



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia



Artículo original

Efecto de Combigan® versus placebo en el flujo sanguíneo ocular en pacientes hipertensos oculares

B. Puerto-Hernández^{a,*}, G. Rebolledo^a, J.L. García-Pérez^a,
F.J. Muñoz-Negrete^a y C. González-Gordaliza^b

^a Servicio de Oftalmología, Unidad de Glaucoma, IRYCIS, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de mayo de 2009

Aceptado el 18 de junio de 2010

Palabras clave:

Ecografía doppler color

Flujo sanguíneo ocular

Combigan®

Arteria central de la retina

Arteria oftálmica

Índice de resistencia

R E S U M E N

Propósito: Estudiar los cambios hemodinámicos retrobulbares mediante ecografía doppler color, en pacientes hipertensos oculares (HTO) en tratamiento con Combigan® versus placebo.

Método: Treinta pacientes randomizados en 2 grupos paralelos fueron incluidos en un estudio prospectivo y a doble ciego; quince de ellos en tratamiento con Combigan® y quince en tratamiento con placebo, durante un periodo de 3 meses. Se obtuvieron medidas de la presión intraocular (PIO) y del flujo sanguíneo a nivel de la arteria central de la retina (ACR) y la arteria oftálmica en el momento basal y a los 3 meses.

Resultados: Combigan® redujo significativamente la PIO tras tres meses de tratamiento ($p = 0,001$). Los parámetros hemodinámicos basales fueron similares entre los grupos placebo y tratamiento. Los pacientes tratados con Combigan® mostraron un descenso estadísticamente significativo del índice de resistencia de la ACR ($p = 0,007$).

Conclusiones: Los pacientes tratados durante 3 meses con Combigan® mostraron un descenso estadísticamente significativo del índice de resistencia de la ACR que podría explicarse por el descenso de PIO.

© 2010 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Española de Oftalmología.

Effect on ocular blood flow of Combigan® versus placebo in patients with ocular hypertension

A B S T R A C T

Purpose: This study was undertaken to compare the ocular haemodynamic effects of Combigan® versus placebo in patients with ocular hypertension (OHT).

Methods: Thirty patients with OHT were included in a controlled, randomised, double blind study in two parallel groups; 15 were randomised to receive Combigan® and 15 to receive placebo for a period of 3 months. At baseline and at 3 months retrobulbar blood flow measurements of the ophthalmic artery (OA) and central retinal artery (CRA) were taken using colour Doppler imaging (CDI) ultrasound, concurrently with intraocular pressure (IOP).

Keywords:

Colour Doppler imagine

Ocular blood flow

Combigan®

Central retinal artery

Ophthalmic artery

Resistive index

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beapuerto@hotmail.com (B. Puerto-Hernández).

0365-6691/\$ - see front matter © 2010 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Española de Oftalmología.

doi:10.1016/j.ofthal.2010.07.005

Results: Combigan® significantly reduced IOP after 3 months of treatment ($P = 0.001$), whereas placebo showed no significant change in IOP. The baseline haemodynamic parameters were similar between treatment and placebo groups. Patients treated with Combigan® showed a statistically significant decrease in CRA resistive index ($P = 0.007$).

Conclusions: Patients treated for 3 months with Combigan® showed a significant decrease of CRA resistive index that could be explained by the decrease in IOP.

© 2010 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedad Española de Oftalmología.

Introducción

Hasta el momento la presión intraocular (PIO) elevada ha constituido el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo y progresión del glaucoma. Por ello, durante años se ha investigado para obtener fármacos hipotensores con mínimos efectos secundarios locales y sistémicos, que permitan tratar el glaucoma de forma segura.

Estudios recientes indican que la inestabilidad en la perfusión del NO puede contribuir en mayor medida a la neuropatía óptica glaucomatosa que una reducción del flujo sanguíneo ocular como tal. La causa principal de dicha inestabilidad es la alteración de la autorregulación en el contexto de una desregulación vascular sistémica.

Los mecanismos responsables de esta desregulación vascular hoy en día se desconocen. Está en discusión la existencia de una posible alteración del SN autonómico y de las células endoteliales vasculares^{1,2}.

Las teorías mecánica y vascular no se excluyen, sino que se complementan; la desregulación aumentaría la susceptibilidad del NO a la PIO elevada. Por tanto, los nuevos tratamientos deben asociar la capacidad para reducir la presión intraocular y para mejorar el flujo sanguíneo ocular.

