

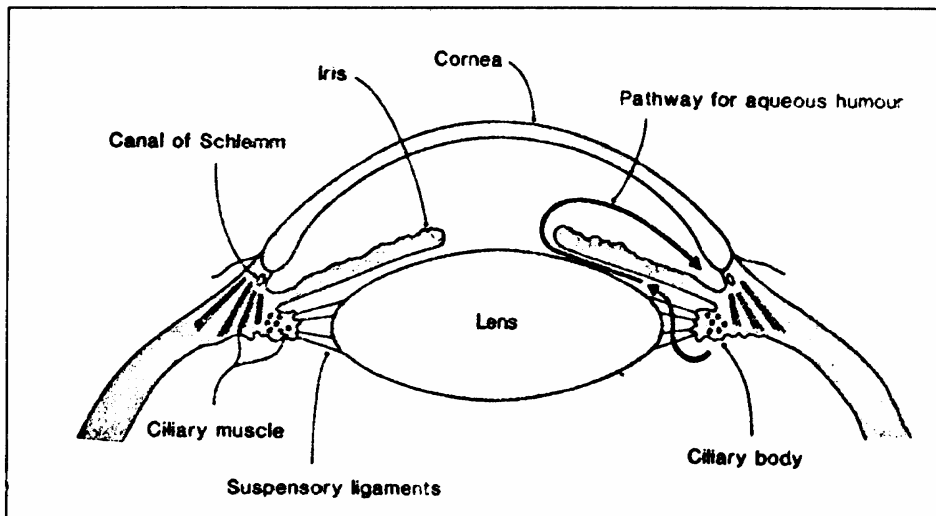
فارماکوتراپی گلوکوم

دکتر مرتضی شمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

هیچ گونه کاهش دید یا از دست رفتن دید ندارند. گلوکوم انواع مختلف دارد: مثل گلوکوم با زاویه تنگ (narrow angle g. = closed angle g.) که ممکن است از نوع حاد یا مزمن باشد، گلوکوم با زاویه باز (open angle g. = Simple g.) و انواع دیگر (گلوکوم با زاویه باز یک طرفه که با علل مختلف مثل ضربه، التهاب، احتقان خارج چشمی و غیره ایجاد می‌شود، گلوکوم بدخیم و غیره). گلوکوم با زاویه تنگ (از نوع حاد) براحتی با وجود تاری دید، هاله‌های رنگی، چشم دردناک، مردمک نسبتاً گشاد و IOP بالا رفته ناپایدار تشخیص داده می‌شود ولی تشخیص گلوکوم با زاویه باز می‌تواند مشکل باشد. یاد آور می‌شود که مایع زلالیه به آهستگی و به طور مداوم توسط سلولهای اپی تلیال جسم مزگانگی تولید شده و راهی اطاق خلفی (posterior chamber) و سپس اطاق قدامی (anterior chamber) چشم شده و بالاخره از طریق شبکه ترابکولار به درون کانال شلم (canal of Schlemm) موجود در گوشه چشم، از چشم خارج می‌شود. شکل (۱) مسیر

گلوکوم (glaucoma) یا آب سیاه گروهی از بیماریهای چشمی است که در گود شدن مشخص و پیش رونده صفحه بینایی مشترک هستند. آسیب عصب بینایی مربوط به افزایش فشار داخل چشمی (IOP) است و بیماری که IOP بیشتر از ۲۱ میلی متر جیوه داشته باشد باید مظنون به ابتلا به گلوکوم باشد. بالا رفتن فشار داخل چشمی باعث ایجاد تغییرات پاتولوژیک در صفحه بینایی یا محل ورود عصب بینایی به گره چشم (optic disk) می‌گردد به طوری که آکسونهای سلولهای عصبی عصب چشم آسیب دیده و دید از بین می‌رود. آسیب به آکسونهای رشته‌های عصبی یا از بسته شدن مویرگی و یا از استاز آکسوپلاسمی ناشی از فشار زیاد داخل چشمی ایجاد می‌شود. اگر فشار داخل چشمی بتواند به حد نرمال کاهش داده شود این آسیب پیش رونده می‌تواند متوقف شده و از ادامه آن بین رفتن دید جلوگیری شود. بالا رفتن IOP همیشه مترادف با گلوکوم نیست زیرا بیماری‌هایی هستند که فشار داخل چشمی آنها بالا است ولی



