원발개방각녹내장 혹은 고안압증 환자에서 4주간의 0.25% Nipradilol 점안약과 0.5% Timolol maleate 점안약의 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 예비연구

Clinical Efficacy of Topical Nipradilol on Intraocular Pressure and Safety: A Randomized, Double-masked Comparative Study

유영철¹, 김석환², 김태우², 박기호², 김동명²

Yeoung Chel You¹, Seok Hwan Kim², Tae Woo Kim², Ki Ho Park², Dong Myoung Kim²

한림대학교 의과대학 강동성심병원 안과학교실¹, 서울대학교 의과대학 안과학교실²

¹Department of Ophthalmology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

목적: 0.5% Timolol을 대조약으로 하여 0.25% nipradilol의 안압하강 효과, 안정성 및 망막혈류 개선효과를 평가하고자 하였다.

대상과 방법: 원발개방각녹내장 혹은 고안압증으로 진단된 환자들을 대상으로 두 눈 중 안압이 더 높은 눈을 무작위배정, 이중눈가림 방법으로 1일 2회 0.25% nipradilol 투여군(N군)과 1일 2회 0.5% timolol 투여군(T군)으로 나누었다. 투여 2주, 4주 후 안압측정을 포함한 눈검사와 이상반응을 평가하였고, 투여 4주 후 망막 및 시신경유두테의 혈류량을 측정하였다.

결과: 투여 2주와 4주 후 N군(9안)의 안압하강률은 $25.6 \pm 15.9\%$ 와 $31.2 \pm 12.0\%$ 로서 T군(11안)의 $30.3 \pm 9.6\%$, $26.4 \pm 9.3\%$ 와 비교하여 유의한 차이는 없었다(각각 $p=0.77$, $p=0.46$). 또한 두 군 간에 이상반응 정도와 개팔안전도에서도 차이가 없었다. T군에서만 4주 후 시신경유두테 영역의 혈류량이 유의하게 증가하였다($p=0.02$).

결론: 한국인 원발개방각녹내장 혹은 고안압증 환자에서 0.25% nipradilol은 심각한 부작용 없이 0.5% timolol과 동등한 안압하강효과 및 안정성을 나타낼 것으로 생각된다.

Key words: Nipradilol; Timolol; Intraocular pressure; Clinical trial

서론

녹내장의 진행을 막는데 가장 중요한 것은 안압을 낮추는 것이며 다양한 치료 방법이 보고되었다. Kitazawa et al¹은 전신적인 칼슘통로차단제의 사용이 시야의 손상을 막는다고 하였고, 안압하강뿐만 아니라 여러 가지 약효를 동시에 지니는 약제의 필요성이 대두되었다. 기존의 비선택적 베타차단제인 timolol

점안액의 안압하강효과는 잘 알려져 있으며 녹내장 치료로 기존에 많이 쓰이고 있는 약제이다.^{2,3} 그러나 심혈관계뿐만 아니라 호흡기계에 미치는 부작용에 대한 많은 보고가 있다.^{4,5} Nipradilol (Hypadil Kowa Ophthalmic Solution 0.25%, Kowa, Nagoya, Japan)은 일본에서 개발되어 1999년부터 쓰이고 있는 녹내장안약으로 베타수용체 차단 및 전신적인 부작용이 적은 알파1수용체 차단제로서 유용하게 쓰이고 있는 제제이다. Nipradilol은 비선택적인 베타수용체 차단을 통해 방수 생성을 줄이고 알파1수용체 차단을 통해 포도막공막유출을 증가시키는 역할을 한다.⁶⁻⁹ 그리하여 nipradilol 0.25% 점안약은 timolol 0.5% 점안약과 대등한 안압하강효과를 나타낸다.^{10,11} 또한 nipradilol 0.25% 점안약은 동물실험모델에서 신경보호 효과가 있음이 보고되었으며 토끼실험에서 timolol에서 볼 수 없던 N-methyl-D-aspartate로 인한 망막 손상을 억제할 뿐만 아니라 생후

Received: 2016. 3. 20.

Revised: 2016. 4. 5.

Accepted: 2016. 4. 10.

