분석하였고, 중심각막두께를 측정하였으며, 약물에 의한 전안부의 변화를 알아보기 위해 각막내피세포 검사, 각막 굴절도(Corneal curvature), 동공 크기(pupil diameter), 및 전방 깊이(Anterior chamber depth)는 specular microscope, Orbscan (Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA) 및 pachymetry를 이용하여 측정하였다. 환자는 치료 6개월 후 부작용에 대해서 설문하였다.

통계는 SPSS 18.0/PC를 통해서 구했다. *p*-value는 0.05 이하가 의미있는 경과값으로 생각하였다.

결 과

총 21명의 환자에서 21안이 포함되었다. 16안은 정상안압 녹내장이었으며, 5안은 개방각녹내장 환자였다. 개방각녹내장

Table 1. Diagnostic criteria for glaucoma

NTG

- Visual field (VF) loss compatible with glaucoma* with/without glaucomatous optic disc changes
- Retinal nerve fiber layer (RNFL) defect on red-free photo
- Open, normal-appearing anterior chamber angle
- Intraocular pressures (IOPs) are always 21 mmHg or less

POAG

- Same as above except IOP
- IOP higher than 21 mmHg (≥1 time)

* All visual fields were assessed using full threshold white on white Humphrey standard program 30-2. A technically acceptable visual field was considered abnormal if *p* < 5% for the corrected PSD or if the glaucoma hemifield test was outside normal limits by STATPAC 2.

환자의 평균 diurnal IOP는 17.07 ± 6.28 mmHg에서 11.11 ± 2.28 mmHg로 평균 5.96mmHg (34.92%) 감소하였다($p < 0.001$, paired t test) 정상안압 녹내장의 baseline 안압은 14.44 ± 2.25 mmHg였으며, 개방각녹내장 환자의 평균 안압은 25.5 ± 6.93 mmHg이었다. 정상안압녹내장 환자의 안압은 치료전에 14.44 ± 2.25 mmHg에서 치료후 10.45 ± 1.96 mmHg로 평균 3.99mmHg (27.6%) 하강 하였다($p < 0.001$, paired t test; Table 2).

치료 전 및 치료 6개월 후 최대 안압, 최저안압, 안압 범위 및, 평균 안압의 변화는 Table 3에 정리되어 있다. baseline안압 및 BTFC 치료 6개월 후 평균 안압의 범위는 Table 4에 정리되어 있다. BTFC 치료 6개월 후 측정된 diurnal IOP의 변화는 Figure 1

Table 2. Demographic character of subjects of open angle glaucoma patients

Open angle glaucoma	
No. of eyes	21
Age (yr)	51.48 ± 11.47
Sex (M:F)	19:02
OD:OS	10:11
IOP (mmHg)	17.07 ± 6.28
SE (D)	-2.12 ± 2.50
BCVA	0.92 ± 0.15
MD (dB)	-10.76 ± 8.54
PSD (dB)	-9.00 ± 4.57

SE = spherical equivalent; D = diopter; BCVA = best corrected visual acuity; MD = mean deviation on visual field; dB = decibel; PSD = pattern standard deviation on visual field.

Table 3. The peak (maximum) IOP (mean $\pm$ standard deviation(SD), mmHg), the trough (minimum) IOP, magnitude of IOP fluctuation (mean variance $\pm$ SD, mmHg) and the mean IOP after using a fixed brimatoprost/timolol combination in eyes with glaucoma

	Peak IOP	Trough IOP	IOP range	Mean IOP
Baseline (mmHg)	18.14 ± 6.69	16.05 ± 6.06	2.10 ± 1.51	17.07 ± 6.28
Month 6 (mmHg)	11.90 ± 2.55	10.38 ± 2.36	1.52 ± 1.33	11.11 ± 2.28
Difference	6.24 ± 6.38	5.67 ± 5.35	0.57 ± 2.23	5.96 ± 5.76
p -value	<0.001	<0.001	0.253	<0.001

Table4. IOP at baseline and mean changes6 months after baseline at each scheduled time point : Mean $\pm$ standard deviation(SD), mmHg

	Baseline	6-month	Difference	p -value
09:00	17.29 ± 6.54	11.57 ± 2.71	5.71 ± 6.25	<0.001
12:00	17.24 ± 6.67	11.10 ± 2.39	6.14 ± 6.30	<0.001
14:00	16.86 ± 6.04	11.00 ± 2.32	5.86 ± 5.30	<0.001
17:00	16.90 ± 6.15	10.76 ± 2.26	6.14 ± 5.61	<0.001

과 Figure 2에 정리하였다. specular microscope value, Corneal curvature, pupil diameter 및 anterior chamber depth에 대한 BTFC의 효과는 Table 5에 정리되어 있다. 이 수치들은 baseline과 6개월 후 수치에는 큰 차이가 없었다. 6개월 후 부작용에 대한

Fig. 1. Diurnal IOP measurement at baseline and 6 months after using bimatoprost/timolol fixed combination in eyes with open angle glaucoma.