شکل ۱- مسیر ترشح و تخلیه مایع زلالیه

هستند و تخمین زده شده که در آمریکا حدود ۳ درصد افراد ۶۵ ساله یا بالاتر مبتلا به گلوکوم هستند. با بالا رفتن سن، به علت چین دار شدن عنبیه و تنگ شدن زاویه خروج، از خروج مایع زلالیه جلوگیری شده و باعث افزایش فشار داخل چشم می‌شود.

فارماکولوژی داروهای ضد گلوکوم

گروه‌های مختلف دارویی در درمان گلوکوم مصرف می‌شوند. از آنجایی که فشار داخل چشمی با وجود تعادل بین تولید و تخلیه مایع زلالیه از طریق کانال‌های خروجی (شبکه ترابکولار) ابقا می‌شود، اکثر داروهای موثر در گلوکوم با مهار ترشح مایع زلالیه و یا با افزایش

ترشح و تخلیه (دریناز) مایع زلالیه را نشان می‌دهد. فشار داخل چشم در حالت طبیعی حدود ۱۰ تا ۱۵ میلی‌متر جیوه است و افزایش غیر طبیعی آن چشم را آسیب زده و یکی از عادی‌ترین علل قابل جلوگیری کوری است. در آمریکا بیشتر از دو میلیون نفر مبتلا به گلوکوم هستند و تا ۱۰ میلیون میلیون نفر IOP بالا دارند. تخمین زده شده که پنجاه درصد بیماران مبتلا به گلوکوم ممکن است از بیماری خود ناآگاه باشند. در بریتانیا درصد وقوع گلوکوم حدود ۰/۲۴ درصد تخمین زده شده و بیشتر از ۲۰۰۰۰۰ نفر مبتلا به این بیماری هستند. چون گلوکوم یک بیماری پیش رونده است بیماران مسن در خطر فزاینده پیدایش آن

دادن تخلیه آن عمل می‌کنند ولی بعضی داروها نیز مثل گلیسرین، ایزوسوربید، مانیتول و اوره از طریق ایجاد نیروی اسموتیک عمل می‌کنند یعنی اسمولاریته پلاسما را بالا برده و موجب خروج آب از چشم می‌شود. ذیلاً به شرح داروهای مورد مصرف در درمان گلوکوم می‌پردازیم:

۱- بتابلاکرها

مصرف این داروها از راه موضعی رایج‌ترین درمان برای گلوکومای با زاویه باز است. بتابلاکرها با بلاک کردن گیرنده‌های بتا، سرعت تولید مایع زلالیه را کم کرده و در نتیجه IOP را کاهش می‌دهند. بتاکسولول (محلول چشمی ۰/۲۵ و ۰/۵ درصد)، کارتلول (محلول چشمی ۱ و ۲ درصد)، لوبونولول (محلول چشمی ۰/۲۵ و ۰/۵ درصد)، متی‌پرانولول (محلول چشمی ۰/۳ درصد) و تیمولول (محلول چشمی ۰/۲۵ و ۰/۵ درصد) دوبار در روز در درمان گلوکوم موثر هستند. بیشترین مطالعات با تیمولول انجام شده و نشان داده شده که وقتی همراه با داروهای میوتیک مصرف می‌شود کاهش بهتری در IOP ایجاد می‌نماید ولی مصرف همزمان با اپی نفرین (آدرنالین) سودمندی اضافی چندانی ایجاد نمی‌کند. نشان داده شده که تیمولول با درمان طولانی (پنج سال یا بیشتر) سودمندی خود را حفظ می‌کند. اخیراً فرآورده gel-forming از تیمولول ساخته شده که مدت طولانی‌تر از قطره آن در چشم باقی می‌ماند به طوری که با این فرمولاسیون مصرف یک بار در روز کافی است.

