

개방각 녹내장 환자에서 Xalatan® (0.005% Latanoprost) 병용 요법의 효과

이 형근 · 성 공 제

= 요약 =

Xalatan®은 0.005% Latanoprost 점안액으로 최근에 임상적으로 사용하기 시작하였으며 안압 하강 효과가 다른 녹내장 점안액에 비해 우수한 것으로 보고되고 있다. 그러나 이 약제의 임상적 효과 및 부작용에 대한 경험은 아직 많지 않은 편이다. 본 연구는 베타 차단제 단독으로는 목표 안압에 이르지 못했던 개방각 녹내장 환자에서 Xalatan®의 병용이 이 환자들에 있어서 안압 조절에 미치는 영향과 부작용 등에 대해 알아보려 하였다. 연구 대상은 본원에서 개방각 녹내장으로 진단 받고 추적 관찰 중인 환자로 비교적 안압 조절이 어려웠던 33명 54안을 대상으로 기존에 사용하던 베타 차단제와 Xalatan®을 병용한 후 안압의 변화와 부작용 등을 1주, 1달, 2달, 3달 간격으로 추적 관찰하였다. 그 결과 연구에 포함된 54안 모두에서 추가적인 안압 하강 효과가 있었으며 ($P < 0.001$) 안압의 변동 범위는 -3에서 -11mmHg였다. 병용한 베타 차단제의 종류에 따라 가장 안압하강 효과가 좋았던 조합은 0.5% Timolol과 병용한 경우로 사용 전에 비해 38.3% (6.7mmHg)의 안압 하강 효과가 있었으며 가장 효과가 적었던 조합은 2% Carteolol과 병용한 경우로 22.4% (3.6mmHg)의 안압하강 효과가 있었다.

부작용은 결막충혈이 13안 (24.1%)에서 있었으며 안통, 유루, 두통, 시력감소 등이 있었다. 결론적으로 베타 차단제만 사용하여서는 안압 조절이 어려웠던 개방각 녹내장 환자에서 Xalatan®을 병용한 경우 효과적으로 안압을 조절할 수 있었다. 따라서 Xalatan®의 병용 요법이 베타 차단제 단독으로 안압 조절이 어려운 경우에서 효과적으로 이용될 수 있을 것으로 생각된다 (한안지 39:169~176, 1998).

<접수일 : 1997년 7월 19일, 심사통과일 : 1997년 9월 30일>

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능 개발 연구소

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.

* 본 논문의 요지는 1997년 제 78회 대한안과학회 춘계학술대회에서 구연발표 되었음.

= Abstract =

The Additive Effect of Xalatan®(0.005% Latanoprost) to Beta Adrenergic Receptor Blocker in Patients with Open Angle Glaucoma

Hyung Keun Lee, M.D., Gong Je Seong, M.D.

The effect on intraocular pressure(IOP) and side effects of adding Xalatan®(0.005% Latanoprost) to beta blockers was studied in 54 eyes of 33 patients with primary open angle glaucoma that was inadequately controlled with beta blocker alone. Routine eye physical examination and IOP measurement were performed before the additive therapy. Then, the Xalatan® eye drops were topically applied once a day at 5:00 PM with previously used four kind of beta blockers. IOP measured at 1 week, 1 month, 2 month, and 3 month after the combined therapy. Mean IOP was 18.6 ± 3.4 mmHg before combined therapy. 14.3 ± 3.5 mmHg after 1 week of treatment, 13.5 ± 3.3 mmHg after 1 month, 13.1 ± 2.7 mmHg after 2 months and 13.1 ± 2.6 mmHg after 3 months the therapy. Side effects of combined therapy were conjunctival hyperemia(24.1%), eyeball pain(11.1%), tearing(7.4%), headache(5.5%) and blurred vision(3.6%). There were not any cases of iris pigment change. These results indicate that adding Xalatan® in patient treated with beta blocker cause a further reduction of IOP that may prove to be clinically useful in glaucoma therapy(J Korean Ophthalmol Soc 39:169~176, 1998).