Corresponding Author: Ki Ho Park, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital,

#101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-3172, Fax: +82-2-741-3187

E-mail: kihopark@snu.ac.kr

배양된 쥐의 망막신경절세포의 생존율을 증가시키는 것으로 알려져 있다.^{12,13} 이 약은 또한 시신경유두 근처에서 혈류 속도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.^{8,14} 이러한 결과들은 niprotilol이 충분한 안압하강효과를 보여줄 뿐만 아니라 안압과 독립된 녹내장 진행과 관련된 다른 요인에도 효과를 보여 줄 수 있음을 시사하고 있다. 그러나 기존의 여러 보고들은 동물 실험 및 외국인을 대상으로 한 실험 및 임상시험의 결과였으며 국내 환자들을 대상으로 한 niprotilol 0.25% 점안약의 효능과 안전성에 대한 연구 결과는 아직까지 보고된 바가 없다.

저자들은 안압이 22-30 mmHg인 원발개방각녹내장 혹은 고안압증으로 새로 진단된 23명의 환자들을 대상으로 기존의 timolol 0.5% 점안약과 비교하여 niprotilol 0.25% 점안약의 유효성, 안전성 및 망막혈류 개선효과를 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조 임상시험을 통하여 알아보고자 하였다.

대상과 방법

서울대학교병원에서 2005년 10월부터 12월까지 양안 원발개방각녹내장 또는 고안압증으로 새로 진단을 받은 만 20세부터 75세 사이 23명의 환자를 대상으로 하였다. 포함대상은 안압이 양안 모두 22-30 mmHg이며 전방각경검사상 개방각(Scheie 분류법의 wide open - grade I에 해당)인 경우로 하였다. 양안 중

안압이 높은 눈을 대상으로 하였다. 시험 개시 1개월 이내 눈의 감염, 염증, 각막이물 병력이 있거나, 시험 개시 1개월 이내 콘택트렌즈 착용, 시험 개시 3개월 이내 눈의 수술, 레이저 치료, 외상 병력이 있는 경우, 전신적으로 서맥(55박/분 미만), 심부전, 방실블록 등의 심질환이 있거나 대동맥협착, 에리노드씨병, 갈색세포종 등이 있는 경우, 시야, 시력 등에 영향을 미치는 전신성 질환이 있거나 약물 알러지가 있는 경우, 기관지 천식 등의 만성 호흡기질환 병력이 있는 경우, 시험 개시 1개월 이내에 베타차단제, 삼환계 항우울제, MAO 저해제를 투여한 경우, 임신부 또는 임신 가능성이 있거나 수유 중, 기타 담당의가 부적합하다고 판단하는 경우에는 대상에서 제외하였다.

본 임상시험은 niprotilol 0.25% 점안약 대 timolol 0.5% 점안약의 안압하강효과, 안전성 및 망막혈류 개선 효과를 평가하기 위해서 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 예비연구의 방법으로 단기관에서 실시되었으며 무작위배정 후 4주간 연구약이 투여되었다. 관리자가 무작위배정표에 의해 시험약제를 할당하였으며 무작위배정표는 시험종료까지 봉인하여 보관하였고 관리자 외에는 환자 및 담당의사가 약제의 배정 여부를 알지 못하게 하였다. 연구자는 피검자로부터 시험참가에 대한 동의서에 서명을 받고 본 병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다(H-0507-521-154). 임상검사항목 및 관찰항목으로는 문진(눈 및 전신의 자각 증상), 교정시력을 측정하였고 현성굴절검사, 골드만 압평안압계

Table 1. Clinical survey and examination lists during follow-up period

Survey & examination list	Follow-up period			
	Baseline	2 weeks	4 weeks	If it was discontinued
Best corrected visual acuity	○	○	○	○
Refractometry	○		○	○
Intraocular Pressure (Goldmann applanation tonometry)	○	○	○	○
Gonioscopy	○		○	○
Optic disc	○		○	○
Visual field (Humphrey field analyzer II)	○		○	○
Retinal flowmeter (Heidelberg retinal flowmeter)	○		○	○
Sign	○	○	○	○
Ocular symptom	○	○	○	○
Systemic symptom	○	○	○	○
Blood pressure/Pulse	○	○	○	○
Safety (side effect)	○	○	○	○
Improvement			○	○
Safety			○	○
Availability			○	○

를 이용한 안압검사, 앞방각경검사, 시신경유두검사, 자동시야검사(Humphreys field analyzer II), Heidelberg Retina Flowmeter (HRF, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany)를 통한 안저 및 시신경 혈류 검사, 세극등현미경검사, 혈압 및 맥박 검사를 시행하였다(Table 1).