گرچه این داروها از طریق موضعی بخوبی تحمل می‌شوند ولی گاهی اثرات جانبی سیستمیک ایجاد کرده و باعث قطع مصرف دارو می‌شوند. مهم‌ترین اثرات جانبی سیستمیک، برونکواسپاسم، برادیکاردی یا نارسایی قلبی در اشخاص مستعد هستند. همه بتا-بلاکرها توانایی ایجاد این عوارض را دارند ولی بتاکسولول که B₁-بلاکر نسبتاً انتخابی است عاری از اثرات جانبی تنفسی است ولی این مزیت وابسته به دوز می‌باشد. در موارد نادری احساس سوزش و اشک‌ریزش در چشم و آلرژی موضعی ایجاد می‌شود.

۲- آگونیستهای α_2 -آدرنوسپتور: آپراکلونیدین

آپراکلونیدین مشتقی از کلونیدین است که از طریق موضعی فعال می‌باشد و IOP را از طریق کاهش دادن تولید مایع زلالیه پایین می‌آورد. این دارو در درمان گلوکوم همراه سایر داروها سودمند است و برای کم کردن IOP بدنبال جراحی کاتاراکت (آب مروارید) و روش‌های جراحی با لیزر (Laser surgical procedures) مصرف می‌شود. در بیماران مبتلا به گلوکوم با زاویه باز که تیمولول ۰/۵ درصد دریافت می‌کنند مصرف آپراکلونیدین ۰/۵ درصد دو بار در روز، اثر اضافی قابل توجهی در کاهش فشار داخلی چشم و معادل اثر محلول ۱ درصد آپراکلونیدین را داشته است.

در ۱۰ تا ۳۰ درصد بیماران، واکنش‌های آلرژیک مثل خارش، پرخونی، اشک‌ریزش و خیز



بار در روز و دیپيوفرين ۲ بار در روز مصرف می‌شوند. در بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدی و هیپرتانسیون اثرات سمپاتومیمیتیکی این داروها می‌تواند قابل توجه باشد.

۴- میوتیک‌ها

این گروه شامل داروهای مقلد پاراسمپاتیک مستقیم عمل کننده مثل پیلوکارپین و کرباکول و آنتی‌کولین استراژهای غیر مستقیم عمل کننده مثل اکوتیوپات آیوداید می‌باشند. داروهای مقلد پاراسمپاتیک از اولین داروهایی بوده‌اند که برای درمان گلوکوم از طریق موضعی مصرف شده‌اند. این داروها با تقلید کار استیل‌کولین روی گیرنده‌های موسکارینی، باعث افزایش خروج مایع زلالیه از طریق شبکه ترابکولار شده و IOP را پایین می‌آورند. تحریک گیرنده‌های موسکارینی در جسم مژگانی باعث انقباض آن شده و منجر به ایجاد کشش و باز شدن شبکه ترابکولار و تسهیل خروج می‌شود. قطره چشمی پیلوکارپین و کرباکول مدت اثر مشابه داشته و معمولاً ۳ یا ۴ بار در روز مصرف می‌شوند. اثرات جانبی آنها شامل تحریک موضعی، سردرد و تاری دید (مربوط به اثر آنها روی تطابق) می‌باشد. مصرف ocular inserts پیلوکارپین که هفته‌ای یک بار در چشم گذاشته می‌شود موثرتر از ریختن روزانه قطره‌های پیلوکارپین، فشار داخل چشمی را کاهش می‌دهد ولی بعضی از بیماران قادر به نگهداشتن insert در چشم خود نبوده و بعضی احساس یک جسم خارجی در چشم را تحمل نمی‌کنند. به نظر

پلک و ملتحمه ایجاد می‌کند که ممکن است سودمندی دراز مدت آن را محدود کند. واکنش‌های آلرژی یاد شده مربوط به خود دارو بوده و ارتباطی به مواد نگهدارنده موجود در فرآورده ندارد.

