

(13)

Neurohormonalna regulacja dynamiki cieczy wodnistej jako podstawa farmakoterapii jaskry. Część I – Produkcja cieczy wodnistej

Neuro-hormonal regulation of aqueous humor dynamics as the basis of glaucoma pharmacotherapy Part I. Aqueous humor secretion

Barbara Terelak-Borys, Iwona Liberek

Z Kliniki Okulistyki Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik: dr n. med. Iwona Liberek

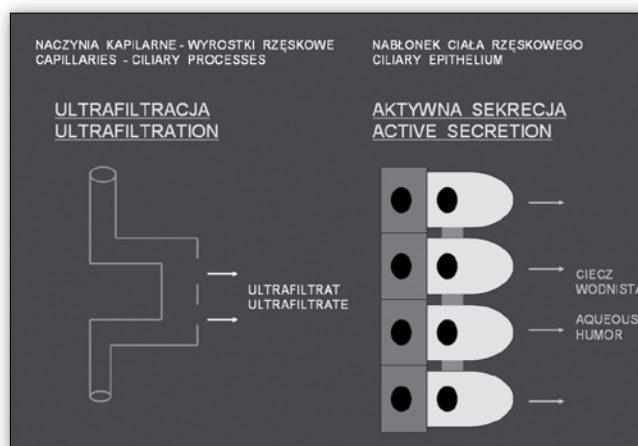
Summary:	The aim of this article is to present current opinion on aqueous humor dynamics regulation and antiglaucoma drugs mechanisms of action. Glaucoma pharmacotherapy is based mainly on neuro-hormonal processes controlling aqueous humor dynamics. Systemic hormones as well as local hormones and autonomic nervous system mediators are involved in the processes of aqueous humor formation and drainage. Antiglaucoma medications act mainly through activation or inhibition of these systems' receptors, helping to decrease aqueous humor production or improve aqueous humor outflow. In this article (part 1) we describe three groups of antiglaucoma medications (beta-antagonists, adrenergic agonists, carbonic anhydrase inhibitors), inhibiting the aqueous humor production and mechanisms of their hypotensive effect in the eye.
Słowa kluczowe:	dynamika cieczy wodnistej, aktywna sekrecja, ultrafiltracja, farmakoterapia jaskry, beta-blokery, adrenomimetyki, inhibitory anhidrazy węglanowej.
Key words:	dynamics of aqueous humor, active secretion, ultrafiltration, glaucoma pharmacotherapy, beta-blockers, adrenergic agonists, carbonic anhydrase inhibitors.

Wśród wielu czynników ryzyka rozwoju neuropatii jaskrowej najważniejszym pozostaje podwyższone ciśnienie śródgłowe. Jest to jeden z nielicznych czynników ryzyka, na który można efektywnie oddziaływać klinicznie. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie mechanizmów neurohormonalnej regulacji dynamiki cieczy wodnistej oka, które stanowią podstawę farmakoterapii jaskry. Obecnie dysponujemy pięcioma grupami leków przeciwjaskrowych. Są to: β -adrenolityki, adrenomimetyki, inhibitory anhidrazy węglanowej, parasympatikomimetyki, analogi prostaglandyn. Mechanizm ich działania wiąże się ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej lub poprawą łatwości jej odpływu (1).

Dynamika cieczy wodnistej, na którą składają się procesy jej wytwarzania i odprowadzania z gałki ocznej, warunkuje poziom ciśnienia śródgłowego. Podlega ona regulacji neurohormonalnej przez: oddziaływanie autonomicznego układu nerwowego (współczulnego i przywspółczulnego), hormonów ogólnoustrojowych (rdzenia i kory nadnerczy, przysadki, podwzgórza) oraz mediatorów lokalnych, produkowanych i oddziałujących w miejscu ich wytwarzania (np. prostaglandyny, endotelina).

Produkcja cieczy wodnistej odbywa się w wyrostkach rzęskowych. Składają się na nią zasadniczo procesy ultrafiltracji i aktywnej sekrecji cieczy przez nabłonek ciała rzęskowego (ryc. 1).

