

VNÚTROOČNÝ TLAK KRÁLIKOV PO INSTILÁCIÍ ZMESI AMINOKYSELINY ARGINÍNU S DVOJKOMBINÁCIOU ANTIGLAUKOMATÍK (TRUSOPT + XALATAN)

Oláh Z., Veselovský J., Veselá A.

Klinika oftalmológie LF UK, Bratislava, prednosta prof. MUDr. P. Strmeň, CSc.

SÚHRN

Ciel: Zistiť účinok zmesi aminokyseliny arginínu a dvojkombinácie antiglaukomatík Trusoptu so Xalatanom na fyziologické hodnoty vnútroočného tlaku (VOT) králikov.

Metódy: Piatim dospelým králikom (samice plemena Novozélandský biely) bol instilovaný 2% Trusopt (Dorzolamidi hydrochlorici) s 0.005% Xalatanom (Latanoprostom) a v týždňovom odstupe zmes 10% L-arginín.HCl v 2% trusopte so 0,005% xalatanom. VOT bol hodnotený v 0., 15., 30., 60., 120., 180., 240. minúte a 24. hodine po instilácii. Pravé oko toho istého jedinca bolo kontrolné.

Výsledky: Kombinácia oboch antiglaukomatík už v 15. minúte významne znížila VOT králikov oproti kontrolnému oku. Najväčší pokles VOT 6,5 torr bol v 240. minúte. V 24. hodine ich účinok sa ukázal ako nesignifikantný. Po instilácii zmesi L-arginínu.HCl v Trusopte so Xalatanom bol zaznamenaný počas 24 hodín významný bifázický pokles VOT. Najväčší účinok tejto zmesi bol v 30. minúte (pokles o 5,1 torr). Jej preukazný účinok sa prejavil aj v 24. hodine (pokles o 2,5 torr). Hladina kontrolného oka v oboch pokusoch počas 24 hodín sa nemenila a bola na úrovni začiatocnej.

Záver: V kombinácii dvoch antiglaukomatík Trusoptu so Xalatanom dané látky nepôsobia ako samostatné komponenty, ani aditívne, ale ako nová látka. Táto nová látka za in vivo podmienok v tkanivových štruktúrach oka slabo interaguje s voľnými aminokyselinami v spojovkovom vaku. V zmesi aminokyseliny L-arginínu v kombinácii dvoch antiglaukomatík (Trusoptu so Xalatanom) po interakcii in vitro vzniká nová biologicky aktívna látka, ktorá má na VOT mierne silnejší účinok.

Kľúčové slová: fyziologické hladiny VOT králikov; zmeny VOT po zmesi L-arginínu.HCl v Trusopte so Xalatanom

SUMMARY

Intraocular Pressure after Instillation of Amino Acid Arginine and Combination of Two Antiglucomatics (Trusopt + Xalatan Mixture) in Rabbits

Purpose: To evaluate the effect of instilled amino acid L-arginine.HCl and combination of two antiglucomatics (Trusopt with Xalatan mixture) on the physiological intraocular pressure IOP in rabbits.

Methods: Into the left conjunctival sac of 5 female rabbits of the New Zealand White species was instilled the mixture of 2 % Trusopt (Dorsolamidi hydrochlorici) with 0.005 % Xalatan (Latano-prostum) and after the one week break, the 10 % L-arginine.HCl in 2% Trusopt with 0.005% Xalatan mixture. The IOPs were measured in 0, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240 min. and 24 hours after the instillation. The right eyes were used as controls.

Results: 1. The combination of two antiglucomatics in comparison with the control eye decreased significantly the IOP value already after 15 min. The major decrease of the IOP (6.5 mm Hg) was observed after 240 min. After 24 hours, the effectiveness was not significant. 2. After instillation of the 10 % L-arginine.HCl in 2% Trusopt with 0.005 % Xalatan mixture, during the next 24 hours, the biphasic decrease of the IOP was established. The maximum of the effectiveness of this mixture is after 30 min (decrease by 5.1 mm Hg). The evidence of the effect was present also after 24 hour (decrease by 2.5 mm Hg). The mean value of the IOP of the control eyes in both groups of experiments in course of 24 hours was stable and was at the initial values.

Conclusions: The combination of two antiglucomatics (Trusopt with Xalatan mixture) was used. The effect of those two substances is not separate or additive but acts as a newly formed substance. In the structures of the eye, this new substance has only poor interaction with the free amino acids of the conjunctival sac in vivo. After in vitro interaction of the L-arginine.HCl and combination of two antiglucomatics (Trusopt with Xalatan mixture), a new bioactive substance with stronger effect on physiologic IOP values was produced.