۳- مقلدهای سمپاتیک

آدرنالین و پیش‌داوری آن دیپیفترین (Dipivefrine) به علت وجود داروهای مؤثرتر و بهتر امروزه کمتر مصرف می‌شوند. آدرنالین با تحریک گیرنده‌های آلفا-آدرنوسپتور، فشار داخل چشمی را با افزایش خروج مایع زلالیه از طریق شبکه ترابکولار و نیز uveoscleral کاهش می‌دهند. اپی نفرین با غلظت ۰/۲۵ تا ۲ درصد مصرف شده و می‌تواند در بیماران که به پیلوکارپین تنها جواب نمی‌دهند به درمان اضافه شود. این دارو به خاطر ایجاد گشادی در مردمک، در بیماران مبتلا به گلوکوم با زاویه تنگ ممنوع است. دیپيوفرين پیش‌داوری آدرنالین است که توسط استراژهای قرنی‌ای به صورت فعال در می‌آید. استری شدن آدرنالین با دو عامل اسیدی اسید پیوالیک باعث افزایش حلالیت در چربی شده و جذب قرنی‌ای آن را ۱۰ تا ۱۷ برابر می‌کند. اثر پایین آوردگی IOP محلول ۰/۱ درصد دیپيوفرين تقریباً معادل اثر محلول ۲ درصد آدرنالین بوده و اثرات جانبی چشمی و سیستمیک کمتری دارد. این دارو گاهی به صورت داروی اصلی در گلوکوم با زاویه باز مصرف می‌شود و وقتی با داروهای دیگر همراه شود اثر جمع شونده ایجاد می‌کند. اپی نفرین ۲

می‌رسد که استفاده از سیستم ocuserf در بیمارانی که مصرف کننده‌های قابل اعتماد برای قطره چشمی نیستند و یا در بیمارانی که با مصرف قطره‌های چشمی پیلوکارپین دچار اثرات جانبی مشخص می‌شوند خیلی سودمند باشند. فرآورده‌های دیگر پیلوکارپین به صورت ژل آبی ۴ درصد است که حامل آن یک پلی‌مر با ویسکوزیته زیاد از اسید آکرلیک است که اجازه می‌دهد دارو به آهستگی آزاد شده و روی فشار داخل چشم اثر طولانی ایجاد کند و باین جهت یک بار در روز در چشم ریخته می‌شود.

اکوتیوپات آیوداید پر مصرف‌ترین داروی آنتی‌کولین استراز در چشم است. اثر قوی‌تر و طولانی‌تر از مقلدهای مستقیم پاراسمپاتیک داشته و پیدایش تحمل به اثرات آن دیرتر به وجود می‌آید ولی اثرات جانبی آن بیشتر بوده و ممکن است نیاز به قطع مصرف دارو را ایجاد کند. از اثرات جانبی آن می‌توان تحریک موضعی، تاری دید و درد پیشانی را نام برد. جذب سیستمیک آن منجر به پیدایش اثرات سمی مثل کرمپ‌های شکمی، تعریق، برادیکاردی و برونکواسپاسم (در بیماران مبتلا به آسم) شود. با وجود این، اکوتیوپات آیوداید هنوز در موارد انتخابی که نیاز به درمان دارویی کارآ و موثر دارد بسیار با ارزش است. این دارو معمولاً برای گلوکوم با زاویه بازی رزرو می‌شود که به سایر داروهای میوتیک پاسخ نمی‌دهند.