Numerosos estudios en la última década han implicado factores vasculares en la patogénesis y progresión del glaucoma³⁻⁵. Se ha relacionado la incidencia del glaucoma con enfermedades de pequeño vaso como la migraña, diabetes e hipertensión^{6,7}.

La asociación del glaucoma con eventos circulatorios específicos tales como la hipotensión arterial o el vasoespasmismo indica que los factores vasculares juegan un papel importante en su patogénesis^{8,9}.

Como consecuencia, en los últimos años se ha generado un interés creciente por los estudios hemodinámicos en tejidos oculares¹⁰⁻¹³ que pretenden poner de manifiesto dicha desregulación y mostrar la capacidad neuroprotectora y de mejora del flujo del NO que presentan algunos fármacos antiglaucomatosos que hasta el momento tenían como única diana la PIO.

El fin último de los estudios hemodinámicos, en relación con el tratamiento antiglaucomatoso, es demostrar cuál de los fármacos usados actualmente en la práctica clínica tiene acción a nivel vascular.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo randomizado a doble ciego cuyo propósito era evaluar los cambios hemodinámicos retrobulbares, mediante ecografía doppler color (ECD), en pacientes

hipertensos oculares (HTO) en tratamiento con Combigan® (Colirio en solución; Brimonidina, Timolol maleato; de ALLERGAN.) versus placebo. Las medidas del flujo sanguíneo ocular se realizaron, en la visita basal y a los tres meses de tratamiento, utilizando un ecógrafo Toshiba modelo SSA-770A con una sonda de 7,5 MHz. Se seleccionaron 30 pacientes HTO sin tratamiento previo, de la Sección de Glaucoma del Hospital Ramón y Cajal. Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos de forma aleatoria de tal modo que 15 de ellos recibieron tratamiento con Combigan® y 15 con placebo durante un periodo de 3 meses.

El ensayo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Ramón y Cajal.

Fueron excluidos del estudio todos aquellos pacientes que presentaban cirugía láser, cirugía intraocular previa o lesiones oculares severas, historia de oclusión de vasos retinianos o NOIA, defectos del campo visual secundarios a patologías distintas al glaucoma, PIO media > 30 mmHg, retinopatía diabética preproliferativa o proliferativa, miopía >3 D, pacientes en tratamiento con betabloqueantes, IECA y Ca antagonistas.

En la primera visita, previa al tratamiento, a los pacientes se les realizó una exploración oftalmológica que incluía mejor agudeza visual corregida (MAVC) en cada ojo, PIO mediante tonometría por aplanación de Goldmann, exploración por biomicroscopía con lámpara de hendidura, frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial (TA) y evaluación de la papila mediante oftalmoscopia.

Se seleccionó el ojo derecho de cada paciente para realizar las mediciones de PIO y flujo sanguíneo ocular pero ambos ojos se trataron. Las condiciones de doble ciego se consiguieron utilizando dos frascos idénticos, y en ambos grupos se prescribió una gota de medicación cada 12 horas.

El mismo oftalmólogo, apoyado por un ecografista con amplia experiencia, realizó todas las medidas ecográficas. Se obtuvieron las velocidades sistólica máxima (VSM) y diastólica mínima (VDM) de la arteria central de la retina (ACR) y de la arteria oftálmica (AO) de cada uno de los pacientes. El índice de resistencia (IR) fue calculado de forma automática por el ecógrafo. Se estableció un ángulo de referencia, para poder comparar velocidades, para todas las mediciones. El IR, al ser un cociente es ángulo-independiente, es considerado el parámetro más relevante medido en estos vasos¹⁴.

Con el paciente en posición supina y con los ojos cerrados, el transductor ultrasónico se aplicó, a través de una película gruesa de gel conductor, sobre el párpado superior sin presionar la sonda sobre el ojo del paciente, para no influir negativamente por efecto mecánico en los vasos sanguíneos. Todas las medidas se realizaron entre las 15:00 y 16:00 horas.

Tabla 1 – Características basales de la población de estudio

	Grupo (Combigan®)	Grupo placebo	p
MAVC	0,86 (0,11)	0,84 (0,16)	0,69
Edad (años)	63,1 (9,1)	61,5 (12,3)	0,68
Sexo (V/M)	9/6	6/9	
PIO (mmHg)	23,0 (1,2)	22,6 (1,8)	0,48

MAVC: mejor agudeza visual corregida; PIO: presión intraocular. Media (DE).

Las medidas de la AO se obtuvieron a 10-15 mm del globo ocular, nasal al nervio óptico tras cruzarse ambos. En la ACR las medidas se obtuvieron 2-3 mm detrás de la papila, en la parte anterior de la sombra del nervio óptico.