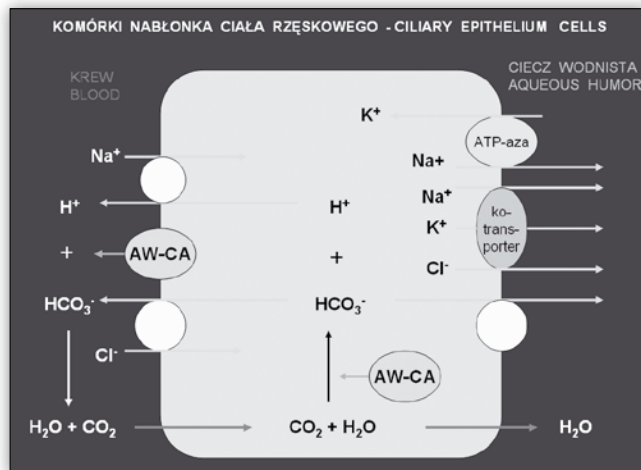
Ultrafiltracja z fenestrowanych naczyń włosowatych wyrostków rzęskowych wynika z mechanizmu biernego: różnicy ciśnień hydrostatycznych wewnątrz i na zewnątrz tych naczyń. Dostarcza ona substratu do aktywnej sekrecji cieczy w postaci przesączonego osocza krwi, pozbawionego elementów morfotycznych,



Ryc. 1. Produkcja cieczy wodnistej w ciele rzęskowym.
Fig. 1. Aqueous humor formation in the ciliary body.

który prawie w całości jest przekształcany przez nabłonek ciała rzęskowego i wydzielany jako ciecz wodnista do komory tylnej oka (2,3). Oblicza się, że ok. 4% osocza, przepływającego przez kapilary wyrostków rzęskowych, jest filtrowane i wykorzystywane do aktywnej sekrecji cieczy wodnistej (2). Dzięki obecności połączeń typu „ścistych złączy” (ang. tight junctions) między komórkami nabłonka bezbarwnikowego ciała rzęskowego (zapewniających barierę „krew–ciecz wodnista”) substancje wielkocząsteczkowe (np. białka) z ultrafiltratu w warunkach fizjologicznych praktycznie nie przedostają się do cieczy wodnistej (4). Powoduje to znacz-

nie niższe stężenie białek w cieczy wodnistej niż we krwi (0,02% vs 6%) (3). Komórki nabłonka barwnikowego i bezbarwnikowego ciała rzęskowego komunikują się ze sobą za pomocą połączeń międzykomórkowych typu „gap” (ang.), co powoduje, że w produkcji cieczy wodnistej stanowią funkcjonalne „syncytium” (3,4,5). Aktywną sekrecję cieczy przez te komórki, odpowiadającą za jej ostateczną ilość i skład, uznaje się obecnie za najważniejszy proces w mechanizmie wytwarzania cieczy. Termin „aktywny” oznacza, że proces ten odbywa się przy wydatkowaniu energii zgromadzonej w ATP, co jest związane z tym, że transport jonów odbywa się wbrew gradientowi elektrochemicznemu – ciecz wodnista jest hipertoniczna w stosunku do osocza krwi (3). Proces wydzielania jonów i wody na drodze aktywnej sekrecji związany jest głównie z działaniem enzymów: anhidrazy węglanowej (AW) i ATP-azy sodowo-potasowej (1,3,4) (ryc. 2).



Ryc. 2. Aktywna sekrecja cieczy wodnistej – procesy biochemiczne (AW – anhidraza węglanowa).

Fig. 2. Active secretion of aqueous humor – biochemical processes (ATP-aza – ATPase, kotransporter – cotransporter, CA – carbonic anhydrase).