۵- مهار کننده‌های کربنیک آنیدراز

این داروها در گلوکوم با زاویه باز و تنگ

مورد مصرف دارند. داروهای این گروه قابل مصرف از راه موضعی و خوراکی می‌باشند. آنزیم کربنیک آنیدراز برای انتقال یون از غشاء اپی تلیوم جسم مژگانی برای ساخته شدن مایع زلالیه، ضروری است. مهارکننده‌های سیستمیک کربنیک آنیدراز یعنی استازولامید، متازولامید و دیکلوفنلامید با کم کردن تولید مایع زلالیه عمل می‌کنند و این کار را عمدتاً با کم کردن تراوش سدیم به داخل مایع زلالیه انجام می‌دهد که به طور ثانویه باعث کاهش ساخته شدن بی‌کربنات می‌شود. مهار کننده‌های کربنیک آنیدراز از راه خوراکی در درمان گلوکوم با زاویه باز که با عوامل موضعی قابل کنترل نیستند مصرف می‌شوند ولی در ۵۰ درصد بیماران به علت اثرات جانبی آنها، قادر به تحمل این داروها نیستند. از اثرات جانبی استازولامید می‌توان ایجاد پارستزی، بی‌اشتهایی، عوارض گوارشی، خواب‌آلودگی، اسیدوز متابولیک، هیپریوریسمی، ایجاد سنگ ریزه‌های کلیوی، بثورات جلدی و بندرت دیسکرازی خونی را نام برد. این دارو در بیماران حساس به سولفونامیدها باید با احتیاط مصرف شود. اثرات جانبی این دارو، سودمندی مصرف طولانی آن را محدود می‌کند. متازولامید نیز اثرات جانبی مشابه استازولامید دارد ولی بی‌اشتهایی و اختلالات گوارشی با این دارو ظاهراً کمتر است. این دارو ۳ تا ۵ مرتبه سریع‌تر از استازولامید وارد مایع مغزی نخاعی و مایع زلالیه می‌شود. اثرات جانبی دیکلوفنلامید نیز



باید با احتیاط مصرف شود.

۶- داروهای جدیدتر موثر در گلوکوم

الف - پروستاگلاندین‌ها: لاتانوپروست (Latanoprost) یکی از آنالوگ‌های پروستا-گلاندین می‌باشد که قادر است به طور موضعی IOP را حتی در چشم‌های نورموتانسیو کاهش دهد. محلول‌های ۰/۰۰۳۵ درصد تا ۰/۰۰۶ درصد آن دو بار در روز، فشار داخل چشمی را تا ۳۸٪ کاهش داده است. به نظر می‌رسد که این دارو با مکانیسم متفاوت از سایر داروهای ضد گلوکوم (antiglaucoma agents) عمل می‌کند و فرض شده که بیشتر ترک مایع از چشم از مسیرهای uveoscleral را افزایش می‌دهد و پیشنهاد شده که اثر آن می‌تواند به اثر داروهای دیگر اضافه شود که این موضوع تحت بررسی است. اثرات جانبی لاتانوپروست فقط موضعی بوده و شامل قرمز شدن ملتحمه و گاهی سردرد می‌باشند.

ب - موکسی سیلیت (Moxisylyte): این دارو آنتاگونیست آلفا-آدرنوسپتور است که محلول ۰/۵ درصد آن برای درمان ضربتی گلوکوم با زاویه بسته به کارفته است. شکل‌های ۲ و ۳ به ترتیب روش کنترل و درمان گلوکوم با زاویه بسته و گلوکوم با زاویه باز را نشان می‌دهند.

۷- داروهای هیپراسموتیک

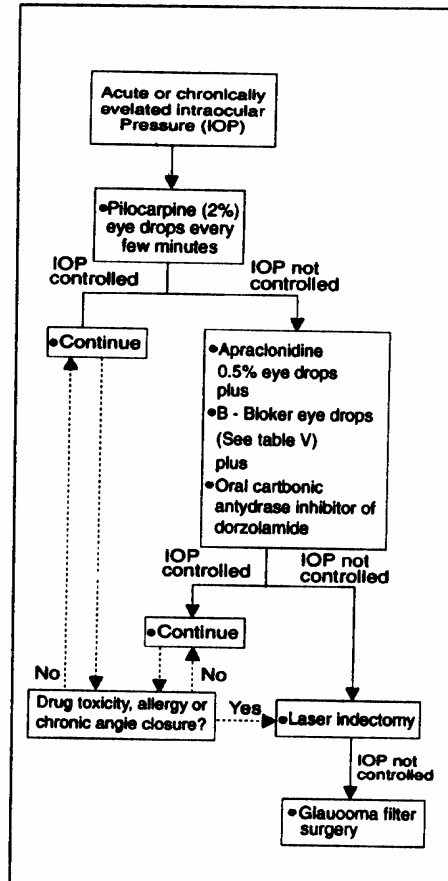
این داروها اوسمولاریته پلاسما را افزایش داده و کمک به کشیده شدن آب از فضای داخل چشمی به داخل پلاسما می‌شوند. این داروها برای کنترل فوری گلوکوم حاد با زاویه بسته و حملات گلوکوماتوز حاد (از نوع با زاویه بسته و

