

Normotensif Glokom Olgularında Topikal Betaksolol ve Brimonidinin Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Özlem G. Köz (*), Alper Yarangümeli (*), Gülcan Kural (**)

ÖZET

Amaç: Normotensif glokom olgularında topikal Betaksolol ve Brimonidin kullanımının kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin araştırılması.

Yöntem: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Glokom Biriminde, normotensif glokom tanısı ile takip edilen, herhangi bir sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı bulunmayan 32 olgu herbiri 16 olgudan oluşan iki gruba ayrılarak, antiglokomatöz tedavilerine dört haftalık bir yıkanma periyodu için ara verildi. Daha sonra topikal olarak gruplardan birine Betaksolol %0.5 (2x1/gün) diğerine Brimonidin %0.2 (3x1 /gün) tedavisi başlandı. Olgulara tedavisiz dönemin sonunda ve topikal antiglokomatöz tedaviye başlandıktan dört hafta sonra 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ve nabız takibi yapıldı.

Bulgular: Gruplar, yaş, cinsiyet, çukurluk/disk oranları, tedavi öncesi göziçi basınçları (GİB), gündüz ve gece sistolik-diastolik kan basınçları, kalp atım hızları ve nokturnal dip oranları açısından benzerdi ($p>0.05$). Tedaviyi takiben her iki grupta GİB'lerinde anlamlı bir düşüş saptandı ($p<0.001$). GİB'ndeki düşüş oranları açısından gruplar arasında fark izlenmedi ($p=0.970$). Betaksolol kullanımını takiben gündüz ve gece sistolik-diastolik kan basınçlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$) gündüz-gece kalp atım hızları, sistolik/diastolik nokturnal dip oranlarında farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Brimonidin kullanımı ise bu parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yaratmadı ($p>0.05$).

Tartışma: Sistemik hipotansiyon veya nokturnal hipotansiyon gibi vasküler risk faktörleri taşıyan hastalarda topikal brimonidin kullanımının oküler perfüzyonun devamlılığı açısından betaksolole göre daha güvenli olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Normal tansiyonlu glokom, topikal antiglokomatöz tedavi, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler

SUMMARY

Cardiovascular Effects of Topical Betaxolol and Brimonidine in Patients with Normal Tension Glaucoma

Purpose: To investigate cardiovascular effects of topical betaxolol and brimonidine in patients with normal tension glaucoma (NTG).

Method: Thirty-two NTG patients who were being followed-up in the Glaucoma Department of Ankara Numune Training and Research Hospital 1st Eye Clinic were enrolled in this study and received either betaxolol 0.5% twice daily (n=16) or brimonidine 0.2% three times

Mecmuaya Geliş Tarihi: 11.11.2002

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 03.03.2003

Kabul Tarihi: 18.03.2003

(*) Uz. Dr., S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği

(**) Uz. Dr., S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği Şefi

daily (n=16) in each eye for four weeks after a washout period (four weeks). Patients with any systemic disease and medications were not included the study. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurements were performed in each case after the washout period and after four weeks of therapy.

Results: No significant difference was found in terms of age, sex, cup/disc ratios, intraocular pressures (IOP), systolic and diastolic blood pressures (day-night) heart rates and nocturnal dips (systolic-diastolic) between the groups ($p>0.05$). Betaxolol and brimonidine significantly reduced IOP ($p<0.001$). There was no significant difference between groups in terms of IOP decrease ($p=0.970$). Patients receiving betaxolol displayed significant decrease in systolic and diastolic blood pressure (day-night) ($p<0.05$) but no significant changes in heart rates (day-night) and nocturnal dips (systolic-diastolic) ($p>0.05$). No significant changes in any of these parameters were seen in patients treated with brimonidine.

Discussion: Brimonidine might be more beneficial for preservation of ocular perfusion pressure than betaxolol in patients with systemic vascular risk factors such as systemic or nocturnal hypotension.

Key Words: Normal tension glaucoma, topical antiglaucomatous medication cardiovascular side effects.

GİRİŞ

Normal tansiyonlu glokom (NTG), herhangi bir ek oküler patoloji ve göziçi basınç (GİB) artışı bulunmaksızın optik sinir başında tipik ilerleyici glokomatöz hasar ve görme alanı defektleri ile seyreden bir optik nöropatidir (1). Orta yaşın üzerinde ve kadınlarda anlamlı olarak daha sık görülmekte, genetik ve ailesel faktörler epidemiyolojide önemli yer tutmaktadır. Sistemik kan basıncı değişiklikleri, vasküler hastalıklar, vazospazm ve otoregülasyon bozuklukları risk faktörleri dahilinde incelenmektedir (2-4).