AW katalizuje reakcję uwodnienia dwutlenku węgla (CO_2) do nietrwałego kwasu węglowego, rozpadającego się następnie na jon wodorowy (H^+) i wodorowęglanowy (HCO_3^-) lub, jeśli równowaga reakcji chemicznej przechyla się na stronę produktów, katalizuje reakcję odwrotną – syntezy CO_2 i wody. W cytoplazmie komórek nabłonka ciała rzęskowego dominuje reakcja uwodnienia CO_2 , będąca źródłem jonów H^+ i HCO_3^- , które następnie ulegają wymianom na jony: sodowy (Na^+) i chlorkowy (Cl^-), wprowadzane przez specjalne nośniki błonowe do wnętrza komórek z ultrafiltratu, który gromadzi się pod nabłonkiem barwnikowym (4). Wzrastające stężenie jonów H^+ i HCO_3^- w ultrafiltracie powoduje, że obecna również w błonie cytoplazmatycznej AW katalizuje reakcję powstawania CO_2 i wody, które dyfundują do komórek, stanowiąc ponownie substraty dla AW cytoplazmatycznej (1). Jony: Na^+ , Cl^- i K^+ wydzielane są do komory tylnej oka poprzez ko-transporter $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, co skutkuje wzrostem stężenia osmotycznego cieczy wodnistej i przenikaniem wody za tymi jonami. Jon K^+ jest natychmiast reabsorbowany do komórki nabłonka dzięki wymianie na jon Na^+ (3 jony Na^+ na 2 jony K^+) wskutek działania ATP-azy sodowo-potasowej, enzymu błonowego zawartego we wszystkich komórkach ustroju, który zapewnia wysokie wewnątrzkomórkowe stężenie jonów K^+ , wprowadzając je wbrew gradientowi stężeń do komórek przy wydatkowaniu energii zawartej

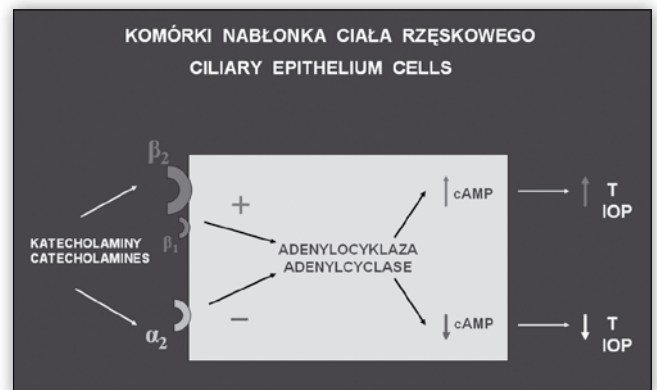
w ATP (4). Wydzielanie anionów: Cl^- – częściowo – HCO_3^- związane jest również z tym, że podążają one do dodatnio naładowanego obszaru cieczy wodnistej, co wynika z dużej ilości przechodzących do niej kationów (1,3). Wydatkowanie energii w procesie aktywnej sekrecji powoduje ostatecznie, że woda przenika do cieczy wodnistej wbrew gradientowi osmotycznemu (wyższe stężenie białek w ultrafiltracie niż w cieczy).

Obecnie uważa się, że za regulację produkcji cieczy wodnistej odpowiada głównie neurohormonalny układ adrenergiczny: katecholaminy (adrenalina i noradrenalina) wydzielane przez rdzeń nadnerczy oraz noradrenalina, będąca jednocześnie mediatorem współczulnego układu nerwowego (1,2,3,6,7). Adrenalina w niższych stężeniach wykazuje większe powinowactwo do receptorów β -adrenergicznych, w wyższych – wzrasta jej powinowactwo do receptorów α -adrenergicznych, natomiast noradrenalina ma większe powinowactwo do receptorów β -1 i α , najniższe do receptorów β -2 (6,8).

Natężenie ultrafiltracji zależy od wysokości ciśnienia hydrostatycznego w kapilarach wyrostków rzęskowych, co jest bezpośrednio związane z wielkością przepływu krwi. Stan napięcia zwieraczy przedwłosniczkowych zasadniczo determinuje ilość krwi, która przepływa przez łożysko naczyń włosowatych: ich skurcz, zależny od postsynaptycznych receptorów α -1 i α -2 miocytów gładkich ściany naczyniowej, zmniejsza przepływ i ultrafiltrację, rozkurcz – w wyniku pobudzenia receptorów β -2 obecnych na tych komórkach – wywołuje efekt przeciwny. Stymulacja presynaptycznych receptorów α -2, znajdujących się na zakończeniach włókien współczulnych, działa również naczyniorozszerzająco poprzez hamowanie wydzielania noradrenaliny.

Stymulacja receptorów β -adrenergicznych komórek nabłonka ciała rzęskowego poprzez katecholaminy, które docierają do wyrostków rzęskowych drogą krwionośną lub są uwalniane w wyrostkach z zakończeń układu współczulnego, uważana jest za najważniejszy mechanizm doprowadzający do pobudzenia aktywnej sekrecji (1,2,3,6,7) (ryc. 3).

