

Glokomun Medikal Tedavisinde İkinci Basamak İlaç Seçimi

SECOND STEP DRUG CHOICE IN MEDICAL TREATMENT OF GLAUCOMA

Selim DOĞANAY*, Hamdi ER**, Erhan ÜZMEZ***, Cem EVEREKLİOĞLU****, Mehmet BO-RAZAN*****

* Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,
** Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, MALATYA
*** Serbest Hekim
**** Yrd.Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, GAZİANTEP
***** Araş.Gör.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, MALATYA

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı betaxolol %0.25 (Betoptic-S) kullanan ancak göziçi basıncı (GİB) 20 mm-Hg ve üzerinde, primer açık açılı glokom (PAAG) veya psödoeksfolyatif (PX) glokomlu olgularda, ikili tedaviye geçişte latanoprost %0.005 (Xalatan), dorzolamid %2 (Trusopt) veya apraklonidin %0.5 (Iopidine) kombinasyonunun GİB'na olan etkilerini karşılaştırmak ve ikinci basamak tedavisinde tercihte bulunmak.

Metod: Çalışmaya betaxolol almasına rağmen GİB 20 mm-Hg ve üzerinde PAAG'lu 25, PX glokomlu 12, toplam 37 olgu alındı. Olgular üç gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 11 olguya latanoprost, ikinci gruptaki 15 olguya dorzolamid, üçüncü gruptaki 11 olguya apraklonidin eklenildi. Bu şekilde oluşturulan üç grupta, betaxolol tedavisine latanoprost, dorzolamid veya apraklonidin ekleniminin kombine kullanımında GİB'na olan etkileri değerlendirildi.

Bulgular: Latanoprost, dorzolamid ve apraklonidin gruplarında ek tedaviye başlamadan önceki GİB ortalamaları sırası ile 21.63±1.91, 21.33±1.63, 21.90±2.16 mm-Hg iken tedavi sonrası 4.haftada 14.54±1.21, 15.20±1.14, 17.54±1.36 mm-Hg bulundu. Göz içi basıncı ortalamaları ek tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında 4. haftada latanoprost grubunda %32.78 (7.09 mm-Hg), dorzolamid grubunda %28.74 (6.13 mm-Hg), apraklonidin grubunda ise %19.91 (4.36 mm-Hg) ek azalma saptandı. İkinci, 3. ve 4. haftalarda GİB değerleri yönünden gruplar arası ikili istatistiksel analizde 1. ve 2. Grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.14, p=0.3952, p=0.1680). 1. ve 3. Grup arasında (p=0.0002, p=0.0017, p=0.0002), 2. ve 3. Grup arasında (p=0.0075, p=0.0584, p=0.0003) ise anlamlı bir farklılık saptandı.

Sonuç: Bu sonuçlar betaxolol-latanoprost, betaxolol-dorzolamid kombinasyonlarının glokomlu olgularda GİB'ni düşürmede, betaxolol-apraklonidin kombinasyonundan daha etkili olduğunu, betaxolol kullanımına rağmen GİB yüksek olan olgularda latanoprost veya dorzolamid ekleniminin etkili olabileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Latanoprost, Dorzolamid, Apraklonidin, Glokom, İntraoküler basınç

Summary

Purpose: To compare the additive effects of latanoprost 0.005% (Xalatan), dorzolamide 2% (Trusopt) or apraclonidine 0.5% (Iopidine) in patients with primary open-angle or pseudoexfoliative glaucoma who have uncontrolled intraocular pressure (IOP) with betaxolol 0.25% (Betoptic-S) alone.

Methods: The patients who were receiving betaxolol twice a day were divided into 3 treatment groups: Group I (n=11) was treated with betaxolol and latanoprost, Group II (n=15) was treated with betaxolol and dorzolamide, Group III (n=11) was treated with betaxolol and apraclonidine. Intraocular pressures were measured 1, 2, 3 and 4 weeks after treatment.