Key words: physiologic values of the IOP in rabbits; changes of the IOP after 10 % L-arginine.HCl in 2 % Trusopt with 0.005 % Xalatan mixture

Čes. a slov. Oftal., 64, 2008, No. 4, p. 131–134

ÚVOD

Za účelom lepšieho a časovo dlhšie trvajúceho zníženia vnútroočného tlaku (VOT) pri liečení glaukomového ochorenia, v posledných rokoch v klinickej praxi sa kladie dôraz namiesto monoterapie na aplikáciu kombinácie dvoch (niekedy až troch)

antiglaukomatík. V našich experimentálnych prácach však zisťujeme, že keď je do spojovkového vaku králikov instilované len jedno antiglaukomatikum s príslušnou voľnou aminokyselinou získa sa silnejší efekt zníženia fyziologickej hodnoty VOT ako len so samotným antiglaukomatikom (Veselovský a spol., 2003; 2004; 2006; Oláh a spol., 2007).

V predloženej práci chceme poukázať na účinok zmesi aminokyseliny arginínu a dvoch antiglaukomatík (Trusoptu

a Xalatanu) na fyziologické hodnoty VOT v experimente u králikov. O aminokyseliny arginín je známe, že pre živočíšny a ľudský organizmus je netoxická (Veselovský a spol., 2004). Literatúra uvádza zistenia (Chiou a spol., 1995; Liu a spol., 1995; Chuman a spol., 2000; Kotikoski a spol., 2002), ktoré potvrdzujú aj naše nálezy (Veselovský a spol., 2003), že jej lokálna aplikácia znižuje VOT u živočíchov a človeka.

MATERIÁL A METÓDA

K pokusom sme použili päť králikov samice plemena Novozélandský biely. Králiky boli získané zo štandardného akreditovaného chovu č. SK-CH-29004 Slovenského centra poľnohospodárskeho výskumu – Chov králikov v Nitre. Priemerná hmotnosť pokusných králikov bola 2500 g. Pred realizáciou experimentov králiky boli adaptované pri teplote +20 °C a normálnom svetelnom režime; boli krmené štandardnou krmnou zmesou pre králiky a voda bola podávaná ad libitum. Za týchto podmienok sa uskutočnili aj experimentálne pozorovania.

K pokusom sme použili tieto očné roztoky:

1. a) Štandardne továrensky vyrábané antiglaukomatikum zo skupiny karboanhydrázových inhibítorov (CA-II inhibítor): 2% Trusopt (Dorzolamidi hydrochlorici 2%), výrobok fy. Merck & Co., INC, USA), ktoré bolo zmiešané

b) s antiglaukomatikom zo skupiny prostaglandínov 0,005% Xalatanom (Latanoprostum 0,005%) z produkcie Pharmacia & Upjohn AB, Sweden v pomere 1 : 1. Zmiešanie oboch antiglaukomatik sa uskutočnilo 12 hodín pred aplikáciou.

Antiglaukomatiká boli sponzorované firmou Alcon.

2. Zmes vyševedených antiglaukomatik Trusoptu a Xalatanu s aminokyselinou s L-arginín.HCl, ktorej koncentrácia v tejto zmesi bola 10%.

Aminokyselina L-arginín.HCl bola dodaná firmou Merck, s.r.o.

Roztoky boli instilované jednorazovo do ľavého spojovkoveho vaku po 2 kvapkách vždy o 8^{oo} hod. Ďalšie kombinácie roztokov boli aplikované, z hľadiska prípadných metabolických reziduí, vždy v odstupe jedného týždňa. Pravé oko toho istého jedinca nebolo ovplyvnené žiadnym roztokom a slúžilo ako kontrolné.

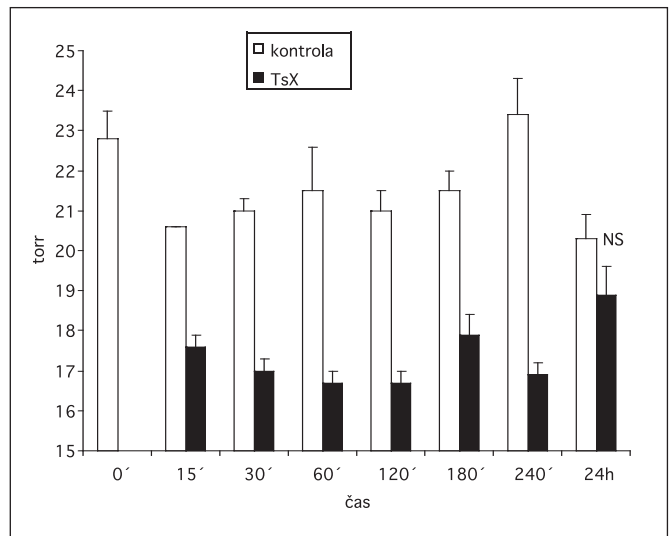
Vnútroočný tlak (VOT) sme merali pred aplikáciou roztokov a po ich aplikácii v 15., 30., 60., 120., 180., 240. minúte a za 24 hodín. Meranie VOT sme realizovali tonometrom Schiötz a hodnoty sme verifikovali aplanančným tonometrom Maklakova, resp. „TONO-PEN XL“, fy Medtronic Solan, USA. Lokálnu anestéziu pred meraním VOT sme docielili aplikovaním 0,5% roztoku Mesocainu do spojovkoveho vaku oboch očí.