Key Words : Glaucoma, IOP, Xalatan®

Prostaglandin(PG) 과 그 유도체들이 정상안과 녹내장안에서 안압하강 효과가 있다는 것은 잘 알려져 있으며 이에 대한 많은 실험 및 임상적 연구가 이루어졌었다. 그러나 대부분의 prostaglandin 및 그 유도체들은 높은 농도에서 안압하강 효과를 보이며 이러한 농도에서는 심한 국소적 자극 및 안통, 충혈 등의 부작용으로 인해 임상적 이용이 어려웠었다¹⁾.

PG-F2 α isopropylester 유도체의 일종인 PhXA 41(Latanoprost)은 그 화학적 구조가13,14-dihydro-17-phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin F2 α -isopropylester 이며 0.005% Latanoprost가 Xalatan®(Pharmacia & Upjohn, Uppsala,

Sweden)이란 상품명으로 상품화되어 이용되기 시작하였다.

Xalatan®은 다른 종류의 Prostaglandin 유도체에 비해 훨씬 낮은 농도에서 그 약리적 효과를 나타내며 부작용도 적은 것으로 알려져 최근에 임상적으로 널리 이용되기 시작했다. 이들 연구들에 의하면 0.005% Latanoprost의 단독 투여에 의해 정상안과 개방각 녹내장안에서 4mmHg에서 6 mmHg 정도의 안압하강 효과를 보이며 내성을 보이지 않아 좋은 녹내장 치료 약제로서의 가능성을 보였다^{2,4)}.

본 연구는 녹내장 치료에 있어 베타 차단제 단독으로는 안압 조절이 어려웠던 환자들에 있어서

Xalatan과 베타 수용체 차단제와의 병용이 안압에 미치는 영향을 평가 해보고 여러 종류의 베타 수용체 차단제 중에서 Xalatan과 병용시 안압하강 효과가 가장 우수한 조합을 찾아보기로 하였으며 아울러 두 약제의 병용으로 인한 환자의 내성과 부작용 등에 대해 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1996년 11월까지 본원 안과로 통원하고 있는 환자 중 개방각 녹내장으로 진단되어 베타 차단제를 단독으로 사용하였던 환자 중 안압조절이 어려웠었던 33명 54안을 대상으로 전향적으로 연구하였다. 폐쇄각 녹내장 발작, 안외상의 과거력, 다른 안구 수술의 과거력이 있거나 레이저 치료 등을 치료 시작 전 6개월 이내에 시행 받은 환자들은 대상군에서 제외시켰다. 대상군에 대해선

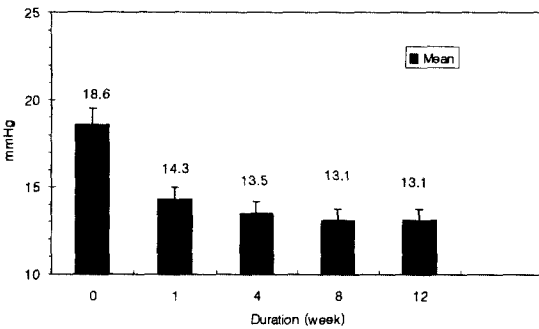


Fig. 1. The additive effect of Xalatan® on IOP (n=54).

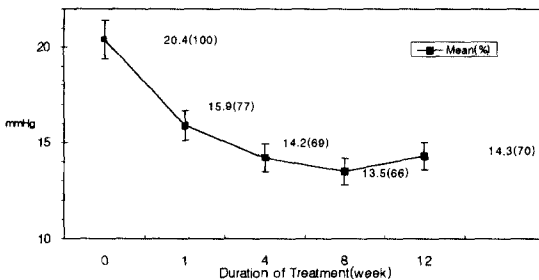


Fig. 2. IOP change of the group 1 (n=9), treated with combination of 0.25% Betaxolol and Xalatan®.

Xalatan® 병용 투여 전, 안구 혹은 안와 증상이 있는지 문진되었으며 세극등을 이용한 객관적 이학적 검사 외에 Xalatan® 투여 전의 기준 안압을 측정하였다.

Xalatan®은 하루에 한번 오후 5시에 기존에 사용하던 베타 차단제 이외에 병용 점안케 하였으며 Xalatan® 병용투여 후 1주, 1개월, 2개월, 3개월 간격으로 추적관찰 하면서 안압 및 부작용 유무를 추적 관찰하였다. 측정된 안압은 paired t-test를 이용하여 병용전 안압과 비교하여 통계 처리되었다.