Results: Before the treatment, mean IOP in groups I, II, III were 21.63±1.91, 21.33±1.63, 21.90±2.16 mm-Hg, respectively. After 4 weeks, mean IOP values were 14.54±1.21 mm-Hg in Group I, 15.20±1.14 mm-Hg in Group II, 17.54±1.36 mm-Hg in Group III mm-Hg. Mean reduction in IOP at 4 weeks compared with baseline was 7.09 mm-hg (32.78 %) in group I, 6.13 mm-Hg (28.74 %) in group II, 4.36 mm-Hg (19.91 %) in group III. There was no statistically significant difference between group I, II at 2, 3, and 4 weeks (p=0.1 and 0.3), the difference was statistically significant between groups I-III and groups II-III at 2, 3 and 4 weeks (p<0.05).

Conclusion: These results support that especially, latanoprost or dorzolamide should be chosen as second step drugs in patients whose IOP was in adequately dropped with betaxolol alone.

Key Words: Latanoprost, Dorzolamide, Apraclonidine, Glaucoma, Intraocular pressure

T Klin J Ophthalmol 2001, 10:78-82

T Klin Oftalmoloji 2001, 10:78-82

Geliş Tarihi: 20.06.2000

Yazışma Adresi: Dr.Selim DOĞANAY
Zafer Mah. Gündoğdu Cad.
Pınar Ap No:44/2, MALATYA

PAAG, en sık görülen glokom çeşidi olup, GİB'nın 21 mm-Hg ve üzerinde olması, ön kamara açısının açık olması, optik sinir başı değişiklikleri

ve tipik görme alanı kayıpları ile karakterizedir (1,2). PAAG'da bilinen patoloji ön kamara sıvısının dışı akımında görülen dirençdir. Glokom tedavisinde amaç GİB'nı glokoma özgü hasarın ilerlemesini kontrol altına alan bir sınırdaki tutmaktır. Bu amaçla günümüzde birçok antiglokomatöz ilaç kullanılmaktadır. Glokomun tedavisinde günümüzde birinci basamakta en sık kullanılan ilaçlardan biri betaxololdür. Glokomun tıbbi tedavisinde, GİB'nın kontrol altına alınmadığı durumlarda birden fazla anti-glokomatöz ilaç tedaviye eklenebilir. Bu çalışma bir beta-bloker olan betaxolol'un kullanımıyla GİB'ı kontrol altına alınamayan olgularda, latanoprost, dorzolamid veya apraklonidin'in ikinci basamak tedavideki etkinliğini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Turgut Özal Tıp Merkezi glokom birimince izlenen, betaxolol kullanımıyla GİB'ı 20 mm-Hg ve üzerinde olan PAAG'lı 25, PX glokomlu 12, toplam 37 olgu alındı. Olguların 12'si kadın 25'i erkekti. Çalışma kapsamına betaxolol dışında antiglokomatöz ilaç kullanan, PAAG ve PX glokom dışında glokomu olan, daha önce göz ameliyatı olmuş ve Goldmann aplanasyon yöntemi ile GİB doğru ölçümünü etkileyecek korneal patolojisi olan olguların alınmamasına özen gösterildi. Kontrollerde GİB ölçümlerinin aynı saatlerde olmasına özen gösterilerek olgular ilk bir ay haftada bir kontrole çağrıldı ve düzenli olarak GİB'ları ölçüldü. Olgular üç gruba toplandı. Birinci grupta yer alan 11 olguya latanoprost %0.005 (Xalatan 1X1), ikinci grupta yer alan 15 olguya dorzolamid %2 (Trusopt 3X1), üçüncü grupta yer alan 11 olguya apraklonidin %0.5 (Iopidine 3X1) eklendi. Bu şekilde oluşturulan üç grupta tekli betaxolol tedavisine eklenen latanoprost, dorzolamid veya apraklonidin'in kombine kul-