Receptory β stanowią najliczniejszą populację receptorów adrenergicznych na nabłonku ciała rzęskowego, a wśród nich dominują β -2 (75-90% populacji β -receptorów) (6,7). Ze względu na większe powinowactwo adrenaliny do receptorów β -2 wydaje się, że ma ona większe znaczenie niż noradrenalina w regulacji aktywnej sekrecji cieczy wodnistej. Stymulacja β -adrenergiczna



Ryc. 3. Aktywna sekrecja cieczy wodnistej – regulacja neurohormonalna (T – ciśnienie śródgałkowe).

Fig. 3. Active secretion of aqueous humor – neuro-hormonal regulation (IOP – intraocular pressure).

aktywuje enzym adenylocyklazę do produkcji cyklicznego AMP (cAMP), który – jako II przekaznik informacji wewnątrzkomórkowej – wpływa na uruchomienie aktywnej sekrecji (1). Regulacja adrenergiczna tego procesu jest obecnie uznawana za najbardziej prawdopodobną, choć ciągle pozostaje nie w pełni wyjaśniona. Dobowy rytm wydzielania katecholamin, który charakteryzuje się wyższym ich stężeniem we krwi w ciągu dnia, a niższym w nocy i jest związany z większym napięciem adrenergicznym w okresie czuwania, może być powodem większego nawet o 50% wydzielania cieczy wodnistej w ciągu dnia niż w nocy (2,75 $\mu\text{l}/\text{min}$ vs 1,6 $\mu\text{l}/\text{min}$) (2,3,6). Konsekwencją tego mogą być dobowe wahania ciśnienia śródgałkowego z wyższymi jego wartościami w ciągu dnia, szczególnie w godzinach rannych, gdy aktywność układu adrenergicznego jest najwyższa. Podobny rytm wydzielania dobowego wykazują kortykosteroidy, jednak obecnie wydaje się, że ich rola jako stymulatorów produkcji cieczy wodnistej jest drugoplanowa: zwiększają one zależne od katecholamin wydzielanie cieczy wodnistej, co może wiązać się z uwrażliwianiem przez nie receptorów β -adrenergicznych (2,3). Uważa się także, że hormony podwzgórza lub przysadki oddziaływać mogą na produkcję cieczy wodnistej nie bezpośrednio na poziomie ciała rzęskowego, lecz pośrednio – poprzez ośrodkową regulację aktywności układu adrenergicznego (9).

Największe zastosowanie kliniczne w grupie leków obniżających produkcję cieczy wodnistej znalazły β -adrenolityki (β -antagoniści, β -blokery). Wykazują one najsilniejsze działanie hipotensyjne wśród miejscowo stosowanych leków przeciwjaskrowych o takim modelu działania.

Mechanizm działania hipotensyjnego β -adrenolityków wiąże się zasadniczo z blokowaniem receptorów β na komórkach nabłonka ciała rzęskowego (1,6,7). β -blokery nie obniżają ciśnienia śródgałkowego w czasie snu (2), a w warunkach doświadczalnych wykazują efekt hipotensyjny tylko w warunkach zachowanej stymulacji adrenergicznej (7). Pozwala to sądzić, że obniżanie ciśnienia śródgałkowego przez te leki odbywa się na zasadzie hamowania sekrecji tej części cieczy, która jest pochodną zwiększonego napięcia adrenergicznego, natomiast nie mają one wpływu na jej wydzielanie podstawowe, które istnieje stale, także w godzinach nocnych (6). Najsilniej hipotensyjnie działają β -blokery nieselektywne (blokujące receptory β -1 i β -2, tj. timolol, levobunolol, metipranolol, carteolol), słabiej – β -1-selektywny bloker (betaksolol), co może wynikać z dominacji receptorów β -2 na nabłonku ciała rzęskowego (6,10). Receptory β -1 występują w największej ilości w komórkach mięśnia serca, stąd inna nazwa β -1-blokerów to β -blokery kardioselektywne. β -1-selektywność betaksololu nie jest jednak całkowita i uważa się, że część jego działania hipotensyjnego zależy również od blokowania receptorów β -2 (6).