또, 베타 차단제의 종류에 따라 Xalatan® 병용에 의한 안압하강 효과에 차이가 있는가를 확인하기 위하여 대상군들이 이미 사용하던 베타 차단제의 종류에 따라 기존에 녹내장 약제로 0.25% Betaxolol을 사용한 9안을 1군, 2% Carteolol을 사용한 10안을 2군, 0.5% Timolol을 사용한 19안을 3군, 0.5% Levobunolol을 사용한 16안을 4 군으로 분류하여 각 군 사이에 안압하강 효과를 비교해 보고자 하였다. 이 검증을 위하여 각 군에 있어 치료전 안압과 치료 후의 1주, 1달, 2달, 3개월 간격으로 측정된 안압의 차이에 대해 repeated measure ANOVA를 이용하여 각 군간에 있어 치료 전후의 안압하강 효과에 있어 차이가있는가에 대한 통계학적 검증을 시도하였다.

부작용의 유무를 확인하기 위하여 Xalatan® 병용 후 추적 관찰하는 동안 세극등 검사와 안저 검사를 포함한 이학적 검사를 시행하였으며 환자가 주관적으로 느끼는 증상에 대해 조사하였다.

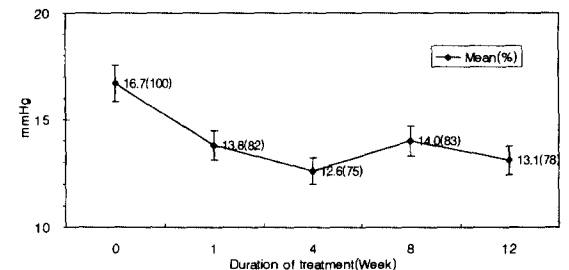


Fig. 3. IOP change of the group 2 (n=10), treated with combination of 2% Carteolol and Xalatan®.

결 과

연구에 포함된 환자들의 평균 연령은 53.7세 (17-74세)이었으며 남녀비는 남자가 19명, 여자가 14명으로 남자가 여자에 비해 많았다. 그러나

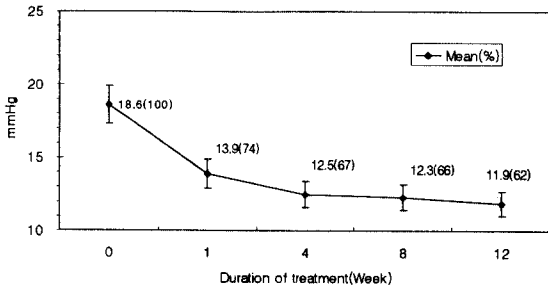


Fig. 4. IOP change of the group 3(n=19), treated with combination of 0.5% Timolol and Xalatan®.

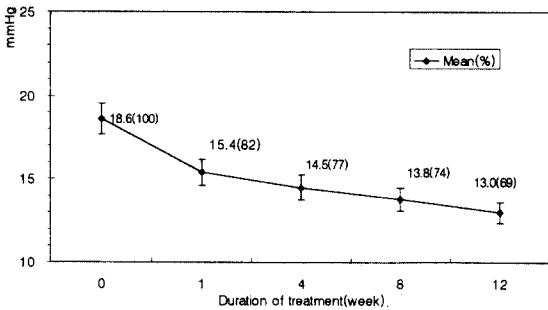


Fig. 5. IOP change of the group 4(n=13), treated with combination of 0.5% Levobunolol and Xalatan®.

남녀에 있어서 평균 연령의 차이는 없었다 ($P=0.54$). 병용치료 시작 전 평균 안압은 18.6 ± 3.4 mmHg이었으며 병용치료 1주일후 측정된 안압은 14.3 ± 3.5 mmHg로 감소되었고 ($P<0.001$), 1달 후에는 13.5 ± 3.3 mmHg ($P<0.001$), 2달과 3달 후 측정된 안압은 각각 13.1 ± 2.7 mmHg, 13.1 ± 2.6 mmHg ($P<0.001$)이었다. 즉, 병용전에 비해 1주 후에는 4.3mmHg의 안압하강이 있었으며, 1달 후에는 0.8mmHg의 추가적인 안압하강이 있었고 2달 후에는 다시 0.4mmHg의 추가 안압하강 후 이런 안압하강이 유지되는 경향을 보였다. 결과적으로 Xalatan® 병용 전에 비해 병용치료 후 2달 후에 최대로 안압이 하강하여 치료 전에 비해 29.5%의 안압하강 효과가 있어서 병용치료에 의해 만족스러운 안압하강 효과를 얻을 수 있었다 (Fig. 1). Xalatan®은 여자와 남자 모두에서 효과적으로 안압을 하강시켰으며 이들 사이에는 통계적인 차이는 없었다 ($P=0.23$).