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
Hasta sayısı	11	15	11	37
Yaş ortalamaları (yıl)	60.09	64.46	62.18	-
Cinsiyet				
Erkek	8	8	9	25
Kadın	3	7	2	12
Tanı				
PAAG	7	13	5	25
PX	4	2	6	12

PAAG: Primer açık açılı glokom PX: Psödoeksfolyatif glokom

lanımının GİB'na olan etki-leri incelenerek değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde; gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Varyans analizi, gruplar arası ikili karşılaştırmada ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Sonuçlar

Çalışma kapsamında incelenen olgular 25 PAAG, 12 PX glokomlu toplam 37 olgudan oluşuyordu. Grupların demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Latanoprost, dorzolamid ve apraklonidin gruplarında ek tedaviye başlamadan önceki GİB ortalamaları sırası ile 21.63±1.91, 21.33±1.63, 21.90±2.16 mm-Hg idi gruplar arası GİB ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu (p=0.84). Ek tedavi sonrası 4.haftada ise GİB'ları 14.54±1.21, 15.20±1.14, 17.54±1.36 mm-Hg bulundu (Tablo 2). Ek tedavi öncesi GİB ortalamaları ile karşılaştırıldığında 4. haftada latanoprost grubunda %32.78 (7.09 mm-Hg), dorzolamid grubunda %28.74 (6.13 mm-Hg), apraklonidin grubunda ise %19.91 (4.36 mm-Hg) ek azalma saptandı (Tablo 3). Birinci haftada her üç

Tablo 2. Üç grubun ek tedaviye başlanmadan önce ve sonrasındaki ortalama göziçi basınç değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	T.Ö	1.hf	2.hf	3.hf	4.hf
Grup 1 (n=11)	21.63±1.91	16.00±2.49	15.00±1.00	14.90±1.13	14.54±1.21
Grup 2 (n=15)	21.33±1.63	16.93±2.21	16.20±1.97	15.73±2.01	15.20±1.14
Grup 3 (n=11)	21.90±2.16	18.18±1.83	18.36±1.36	17.09±1.37	17.54±1.36
p=	0.84	0.72	0.0005	0.0117	0.0001

TÖ: Ek tedaviye başlamadan önceki göziçi basıncı (mm-Hg) hf: Hafta

Tablo 3. Üç grubun 1, 2, 3, 4. haftalardaki ortalama göziçi basıncındaki azalma (mm-Hg)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1.hafta	5.63*	4.40*	3.72*
2.hafta	6.63*	5.13*	3.65*
3.hafta	6.73*	5.60*	4.81*
4.hafta	7.09*	6.13*	4.36*

* $p < 0.05$ **Tablo 4.** 2, 3 ve 4. haftalarda göziçi basınçları değerleri yönünden gruplar arası ikili p değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	2.hf	3.hf	4.hf
	p	p	p
Grup 1-2	0.14	0.3952	0.1680
Grup 1-3	0.0002	0.0017	0.0002
Grup 2-3	0.0075	0.0584	0.0003

hf: Hafta

grubun GİB ortalamaları arasında istatistiksel bir anlamlılık yoktu ($p=0.72$). İki, 3, 4. haftalarda ise gruplar arasındaki GİB ortalamaları farklılıkları anlamlıydı ($p=0.0005$, $p=0.0117$, $p=0.0001$) (Tablo 2). İki, 3 ve 4. haftalarda GİB değerleri yönünden gruplar arası ikili istatistiksel analizde, latanoprost grubu ile dorzalamid grubu arasında fark yok iken ($p=0.14$, $p=0.3952$, $p=0.1680$), latanoprost, apraklonidin ($p=0.0002$, $p=0.0017$, $p=0.0002$) ve dorzalamid, apraklonidin grupları arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0.0075$, $p=0.0584$, $p=0.0003$) (Tablo 4). Latanoprost grubundaki GİB'ları 1, 2, 3 ve 4. haftalarda dorzalamid grubunun altında seyretti.