Innym mechanizmem, dzięki któremu β -adrenolityki mogłyby obniżyć wytwarzanie cieczy wodnistej, jest blokada naczyniorozszerzających receptorów β -2 w tętniczkach prekapilarnych wyrostków rzęskowych i ich skurcz, prowadzący do spadku ultrafiltracji. Efekt ten jest jednak słabo udokumentowany u człowieka (6). Wydaje się, że przepływ krwi przez naczynia wyrostków rzęskowych stosunkowo w nieznanym stopniu determinuje wielkość produkcji cieczy wodnistej (2). Klinicznym dowodem na niewielki wpływ spadku ultrafiltracji na wydzielanie cieczy wodnistej jest znikomy efekt hipotensyjny selektywnego α -1-agonisty – fenylefryny, mimo jej silnego działania obkurczającego naczynia ciała rzęskowego (2).

Drugą pod względem liczebności populacją receptorów adrenergicznych w nabłonku ciała rzęskowego są receptory α -2 (7). Ich pobudzenie wiąże się z efektem przeciwnym do β -stymulacji: następuje hamowanie adenylocyklazy i spadek aktywnej sekrecji cieczy wodnistej (1,11,12). Wydaje się, że receptory α -2 mogą stanowić fizjologiczne zabezpieczenie przed nadmierną stymulacją β -adrenergiczną aktywnej sekrecji cieczy – ich hamujący efekt uwidacznia się szczególnie w trakcie pobudzania β -receptorów (5). Może to pozostawać w związku ze wzrostem powinowactwa adrenaliny do receptorów α -2 wraz ze zwiększeniem jej stężenia. Stymulacja presynaptycznych receptorów α -2 włókien współczulnych, unerwiających wyrostki rzęskowe, skutkuje również obniżeniem aktywnej sekrecji cieczy wodnistej w związku z zahamowaniem wydzielania noradrenaliny w wyniku uruchomienia pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego (11,12). W kontekście wpływu receptorów α -2 na aktywną sekrecję cieczy w innym jeszcze świetle przedstawia się hipotensyjne działanie β -adrenolityków: blokując stymulujące aktywną sekrecję cieczy receptory β powodują, że wpływowi endogennych katecholamin mogą podlegać tylko hamujące ten proces receptory α -2.

Leki z grupy α -2-adrenomimetyków – tzw. adrenomimetyki selektywne (klonidyna, apraklonidyna, brimonidyna) – znalazły zastosowanie w terapii jaskry ze względu na to, że obniżają produkcję cieczy wodnistej także w nocy (1,11,12). Selektywność tych leków w stosunku do receptora α -2 nie jest całkowita – wykazują one również powinowactwo do receptora α -1, z czym wiązać można również ich efekt naczynioskurczowy (głównie apraklonidyna – 10,11). Działanie to może również zależeć od stymulacji postsynaptycznych receptorów α -2 w miocytach gładkich ściany naczyniowej. Brimonidyna – najnowszy lek w tej grupie – wykazuje znacznie wyższą α -2-selektywność niż jej poprzedniczki (30 razy większą niż apraklonidyna – 10). Im wyższa α -2-selektywność, tym należy się spodziewać silniejszego oddziaływania hipotensyjnego (10). Inni autorzy wskazują jednak, że efekt hipotensyjny trzech wymienionych leków z tej grupy jest podobny mimo różnic w α -2-selektywności (11).

β -blokery i α -2-mimetyki wykazują podobny mechanizm działania hipotensyjnego na poziomie wewnątrzkomórkowym – hamują aktywność adenylocyklazy, co może być powodem braku działania addycyjnego, szczególnie w początkowym okresie stosowania β -blokerów (2). W przypadku przewlekłej terapii β -blokerem często dochodzi do odwrócenia (desensytyzacji) receptorów β , co skutkuje osłabieniem jego działania hipotensyjnego i wtedy dołączenie α -2-mimetyka przynosi dodatkowy efekt hipotensyjny (2). Wydaje się, że leki z obu tych grup mogą wpływać na redukcję ciśnienia śródgałkowego, oddziałując na poziomie centralnego układu nerwowego, co jest możliwe dzięki temu, że część leku wchłania się do krążenia ogólnego z worka spojówkowego. Blokada receptorów β i stymulacja receptorów α -2 w mózgu wywołują ośrodkowe zahamowanie aktywności układu adrenergicznego (7,11).

