

A proszttaglandin-analógok helye a glaukóma kezelésében

KÓTHY PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

Célkitűzés: A proszttaglandin-analógok glaukóma kezelésében betöltött szerepére rávilágítani. A dolgozat a molekulacsalád hatásmechanizmusát, indikációs területét foglalja össze. A közlemény a proszttaglandin-analógok helyi és szisztémás mellékhatásait vázlatosan ismerteti.

A többi, szemnyomáscsökkentő csepp családdal összehasonlítva a proszttaglandin-analóg csepp kezelés mindennapi klinikai gyakorlatra vonatkozó előnyeire is rávilágít a cikk.

Módszer: A bőségesen rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján készült a dolgozat.

Következtetések: A proszttaglandin-analógok hatékony szemnyomáscsökkentők, mellékhatásprofiljuk kedvező, mindezekből következően napjainkban a proszttaglandin-analógokat első választandó szerként ajánljuk glaukómás betegek kezelésében.

The role of the prostaglandin analogue eyedrops in glaucoma therapy

Aims: to summarize the role of prostaglandin analogue (PGA) eyedrops in glaucoma therapy. The report describes the intraocular pressure lowering mechanism of PGA eyedrops as well as the indications of therapy. The local and systemic side effect were also discussed briefly. We have summarized the practical clinical advances of PGA drops compared to the other intraocular pressure lowering agents.

Methods: The paper was prepared based on several existing scientific works.

Conclusions: the PGA eyedrops has an impressive intraocular pressure lowering potential, as well as a favourable side effect profile. This makes the the PGA eyedrops for a first choice therapy in glaucoma.

KULCSSZAVAK

glaukóma, proszttaglandin-analógok, intraocularis nyomás, mellékhatásprofil, első választandó kezelés

KEYWORDS

glaucoma, prostaglandin analogues, intraocular pressure, side effect profile, first line therapy/first choice therapy

Bevezetés

A glaukóma a látóidegfő progresszív megbetegedése, amely az excavatio jellegzetes megnagyobbodásával és következményes látótérkieséssel jellemezhető. A kórfolyamat lényege a retinalis ganglionsejtek pusztulása (1). A glaukóma kialakulásával és progressziójával többféle rizikófaktor hozható összefüggésbe (pl. életkor, genetikai predispozíció, myopia, intraocularis nyomás), de

ezek közül csakis az intraocularis nyomást tudjuk orvosilag befolyásolni (2). A szemnyomást szemcseppel, szájon adott gyógyszerrel, lézerkezeléssel, illetve sebészi beavatkozással lehet csökkenteni.

A klinikai gyakorlatban legtöbbször elsőként szemcseppel próbálkozunk. A cseppek hatóanyagai elsősorban a csarnokvíz termelését csökkenthetik vagy a csarnokvíz-elvezetést fokozzák (3).

A zöldhályog szemcseppkezelés úttörőinek *von Graefet és Webert* tekintjük, 1877-től kezdték el alkalmazni a Pilocarpin cseppet szemnyomáscsökkentési céllal (4).

A további fontos lépést a csarnokvíz termelését gátló béta-receptor-blokkoló szemcseppek jelentették (5). A timolol 1979-től hosszú éveken át volt a szemcseppkezelés alapja és első választandó gyógyszerként használták (6).

A glaukóma szemcseppkezelésének a következő jelentős állomása a proszttaglandin-analógok szemnyomáscsökkentő képességének felfedezése volt.

Az első tanulmányt, amely a helyileg adott proszttaglandin-analóg molekula nyúlon tapasztalt szemnyomáscsökkentő hatásáról számolt be, 1977-ben publikálták (7). A szerzők között megemlítendő a magyar származású *Bitó László* is, akinek jelentős érdemei voltak az új hatásmechanizmusú szemnyomáscsökkentő molekula kifejlesztésében. A glaukóma kezelésében alkalmazott legelső proszttaglandin-analóg molekula a latanoproszt volt, amelyet az Egyesült Államok piacára 1996-ban vezettek be.