기존에 사용하던 베타 차단제에 의해 4 군으로 분류하여 각 군간에 있어 안압 하강의 정도를 비교한 결과 0.25% Betaxolol을 사용하였던 1군의 경우 병용치료 3개월 후 안압을 측정 하였을 때,

Table 2. Side effects of combined treatment.

	cases (%)
Conjunctival hyperemia	13 eyes (24.1%)
Eyeball pain	6 eyes (11.1%)
Tearing	4 eyes (7.4%)
Headache	3 eyes (5.5%)
Blurred vision	2 eyes (3.6%)

Table 1. Comparison of IOP reduction among the combinations of beta blockers and Xalatan®

	IOP* Follow-up (Week)				
	Base	1	4	8	12
Group 1 (n=9)	20.4	15.9	14.2	13.5	14.3
Group 2 (n=10)	16.7	13.8	12.6	14.0	13.1
Group 3 (n=19)	18.6	13.9	12.5	12.3	11.9
Group 4 (n=16)	18.6	15.4	14.5	13.8	13.0

Group 1; previously used 0.25% betaxolol, Group 2; previously used 2% carteolol, Group 3; previously used timolol, Group 4; previously used 0.5% levobunolol. IOP*=Intraocular pressure.

6.1±2.3mmHg(30%)의 안압하강 효과가 있었으며 2% Carteolol을 사용한 2군에서는 3.6±0.8mmHg(22.4%), 0.5% Timolol을 사용한 3군의 경우 6.7±1.4mmHg(38.3%), 0.5% Levobunolol을 사용한 4군의 경우 5.6±1.9mmHg(31.2%)의 안압하강 효과가 있었다(Fig. 2-5).

이 결과로 0.5% Timolol과 Xalatan®을 병용한 3군이 가장 효과적인 안압 하강이 있었으며 2% Carteolol을 사용한 2군이 가장 안압 하강 효과가 적었으나 약제의 종류에 따른 병용효과를 비교하여 본 결과 각 약제간에 있어 통계학적인 의의는 없었다(P=0.073)(Table. 1). 부작용은 결막 충혈이 13안(24.1%)에서 있었으며 안통 6안(11.1%), 유루 4안(7.4%), 두통 3안(5.5%), 시력감소 2안(3.6%) 순으로 발생하였다. 그러나 홍채 색소 침착은 발견되지 않았다(Table. 2).

고 찰

지난 수십 년 동안 내인성으로 생성되는 prostaglandin 과 다른 eicosanoids 등이 국소적인 염증에 있어 중요하게 관여한다는 것이 알려지기에 대한 연구가 활발히 이루어졌고 Prostaglandinol 안압을 하강시키는 효과가 있다는 것이 Bito 등^{10,11)}에 의해 처음으로 보고되었다. 이 후 지난 10여 년 동안 Prostaglandin 과 이 물질의 에스테르 유도체들을 국소적으로 점안시 정상안과 녹내장 혹은 고안압증에서 안압하강 효과가 있다는 것이 많이 보고되어 왔으나 이런 물질들은 결막 충혈, 안통등과 같은 심한 부작용으로 인해 그 임상적 사용이 제한되어져왔다^{12,13)}. 최근에 들어서야 prostaglandin F_{2α} 유도체 중에 PhXA 34와 PhXA41(Latanoprost)이 탁월한 안압하강 효과와 함께 비교적 부작용이 적은 것으로 알려졌으며^{14,15)} 이 두가지 중 PhXA41이 상품화되어 임상적으로 이용되기 시작하였다. 이 약제의 단독 투여에 의한 안압하강 효과에 대해선 약 24%에서 42%정도의 안압하강 효과가 있다고 보고되고 있으며^{13,15,16)} 0.5% Timolol등의 기존의 베타 차단제와 안압하강 효과 비교시 더 우수한 것으로 보고되고 있다^{17,18)} 또, 기존의 베타 차단

제에 비해 훨씬 더 낮은 농도에서 하루에 한 번 점안으로도 탁월한 안압하강 효과를 보이는 장점이 있으며 이러한 효과를 비교적 오래 지속할 수 있다고 알려져 있다^{17,19)}.