Halen etkinliği kanıtlanmış tek tedavi seçeneği olan GİB'nin düşürülmesinde, topikal beta-blokör ve adrenerjik agonist ilaçlardan yararlanılmakta, ancak bu ilaçların vazoaaktif özellikleri nedeni ile kardiyovasküler sistem üzerindeki olası etkileri pek çok tartışmaya konu olmaktadır (5-6).

Çalışmamızda, NTG nedeniyle topikal antiglokomatöz tedavi olarak Betaksolol (β -bloker) veya Brimonidin (α_2 agonist) kullanan olgularımızda 24 saatlik ambulator kan basıncı takibi yapılarak, topikal ilaç kullanımının GİB, sistemik kan basıncı, kalp atım hızları, nokturnal dip oranları üzerine etkilerinin araştırılması ve olası etkilerin sistemik vasküler risk faktörleri taşıyan bu hasta grubundaki öneminin tartışılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Glokom Biriminde, NTG nedeniyle takip edilmekte olup kontrol muayeneleri için başvuran ar-

dışık 32 olgu çalışmaya alındı. Çalışma grubunun yaş ortalaması $52,0 \pm 12,7$ yıl (25-63 yıl) olup, ortalama $4,2 \pm 0,4$ yıldır (2-5 yıl) takip edilmekte olan 10 erkek, 22 kadın hastadan oluşmaktaydı. Sistemik hastalığı ve sistemik ilaç kullanımı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Otuziki olgu rastlantısal olarak, herbiri 16 olgudan oluşan iki alt gruba ayrıldı. Antiglokomatöz tedavilerinin kesildiği dört haftalık bir yıkama periyodunu takiben, topikal antiglokomatöz tedavi olarak gruplardan birine Betaksolol hidroklorid %0.5 (2x1/gün, Betoptic; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, Tex.), diğerine Brimonidin tartrat %0.2 (3x1/gün, Alphagan; Allergan, Inc, Irvine, California) başlandı.

Olgularda yıkama periyodunun sonunda ve topikal antiglokomatöz tedaviye başlandıktan dört hafta sonra Suntech Accutracker II ambulator kan basıncı monitörü ile 24 saatlik ambulator kan basıncı takibi yapıldı. Gündüz ölçümleri saat 8.00 - 20.00 arasında, gece ölçümleri saat 20.00- 8.00 arasında kabul edildi.

Ambulator kan basıncı monitörü gündüz 30 dk, gece 1 saat aralar ile otomatik kan basıncı ölçümlerine ayarlandı. Olguların topikal antiglokomatöz ilaç kullandıkları ve kullanmadıkları döneme ait gündüz-gece sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp atım hızları belirlendi. Nokturnal dipler; sistolik ve diastolik kan basınçlarındaki gündüz ve gece ölçümleri arasındaki farkın gündüz ölçümlerine oranı şeklinde hesaplandı.

Grupların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde; t-testi, ki-kare testi, Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Normotensif glokom tanısı ile takip edilen ve topikal antiglokomatöz ilaç kullanımına göre iki farklı grupta incelenen olguların yaşları, çukurluk / disk oranları ve göziçi basınçlarındaki değişimler Tablo 1'de sunulmaktadır.

Betaksolol grubunda ilaç öncesi ölçülen GİB 18.7 ± 3.7 mmHg iken ilaç kullanımı ile bu değer 13.8 ± 2.3 mmHg'ya düştü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Brimonidin grubunda ise ilaç öncesi GİB değeri 16.9 ± 4.2 mmHg iken ilaç kullanımı ile 12.6 ± 2.7 mmHg'ya düştü ve değişim istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$).

Tablo 2'de olguların Betaksolol ve Brimonidin kullanımını öncesi ve sonrasında gündüz-gece, sistolik-diasistolik kan basınçları, sistolik-diasistolik nokturnal dip oranları, gündüz-gece kalp atım hızları ile bu parametrelere ait p değerleri gösterilmektedir. Brimonidin kullanan grupta tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı bir değişim saptanmazken, Betaksolol kullanımı ile gündüz-gece, sistolik-diasistolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi, sistolik-diasistolik nokturnal dip oranları ve gündüz-gece kalp atım hızlarında ise farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Normotensif glokom patogenezi üzerindeki araştırmalar ve tartışmalar halen sürmektedir. Normal tansiyonlu glokom ve yüksek tansiyonlu primer açık açılı glokomun (PAAG) farklı etiyolojik faktörlerin tetiklediği iki farklı hastalık mı, yoksa muhtemelen genetik kökenli bir patolojinin iki farklı sunumu mu olduğu henüz belirsizdir. Bu soruların cevapları tedavi konusundaki yaklaşımlarımızı da etkileyecektir (2,7).