피험자를 nipradilol 0.25% 투여군(N군, 1일 2회)과 timolol 0.5% 투여군(T군, 1일 2회)으로 무작위로 나누었다. 투여 전과 2주, 4주 후에 안과검사 및 안과적, 전신적 증상과 이상반응을 평가하였다. 또한 투여 전과 4주 후에 HRF를 이용하여 망막 및 시신경유두의 혈류량을 측정하였는데 측정시에는 $10 \times 2.5^\circ$ 스캔각도로 시신경유두를 화면 가운데로 위치시키고 망막표층에 초점을 맞추어 3번씩 스캔을 시행하였다. 큰 혈관을 피하여 시신경유두와 시신경유두에서 각각 이측과 비측 2지점을 선택하여 스캔하였으며, 분석은 3회 측정의 평균값을 이용하였다. 효과 및 안전성의 유용성을 평가하기 위해 전반개선도, 개팔안전도를 종합적으로 판단하여 평가 기준을 정하였다. 전반개선도는 시험약 점안 시작 직전의 안압을 기준으로 하여 시험 종료 후(또는 중지 시)의 안압을 측정한 후 안압하강률을 현재 개선(30% 이상), 중등도 개선(20% 이상), 경도 개선(10% 이상), 불변(10%와 10% 사이), 악화(10% 이하)의 5단계로 나누어 평가하였다. 개팔안전도는 시험 종료 후(또는 중지 시)의 유해사례(눈 및 전신 소견 및 증상) 및 임상검사로 평가하여 4단계로 나누어 평가하였다. 유해사례 없이 임상상 문제 없는 경우(1단계), 경도의 유해사례가 나타났지만 임상상 문제 없는 경우(2단계), 유해사례는 있지만 점안 계속 가능, 약간 문제 있는 경우(3단계), 유해사례 때문

에 점안 중지, 문제 있는 경우(4단계)로 나누어 평가하였다. 결과적으로 이 두 가지를 시험 종료 후에 전반개선도 및 개팔안전도를 종합적으로 판단하여 유용성에 대해 평가하였다(Table 2).

환자로부터 임상시험의 참여중지 요청이 있는 경우 또는 연구약 투여기간 중 측정된 평균 안압이 30 mmHg보다 높은 경우, 연구약과 관련 있는 심각한 부작용이 발생한 경우는 연구자의 판단에 의해 피험자를 임상시험에서 제외할 수 있도록 하였다.

N군과 T군 간의 임상특성 비교는 맨-휘트니검정(Mann-Whitney U-test) 또는 피셔정확검정(Fisher's exact test)을 이용하였다. 투여군 간의 안압하강효과 비교는 투여 전과 2주, 4주 후의 결과를 윌콕슨순위합검정(Wilcoxon's signed rank test)과 맨-휘트니검정을 통해 시행하였으며 망막 및 시신경유두의 혈류량에 대해서는 투여 전과 4주 후에 각 군에서 이측망막, 비측망막, 시신경유두에서 혈류량을 측정하였으며 윌콕슨순위합검정을 이용하여 약물 투여 전후 차이를 비교하였다. 본 연구의 유의성 여부는 p 값이 0.05 미만인 경우 유의하다고 판정하였으며, 모든 통계분석은 프로그램 MEDCALC® version 10.0.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)를 이용하였다.