녹내장 환자들에서 베타 차단제 단독으로 효과적인 안압하강 효과를 얻지 못할 때에는 이차적 약제를 선택해야 하는 경우가 많은데 이런 이차적 약제들이 그 약제가 갖는 부작용이나 추가적인 안압하강 효과가 미미해 효과적이지 못한 경우가 많다. 특히 콜린성 약제들은 축동 효과와 함께 근시나 조절성 경련 등을 일으켜 젊은 환자에게선 사용하기 힘들며 연령이 많은 경우에서도 수정체 중심부에 백내장이 있는 경우 심한 시력 감소로 인해 사용하기 어렵다. 또, 아드레날린성 수용체에 작용하는 약물은 심장계 질환이 있는 경우에는 그 사용이 제한되며 충혈 등의 부작용을 일으켜 역시 그 사용이 제한되는 경우가 많다²⁰⁾.

본 연구에서는 기존에 사용하던 베타 차단제에 Xalatan®의 병용으로 3-11mmHg정도의 추가적인 안압하강 효과를 1주후 얻을 수 있었으며 이러한 효과를 3개월까지 유지할 수 있는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 안압하강 효과는 베타 차단제와 병용가능한 다른 약제들 즉, epinephrien, dipivefidin등의 adrenergic agonist나 pilocarpine등의 cholinergic agonist에 비해 우수한 효과라고 생각되며 또, 이런 약제들의 갖는 부작용을 피할 수 있다는 장점도 가지고 있다²¹⁾. 본 연구에서의 이러한 안압하강 효과는 기존의 몇몇 보고의 결과와 비슷하였다^{14,15,22)}.

또, 본 연구는 기존에 사용하고 있던 베타 차단제의 종류에 따라 4군으로 분류하여 Xalatan®과 병용에 따른 안압하강 효과를 비교하여 보고자 하였다. 그 결과 0.5% Timolol과 Xalatan®을 병용한 군에서 병용전에 비해 6.7mmHg (38.3%)의 안압하강 효과를 보여 Xalatan®과 병용시 가장 우수한 안압하강 효과를 보이는 조합으로 생각되었으며 2% Carteolol을 사용한 2군이 Xalatan® 병용으로 얻어지는 추가적인 안압하강이 가장 적은 것으로 나타났다. 그러나 각 군간에 있어 안압하강 효과는 통계학적인 차이가 없었다. 이러한 결과에 대해 저자들은 연구에 포함된 대상군의 수

가 많지 않아 정확학 결과로 유추하기엔 어려움이 있다고 생각되었다 2군에서 추가적인 안압하강 효과가 가장 적었던 것은 병용치료 시작전 평균안압이 16.7mmHg로 가장 낮아서 Xalatan® 병용에 의한 추가적인 안압효과가 적었던 것으로 생각하였다.

부작용에 있어선 전체 대상 환자의 약 1/4에서 경한 정도의 결막 충혈을 경험하였으며(24.1%) 안통, 유루, 두통, 시력 감소 등의 순으로 있었으나 증상이 심하지 않아 대부분의 환자는 치료를 계속할 수 있었다. 그러나 1명 2안에서는 심한 충혈과 안통으로 치료를 중도해서 포기하여 본 연구에 포함시키지 않았다. Xalatan® 병용투여 후 시력 감소를 호소하는 환자가 1명 2안에서 있었으나 환자가 주관적으로 느끼는 증상이었으며 실제 시력을 측정결과 시력이 감소하지는 않았다.