Hatásmechanizmus

Az elsődleges mechanizmus, amelylyel a legtöbb proszttaglandin-analóg a szemnyomást csökkenti a csarnokvíz nem konvencionális elfolyásának fokozása (8). A proszttaglandin-analógok a csarnokvíztermelést nem gátolják. A latanoproszttal kiváltott uveosclerális elfolyás-fokozódás és a következményes szemnyomáscsökkenés FP-receptorhoz kötötten alakul ki (9). A proszttaglandin-sav az FP-receptorhoz kapcsolódva a sugártestben és a sclerában különféle a mátrix metalloproteáz (MMP) enzim transzkripcióját fokozza és ezzel a kollagénstruktúrát változtatja meg (10, 11). *In vitro* és *in vivo* (állatkísérletes) tanulmányok eredményei szerint a proszttaglandin-analógok az MMP-aktivitás fokozása útján a sugártest és a sclera szöveteiben csökkentik a kollagénmennyiséget, ezzel az uveosclerális elfolyás fokozódik és a szemnyomás csökken (12).

Magyarországon négy proszttaglandin-analóg szemcsepp érhető el; bimatoproszt (0,03%) latanoproszt (0,005%), tafluproszt (0,0015%) és a travoproszt (0,004%). Mind egyikük felépítése hasonló és a proszttaglandinF2-alfa-analógok előalakjai. Biológiai hatásuk a proszt-

taglandin F (FP-) receptoron érvényesül. A latanoproszt, travoproszt és a tafluproszt észter formában van jelen a cseppben („pro-drug”), és a szaruhártyában lévő észteráz enzimek működésének eredményeképpen válnak biológiailag aktív formákká. Ezen három molekula az FP-receptor szelektív agonistája.

Ellentmondásos annak megítélése, hogy a bimatoprosztnak is savvá kell-e átalakulnia hatása kifejtéséhez (13). A bimatoproszt molekulát a proszttaglandin-analógok között a prosztamid-csoportba sorolják.

A vérkeringésbe kerülő biológiailag aktív latanoproszt-sav elsődlegesen a májban metabolizálódik és a vese választja ki. A humán plazmában 17 perc a féleletideje, így a latanoproszt csak a cseppentést követő egy órában mutatható ki a vérkeringésben.

Indikáció

Az FDA 2002-ben adta ki az engedélyt a proszttaglandin-analógok első választandó szerként való használatára. A proszttaglandin-analógok számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek az egyéb, szemnyomáscsökkentő molekulákkal összehasonlítva. Béta-blokkolókkal összehasonlítva a proszttaglandin-analógok előnye az, hogy nincs érdemi szisztémás mellékhatásuk. A proszttaglandin-analógok és a béta-blokkolók egyaránt tolerálhatók, az előbbieknél elnyújtott nyomáscsökkentő hatása lehetővé teszi a napi egyszeri adagolást. Míg a béta-blokkolók alvás során nem csökkentik a szemnyomást, a proszttaglandin-analógok képesek ekkor is hatni, igaz ilyenkor kevésbé hatékonyak, mint napközben. Továbbá a béta-blokkolók az éjszakai vérnyomást csökkentik, ez nem tapasztalható proszttaglandin-analógok mellett, így a proszttaglandin-analóg kezelés mellett nagyobb ocularis perfúziós nyomás tapasztalható, ami a glaukómaprogressziót lassíthatja (14–16).

Kontraindikáció

Ellenjavallatnak tekinthető minden, a hatóanyagokra fennálló allergia vagy szenzitivitás. Néhány, uveitisen átesett páciens csarnokvizében gyulladásozó jelek voltak észlelhetőek proszttaglandin-analóg kezelés mellett, mindazonáltal a proszttaglandin-analógok uveitisben is hatásosan csökkentik az intraocularis nyomást. Szoros összefüggést találtak a proszttaglandin-analóg kezelés és a cisztoid makulaödéma (CME) megjelenése között (17). Mindezek miatt nem vagy csak igen nagy elővigyázatossággal adhatók proszttaglandin-analógok akkor, amikor a hátsó lencsetok nem intakt vagy, ha a cisztoid makula ödémának más ismert kockázati tényezője is fennáll (17). Óvatosság javasolt továbbá herpesz keratitisen átesett páciensek esetében is, mivel a proszttaglandin-analóg cseppkezelés mellett a fertőzés reaktiválódhat (18).

Adagolás

A Magyarországon elérhető proszttaglandin-analógok naponta egyszer, este cseppentendők. Egyes betegeknél, amennyiben a compliance megkívánja, a reggeli adagolás is célra vezető lehet (19). Egyik proszttaglandin-analóg sem adható naponként többször, mert a napi többszöri cseppentés a szemnyomáscsökkentő hatás gyengülését okozza (20)! Mint minden egyéb, azonos hatásmechanizmusú molekula, a proszttaglandin-analógok sem adhatók egymással kombinálva.