Fig. 2. Differences in IOP from baseline to 6 months at each scheduled time point with open angle glaucoma patients.

Table 5. The effects of fixed bimatoprost/timolol combination on the specular microscope values, corneal curvature, pupil diameter and anterior chamber depth over time at baseline and 6 months after treatment (mean $\pm$ standard deviation [SD])

	Baseline	6-Month	Difference	p-value
AVE ¹	413.48 $\pm$ 103.24	404.95 $\pm$ 57.05	8.52 $\pm$ 58.62	0.513
CD ²	2518.71 $\pm$ 433.47	2508.00 $\pm$ 292.98	10.71 $\pm$ 229.90	0.833
SD ³	149.67 $\pm$ 54.96	151.95 $\pm$ 36.73	-2.29 $\pm$ 44.93	0.818
CV ⁴	35.24 $\pm$ 6.09	37.24 $\pm$ 8.93	-2.00 $\pm$ 8.97	0.319
6A ⁵	57.00 $\pm$ 8.79	54.71 $\pm$ 12.02	2.29 $\pm$ 13.72	0.454
K (D ⁶)	44.12 $\pm$ 1.39	43.97 $\pm$ 1.52	0.15 $\pm$ 0.46	0.169
Pupil (mm)	3.67 $\pm$ 0.67	3.51 $\pm$ 0.42	0.16 $\pm$ 0.55	0.213
ACD ⁷ (mm)	2.95 $\pm$ 0.50	2.92 $\pm$ 0.46	0.03 $\pm$ 0.16	0.423
CCT ⁸ (μ m)	542.14 $\pm$ 44.79	541.95 $\pm$ 41.13	0.190 $\pm$ 17.07	0.960

¹AVE: The average dimension of the analyzed endothelial cells.²CD: The density of the analyzed endothelial cells.³SD: The standard deviation of the analyzed endothelial cells.⁴CV: The coefficient of variation of the analyzed endothelial cells, derived by dividing the average dimension by the standard deviation⁵6A: The percentage of hexagonal cells.⁶D: Diopter.⁷ACD: Anterior chamber depth.⁸CCT: Central cornea thickness.**Table 6.** Treatment-related adverse events 6 months after using fixed bimatoprost/timolol combination

	Number (%)
Overall	10 (47.62%)
Conjunctival hyperemia	4 (19.05%)
Periocular pigmentation	3 (14.29%)
Growth of eyelashes	1 (0.05%)
Double eyelid formation	1 (0.05%)
Foreign body sensation	1 (0.05%)

분석은 Table 6에 정리하였다.

고 찰

본 연구에서는 BTFC의 사용이 6개월 후 안압을 효과적으로 낮춘다는 것을 보여주었다. 우리 연구에서 보면 6개월 후 평균 안압은 치료 전 안압보다 평균 5.96 ($\pm$ 5.76) mmHg (34.92%)를 하강시키는 것으로 나타났다. 이번 연구는 이전 연구와 비슷한 결과로서, Brandt 등은¹¹은 3개월간의 평행비교 연구에서 약 33%의 안압하강 효과를 보고 하였으며, Lewis 등이¹³ 1년간 진행한 연구에 따르면, BTFC가 안압을 31.4% 낮춘다고 나타났다. 안압하강 정도는 본 연구와 큰 차이가 없었지만, 다른 연구에서는 서양인이 대상이었으며 오직 개방각 녹내장 환자들만 대상으로 하였고, 우리 연구에서는 정상안압녹내장 환자에서 16명으로 다수를 차지

한 것을 고려하면, 한국인 정상안압녹내장 환자에서도 안압하강 효과가 매우 크다는 것을 알 수 있다. 서양에서는 caucasian 녹내장 환자에서 약 30% 정도에서 정상안압 녹내장이라고 보고하고 있지만,¹⁴ 동양의 Tajimi 연구¹⁵와 남일 연구¹⁶에서 보면 개방각 녹내장 환자에서 정상안압 녹내장의 비율이 상당히 높은 것을 알 수 있다. 때문에 임상에서 환자를 치료할 때 정상안압녹내장 환자에서의 결과가 매우 중요한 참고 자료가 되는데, 정상안압녹내장 환자에서도 안압을 낮추는 것이 녹내장의 진행을 막는데 효과적이라는 보고를 고려할 때,¹⁷ 본 연구에서 정상안압 녹내장 환자는 약 27.6%의 안압 하강이 나타나, 기존의 다른 약제에 비해 안압하강 효과가 뛰어나다고 하겠다.