Tartışma

Glokom tedavisinde amaç, optik sinir başında ortaya çıkan hasarın ilerlemesini önlemek ve belirli düzeyde tutmaktır. Bu amaç doğrultusunda gerek cerrahi gerekse tıbbi tedavide GİB'nı optik sinir başına zarar vermeyecek bir düzeyde tutmak amaçlanır. Günümüzde glokomun tıbbi tedavisinde bir çok antiglokomatöz ilaç kullanılmaktadır. Glokomun birinci basamak tedavisinde kullanılan ilaçlar ile istenen GİB düşüşü sağlan-

madığında ikinci basamak tedavide kombine ilaç kullanımına geçilebilir ya da ilaç değişimi uygulanır. Kombine tedavide günümüzde lokal karbonhidraz inhibitörleri, latanoprost, apraklonidin ve parasempatometik ilaçlar gibi değişik alternatif ilaçlar kullanılmaktadır.

Latanoprost bir prostoglandin alfa-2 analogu olup son yıllarda üzerinde en çok çalışılan ilaçların başında gelmektedir (3). Etki mekanizması uveo-skleral dışa akımı artırmasıdır. Yapılan çalışmalar latanoprostun etki mekanizmaları farklı ilaçlarla kombine edilmesinin GİB'nı düşürmede daha etkin olduğunu ortaya koymuştur (3-6). Yapılan çalışmalarda oküler hipertansiyonlu, PAAG'lu, normal tansiyon glokom ve normotansif glokomlu olgularda latanoprostun GİB'nı etkili bir şekilde düşür-düğü gösterilmiştir (7-12). Karşılaştırmalı çalışmalar latanoprostun ortalama diurnal GİB'da %27-35 arasında bir azalma sağladığını göstermektedir (13,14). Latanoprostun diğer antiglokomatöz ilaçlarla kombine kullanımında aditif etki gösterdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (3-5,15-17). Yapılan bir çalışmada latanoprost ve timolol kombine kullanımında GİB'ında %14 oranında ek bir azalmanın olduğu belirtilmiştir (4). Bir başka çalışmada ise timolol ile GİB'ı kontrol altına alınamayan olgularda latanoprostun günde tek doz kullanımı ile GİB'da %37 oranında azalma sağlanmıştır (18). Diğer bir çalışmada latanoprost ve pilokarpin kombine kullanımında %14'lük ek azalma sağlanırken (15), latanoprostun timolol gibi bir beta bloker ile kombinasyonunda GİB'da %14-37 arasında azalma sağlanmıştır (4,18). Bucci'nin yapmış olduğu bir çalışmada, PAAG veya PX glokomlu, timolol kullanmasına rağmen GİB'ı kontrol altına alınamayan olguları üç gruba ayırarak 1. gruba latanoprost, 2. gruba pilokarpin %2 eklemiş, 3. gruba ise timolol kullanımını keserek sadece latanoprost kullanmış ve altıncı ayın sonunda, timolole latanoprost eklenen grupta GİB'da %28, pilokarpin eklenen grupta %19, timolol tedavisini latanoprost ile değiştirdiği grupta %25'lik bir azalma olduğunu belirtmiştir (19). Bu çalışmalar, latanoprostun beta-bloker veya karbonik anhidraz inhibitörleri gibi etkisini ön kamara sıvısı yapımını azaltarak sağlayan ilaçlarla kombine edilmesinin aditif etki sağladığını düşündürmektedir. Bizim çalış-

mamızda da betaxolol kullanmasına rağmen GİB'ı 20 mm-Hg ve üzerinde olan olgularda tedaviye latanoprost eklendiğinde, GİB'ında 4. haftada %32.78 (7.09 mm-Hg) ek azalma oldu. Bu azalma çalışmamızdaki diğer gruplardan daha fazla idi.