Mindazonáltal eltérő hatásmechanizmusú gyógyszerrel (pl. béta-blokkolók, karboanhidráz-gátlók, alfa-agonista, rho-kináz-gátlók) előnyösen kombinálhatók, továbbá számos, proszttaglandin-analógot tartalmazó fix kombinációs készítmény elérhető Magyarországon is. A fix kombinációk egy kivétellel timolol hatóanyagot foglalnak magukban a proszttaglandin-analóg mellett. Egyetlen, az EU-ban már törzskönyvezett, de Magyarországon közfinanszírozásban még nem elérhető készítmény tartalmaz a la-

tanoproszt mellett netarsudilt, ami egy rho-kináz-gátló vegyület.

Mellékhatások

A proszttaglandin-analóg kezelés mellett leggyakrabban helyi mellékhatásokkal találkozunk. A szisztémás mellékhatások fellépése nem jellemző ezen hatóanyagok használatára mellett. A leggyakoribb lokális mellékhatások közül a szemirritáció, kötőhártya-vérbőség és a szempillák megváltozása említendő meg (21).

A conjunctiva-vérbőség minden proszttaglandin-analógra jellemző. Általánosságban elmondható, hogy a legtöbb esetben a vérbőség enyhe fokú és nincs szükség a kezelés megszakítására.

A szivárványhártya-pigmentáció megváltozásáról irodalmi adatokkal rendelkezünk (22). Leggyakrabban azoknál figyelhető meg, akikben a pupilláris szegély mentén koncentrikusan barna irissáv található és a szivárványhártya periferiális részei világosszürke, zöld vagy kék színűek (22). Latanoprosztterápia mellett hároméves megfigyelés során a kezelték 30%-ában figyeltek meg szivárványhártya-pigmentáció-fokozódást (22). A pigmentáció erősödését travoproszt-, bimatoproszt- és tafluprosztkezelés mellett is leírták (23). A proszttaglandin-kezelés az iris stroma melanocytáiban lévő melanin mennyiségét növeli meg feltehetően a tirozináz-aktivitás fokozása útján (22).

A periorbitális bőr fokozott pigmentációjáról tudósítottak proszttaglandin-analóg szemcseppkezelés mellett (17). Érdekességként megjegyezhető, hogy egy idős, szenilis rhinitisben szenvedő páciens travoproszt-timolol fix kombinációs kezelése mellett az orrszárnyak és a septum nasi bőrének pigmentáció fokozódása volt megfigyelhető. A bőr hiperpigmentáció magyarázata lehet a szemcseppként adott, majd a könnyel az alsó orrjáratba kerülő proszttaglandin-analóg orrnyílás környéki expozíciója (24).

A proszttaglandin-analóg szemcseppek mellett a szempillák és a kör-

nyezetükben lévő szőrzet hossz-, vastagság- és számbeli növekedését írták le. Összehasonlító vizsgálatokban ezen hatások bimatoproszt- és travoprosztkezelés mellett gyakrabban voltak megfigyelhetők, mint a latanoprosztot kapók között (25). A felső szemhéji sulcus kimélyülése, periorbitális zsíratrófia is előfordulhat proszttaglandin-analóg terápia mellett. Mindezek kissé javulhatnak hónapokkal a kezelés elhagyását követően (26, 27).

Az uveitis és a proszttaglandin-analógok kapcsolatával számos klinikai vizsgálat foglalkozott és nem tudtak kimutatni egyértelmű eltérést a proszttaglandin-analógok és a timolol összevetésében (23). Csekély valószínűséggel alakul ki proszttaglandin-analóg kezelés mellett uveitis, ennek esélye nem magasabb, mint más glaukóma ellenes cseppel, például pilocarpinnal, dorzolamiddal vagy brimonidinnel kezelve (17). Mindazonáltal, uveitises páciensek esetében a proszttaglandin-analógok adásakor fokozottan kell figyelni az uveitises reakcióra, a gyulladás fellángolására, a gyógyszer ilyenkor csak a legnagyobb körültekintés mellett adható.

Ismert, hogy a proszttaglandin-analóg kezelés egyes klinikai állapotokban a CME kialakulásának kockázatát megemeli (17). Helyi latanoprosztkezelés mellett észlelt cisztoid makulaödémás eseteket kiértékelve megállapítható volt, hogy csaknem az összes észlelt esetben egyidejűleg a cisztoid makula ödéma más kockázati tényezője is jelen volt. Ilyen rizikófaktor lehet a hátsó lencsetok folytonosságának megszakadása, a közelmúltban történt bulbus megnyitó műtét, szövődményes, üvegtestvesztéssel járó műtét, a kórelőzményben szereplő cisztoid makula ödéma, egyidejű dipivefrinkezelés, valamint fennálló, aktív iritis (17).