결 과

피험자들의 임상적 특성

본 임상시험에 무작위 배정된 피험자는 N군이 11명, T군이 12명이었으며 이들 중 N군에서 9명, T군에서 11명이 임상시험을 완료하여 86.9%의 완료율을 보였다. 임상시험 탈락자는 N군에

Table 2. Assessment of the value of nipradilol 0.25% eyedrop and timolol 0.5% eyedrop

		Improvement				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Safety	Grade 1	1	2	3	4	5
	Grade 2	2	3	4	4	5
	Grade 3	3	4	4	5	5
	Grade 4	5	5	5	5	5

Table 3. Baseline demographics of each group

	Nipradilol 0.25% Group (n = 9)	Timolol 0.5% Group (n = 11)	p-value
Age (years)	48.56 ± 16.29	49.18 ± 12.57	0.82*
Male:Female	8:1	5:6	0.07†
IOP (mmHg)	24.4 ± 2.0	23.5 ± 1.7	0.26*

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated. SD = standard deviation; IOP = initial intraocular pressure.

*Mann-Whitney U-test; †Fisher's exact test.

Table 4. Comparison of retinal blood flow between nipradilol and timolol

	Nipradilol 0.25% Group			Timolol 0.5% Group		
	Temporal region	Rim region	Nasal region	Temporal region	Rim region	Nasal region
0 week	358.6 ± 170.2	368.75 ± 192.6	402.0 ± 230.8	430.1 ± 344.7	397.5 ± 395.7	427.4 ± 366.6
4 weeks	403.6 ± 222.7	494.46 ± 212.8	468.5 ± 147.5	523.2 ± 538.5	543.8 ± 506.3	545.7 ± 649.4
Delta	20.7 ± 71.9	103.0 ± 176.1	44.1 ± 80.9	13.9 ± 40.7	130.4 ± 215.6	8.1 ± 43.8
<i>p</i> -value*	1.00	0.30	1.00	0.97	0.02	0.41

All data of flow were shown as mean ± standard deviation.

*Wilcoxon's signed rank test.

Figure 1. Comparison of mean percent change from initial intraocular pressure between nipradilol and timolol. After 2 and 4 weeks treatment, decreases in intraocular pressure were significant at each group compared with initial intraocular pressure (Wilcoxon's signed rank test, $p < 0.01$). However, mean percent decrease in intraocular pressure was not statistically different between two groups (Mann-Whitney U -test; $p = 0.77$ and $p = 0.46$; 2 weeks and 4 weeks, respectively).

서 2명, T군에서 1명이었는데, 피험자가 연구참여 중단을 요청하여 중도탈락 처리되었다. 두 군의 치료 전 임상특성은 나이, 성별에 유의한 차이가 없었으며 치료 전 안압도 N군(24.4 ± 2.0 mmHg)과 T군(23.5 ± 1.7 mmHg) 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

안압하강효과

안압의 변화를 투여 전의 안압을 기준으로 대비하여 투여 후의 변화량의 백분율로 환산해서 두 군 간의 차이를 비교하였다. 연구약 투여 2주와 4주 후에 안압하강률은 N군에서 $25.6 \pm 15.9\%$ 와 $31.2 \pm 12.0\%$ 였고, T군이 각각 $30.3 \pm 9.6\%$ 과 $26.4 \pm 9.3\%$ 였다. 두 군 모두에서 투여 전과 비교하여 투여 2주 후와 4주 후에 유의한 안압하강을 보였다(Fig. 1, $p < 0.01$). N군에서는 투여 2주 후에는 $25.6 \pm 15.9\%$, 4주 후에는 $31.2 \pm 12.0\%$ 로 안압하강효과가 더 뚜렷이 나타났으나 T군에서는 투여 2주 후에는 30.3

Figure 2. Comparison of the improvement grade between nipradilol 0.25% and timolol 0.5%. Seven patients (77.8%) reveal moderate improvement in nipradilol group, nine patients (81.8%) in timolol group, there was no statistically significance difference between two groups (Fisher's exact test, $p = 0.82$).

$\pm 9.6\%$ 였으나 4주 후에는 $26.4 \pm 9.3\%$ 로 안압하강효과가 감소된 양상을 보였다. 하지만 두 군 간에 안압하강률 비교에 있어서는 투여 2주 후와 4주 후에서 각각 유의한 차이는 없었다(Fig. 1, 각각 $p=0.77$, $p=0.46$).

망막혈류량의 변화

N군과 T군 모두 이측, 비측망막, 시신경유두테의 혈류량이 초기와 비교하여 4주 후 혈류량이 증가하였으나 T군의 시신경유두테에서만 통계적으로 유의하게 혈류량이 증가하였다(Table 4, $p=0.02$).