شبه استازولامید است ولی کمتر ایجاد اسیدوز متابولیک می‌کند. ضمناً باعث دفع پتاسیم از کلیه‌ها می‌شود ولی این اثر به اندازه‌ای نیست که از لحاظ بالینی قابل توجه باشد.

پر مصرف‌ترین داروی این گروه استازولامید است که معمولاً با دوز ۱۲۵ تا ۲۵۰ میلی‌گرم ۱ تا ۴ بار در روز مصرف می‌شود. کپسول‌های آهسته آزادکننده این دارو نیز ساخته شده که معمولاً به صورت کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی ۲ بار در روز مصرف می‌شود. ستازولامید به صورت قرص‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرمی و دیکلوفنامید به صورت قرص‌های ۵۰ میلی‌گرمی ساخته شده و با دوز ۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز مصرف می‌شود. دورزولامید (Dorzolamide) مهارکننده جدید کربنیک آنیدراز است که از طریق موضعی نیز قادر به کم کردن IOP می‌باشد. این دارو اثر اختصاصی روی کربنیک آنیدراز II دارد که ایزوزیم دخیل در روندهای جسم مژگانی است. محلول ۲ درصد آن سه بار در روز کنترل خوبی در فشار داخل چشمی بیماران مبتلا به گلوکوم ایجاد می‌کند و نشان داده شده که موقع مصرف همزمان با تیمولول و سایر داروها، اثر جمع شونده با آنها ایجاد می‌کند. با مصرف این دارو گاهی احساس سوزش در چشم و احساس طعم تلخ در دهان ایجاد می‌شود ولی با مصرف موضعی آن هیچ کدام از اثرات جانبی مهارکننده‌های کربنیک آنیدراز سیستمیک گزارش نشده است. در بیماران حساس به سولفونامیدها