Szemnyomás-csökkentés

Az összes proszttaglandin-analóg molekula az intraocularis nyomást

a kiinduláshoz képest 25-35%-kal képes csökkenteni (28). Ezen képességük, kedvező mellékhatásprofiljuk és a napi egyszeri cseppentés miatt válhattak napjainkra a proszttaglandin-analógok elsőként választandó gyógyszerre a glaukóma kezelésében. A teljes gyógyszerhatás felépüléséhez legalább 2-4 hétnek kell eltelnie (29). A proszttaglandin-analógok becseppentésüket követően 8-12 órával fejtik ki maximális hatásukat, így a szemnyomás napi ingadozását hatékonyabban mérsékelik, mint a más hatóanyagcsoportba tartozó szemcseppek (28). A különböző proszttaglandin-analóg molekulák szemnyomáscsökkentő hatása között nincs érdemi eltérés (28).

A proszttaglandin-FP-receptor polimorfizmusa lehet felelős a latanoprosztkezelés során néha tapasztalható klinikailag eltérő válaszokra. Így lehet megmagyarázni azt is, ha az egyik, nem eléggé hatásos proszttaglandin-analógról másik proszttaglandin-analógra váltva a szemnyomás immár kielégítő mértékben tud csökkenni (23).

A proszttaglandin-analógok egyaránt hatékonyak a különböző etnikumhoz tartozó populációkban, valamint hosszú idejű kezelés során is fennmarad a szemnyomáscsökkentő hatás (30).

Hazánkban elérhető proszttaglandin-analógok (ABC-sorrendben):

- Bimatoproszt szemcsepp 0,3 mg/ml koncentrációban. Timolollal (0,5%) fix kombinációban is felírható.
- Latanoproszt 0,05 mg/ml koncentrációban. Hagyományos, benzalkóniummal tartósított kiszerezésben, illetve tartósítószermentes formában (többadagos edényben) egyaránt elérhető. Béta-blokkolóval formulálva (0,5% timolol) is hozzáférhető, hagyományos kiszerezésben, benzalkóniummal tartósítva.
- Tafluproszt 15 mikrogramm/ml, egyadagos, tartósítószer nélküli kiszerezésben. A molekulának forgalomban van 0,5%-os timolollal gyártott fix kombinációja, ez utóbbi csepp szintén tartósító-

szer nélküli, de többadagos cseppentő edényben hozzáférhető.

- Travoprost 40 mikrogramm/ml többadagos, poliquad tartósítószerrel ellátott kiszerezésben. Ez utóbbi prosztoglandin-analóg is rendelhető 0,5% timolollal alkotott fix kombinációban (poliquaddal tartósítva).

A következő években várható Magyarországon a latanoprost és a rho-kináz-inhibitor netarsudil fix kombinációjának bevezetése. Pontos dátum eddig nem ismert.

Következtetések

A prosztoglandin-analógok hatékony szemnyomáscsökkentők, mellékhatásprofiljuk kedvező, jól tolerálhatók, elegendő a napi egyszeri cseppentés. Mindezek alapján napjainkban a prosztoglandin-analógokat első választandó szerként ajánljuk glaukómás betegek kezelésében. A kezelés sikerességét a szemfelszíni tolerancia javítása útján a ma már széles körben hozzáférhető tartósítószermentes készítmények tovább javítják.

Amennyiben a prosztoglandin-mo-

noterápia nem kellően hatásos, akkor ezen molekulacsalád fix kombinációi is rendelkezésre állnak.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló, továbbképző cikk megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összefüggés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

- Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC. Natural history of open angle glaucoma. *Ophthalmology* 2009; 116: 2271–2276. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.06.042>. Epub 2009 Oct 24
- Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(5): 573–583. <https://doi.org/10.1001/archophth.117.5.573>
- Singh K, Shirvastava A. Medical management of glaucoma: principles and practice. *Indian J Ophthalmol* 2011; (Suppl 1): S88–S92. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.73691>
- Latimer K, Pendleton C, Martinez A, Subramanian PS, Quiñones-Hinojosa A. Insight Into Glaucoma Treatment in the Early 1900s: Harvey Cushing's 1905 Operation. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(4): 510–513. <https://doi.org/10.1001/archophth.2011.1184>
- Wilson RP, Kanal N, Spaeth GL. Timolol: its effectiveness in different Types of glaucoma. *Ophthalmology* 1979; 86(1): 43–50. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(79\)35535-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(79)35535-x)
- Hoover D. Timolol xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference 2007. p. 1–6. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99342-5>
- Camras CB, Bito LZ, Eakins KE. Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes on conscious rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 1125–1134. PMID: 924742
- Toris CB, Camras CB, Yablonski ME, Brubaker RF. Effects of exogenous prostaglandins on aqueous humor dynamics and blood-aqueous barrier function. *Surv Ophthalmol* 1997; 41(Suppl 2): S69–S75. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(97\)80010-0](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(97)80010-0)
- Crowston JG, Lindsey JD, Aihara M, Weinreb RN. Effects of latanoprost on intraocular pressure in mice lacking the prostaglandin FP receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3555–3559. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0338>
- Weinreb RN, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Tsukahara S, Lindsey JD. Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2772–2780. PMID: 9418730
- Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Weinreb RN. Prostaglandin action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. *Surv ophthalmol* 1997; 41(Suppl 2): S53–S59. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(97\)80008-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(97)80008-2)
- Aihara M, Lindsey JD, Weinreb RN. Enhanced PGF-2 movement through human sclera after exposure to latanoprost. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2554–2559. doi: N/A
- Camras CB, Toris CB, Sjoquist B, et al. Detection of the free acid of bimatoprost in aqueous humor samples from human eyes treated with bimatoprost before cataract surgery. *Ophthalmology* 2004; 111: 2193–2198. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.06.028>
- Orzalesi N, Rosetti L, Bottoli A, Fogagnolo P. Comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 2006; 113: 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.10.045>
- Liu JHK, Kripke DF, Weinreb RN. Comparison of the nocturnal effects of once-daily timolol and latanoprost on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 389–395. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.04.022>
- Gulati V, Fan S, Zhao M, Maslonka MA, Gangahar C, Toris CB. Diurnal and nocturnal variations in aqueous humor dynamics of patients with ocular hypertension undergoing medical therapy. *Arch Ophthalmol* 2012; 130–136. <https://doi.org/10.1001/archophth.2011.2573>
- Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Putative side effects of prostaglandin analogs. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(Suppl 1): S219. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(02\)00328-4](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(02)00328-4)
- Wand M, Gilbert CM. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 1999 May; 127(5): 602–604. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(99\)00050-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00050-1)
- Ford BA, Gooi M, Carlsson A, Crichton AC. Morning dosing of once-daily glaucoma medication is more convenient and may lead to greater adherence than evening dosing. *J Glaucoma* 2013; 22: 1–4. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31822e622f>
- Sherwood M, Brandt J. Bimatoprost Study Groups 1 and 2. Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 2001; 45(Suppl 4): S361–S368. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(01\)00219-3](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(01)00219-3)
- Li S-M, chen R, Li Y, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of Asian populations with chronic angle-closure glaucoma. *PLoS ONE* 2014; 9: e96852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096852>. eCollection 2014.
- Stjernschantz JW, Albert DM, Hu D-N, Drago F, Wistrand PJ. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: S162–S175. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(02\)00292-8](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(02)00292-8)
- Netland PA, Tanna AP, editors. *Glaucoma medical therapy. Principles and management*. Amsterdam, The Netherlands: Kugler Publications; 2021. ISBN 978-90-6299-277-5
- Holló G, Kóthy P. Prostaglandin analogue-induced pigmentation of the skin of the nasal septum and nasal alae in a glaucoma patient. *Eur J Ophthalmol* 2015 May 25; 25(4): e38–9. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000573>
- Eisenberg DL, Toris CB, Camras CB. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(Suppl 1): S105–S115. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(02\)00327-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(02)00327-2)
- Peplinski LS, Smith KA. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *Optom Vis Sci* 2004; 81: 574–577. <https://doi.org/10.1097/O1.opx.0000141791.16683.4a>
- Filippopoulos T, Paula JS, Torun N, Hatton MP, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Periocular changes associated with topical bimatoprost. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2008; 24: 302–307. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e31817d81df>
- European Glaucoma Society. *Terminology and guidelines for glaucoma*. 2021. 5th edition Savona, Italy. ISBN 978-88-98320-48-6
- Oh JY, Park KH. The effect of latanoprost intraocular pressure during 12 months of treatment for normal-tension glaucoma. *Korean Journal of Ophthalmology* 2005; 19(4): 297–301. <https://doi.org/10.3341/kjo.2005.19.4.297>
- Netland PA, Landry T, Kenneth Sullivan E, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 472–484. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01177-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01177-1)