NTG'da nöronal hasar başlıca iki teori ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Mekanik teoriye göre; NTG'lu olgularda lamina kribroza konnektif dokusu veya gliyal destek dokusundaki defekt nedeni ile genel populasyona göre normal sınırlardaki GİB bile lamina kribrozada distorsiyon, aksonlarda bası hasarı yaparak nöronal kayba neden olmaktadır. İskemik teoride ise farklı mekanizmalarla ortaya çıkan mikrovasküler değişikliklerin optik sinir başında relatif bir iskemi yaratarak aksonal hasara neden olduğu öne sürülmektedir (1). Birçok araştırmacı optik sinir başının hipoperfüzyonunun NTG gelişiminde primer rol aldığını savunmuşlardır (3-4). Drance, 1972 yılında, bazı NTG'lu olgularda geçmişe ait bir hipotansiyon atak öyküsü bulunduğunu saptamıştır (8). Hayreh ve arkadaşları, anterior iskemik optik nöropati ve glokomatöz optik nöropatinin benzer şekillerde optik sinir başının progresif kronik iskemik bir hastalıkları olduğunu iddia etmiş ve bu hasta grubunda büyük nokturnal diplerin riskleri üzerinde durmuşlardır (9). Literatürde, NTG ile birlikte hiperkoagülabilite, hiperkolesterolemi, artmış kan viskozitesi, karotid arter hastalığı, hipertansiyon, hipotansiyon, nokturnal hipotansiyon ve vazospazm insidansı yüksek oranda bildirilmiş, NTG'lu olgular arasında gündüz ortalama sistolik ve diastolik kan basıncının gece %10'dan fazla azaldığı dipper'ların sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (2-3, 10-12).

Etyopatogenezinde, sistemik hastalıkların tartışıldığı NTG olgularında, görme alanının korunabilmesi için halen tek tedavi seçeneği medikal veya cerrahi olarak GİB'nin düşürülmesidir. Ancak özellikle vasküler risk faktörleri taşıyan hastalarda, topikal antiglokomatöz tedavide kullanılan Beta-blokör ve α_2 -agonist gibi vazodilatör ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin hastalığın progresyonundaki rolü tartışmalıdır. Hayvan deneylerinde topikal olarak uygulanan timolol, betaksolol ve fenilefrinin siliyer prosesleri besleyen arterioller-

Tablo 1. Olguların yaş, çukurluk / disk ve göziçi basıncı değerleri

	Betaksolol Grubu	Brimonidin Grubu	p	Genel
Olgu sayısı	16	16		32
Yaş	51.9 ± 13.80	52.1 ± 11.78	0.682	52.0 ± 12.7
C/D	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.644	0.6 ± 0.1
Tedavi öncesi GİB	18.7 ± 3.7	16.9 ± 4.2	0.230	17.8 ± 3.8
Tedavi sonrası GİB	13.8 ± 2.3	12.6 ± 2.7	0.215	13.2 ± 2.6
GİB'ndeki düşüş	$\%24.3 \pm 9.9$	$\%24.8 \pm 9.3$	0.970	$\%24.6 \pm 9.5$

C/D: Çukurluk / disk oranı, GİB: Göziçi basıncı

Tablo 2. Betaksolol ve Brimonidin kullanımı öncesi ve sonrasında olguların sistemik kan basıncı, nokturnal dip ve kalp hızı değerleri