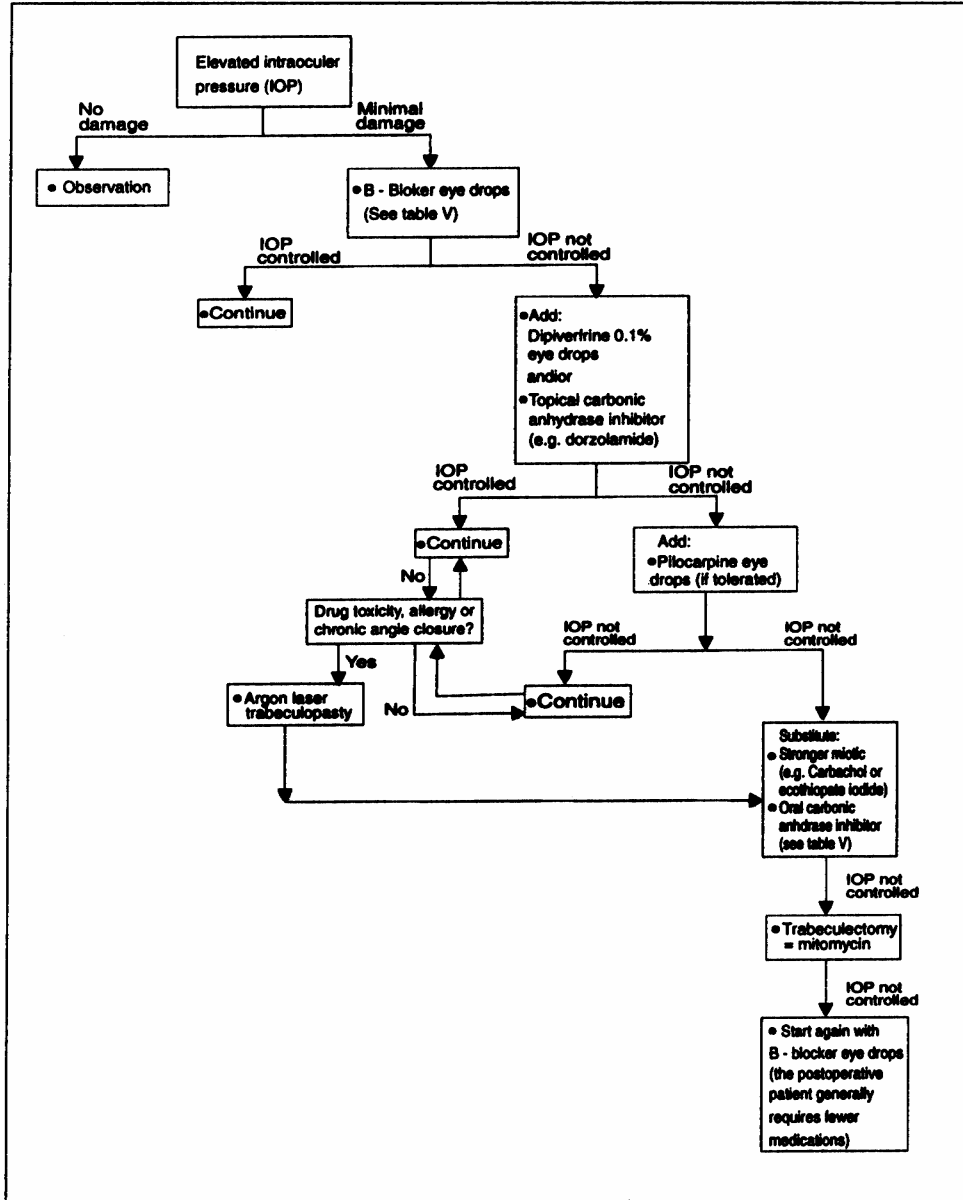


از پونکسیون کمبری (lumbar punctur) می باشد که با دراز کشیدن تسکین می یابد. گاهی دهیدراتاسیون شدید، آریتمی قلبی و کوما می هیپراسموتیک گزارش شده اند. گلیسرین ۱ تا ۱/۵ گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن از راه خوراکی، ۶۰ تا ۹۰ دقیقه قبل از جراحی مصرف می شود. از مصرف آن در بیماران با مشکلات قلبی باید اجتناب شود. اثرش ۱۰ تا ۳۰ دقیقه پس از خوردن ظاهر شده و ۴ تا ۵ ساعت ادامه می یابد. ایزوسوربید ۱/۵ گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن از راه خوراکی هر ۶ تا ۱۲ ساعت مصرف می شود. اثرش در عرض ۱۰ تا ۳۰ دقیقه ظاهر شده و تا ۵ ساعت ادامه دارد. مانیتول، ۱ تا ۲ گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن از راه داخل وریدی هر ۶ تا ۱۲ تا موقعی که ضرورت داشته باشد مصرف می شود. برای جلوگیری از کریستالیزه شدن محلول آن، باید قبل از مصرف گرم شود. در بیماران مبتلا به بیماری های قلبی عروقی و کلیوی باید با احتیاط زیاد مصرف شود. اوره نیز از راه داخل وریدی (به صورت ۴۰ گرم پودر که در ۱۰۵ میلی لیتر دکستروز ۵ درصد حل شده باشد) با دوز ۱ گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن آهسته از راه داخل وریدی تزریق می شود. این دارو نیز پس از ۳۰ دقیقه اثرش ظاهر شده و ۶ ساعت ادامه دارد. با توجه به این که اوره به داخل چشم نفوذ می کند، به دنبال یک کاهش فشار داخل چشمی ممکن است فشار چشمی را افزایش دهد. اگر در موقع تزریق، محلول آن به خارج رگ راه پیدا کند باعث نکروز بافت می شود.