Dorzolamidin glokom tedavisinde tek olarak kullanılabilceği gibi beta blokerlerle kombine olarak da kullanılabilceği bildirilmiştir (20-21). Timolol tedavisine rağmen GİB'ı kontrol altına alınamayan olgularda %2'lik dorzolamidin %2'lik pilokarpın kadar etkili olduğu gösterilmiştir (20). Rusk ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada glokomlu veya oküler hipertansiyonlu olgularda %2 dorzolamid veya %0.5 betaxolol kullanımında her iki ilacın benzer GİB düşüşüne neden olduğunu, olgular tarafından iyi tolere edildiğini ortaya koymuşlardır (22). Timolol-dorzolamid kombinasyonunun glokomu olmayan normal olgularda, ön kamara sıvısı yapımını %51 oranında düşürdüğü ve GİB'ında %18-24 oranında azalmaya neden olduğu belirtilerek kombine kullanımındaki etkinlik vurgulanmıştır (23). Beta-blokerlerle dorzolamid kombinasyonunun aditif etkiyle GİB'da belirgin bir azalmaya yol açtığıda gösterilmiştir (24). Bizim çalışma grubumuzda ek tedavi öncesi ile yapılan karşılaştırılmada GİB'da 4. haftada %28.74 (6.13 mm-Hg) azalma gözlenmiştir.

Apraklonidin alfa-2 adrenerjik agonist olup özellikle laser sonrası akut GİB yükselmesini kontrol altına almak amacı ile kullanılmaktadır (25). Uzun dönemde glokom tedavisinde kullanılmasında direnç gelişimi, oküler yan etkiler gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır (25). Apraklonidin GİB'ı düşürme etkisini, episkleral venöz basıncı ve ön kamara sıvısı yapımını azaltarak gösterir. Kaynak çalışmalarında apraklonidin diğer glokom ilaçları ile kombine kullanımında aditif etkisinin olduğu gösterilmiştir (26-27). Bizim çalışma grubumuzda da betaxolol tedavisine apraklonidin eklenmesiyle 4. haftada 4.36 mm-Hg ek azalma saptanmıştır. Glokom birimimizce izlenen ve GİB'ı yüksek seyreden, kombine ilaç kullanmamız gereken olgularda klinik gözlemimiz apraklonidin kullanımında uzun dönemde direnç gelişimi olduğu yönündedir. Bu yüzden yapılan çalışmalarda maksimum tedavi

protokollerine apraklonidin eklenmesinin ancak olgunun ameliyat olma süresini uzattığı belirtilmekte, glokomun uzun dönem tedavisinde ise önerilmemektedir (28).

Sonuç olarak betaxolol kullanımıyla GİB'da istediğimiz azalmayı sağlayamadığımız olgularda, ikili tedaviye geçişte en iyi seçenekler öncelikle latanoprost veya dorzolamiddir diyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Turaçlı ME. Primer glokom. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi 1992; 1:14-22.
2. Shields MB. Textbook of Glaucoma, 3rd ed. Baltimore: Williams-Wilkins, 1992: 172-97.
3. Hejkal TW, Camras CB. Prostaglandin analogs in the treatment of glaucoma. Semin Ophthalmol 1999; 14:114-23.
4. Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF. Additive effect of latanoprost, a prostaglandin F2, analogue and timolol in patients with elevated intraocular pressure. Br J Ophthalmol 1994; 78:899-902.
5. Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF. Additive ocular hypotensive effect of latanoprost and acetazolamide A short-term study in patients elevated intraocular pressure. Ophthalmology 1997; 104:1503-7.
6. Hoyng PF, Rulo A, Greve E, Watson P, Alm A. The additive intraocular pressure-lowering effect in combined therapy with other ocular hypotensive agents. Surv Ophthalmol 1997; 41:93-8.
7. Rulo AH, Greve EL, Geijssen HC, Hoyng PF. Reduction of intraocular pressure with treatment of latanoprost once daily in patients with normal-pressure glaucoma. Ophthalmology 1996; 103:1276-82.
8. Fristrom B. A 6 month, randomized, double-masked comparison of latanoprost with timolol in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74:140-4.
9. Kiellgren D, Douglas G, Mikelberg FS, Drance S, Alm A. The short-time effect of latanoprost on the intraocular pressure in normal pressure glaucoma. Acta Ophthalmol Scand 1995; 73:233-6.
10. Arıcı MK, Topalkara A, Güler C. Tek doz topikal latanoprostun göziçi basıncına etkisi. MN Oftalmoloji 1997; 5:363-4.
11. Scherer WJ, Hauber FA. Effect of latanoprost on intraocular pressure in steroid-induced glaucoma. J Glaucoma 2000; 9:179-82.
12. Alm A, Widengard I. Latanoprost: experience of 2-year treatment in Scandinavia. Acta Ophthalmol 2000; 78:71-6.
13. Alm A, Stjernschantz J, The Scandinavian latanoprost study Group. Effect of intraocular pressure and side effect of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Ophthalmology 1995; 102:1743-52.
14. Camras CB. The united states latanoprost study group, comparison of latanoprost and timolol in patients with ocu-