		Betaksolol Grubu			Brimonidin Grubu			
		İlaçsız	İlaçlı	p	İlaçsız	İlaçlı	p	
Kan Basıncı (mmHg)	Gündüz	Sistolik	122,1±14,7	115,6±15,0	0,000	116,3±12,4	116,8±11,4	0,796
		Diastolik	77,9±11,8	73,2±12,4	0,008	69,2±9,3	70,6±7,1	0,526
	Gece	Sistolik	109,7±13,0	105,6±15,9	0,012	106,1±11,9	107,2±10,2	0,617
		Diastolik	69,4±10,3	66,6±12,7	0,032	62,8±8,7	65,0±6,5	0,233
Nokturnal dip	Sistolik	9,91±5,8	9,15±6,4	0,310	8,7±3,3	8,1±3,5	0,281	
	Diastolik	10,68±6,3	8,99±7,3	0,255	9,2±3,3	7,9±3,7	0,120	
Kalp hızı (atım/dakika)	Gündüz	80,8±8,8	79,2±8,6	0,165	76,4±1,0	78,5±8,6	0,202	
	Gece	68,0±4,8	67,0±10,8	0,154	67,1±9,1	68,8±8,7	0,214	

de konstriksiyon yaptığı saptanmış, benzer bir konstriksiyonun optik sinir perfüzyonundaki olası etkilerine dikkat çekilmiştir (13-15). Koroidal damarlar, retinal arterioller ve venlerde bulunan β_2 reseptörlerin blokajı ile vazokonstriksiyon sonucu doku perfüzyonu bozulması beklenir. Relatif olarak β_1 reseptörlere selektif olan betaksololün retrobulber damar rezistansını düşürdüğü ve kan akım hızını artırdığını bildiren çalışmaların yanında, anlamlı bir etkisinin saptanmadığı raporlar da yayınlanmıştır (16-19).

Betaksolol ilk topikal kardiyoselektif β_1 adrenerjik antagonist ilaçtır. β_2 reseptörlerin inhibisyonu relatif olarak minimize edildiğinden özellikle pulmoner yan etkilerinin az olmasıyla dikkati çekmiştir (20).

Topikal beta-bloklar nonpigmente silyer epiteldeki β_2 reseptörleri inhibe etmekte, azalan kapiller perfüzyon ve ultrafiltrasyon veya silyer proseslere direkt etki ile akz yapımı azalarak göziçi basıncı düşmektedir. Silyer cisimdeki adreno reseptörlerin ağırlıklı olarak β_2 subtipinde olduğu bilinmektedir. Betaksololle ilgili in vitro çalışmalarda β_1 blokaj etkinliği β_2 etkinliğinden on kat daha fazla bulunmuştur (21). β_1 selektif antagonist Betaksololün yarattığı GİB düşüşü, ilacın düşük orandaki β_2 reseptre antagonist etkisiyle ve β_1 adreno reseptörlerin aköz oluşumundaki kısmi rolü ile açıklanmaya çalışılmış, ya da aköz hümeör oluşumunun inhibisyonunda beta-blokör etkiden bağımsız bir mekanizmanın rol oynayabileceği öne sürülmüştür (22).

β_1 selektif ilaçlara ait kardiyak yan etkilerin nonselektif ilaçlara göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir.

Betaksolol kullanımıyla, düşük oranlarda da olsa, ciddi bradikardi, aritmi, sinüs arresti, konjestif kalp yetmezliği olguları rapor edilmiştir. Bu nedenle kardiyovasküler yatkınlıkları olan olgularda betaksolol kontrendikedir (23-25).

Betaksololün kalp hızı ve sistemik kan basıncı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda, kalp hızı ve sistolik-diastolik kan basıncını düşürdüğünü bildiren veya anlamlı bir etkisinin gözlenemediği çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (26-31).

Arteryal sistem kadar venöz sistemin de hemodinamik regülasyonda önemli bir yeri vardır. Glokom hastalarında, venöz invazyonda ve dilatasyonda rolü olan sempatik tonus değişiklikleri kardiyak verimi azaltarak optik disk perfüzyonunu da olumsuz şekilde etkileyebilmektedir. Timolol ve betaksololün glokom hastalarında venöz sistem üzerine oluşturduğu etkileri araştıran bir çalışmada, topikal betaksolol kullanımının venokonstriksiyonu azalttığı, sistemik arteryal kan basıncı ve kalp hızında ise anlamı olmayan bir düşme oluşturduğu saptanmıştır (32).

Bizim olgularımızda Betaksololle gündüz-gece kalp atım hızlarında veya sistolik-diastolik nokturnal dip değerlerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik saptanmamış ancak gündüz-gece sistolik ve diastolik kan basınçlarındaki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda kardiyovasküler sistem üzerine etkileri araştırılan diğer vazoaaktif ajan olan Brimonidin bir relatif selektif α_2 agonisti olup GİB'ni aköz hümeör olu-

şumunu azaltarak ve kısmen uveoskleral akımı artırarak düşürmektedir (33).