Stosunkowo z najmniej jasnym mechanizmem działania mamy do czynienia w przypadku adrenomimetyków nieselektywnych: adrenaliny i dipivefryny (proleku, który znacznie łatwiej wchłania się przez rogówkę dzięki swej lipofilności i ulega przekształceniu w trakcie penetracji do adrenaliny) – agonistów obu receptorów adrenergicznych α . Część ich efektu hipotensyjnego jest związana ze spadkiem wydzielania cieczy wodnistej, co pozostaje w sprzeczności z mechanizmem ich oddziaływania na dynamikę cieczy wodnistej

w warunkach fizjologicznych. W początkowym okresie stosowania tych leków może nawet dochodzić do wzrostu ciśnienia śródgałkowego, co uważa się za efekt zwiększonej stymulacji β -receptorów nabłonka ciała rzęskowego, następnie jednak, pod wpływem ciągłego ich pobudzania w warunkach przewlekłej terapii, występuje najprawdopodobniej zjawisko odwrócenia receptorów β , wskutek czego przestają one odpowiadać na pobudzenie zarówno przez egzogenne, jak i endogenne katecholaminy (tzw. funkcjonalna β -blokada) (7,12). W tych warunkach dochodzi to przewagi oddziaływań α -2 adrenergicznych, zmniejszających aktywną sekrecję.

Do mediatorów współczulnych należy także dopamina, która również wywiera wpływ na dynamikę cieczy wodnistej. Receptory dopaminergiczne DA-1 stymulują adenocyklazę wyrostków rzęskowych i pobudzają aktywną sekrecję. Receptory DA-2, zlokalizowane pre- i postsynaptycznie w nabłonku rzęskowym, działają podobnie jak receptory α -2. Ponadto dopamina wykazuje powinowactwo do receptorów α -2 i przez nie także hamuje aktywną sekrecję (12).

Nabłonek ciała rzęskowego, oprócz dominującego unerwienia współczulnego, otrzymuje również, choć znacznie słabsze, zaopatrzenie przywspółczulne i posiada receptory muskarynowe M3. Hamują one aktywność adenocyklazy, co powinno wiązać się ze zmniejszeniem produkcji cieczy wodnistej, jednak efekty działania agonistów tych receptorów są niejednoznaczne – oprócz spadku obserwowano także ich wpływ zwiększający wytwarzanie cieczy wodnistej (5).

Obok receptorów adrenergicznych i cholinergicznych nabłonek bezbarwnikowy ciała rzęskowego zawiera także receptory dla peptydowych neuroprzebieżników układu autonomicznego: neuropeptydu Y (ang. neuropeptide Y-NPY) – mediatora układu współczulnego i wazoaktywnego peptydu jelitowego (ang. vasoactive intestinal peptide-VIP) – mediatora układu przywspółczulnego, wydzielanego z włókien pochodzących ze zwoju skrzydłowo-podniebiennego (5). Działanie tych neuroprzebieżników jest przeciwstawne: NPY hamuje adenocyklazę, VIP zaś stymuluje ten enzym, co wywiera odpowiednio hamujący lub pobudzający wpływ na aktywną sekrecję cieczy (5).

Na nabłonku ciała rzęskowego obecne są także receptory dla serotoniny, które hamują adenocyklazę (6). Interesujące jest, że β -blokerki wykazują powinowactwo również do tych receptorów. Blokowanie receptorów serotoninowych może osłabiać działanie hipotensyjne leków z tej grupy. Stosunkowo słabe powinowactwo betasololu do tych receptorów w porównaniu z β -blokerami nieselektywnymi może odpowiadać za to, że jego efekt obniżający produkcję cieczy jest nie tak słaby, jak by to mogło wynikać z małej liczby receptorów β -1 na komórkach nabłonka ciała rzęskowego (6).