Xalatan®의 부작용 중 홍채 색소침착에 대해 많은 연구가 이루어 지고 있다^{17,18}. 홍채의 색깔이 짙은 색인 동양인에서와는 달리 서양인에서는 이러한 부작용이 미용적으로 매우 심각하며 따라서 치료를 중단하는 중요한 부작용의 한 가지이다. 이러한 부작용의 빈도에 대해 Watson 등¹⁷은 10%정도로 Winstrand 등²³은 12개월 동안 추적 관찰 후 6.7%라고 보고하고 있으며 이러한 부작용은 prostaglandin 치료 후 3개월에서 12개월 사이에 증상이 시작한다고 보고되고 있다^{9,17,18,23}. 그러나 이러한 빈도는 홍채의 색깔에 따라 차이가 있는데 Winstrand 등²³은 홍채의 색깔이 녹색, 회색, 갈색 등의 단색인 경우에는 색소 침착 등을 발견할 수 없었으나 이러한 색깔이 혼합된 경우, 특히 녹황색의 홍채 색깔을 가진 경우 이러한 합병증의 빈도가 높다고 하였다. 이러한 홍채 색소 침착의 원인은 Xalatan®의 직접적인 약리현상이라고 알려져있으나²⁴ 홍채 멜라닌 세포에 대한 실험 결과 Xalatan®이 홍채 멜라닌 세포의 증식을 촉진 하지는 않으나 멜라닌 형성을 자극한 결과라고 생각되고 있다^{9,17} 본 연구에선 이러한 홍채 색깔의 변화를 보인 경우는 발견되지 않았는데 이에 대해 저자들은 본 연구의 기간이 3 개월로 그러한 합병증이 발생하기에 충분히 길지 않았고 홍채의 색깔이 갈색인 동양인에서는 색

소 변화를 쉽게 발견하기 어려워 발견되지 않은 것으로 생각한다.

Xalatan®은 녹내장 치료에 있어 몇 가지 중요한 장점을 가지고 있다. 첫 째는 베타 차단제나 탄산탈수효소억제제 등과는 달리 방수의 생성에는 관여하지 않고 방수의 배출을 돕는다는 것이다¹⁵. 실제로 거의 모든 녹내장은 방수의 유출에 장애가 있는 경우이고 방수 형성 과다로 인한 녹내장은 거의 없다. 또, 각막 등과 같이 혈관이 없는 조직의 대상에 있어 방수의 흐름이 대단히 중요하므로 방수 형성을 억제시키는 약제를 오래 사용할 경우 이런 조직에 좋지 않은 영향을 줄 수 있다²⁴. 따라서 방수 형성을 억제시키는 약제에 비해 Xalatan®은 녹내장의 치료에 있어 방수의 생리적인 생성을 파괴하지 않는다는 장점이 있다. 두 번째로 베타 차단제들은 수면 중에 이미 감소되어 있는 안압에 대해 이런 약제의 투여가 안압을 더 감소시킬 수 없다고 알려져 있어²⁴ 야간에 안압이 높아지는 경우에 대해선 효과적인 치료가 어렵다고 알려져있다. 그러나 Xalatan 은 낮과 밤 모두에서 안압을 하강시키는 효과를 가지며 다른 종류의 녹내장 점안제에 비해 작용 시간이 길어 밤에 안압이 상승하여 시신경이 손상되는 경우에서 효과적인 치료가 이루어질 수 있다^{17,26}. 셋 째로 Xalatan®은 포도막 공막 유출로를 통한 방수 배출을 증가시킨다고 알려져 있는데 이것은 이론적으로 안압을 상공막 정맥압 이하로 감소시킬 수 있다는 것을 의미한다¹⁵. 즉 매우 낮은 안압의 유지가 필요한 정상 안압 녹내장 환자 등에 있어서는 매우 큰 장점이라 할 수 있겠다. 결론적으로 Xalatan®은 베타 차단제나 다른 기존의 녹내장 치료제에 비해 약의 효과나 밤과 낮에 모두 작용한다는 효율적인 면이나 작용기전등에 있어 기존의 치료제에 비해 우수하며 따라서 베타 차단제 단독으로 안압하강이 어려웠던 경우에서 병용 치료 시 전신적인 부작용을 포함한 큰 부작용 없이 훌륭하게 안압을 하강시키는 약제로 생각되는 바이다.