El estudio estadístico de los valores obtenidos en el momento basal y tras tres meses de tratamiento se realizó mediante test de Wilcoxon. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo (SPSS Inc, v15.0 Chicago).

Resultados

En el ensayo clínico se incluyeron treinta pacientes, quince de ellos tratados con Combigan® y quince con placebo durante un periodo de 3 meses. Las características basales de la población para cada brazo de estudio se resumen en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y placebo para estas variables en el momento basal.

El tratamiento con Combigan® redujo significativamente la PIO ($p=0,001$), mientras que el placebo no mostró cambios significativos en dicha PIO ($p=0,33$) tabla 2).

Las velocidades del flujo sanguíneo ocular y los IR de la ACR y de la AO, en el momento basal y tras tratamiento con Combigan® versus placebo, se resumen en la tabla 3.

Tabla 2 – Cambios en la PIO tras tratamiento Combigan® versus placebo en ambos brazos de estudio

	Grupo (Combigan®)	Grupo placebo	p
MAVC	0,86 (0,11)	0,84 (0,16)	0,69
Edad (años)	63,1 (9,1)	61,5 (12,3)	0,68
Sexo (V/M)	9/6	6/9	
PIO (mmHg)	23,0 (1,2)	22,6 (1,8)	0,48

MAVC: mejor agudeza visual corregida; PIO: presión intraocular. Media (DE).

El IR de la ACR fue significativamente menor que en el momento basal en el grupo tratado con Combigan® ($p=0,007$).

Discusión

La razón por la cual algunos pacientes con PIO elevada desarrollan glaucoma, mientras otros pueden permanecer sin desarrollar dicha neuropatía de forma indefinida, está actualmente sin aclarar. A pesar de que la PIO constituye un claro factor de riesgo, la insuficiencia vascular y la deficiente autorregulación de la circulación retrobulbar han sido consideradas como factores capaces de jugar un papel fundamental en el desarrollo y progresión del glaucoma^{15,16}. Nicolela et al¹⁵ encontraron que pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) presentaban una menor velocidad de flujo sanguíneo ocular a nivel de la ACR que los pacientes HTO, sugiriendo que los factores vasculares podrían estar relacionados con el daño glaucomatoso. Según estos autores, velocidades más altas de flujo sanguíneo ocular pueden indicar una mayor capacidad de autorregulación vascular y por tanto proteger del desarrollo de la neuropatía. Así pues, la medicación antiglaucomatosa debería ser evaluada no sólo por su efecto hipotensor sino también por su efecto sobre la vascularización retrobulbar.

Tabla 3 – Valores de flujo sanguíneo ocular en el momento basal y a los tres meses de tratamiento para ambos grupos de estudio

	Grupo (Combigan®)			Grupo placebo		p
MAVC	0,86 (0,11)			0,84 (0,16)		0,69
Edad (años)	63,1 (9,1)			61,5 (12,3)		0,68
Sexo (V/M)	9/6			6/9		
PIO (mmHg)	23,0 (1,2)			22,6 (1,8)		0,48
	Combigan® basal	Combigan® 3 meses	P	Placebo basal	Placebo 3 meses	P
Arteria Oftálmica						
VSM (cm/s)	40,95 (16,7)	36,83(20,2)	0,16	49,94 (17,5)	42,27 (21,1)	0,48
VDM (cm/s)	10,83 (6,9)	10,24(10,4)	0,87	10,47 (4,7)	9,29 (5,4)	0,75
IR	0,72 (0,07)	0,69 (0,09)	0,09	0,76 (0,04)	0,76 (0,05)	0,08
Arteria Central de la Retina						
VSM (cm/s)	20,22 (5,2)	20 (5,3)	0,10	17,20 (4,7)	18,47 (6,1)	0,47
VDM (cm/s)	4,89 (1,4)	5,13 (1,7)	0,08	3,88 (1,6)	4,05 (1,7)	0,1
IR	0,74 (0,05)	0,69 (0,06)	0,007	0,75 (0,08)	0,77 (0,04)	0,62

MAVC:mejor agudeza visual corregida; PIO: presión intraocular. Media (DE).

VSM, velocidad sistólica máxima; VDM, velocidad diastólica mínima; IR, índice de Resistencia.