유용성 평가

전반개선도 평가에 있어서 N군과 T군에서 20% 이상의 안압이 하강하여 중등도 개선 이상의 효과를 얻은 환자는 N군이 7명(77.8%), T군이 9명(81.8%)으로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 2, $p=0.82$). 개괄안전도 비교에서는 두 군 모두에서 1단계, 즉 유해사례 없이 임상상 문제 없음(Fig. 3)으로

Figure 3. Comparison of the safety grade between nipradilol and timolol. There was no clinical problem in both groups.

Figure 4. Comparison of availability grade between nipradilol and timolol. Considering improvement and safety, the same results was found in both groups.

나타났다. 종합적으로 전반개선도 및 개괄안전도를 고려하여 유용성을 평가한 결과 두 군이 모두 동일한 결과를 보였다(Fig. 4).

고 찰

녹내장 치료약으로 고려할 때 중요한 요인으로 최소한의 부작용으로 최대한의 안압하강효과가 있는 것을 선택해야 하며 나아가 신경보호작용 역시 추가적인 고려사항임은 널리 알려진 사실이다. Nipradilol은 안압을 떨어뜨리는 효과 및 시신경 주변의 혈액순환을 증가시키는 효과와 신경보호효과가 있다고 보고되었다. Maehara et al¹⁵은 개를 이용한 실험에서 nipradilol 점안약은 전신적으로 혈압이나 pulse rate에 영향을 미치지 않고 기존의 베타수용체 차단제와 동등한 안압하강 효과를 보임을 증명하였다. 더 나아가 실제 사람을 대상으로 한 연구 결과도 발표되었는데 Mizuno et al¹⁶은 시신경유두의 혈류 속도를 증가시키고

주변부의 혈액순환을 증가시킨다고 하였다. 또한 실제 임상에서 nipradilol은 임상적으로 동물실험에서와 마찬가지로 안압을 떨어뜨리는데 효과가 있는 것으로 이미 많은 보고가 있으며, 최근의 보고에 따르면 Araie et al¹⁷은 일본의 정상안압녹내장 환자를 대상으로 한 다기관 비교 연구에서 nipradilol과 timolol 점안약의 녹내장의 진행과 관련된 안압하강 및 시야에 미치는 영향에 있어서 두 집단 간에 차이가 없음을 발표하였다.

현재까지 nipradilol 0.25% 점안약에 대한 효능 및 안정성에 관한 많은 동물실험과 임상시험이 국외에서 시행되었으나 한국인을 대상으로 정식으로 임상시험이 이루어진 것은 본 연구가 처음이었으며 4주간의 투여 결과 nipradilol 0.25% 점안약은 안압하강효과에 있어서 timolol 0.5% 점안약과 동등한 유효성 및 안전성을 보였다. 또한 nipradilol 투여군에서 망막혈류량의 전반적인 증가가 관찰되었지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 하지만 이는 HRF의 특성상 직접적인 혈류 측정의 어려움, 측정방법의 정확성과 재현성의 문제 등 많은 요소들에서 기인하는데 특히 HRF의 측정위치는 한 번 얻은 2차원 영상에서 임의의 지점을 지정하도록 되어있기 때문에 각 검사 간, 그리고 검사자 간의 변이가 심할 수 있다는 점이 항상 문제점으로 지적되어 왔다. Timolol 투여군에서 투여 4주 후 차이를 보인 것은 기존의 보고에 따르면,¹⁸ 일반적으로 시신경유두의 혈류량이 망막의 혈류량에 비해 높은 것으로 알려져 있는데, 본 연구에서는 timolol 투여군에서 시신경유두에서 혈류량이 이측 및 비측 망막의 혈류량에 비해 낮게 측정된 점이 투여 4주 후 혈류량의 증가에 기여했으리라 생각된다. 이는 앞에서 언급한 HRF의 측정의 문제점과 연관되는 부분이며 임상시험 인원이 적은 것도 한계점이라고 할 수 있겠다. 이는 추가적인 연구가 필요한 부분이라 생각된다.