안압 하강을 위해 사용하는 prostaglandin analogues에는 travoprost 와 latanoprost가 있다. 이전 연구에서 travoprost는 안압을 30% 낮추는 데 효과가 있었으며^{18,19} latanoprost는 정상안압 녹내장 환자에서 안압을 21.4% 낮추는 효과를 가져왔다.²⁰⁻²³ 그러나 prostaglandin analogue-timolol 병합 요법의 효과에 대해서는 많은 연구가 이루어져있지 않다. 기존의 보고를 보면 Suh MH 등은²⁴ 정상안압녹내장 환자에서 travoprost 0.004%를 점안후 1년간 경과관찰 하였을 때 -2.71 ~ -3.71 mmHg (-18.3% ~ -25.1%) 정도의 안압 하강을 보인다고 하였고, Kim 등은²⁵ 정상안압녹내장 환자에서 dorzolamide와 timolol의 고정복합제제를 1년간 사용하였을 때 20.5% ~ 24.4% 정도의 안압하강 효과를 보였다고 보고 하였다. 또한 Cho 등은²⁶ brimonidine과 timol의 고

정복합제제를 6개월간 점안하였을 때, 점안 후 개방각녹내장 환자에서는 약 32.2%, 정상안압녹내장 환자에서 약 19.3%의 안압하강 효과를 보인다고 하였다. Shoji 등은²⁷ 정상안압녹내장환자에서 dorzolamide timolol 고정복합제제를 교체투여 한 경우, latanoprost 0.005%와 timolol 0.5%의 고정복합제제 (LTFC) 와 travoprost 0.004% 와 timolol 0.5% 고정복합제제(TTFC)의 효과를 비교한 전향적 12주간 연구에서, TTFC group이 -2.4 ± 2.3 mm Hg 감소로 LTFC group 의 -1.1 ± 2.3 mm Hg보다 감소효과가 더 컸다고 하였다.

Bimatoprost는 synthetic prostamide analog이며 timolol은 beta 1, beta 2, 비특이적 adrenergic antagonist이다. bimatoprost의 흔한 부작용으로는, 결막 충혈, 눈주위 색소침착 및, 속눈썹이 길게 자라는 것이 알려져 있다.²⁸ 본 연구에서 BTFC와 관련된 가장 흔한 부작용은 눈충혈(19.05%)이었다. 생체체측 연구에서 BTFC에 영향을 미치는 요인이 특별히 보이지는 않았다 (Table 5). 기존의 연구에 따르면, bimatoprost 점안 후 결막 충혈은 L-NAME (nitric oxide synthase inhibitor)에 의해 억제되는 것으로 보아 endothelial nitric oxide와 관련된 혈관 확장과 연관되어 있을 것으로 보이며, 염증과는 관련이 없다고 하였다.²⁹ 이러한 bimatoprost에 의한 충혈은 PGE(2)에 의한 vascular smooth muscle에 직접적인 확장 효과를 통한 충혈은 억제할 수 없다고 하여 기전이 다를 수 있음을 뒷받침 한다. 또한 beta 2 adrenoceptor의 antagonism 효과 역시 결막 충혈의 한 기전으로 설명하고 있다.³⁰

이번 연구의 한계점은 우리의 sample size가 적어 정상안압녹내장과, 개방각녹내장을 분류해서 분석하지 못했다는 점이 있다. 후향적 연구의 특성상, 참여한 환자에서 그들의 치료가 masking 되지 못하였으며, 이러한 점으로 인한 편견 (bias)가 있었을 수 있다. 더욱이 우리의 연구에서 적절한 대조군을 설정하지 못하였다. 따라서 더욱 큰 범위의 녹내장 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 bimatoprost-timolol 고정복합제제는 한국인의 개방각녹내장 환자에서 안압을 현저히 하강 시켰으며, 정상안압녹내장 환자에서도 뛰어난 안압하강 효과를 보였다.