El propósito de nuestro estudio era documentar y cuantificar en pacientes HTO, el efecto en el flujo sanguíneo ocular (ACR y AO) de Combigan® mediante EDC. No valoramos el efecto de Combigan® a nivel de las arterias ciliares posteriores, ya que hay factores que sugieren que los valores obtenidos con EDC en estos vasos pueden ser escasamente reproducibles y por tanto poco fidedignos. Entre estos factores, los más relevantes son, por un lado, la escasa longitud de estos vasos que hace que el ángulo de corrección de insonación sea difícilmente aplicable, y, por otro, el amplio espectro de ondas que se registran al medir estos vasos hacen que éstas sean más difíciles de identificar.

En el ensayo clínico, los pacientes tratados con Combigan® experimentaron un descenso estadísticamente significativo de la PIO ($p=0,001$) tras 3 meses de tratamiento coincidiendo con los resultados publicados en otros trabajos¹⁶⁻¹⁹, mientras que el grupo placebo no presentó cambios significativos en la PIO.

Numerosos estudios han empleado la EDC para registrar cambios a nivel retrobulbar en pacientes sanos, HTO y glaucomatosos tratados con betabloqueantes tópicos²⁰⁻²⁴ y brimonidina²⁵⁻²⁹ en monoterapia obteniendo resultados contradictorios.

Bergstrand et al³⁰ estudiaron el flujo sanguíneo ocular y el efecto del tratamiento tópico con timolol en pacientes HTO y con GPAA. Estos autores encontraron que el timolol 0,5% disminuía las resistencias de forma significativa en el grupo de GPAA pero no en el de HTO. Lachkar et al²⁵ valoraron el efecto de brimonidina en el flujo sanguíneo retrobulbar en 18 pacientes HTO sin encontrar cambios hemodinámicos con EDC.

No obstante, no hay publicaciones previas sobre el flujo sanguíneo ocular en pacientes HTO tratados con Combigan®.

En nuestro estudio, tras tres meses de tratamiento con Combigan®, el IR de la ACR fue significativamente menor que en el momento basal ($p=0,007$). Una posible explicación es que la velocidad sanguínea y el IR de la ACR son altamente dependientes de la PIO. El descenso del IR en la ACR con la caída de la PIO implica que la resistencia vascular disminuya desde el punto de medida hacia abajo³¹.

Los efectos secundarios registrados en los pacientes tratados con Combigan® fueron similares a los publicados con anterioridad tanto en monoterapia como en combinación fija. No se describieron efectos adversos cardiopulmonares serios³²⁻³⁵.

En conclusión, la EDC es una técnica segura, no invasiva y capaz de obtener datos fidedignos sobre el flujo sanguíneo retrobulbar. No obstante, requiere personal entrenado para obtener datos reproducibles y está limitada por el hecho de que produce mediciones de las velocidades del flujo sanguíneo ocular y no del flujo sanguíneo en sí mismo. Aunque la velocidad en un vaso de calibre estable puede ser interpretada como flujo sanguíneo, en las mediciones con EDC no tenemos las medidas del calibre de los vasos. Existe otra limitación más allá y es que mide los vasos que suplen al tejido pero no mide el flujo en tejido retiniano o a nivel de las células retinianas ganglionares³⁶. Aparte del esperado descenso de la

PIO, en este estudio Combigan® no mostró cambios significativos en la hemodinámica retrobulbar salvo un descenso del IR de la ACR ($p=0,007$) que puede ir unido al descenso de la PIO.

Son necesarios estudios con muestras mayores para establecer el mecanismo preciso involucrado en la respuesta vascular a cambios de PIO.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Grieshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16:79-83.
- Gherghel D, Hosking SL, Orgul S. Autonomic nervous system, circadian rhythms, and primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:491-508.
- Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994; 38 Suppl May: s3-s6.
- Flammer J, Gasser P, Prunte CH, Yao K. The probable involvement of factors other than intraocular pressure in the pathogenesis of glaucoma. En: Drance SM, van Buskirk EM, Neufeld AH, editors. *Pharmacology of glaucoma.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1992. p. 273-83.
- Emre M, Orgül S, Gugleta K, Flammer J. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:662-6.
- Fuchsjäger-Mayrl G, Wally B, Georgopoulos M, Rainer G, Kircher K, Buehl W, et al. Ocular blood flow and systemic blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:834-9.
- Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2006;51:179-212.
- Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:603-24.
- Graham SL, Drance SM, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmol.* 1995;102:61-9.
- Polska E, Polak K, Luksch A, Fuchsjäger-Mayrl G, Petternel V, Findl O, et al. Twelve hour reproducibility of choroidal blood flow parameters in healthy subjects. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:533-7.
- Matthiessen ET, Zeitz O, Richard G, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded doppler imagin. *Eye (Lond).* 2004;18:400-5.
- Quaranta L, Harris A, Donato F, Cassamali M, Semeraro F. Color Doppler imagin of ophthalmic artery blood flow velocity. *Ophthalmology.* 1997;104:653-8.
- Hafez AS, Bizzarro RL, Rivard M, Trabut I, Lovasik JV, Kergoat H, et al. Reproducibility of retinal and optic nerve head perfusion measurements using scanning laser Doppler flowmetry. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003;34:422-32.
- Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1994;119: 685-93.
- Nicolela MT, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a

- comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma*. 1996;5:308-10.
16. Harris A, Williamson TH, Martin B, Shoemaker JA, Sergott RC, Spaeth GL, et al. Test/retest reproducibility of color Doppler imaging assessment of blood flow velocity in orbital vessels. *J Glaucoma*. 1995;4:281.
 17. Arici MK, Sayici M, Toker M, Erdoğan H, Topalkara A. A short term study of the additive effect of timolol and brimonidine on intraocular pressure. *Eye (Lond)*. 2002;16:39-43.
 18. Lee DA, Gornbein JA. Effectiveness and safety of brimonidine as adjunctive therapy for patients with elevated intraocular pressure in a large, open-label community trial. *J Glaucoma*. 2001;10:220-6.
 19. Sherwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM, et al. Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1230-8.
 20. Steigerwalt Jr RD, Laurora G, Belcaro GV, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, et al. Ocular and retrobulbar blood flow in ocular hypertensives treated with topical timolol, betaxolol and carteolol. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001;17:537-44.
 21. Steigerwalt Jr RD, Belcaro G, Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis M, Incandela L, et al. Doppler ultrasonography of the central retinal artery in patients with diabetes and vascular disease treated with topical timolol. *Eye (Lond)*. 1995;9(Pt 4):495-501.
 22. Steigerwalt Jr RD, Belcaro G, Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Milazzo M. Doppler ultrasonography of the central retinal artery in normals treated with topical timolol. *Eye (Lond)*. 1993;7(Pt 3):403-6.
 23. Harris A, Spaeth GL, Sergott RC, Katz LJ, Cantor LB, Martin BJ. Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1995;120:168-75.
 24. Montanari P, Marangoni P, Oldani A, Ratiglia R, Raiteri M, Berardinelli L. Color Doppler imaging study in patients with primary open-angle glaucoma treated with timolol 0.5% and carteolol 2%. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11:240-4.
 25. Lachkar Y, Migdal C, Dhanjil S. Effect of brimonidine tartrate on ocular hemodynamic measurements. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1591-4.
 26. Inan UU, Ermis SS, Yücel A, Öztürk F. The effects of latanoprost and brimonidine on blood flow velocity of the retrobulbar vessels: a 3-month clinical trial. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:155-60.
 27. Simsek T, Yanik B, Conkbayir I, Zilelioglu O. Comparative analysis of the effects of brimonidine and dorzolamide on ocular blood flow velocity in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22:79-85.
 28. Jonescu-Cuypers CP, Harris A, Ishii Y, Kagemann L, Gazozzi HJ, Rotenstreich Y, et al. Effect of brimonidine tartrate on ocular hemodynamics in healthy volunteers. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001;17:199-205.
 29. Carlsson AM, Chauhan BC, Lee AA, LeBlanc RP. The effect of brimonidine tartrate on retinal blood flow in patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:297-301.
 30. Bergstrand IC, Heijl A, Wollmer P, Hansen F, Harris A. Timolol increased retrobulbar flow velocities in untreated glaucoma eyes but not in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:455-61.
 31. Harris A, Joos K, Kay M, Evans D, Shetty R, Sponsel WE, et al. Acute IOP elevation with scleral suction: effects on retrobulbar haemodynamics. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:1055-9.
 32. Stewart WC, Stewart JA, Day D, Sharpe ED. Efficacy and safety of timolol maleate/latanoprost fixed combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:242-6.
 33. Stewart WC, Stewart JA, Jackson AL. Cardiovascular effects of timolol maleate, brimonidine or brimonidine/timolol maleate in concomitant therapy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80:277-81.
 34. Waldock A, Snape J, 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.
 35. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, David R, Albracht D, Chen K. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. Chronic Brimonidine Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:847-52.
 36. Harris A, Kagemann L, Ehrlich R, Rospigliosi C, Moore D, Siesky B. Measuring and interpreting ocular blood flow and metabolism in glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008;43:328-36.