Brimonidin, α_2 adrenoreseptörler üzerindeki agonist etkisi nedeni ile vazokonstriksiyon yaparak kapiller basınç otoregülasyonunda ve doku oksijenlenmesinde etkili olmaktadır. Diğer yandan, endotel hücrelerdeki α_2 adrenoreseptörlerin stimülasyonu ile endotel kaynaklı gevşetici faktörün salınımını sağlayarak vazodilatasyona neden olur. Retina vasküler yapısındaki değişikliklerin gösterilmek istendiği deneysel bir çalışmada brimonidin ile damar kalibrasyonu 10^{-5} M vitreus konsantrasyonunda değişmemiş ancak vitreustaki konsantrasyon 10^{-4} M gibi yüksek değerlere ulaştığında damar kalibrasyonu azalmıştır. İnsanlarda brimonidin %0.2'nin, 2x1 dozda iki hafta kullanımı ile vitreustaki konsantrasyon 10^{-7} M ulaşmakta ve bu değer arka kutuptaki vazokonstriksiyon için yeterli olmamaktadır (5).

Topikal Brimonidin GİB düşürücü etkisinin Betaksolole benzer düzeyde Timololden ise kısmen daha düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda her iki ilaç da benzer şekilde GİB'larında anlamlı düşüş sağlamışlardır (25,32-35).

Beta-blokörlerden farklı olarak, Brimonidin kardiyopulmoner hastalığı olanlarda kontrendike olduğuna dair rapor bulunmamaktadır. Literatürde Brimonidin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini inceleyen bir grup çalışmada, istirahat halinde veya egzersizle, kalp hızını, sistolik veya diastolik kan basıncını değiştirmedikleri bildirilirken (25,32,36-38), diğer bir grup çalışmada Brimonidin ile sistolik-diastolik kan basıncı ve kalp hızında azalma saptandığı öne sürülmüştür (39-40). Bizim olgularımızda, Brimonidin kullanımı ile kalp hızı (gündüz-gece), kan basıncı (gündüz-gece, sistolik-diastolik) değerlerinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Betaksolol kullanımını takiben sistemik kan basınç değerlerinde saptanan istatistiksel anlamlı düşme nedeni ile sistemik hipotansiyon veya nokturnal hipotansiyon gibi vasküler risk faktörleri taşıyan hastalarda, topikal Brimonidin kullanımının, oküler perfüzyonun devamlılığı açısından betaksolole göre daha güvenli bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Wellington DF, Johnstone MA: Normal Tension Glaucoma (Low-Tension Glaucoma). In Principles and Practice of Ophthalmology Albert DM, Jacobiec FA, Robinson NL. eds. Philadelphia. W.B. Saunders comp. 1994; 1350-65.
- Drance SM, Sweeney VP, Morgan RW: Studies of factors involved in the production of low-tension glaucoma. Arch Ophthalmol. 1973; 89: 457-461.
- Goldberg I, Hollows FC, Kass MA: Systemic factors in patients with low-tension glaucoma. Br J Ophthalmol. 1981; 65: 56-62.
- Corbett JJ, Phelps CD, Eglinger P: The neurologic evaluation of patients with low-tension glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985; 26: 1101-8.
- Burke J, Schwartz M: Preclinical evaluation of Brimonidine. Surv Ophthalmol. 1996; 41: 9-18.
- Diggory P, Franks W: Medical treatment of glaucoma - a reappraisal of the risks. Br J Ophthalmol. 1996; 80: 85-9.
- Caprioli J, Spaeth GL: Comparison of the optic nerve head in high-and low-tension glaucoma. Arch Ophthalmol. 1985; 103: 1145-9.
- Drance SM: The visual field of low tension glaucoma and shock-induced optic neuropathy. Arch Ophthalmol. 1977; 95: 1359-64.
- Hayreh SS, Zimmermann MB, Podhajsky P, Alward WLM: Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. Am J Ophthalmol. 1994; 117: 603-24.
- Winder A, Patterson G, Miller SJH: Biochemical abnormalities associated with ocular hypertension and low tension glaucoma. Trans Ophthalmol Soc UK. 1974; 94: 518-26.
- Kaiser HJ, Flammer J, Graj T, Stümpfig D: Systemic blood pressure in glaucoma patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1993; 231: 677-80
- Graham SL, Drance SM: Nocturnal hypotension: Role in glaucoma progression. Surv Ophthalmol. 1999; 43: 10-6
- Van Buskirk EM, Bacon DR, Fahrenbach WH: Ciliary vasoconstriction after topical adrenergic drugs. Am J Ophthalmol. 1990; 109: 511-4.
- Flammer J, Drance SM: The effect of a number of glaucoma medications on the differential light threshold. Doc Ophthalmol Proc Ser. 1983; 35: 145-8.
- Flammer M, Robert Y, Gloor B: Influence of pindolol and timolol treatment on the visual fields of glaucoma patients. J Ocul Pharmacol. 1986; 2: 30-5.
- Watson PG, Barnett MF, Parker V, Haybittle J: A 7 year prospective comparative study of three topical B blockers in the management of primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol. 2001; 85: 962-8.
- Harris A, Spaeth GL, Sergott RC: Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 1995; 120: 168-75.
- Arend O, Harris A, Arend A: The acute effect of topical beta-adrenoreceptor blocking agents on retinal and optic nerve head circulation. Acta Ophthalmol Scand. 1998; 76: 43-9.
- Avunduk AM, Sari A, Akyol N, Öztürk O ve ark: The one - month effects of topical betaxolol, dorzolamide and aproclonidine on ocular blood flow velocities in patients with newly diagnosed primary open angle glaucoma. Ophthalmologica. 2001; 215: 361-5.
- Berropsi AR, Leibowitz HM: Betaxolol: a new B-adre-