참고문헌

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-7.
2. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, et al. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population. The Rotterdam study. *Arch Oph-*

- thalmol 1998;116:653-8.
3. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
4. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, 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;120:701-13.
5. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
6. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 3rd edition. Savona: Dogma S.r.l.; 2008.
7. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eye-drops for glaucoma. *Ophthalm Surg* 1995;26:233-6.
8. Robin AL, and Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology* 2005;112:863-8.
9. Toris CB, Gabelt BT, and Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv. Ophthalmol* 2008;53:S107-20.
10. Andreas Katsanos, Anna I. Dastiridou, Michael Fanariotis, Maria Kotoula, and Evangelia E. Tsironi Bimatoprost and Bimatoprost/Timolol Fixed Combination in Patients with Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27:67-71.
11. Brandt JD, Cantor LB, Katz LJ, Batoosingh AL, Chou C, and Bossowska I; for the Ganfort Investigators Group II. Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month doublemasked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J. Glaucoma* 2008;17:211-6.
12. Martinez A, Sanchez M. Bimatoprost/timolol fixed combination vs latanoprost/timolol fixed combination in open-angle glaucoma patients. *Eye (Lond)* 2009;23:810-8.
13. Lewis RA, Gross RL, Sall KN, Schiffman RM, Liu CC, and Batoosingh AL; for the Ganfort Investigators Group II. The safety and efficacy of bimatoprost/timolol fixed combination: a 1-year double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J. Glaucoma* 2010;19:424-6.
14. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB,

- Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-504.
15. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, Kuwayama Y, Mishima HK, Shimizu H, Tomita G, Inoue Y, Kitazawa Y; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004;111:1641-8.
 16. Kim CS, Seong GJ, Lee NH, Song KC; Namil Study Group, Korean Glaucoma Society. Prevalence of primary open-angle glaucoma in central South Korea the Namil study. *Ophthalmology* 2011;118:1024-30.
 17. 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;126:487-97.
 18. Ang GS, Kersey JP, Shepstone L, Broadway DC. The effect of travoprost on daytime intraocular pressure in normal tension glaucoma: a randomized controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1129-33.
 19. Faridi UA, Saleh TA, Ewings P, Venkateswaran M, Cadman DH, Samarasinghe RA, Vodden J, Claridge KG. Comparative study of three prostaglandin analogues in the treatment of newly diagnosed cases of ocular hypertension, open-angle and normal tension glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:678-82.
 20. Greve EL, Rulo AH, Drance SM, et al. Reduced intraocular pressure and increased ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma: a review of short-term studies with three dose regimens of latanoprost treatment. *Surv Ophthalmol* 1997;41(Suppl 2):89-92S.
 21. Rulo AH, Greve EL, Geijssen HC, et al. Reduction of intraocular pressure with treatment of latanoprost once daily in patients with normal-pressure glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103:1276-82.
 22. Tamada Y, Taniguchi T, Murase H, et al. Intraocular-pressure lowering efficacy of latanoprost in patients with normal-tension glaucoma or primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2001;17:19-25.
 23. Ang A, Reddy MA, Shepstone L, et al. Long term effect of latanoprost on intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2004;88:630-4.
 24. Suh MH, Park KH, Kim DM. Effect of travoprost on intraocular pressure during 12 months of treatment for normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53:18-23.
 25. Kim TW, Kim M, Lee EJ, Jeoung JW, Park KH. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23:329-32.
 26. Cho SW, Kim JM, Park KH, Choi CY. Effects of brimonidine 0.2%-timolol 0.5% fixed-combination therapy for glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2010;54:407-13.
 27. Shoji T, Sato H, Mizukawa A, Hirota N, Enoki T, Kojima T, Kanda T, Takeuchi M. Hypotensive effect of latanoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in NTG patients: a randomized, multicenter, crossover clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:6242-7.
 28. Patil AJ, Vajaranant TS, Edward DP. Bimatoprost - a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:2759-68.
 29. Chen J, Dinhn T, Woodward DF, et al. Bimatoprost: mechanism of ocular surface hyperemia associated with topical therapy. *Cardiovasc Drug Rev* 2005;23:231-46.
 30. Arai K, Wood JP, Osborne NN. Beta-adrenergic receptor agonists and antagonists counteract LPS-induced neuronal death in retinal cultures by different mechanisms. *Brain Res* 2003;985:176-86.