شکل ۲- کنترل گلوکوم با زاویه تنگ

باز) مورد مصرف دارند. این داروها همچنین برای کم کردن فشار داخل چشمی که قبل از جراحی بالا رفته باشد به کار می رود. از عوارض جانبی این داروها، تهوع، استفراغ و سردرد می باشند که سردرد از کاهش فشار داخل جمجمه ای ایجاد می شود و شبیه سردرد ناشی



شکل ۳- کنترل گلوکوم با زاویه باز



داروهای مضر در بیماران مبتلا به گلوکوم
مصرف سیستمیک داروهای مثل کورتیکواستروئیدها و آنتی‌کولینرژیک‌ها (مثل داروهای ضد پارکینسون آنتی‌کولینرژیک، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و دیزوپیرامید) و مصرف موضعی کورتیکواستروئیدها، مقلدهای سمپاتیک (مثل آدرنالین و فنیل‌فرین) می‌توانند در بیماران مبتلا به بیماری‌های چشمی اثرات سوء داشته باشند. در موقع مصرف این داروها باید حساسیت بیماران مبتلا به گلوکوم با زاویه باز یا بسته را همیشه در مد نظر داشت. آدنالین و فنیل‌فرین وقتی موضعی مصرف شوند مردمک را گشاد می‌کنند و می‌توانند در بیماران مستعد، گلوکوم با زاویه تنگ را بدتر کنند. اثر مقلدهای سمپاتیک از طریق سیستمیک چندان مشخص نیست ولی احتمالاً در بیماران قابل توجه می‌باشد که اطاق قدامی چشم آنها خیلی کم عمق است. آنتی‌کولینرژیک‌ها نیز به علت ایجاد میدریاز در بیماران مبتلا به گلوکوم با زاویه تنگ خطرناک هستند. مصرف سیستمیک این داروها به جز در بیماران مبتلا به گلوکوم با زاویه تنگ اثر چندانی روی فشار داخل چشمی ندارد. افزایش فشار موقعی ایجاد می‌شود که اطاق قدامی باریک بوده و عنیبه جلو ورود مایع زلالیه به داخل شبکه ترابکولاری را مسدود کرده باشد که در تخلیه مایع زلالیه دخالت می‌کند. این داروها ممکن است اولین حمله را در مواردی که تشخیص داده نشده باشند تسریع کند. در بیماران با گلوکوم با زاویه باز، بالا رفتن ناگهانی

فشار معمول نیست. در این بیماران اگر گلوکوم تحت درمان با داروهای میوتیک باشد داروهای آنتی‌کولینرژیک را می‌توان بدون ایجاد خطر مصرف نمود. کورتیکواستروئیدهای سیستمیک می‌توانند گاهی کنترل گلوکوم در بیماران مبتلا به گلوکوم مزمن با زاویه باز را مشکل‌تر کنند. کورتیکواستروئیدهای موضعی یقیناً همراه با خطر افزایش ناگهانی در فشار داخل چشمی در گلوکوم با زاویه باز هستند و مصرف آنها باید با دقت تحت نظر باشد. می‌توان برای درمان التهاب خارجی و آلرژی، کورتیکواستروئیدها را با داروهای مثل Medryson، Fluorometholone یا Rinexolone جایگزین نمود که خطر کمی در افزایش فشار داخل چشمی دارند.

منابع:

1. Abel RS and Abel AD, Ocular diseases, in: Avery's Drug treatment, 4th edition, 1997; 592 - 604
2. Brown JH and Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists, in: Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman. et al eds, McGraw - Hill, 1996, PP: 151
3. Morrison JC and Robin AL, Adjunctive glaucoma Therapy: a Comparison of apraclonidine to dipivefrin when added to timolol maleate. Ophthalmology, 1989. 96: 3 - 7
4. Nozik RA, Drugs used in ophthalmology, in: Clinical Pharmacology, Katzung, BG, ed, 1988; PP: 367 - 373
5. Rang HP and Dale MM and Ritter JM. Pharmacology, Churchill Livingstone, 1995; 126 - 127