Získané údaje sme hodnotili pomocou Studentovho t-testu.

VÝSLEDKY

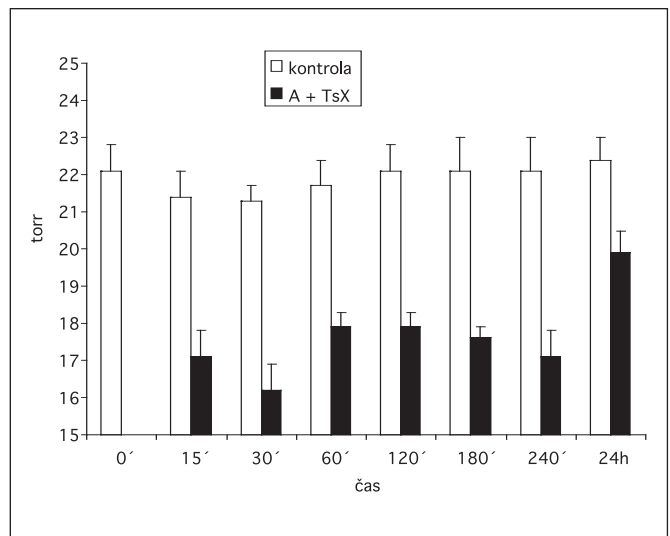
VOT králikov po instilácii 2% Trusoptu s 0,005% Xalatanom

Zmes oboch antiglaukomatik oproti kontrolnému oku (obr. 1) už v 15. min. znižuje hladinu VOT králikov o 3 torry. Tento pokles má po 120 min. významne klesajúcu tendenciu. V 180. min. zaznamenávame mierne nesignifikančný vzostup oproti 120. minúte. Najväčší pokles VOT (o 6,5 torr) oproti kontrolnému oku zisťujeme v 240. min. Avšak v 24. hodine zaznamenávame nesignifikančný účinok na VOT (pokles len o 1,4 torr) v porovnaní s kontrolným okom. Priemerne za 24 hodín zmes oboch antiglaukomatik znížila VOT králikov v porovnaní s kontrolným okom o 3,9 torr. Poznamenávame, že



Obr. 1 Účinok dvoj kombinácie 2% Trusoptu s 0,005% Xalatanom (TsX) na fyziologické hladiny VOT králikov kmeňa Novozélandský biely

$n = 5$; \pm = stredná chyba priemeru. □ = kontrolné oko; ■ = oko ovplyvnené zmesou dvoj kombinácie Trusoptu so Xalatanom. Rozdiely medzi okom kontrolným a okom v pokuse okrem 24. hodiny sú významné.



Obr. 2 Účinok zmesi 10% L-arginínu.HCl (A) + 2% Trusoptu s 0,005% Xalatanom (TsX) na fyziologické hladiny VOT králikov kmeňa Novozélandský biely

$n = 5$; \pm = stredná chyba priemeru; □ = kontrolné oko; ■ = oko ovplyvnené zmesou L-arginínu.HCl + Trusopt so Xalatanom. Rozdiely medzi okom v pokuse a kontrolným sú počas celých 24 hodín významné.

hodnoty VOT kontrolného oka v 15. minúte klesli o 2,2 torr a až do 24 hodín mali kolísajúci charakter.