요약하면, 4주간의 투여 결과 nipradilol 0.25% 점안약은 timolol 0.5% 점안약과 동등한 유효성 및 안전성을 보였으며, 통계적으로 유의하지는 않았지만 nipradilol 0.25% 점안약 투여 후 망막혈류량이 전반적으로 증가하였다. 따라서 한국인 원발개방각 녹내장 혹은 고안압증 환자에서 nipradilol 0.25% 점안약은 심각한 부작용 없이 기존 약제와 유사한 안압하강효과를 낼 것으로 생각된다. 본 연구에서는 임상시험 대상안의 수가 적어 일반적인 결론을 도출하기는 어렵지만 추후 보다 많은 피험자를 대상으로 한 무작위, 이중눈가림, 다기관 비교 연구가 필요할 것으로 본다.

References

1. Kitazawa Y, Shirai H, Go FJ. The effect of Ca²⁺-antago-

- nist on visual field in low-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:408-12.
2. Brooks DE. Glaucoma in the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1990;20:775-97.
  3. Ishii Y, Nakamura K, Tsutsumi K, et al. Drug interaction between cimetidine and timolol ophthalmic solution: effect on heart rate and intraocular pressure in healthy Japanese volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:193-9.
  4. Uusitalo RJ, Palkama A, Stjernschantz J. A study of the efficacy of two commercial preparations of timolol maleate with special reference to side effects. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985;63:634-41.
  5. LeBlanc RP, Saheb NE, Krip G. Timolol: long-term Canadian multicentre study. *Can J Ophthalmol* 1985;20:128-30.
  6. Uchida Y, Nakamura M, Shimizu S, et al. Vasoactive and beta -adrenoceptor blocking properties of 3,4-dihydro-8-(2-hydroxy-3-isopropylamino) propoxy-3-nitroxy-2H-1-benzopyran (K-351), a new antihypertensive agent. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1983;262:132-49.
  7. Ohira A, Wada Y, Fujii M, et al. Effects of nipradilol (K-351) on alpha-adrenoreceptor mediated responses in various isolated tissues. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985;278:61-71.
  8. Kanno M, Araie M, Tomita K, Sawanobori K. Effects of topical nipradilol, a beta-blocking agent with alpha-blocking and nitroglycerin-like activities, on aqueous humor dynamics and fundus circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:736-43.
  9. Kanno M, Araie M, Koibuchi H, et al. Effects of topical nipradilol, a beta blocking agent with alpha blocking and nitroglycerin-like activities, on intraocular pressure and aqueous dynamics in humans. *Br J Ophthalmol* 2000;84:293-9.
  10. Kanno M, Araie M, Masuda K, et al. Phase III long-term study and comparative clinical study of nipradilol ophthalmic solution in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Arzneimittelforschung* 2006;56:729-34.
  11. Kanno M, Araie M, Masuda K, et al. Phase III long-term study and comparative clinical study of nipradilol ophthalmic solution in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Part 2. *Arzneimittelforschung* 2006;56:820-5.
  12. Mizuno K, Koide T, Yoshimura M, et al. Neuroprotective effect and intraocular penetration of nipradilol, a -blocker with nitric oxide donative action. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:688-94.
  13. Kashiwagi K, Iizuka Y, Tsukahara S. Neuroprotective effects of nipradilol on purified cultured retinal ganglion cells. *J Glaucoma* 2002;11:231-8.
  14. Mizuno K, Koide T, Saito N, et al. Topical nipradilol: effects on optic nerve head circulation in humans and periorbital distribution in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3234-50.
  15. Maehara S, Ono K, Ito K, et al. Effects of topical nipradilol and timolol maleate on intraocular pressure, facility of outflow, arterial blood pressure and pulse rate in dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2004;3:147-50.
  16. Mizuno K, Koide T, Saito N, et al. Topical nipradilol effects on optic nerve head circulation in humans and periorbital distribution in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3243-50.
  17. Araie M, Shirato S, Yoshio Y, et al. Clinical efficacy of topical nipradilol and timolol on visual field performance in normal-tension glaucoma: A multicenter, randomized, double-masked comparative study. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:255-64.
  18. Hong YJ, Lim SJ, Lee YG, Kim HK. The influence of age on retinal and optic nerve microcirculation in normal subjects. *J Korean Ophthalmol Soc* 1998;39:3036-44.