- lar hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 1996; 103:138-47.
15. Friström B, Nilson SEG. Interaction of PhXA41 a new prostaglandin analogue with pilocarpine. A study on patients with elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:662-5.
16. Patelska B, Greenfield DS, Liebmann JM, Wand M, Kushnick H, Ritch R. Latanoprost for uncontrolled glaucoma in a compassionate case protocol. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:279-86.
17. Konstas AG, Maltezos AC, Gandhi S, Hudgins AC, Stewart WC. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1999; 128:15-20.
18. Alm A, Widengard I, Kjellen D, Söderström M, Friström B. Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:12-16.
19. Bucci MG. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost of pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. Italian Latanoprost Study Group. *J Glaucoma* 1999; 8:24-30.
20. Strahlman ER, Vogel R, Tipping R, Clineschmidt CM. The Dorzolamide Additivity Study Group. The use of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1996; 103:1283-93.
21. Laibovitz R, Strahlman ER, Barber BL, Strohmaier KM. Comparison of quality of life and patient preference of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in the treatment of glaucoma. *Journal of Glaucoma* 1995; 4:306-13.
22. Rusk C, Sharpe E, Laurence J, Polis A, Adamsons I. Comparison of the efficacy and safety of %2 dorzolamide and 0.5% betaxolol in the treatment of elevated intraocular pressure. Dorzolamide Comparison Study Group. *Clin Ther* 1998; 20:454-66.
23. Brubaker RF, Ingram CJ, Schoff EO, Nau CB. Comparison of the efficacy of betaxolol-brinzolamide and timolol-dorzolamide as suppressors of aqueous humor flow in human subjects. *Ophthalmology* 2000; 107:283-7.
24. Hartenbaum D. The efficacy of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor, in combination with timolol in treatment of patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ther* 1996; 18:460-5.
25. Hoyng PF, Rasker MT. Four new drugs for glaucoma: apraclonidine, brimodine, dorzolamide and latanoprost. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 26:142:2138-41.
26. Apatachioae I, Chiselita D. Alpha-2 adrenergic agonist in treatment of glaucoma. *Oftalmologia* 1999; 47:35-40.
27. Yuksel N, Elibol O, Caglar Y, Alçelik T. Short-term effect of apraclonidine on intraocular pressure in glaucoma patients receiving timolol and pilocarpine. *Ophthalmologica* 1997; 211:354-7.
28. Robin AL, Ritch R, Shin DH, Smythe B, Mundorf T, Lehmann RP. Short-term efficacy of apraclonidine hydrochloride added to maximum-tolerated medical therapy for glaucoma. Apraclonidine Maximum-Tolerated Medical Therapy Study Group. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:423-32.