- nergic blocking agent for treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100: 943-9.
21. Wax MB, Molinoff PB: Distribution and properties of B-adrenergic receptors in human iris-ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987; 28: 420-3.
 22. Feghali JG, Kaufman PL: Decreased intraocular pressure in the hypertensive human eye with betaxolol, a B₁-adrenergic antagonist. *Am J Ophthalmol*. 1985; 100: 777-800.
 23. Zabel RW, MacDonald IM: Sinus arrest associated with betaxolol ophthalmic drops. *Am J Ophthalmol*. 1987; 104: 431-6.
 24. Ball S: Congestive heart failure from betaxolol. *Arch Ophthalmol*. 1987; 105: 320-5.
 25. Katz LJ, Brimonidine Study Group. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 1999; 127: 20-6.
 26. Atkins JM, Pugh BR, Timewell RM: Cardiovascular effects of topical B-blockers during exercise. *Am J Ophthalmol*. 1985; 99: 173-175.
 27. Berropsi AR, Leibowitz HM: Betaxolol a new B-adrenergic blocking agent for treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100: 943-6.
 28. Waldeck A, Snape I, Graham CM: Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84: 710-3.
 29. Diggory P, Cassels-Brown A, Vail A: Randomised, controlled trial of spirometric changes in elderly people receiving timolol or betaxolol as initial treatment for glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82: 146-9.
 30. Caldwell DR, Salisbury CR, Guzek JP: Effects of topical betaxolol in ocular hypertensive patients. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102: 539-40.
 31. Schoenc RB, Abuan T, Ward RL, Beasley H: Effects of topical betaxolol, timolol, and placebo on pulmonary function in asthmatic bronchitis. *Am J Ophthalmol*. 1984; 97: 86-92.
 32. Bojic L, Bagatin J, Ivanisevic M, Hozo I: Influence of betaxolol and timolol on the venous tone in glaucomatous patients. *Int Ophthalmol*. 2001; 23: 149-53.
 33. Lee DA: Efficacy of brimonidine as replacement therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ther*. 2000; 22: 53-65.
 34. Allen RC, Hertzmark E, Walker AM, Epstein DL: A double-masked comparison of betaxolol vs timolol in the treatment of open - angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1986; 101: 535-9.
 35. Cantor LB, Hoop J, Katz LJ, Flarley K: Comparison of the 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; 23: 1032-9.
 36. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT: A 1-year study of Brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 1997; 115: 847-52.
 37. Melamed S, David R, Brimonidine Study Group II. Ongoing clinical assessment of the safety profile and efficacy of brimonidine compared with timolol: year-three results. *Clin Ther*. 2000; 22: 103-11.
 38. Cantor LB: The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine, an α_2 adrenergic agonist, after four years of continuous use. *Exp. Opin. Pharmacother*. 2000; 1: 815-34.
 39. Yüksel N, Altınas Ö, Karabaş L, Alp B, Çağlar Y: A short-term effect of adding Brimonidine 0.2% to timolol treatment in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*. 1999; 213: 228-33.
 40. Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL: The cardiovascular, pulmonary and ocular hypotensive effects of 0.2% brimonidine. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 77-83.