REFERENCES

1) Villumsen J, Alm A : *The effect of adding*

- Prostaglandin F2a-isopropylester to Timolol in patients with open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 108:1102-1105, 1990.
- 2) Kerstetter JR, Brubaker RF : Prostaglandin F2a-1-isopropylester lowers intraocular pressure without decreasing aqueous humor flow. *Am J Ophthalmol* 105:30-4, 1988.
 - 3) Villumsen J, Alm A, Soderstrom M : Prostaglandin F2a-isopropylester eye drops: effect on intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 73:975-9, 1989.
 - 4) Camras CB, Siebold EC : Maintained reduction of intraocular pressure by prostaglandin F2a-1-isopropyl ester applied in multiple doses in ocular hypertensive and glaucoma patients. *Ophthalmology* 96:1329-37, 1989.
 - 5) Novack GD : Ophthalmic beta-blockers since Timolol. *Surv ophthalmol* 31:307-27, 1987.
 - 6) Epstein DL, Krug JH Jr : A long term clinical trial of Timolol therapy versus no treatment in the management of glaucoma suspects. *Ophthalmology* 96:1460-7, 1989.
 - 7) Kass MA et al. : Topical Timolol administration reduces the incidence of glaucomatous damage in ocular hypertensive individuals: A randomized, double-masked, long-term clinical trial. *Arch Ophthalmol* 107:1590-8, 1989.
 - 8) Chauhan BC, Drance SM : The effect of long-term intraocular pressure reduction on the differential light sensitivity in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:1478-84, 1988.
 - 9) Allen RC, Epstein DL : Additive effect of Betaxolol and epinephrine in primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 104:1178-84, 1986.
 - 10) Bito LZ, Camras CB, Gunn GG, Resul B : The ocular hypotensive effect and side effects of prostaglandins on the eyes of experimental animals: Bito LZ, Stjernschantz J, ed. *The ocular effects of prostaglandins and other eicosanoids. 1st ed, New York, Alan R Liss, 1989, pp. 349-68.*
 - 11) Nagasubramanian S : Latanoprost-a promising new glaucoma drug. *Br J Ophthalmol* 79: 3 4, 1995.
 - 12) Giuffre G : The effects of prostaglandin F2a in the human eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 222:139-41, 1985.
 - 13) Lee P-Y, Shao H, Qu C-K : The effect of prostaglandin F2a on intraocular pressure in normotensive human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:1474-7, 1989.
 - 14) Ziani N, Dolan JW : The effects on aqueous dynamics of PhXA41, a new prostaglandin F2a analogue after application in normal and ocular hypertensive human eyes. *Ophthalmology* 111:1351-8, 1993.
 - 15) Toris CB, Camras CB : Effects of PhXA41, a new prostaglandin F2a analog on aqueous humor dynamics on human eye. *Ophthalmology* 100:1297-304, 1992.
 - 16) Alexander HR, Erik LG : Additive effect of Latanoprost, a prostaglandin F2a analogue, and Timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 78:899-902, 1994.
 - 17) Watson P, Stjernschantz J : A six-month, randomized double-masked study comparing Latanoprost with Timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 103:123-137, 1996.
 - 18) Camras CB : Comparison of Latanoprost and Timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month, masked, multicenter trial in the United State. *Ophthalmology* 103:138-147, 1996.
 - 19) Nagasubramanian S et al. : Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in ocular hypertension: comparison of dose regimens. *Ophthalmology* 100:1305-1311, 1993.
 - 20) Novak GD : Ophthalmic beta-blockers since Timolol. *Surv Ophthalmol* 31:307-27, 1987.
 - 21) Weinreb RN, et al. : Effect of adding betaxolol to dipivefrin therapy. *Am J Ophthalmol* 101:196-8, 1986.
 - 22) Lee P-Y, Hui S : Additivity of prostaglandin F2a 1-isopropyl ester to Timolol in glaucoma patients *Ophthalmology* 98:1079-1082, 1991.
 - 23) Per J, Wistrand et al : The incidence and timecourse of Latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv ophthalmol* 41(suppl2):s129-s138, 1997.
 - 24) Alm A, Villumsen, J : Intraocular pressure reducing effects of PhXA41 in patients with

- increased eye pressure. A one-month study. Ophthalmology 100:1312-7, 1993.*
- 25) Topper JE, Brubaker RF : *Effects of Timolol, epinephrine, and acetazolamide on aqueous flow during sleep, Invest Ophthalmol Vis Sci* 23:1315-9, 1985.
- 26) Hayreh SS, Zimmerman MB : *Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. Am J ophthalmol 117:604-24, 1994.*