Inhibitory anhidrazy węglanowej (acetazolamid, metazolamid, diklofenamid, dorzolamid, brinzolamid) to grupa leków obniżających ciśnienie śródgałkowe na zasadzie hamowania aktywnej sekrecji cieczy o niereceptorowym mechanizmie działania. Dwa izoenzymy AW zaangażowane są w proces aktywnej sekrecji cieczy: cytoplazmatyczna AW-II i błonowa AW-IV (3). Miejscowe inhibitory AW (dorzolamid i brinzolamid) wysoce selektywnie hamują izoenzym cytoplazmatyczny (AW-II), co może być powodem ich słabszego efektu hipotensyjnego w porównaniu do leków z tej grupy stosowanych ogólnie (3). Inhibitory AW mają zdolność hamowania aktywnej sekrecji i obniżania ciśnienia śródgałkowego w nocy (2). Ze względu na inne mechanizmy hamowania aktywnej sekrecji cieczy wodnistej działają one addytywnie z β -blokerami.

β -blokerki i inhibitory anhidrazy węglanowej mają ugruntowaną pozycję w farmakoterapii jaskry. W grupie agonistów adrenergicznych pewną nadzieję wiąże się z najnowszym agonistą receptora α -2 – brimonidyną, natomiast najmniejsze znaczenie mają obecnie nieselektywne adrenomimetyki. W ostatnich latach zwraca się jednak uwagę, że leki oddziałujące na pierwszą składową dynamiki cieczy wodnistej, tzn. jej wytwarzanie, mogą być niekorzystne dla struktur beznaczyniowych gałki ocznej – rogówki i soczewki – ze względu na upośledzenie ich metabolizmu, zapewnianego przez krążenie cieczy wodnistej.

Piśmiennictwo:

1. Haefliger I.O., Fleischhauer J., Flammer J.: *Pharmacological mechanisms of action of drugs commonly used to treat glaucoma patients*. w: *Pharmacotherapy of glaucoma*, Hans Huber, Bern, 2000, 17-24.
2. Brubaker R.F.: *Flow of aqueous humor in humans*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1991, 32, 3145-3160.
3. Larsson L.-I.: *Aspects on aqueous humor flow in humans*. Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala 1997, 1-81.
4. Macknight A.D.C., McLaughlin C.W., Peart D., Purves R.D., Carre D.A., Mortimer C.M.: *Formation of the aqueous humor*. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2000, 27, 100-106.
5. Nilsson S.F.E., Bill A.: *Physiology and neurophysiology of aqueous humor inflow and outflow*. w: *Textbook of Ophthalmology*, 1994, vol.7 – Glaucoma: 1.17-1.34.
6. Bron A.J., Chidlow G., Melena J., Osborne N.N.: *Beta-blockers in the treatment of glaucoma*. w: *Pharmacotherapy of glaucoma*, Hans Huber, Bern, 2000, 79-114.
7. Potter D.E.: *Adrenergic pharmacology of aqueous humor dynamics*. Pharmacol. Rev., 1981, 33, 133-148.
8. Wiederholt M.: *New aspects in aqueous humor dynamics*. w: *Pharmacotherapy of glaucoma*, Hans Huber, Bern, 2000, 65-72.
9. Liu J.H.K., Dacus A. C., Bartels S.P.: *Thyrotropin releasing hormone increases intraocular pressure*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1989, 30, 2200-2208.
10. Schuman J.S.: *Antiglaucoma medications: a review of safety and tolerability issues related to their use*. Clin. Therapeutics, 2000, 22, 167-208.
11. Erb C.: *Comparison of the α -2 agonist clonidine, apraclonidine and brimonidine*. w: *Pharmacotherapy of glaucoma*, Hans Huber, Bern, 2000, 115-126.
12. Mittag T.W.: *Adrenergic and dopaminergic drugs in glaucoma*. w: *The glaucomas*, Mosby, 1996, 1409-1424.

X Jubileuszowe Sympozjum Sekcji Zapobiegania Ślepotcie i Rehabilitacji Słabowidzących, PTO, Warszawa, 5-6 listopada 2004 r.

Praca wpłynęła do Redakcji 25.04.2005 r. (756)
Zakwalifikowano do druku 20.12.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

**dr n. med. Barbara Terelak-Borys
Klinika Okulistyki Centrum Medycznego Kształcenia
Podyplomowego
SPSK im. Prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231
00-416 Warszawa**