VOT králikov po instilácii zmesi 10% L-arginínu.HCl v 2% Trusopte s 0,005% Xalatanom

Instilácia tejto zmesi (obr. 2) v každom časovom úseku významne znižuje hladinu VOT a počas 24 hodín bifázicky prebeh. V ovplyvnenom oku už v 15. minúte zaznamenávame oproti kontrolnému oku pokles VOT o 4,3 torr. Tento pokles v 30. minúte predstavoval hodnotu až 5,1 torr, čo je najväčší účinok tejto zmesi pri znížení VOT. V 60. a 120. minúte v ovplyvnenom oku zisťujeme rovnaké hladiny poklesu VOT na

17,9 torr; táto hodnota oproti stavu v 30. minúte je vyššia o 1,2 torr. V 180. a 240. minúte pozorujeme znovu pokles ($p < 0,05$) VOT až na hodnotu 17,1 torr (240 min). Signifikantný účinok tejto zmesi na hladinu VOT pretrvával aj v 24. hodine a predstavoval pokles o 2,5 torr. Priemerné zníženie hladiny VOT za 24 hodín oproti kontrolnému oku bolo o 4,2 torr. Hladina VOT kontrolného oka počas 24-hodinového pozorovania bola neovplyvnená; jej hodnota zostávala na hranici v priemere 22 torr.

DISKUSIA

Tendenciou oftalmologickej praxe je v rámci terapie glaukómového ochorenia aplikovať do spojovkového vaku buď fixnú, ale aj nefixnú kombináciu dvoch antiglaukomatík s cieľom časovo dlhšieho udržania zníženého VOT.

Doterajšie nám prístupné literárne pramene hovoria, že v tomto smere sa najviac pozornosti venuje aplikácii fixnej dvojkombinácii blokátora β -adrenergých receptorov – Timoptolu s karboanhydrázovým inhibítorom CA-II receptorov – Trusoptom [Dorzolamid] (Hartenbaum, 1996; Boyle a spol., 1998; Clineschmidt a spol., 1998; Clineschmidt a spol., 1999; Strohmaier a spol., 1998; Wayman a spol., 1998; Strohmaier a spol., 1999; Brubaker a spol., 2000; Emmerich, 2000; Konstans a spol. 2000; Ormrod a McClellan, 2000; Harris a spol., 2001). Avšak v našich pozorovaniach (Oláh a spol. 2005) sme zistili, že účinok fixnej kombinácie prípravku COSOPT-u (t.j. 2% Trusoptu s 0,5% Timoptolom maleatom) v zmesi s 10% aminokyselinou arginínom je za 24-hodinového pozorovania u králikov signifikantne vyššia (v priemere o 7,8 %) v porovnaní s účinkom samotného COSOPT-u. Príčinu tohto pozitívneho účinku zdôvodňujeme špecifickým interakčným vzťahom aminokyseliny arginínu s antiglaukomatikom COSOPT-om za vzniku bioaktívnej komponenty nami označenej ako „bioantiglaukomatikum“.

V literatúre sa stretávame len s veľmi málo údajmi, ktoré hovoria o aplikácii i nefixnej dvojkombinácii antiglaukomatík trusoptu so xalatanom. Jednoznačne sa však uvádza, že obidve antiglaukomatiká u ľudí majú aditívny hypotenzný účinok na VOT (Klimal Arici a spol., 1998; Valandigham a Brubaker, 1998; Chiselita a spol., 1999; Susanna a spol., 2000; Maruyama a Shirato, 2006). Naše pozorovania, oproti údajom uvedených autorov, hovoria, že nefixná kombinácia týchto dvoch antiglaukomatík má u králikov len slabý hypotenzívny účinok na fyziologický VOT. Podľa našich záznamov ich priemerný účinok na zníženie VOT predstavuje 3,9 torr. Predpokladáme, že v tejto nefixnej kombinácii slabý aditívny účinok Trusoptu so Xalatanom je výsledkom vzniku malého množstva novej, neznámej, biologicky aktívnej látky, ktorej účinok však pre zníženie fyziologického VOT u králikov nie je preukazný. Je pravdepodobné, že táto nová komponenta za *in vivo* podmienok má nízky účinok na β -adrenergne receptory nepigmentovaných buniek epitelu ciliárnych výbežkov tým, že má slabú schopnosť interakcie s voľnými aminokyselinami tak v týchto bunkách, ako aj v komorovom moku.

V našich experimentálnych podmienkach ďalej zisťujeme, že po aplikácii aminokyseliny arginínu v zmesi týmito dvomi antiglaukomatikami u králikov dochádza len k mierne výraznejšiemu, ale nesignifikantnému zníženiu VOT králikov (o 0,3 torr) oproti účinku kombinácii Trusoptu so Xalatanom. Predpokladáme, že i malé množstvo novej komponenty vzniknutej v zmesi Trusoptu so Xalatanom za *in vitro* podmienok má väčšiu schopnosť interagovať s aminokyselinou L-arginínom ako za *in vivo* podmienok po priamej aplikácii do spojovkového vaku. Takto *in vitro* vzniknutá nová látka („bioantiglaukomatikum“) je pri znížení VOT oproti kontrolnému oku časovo dlhšie

účinná ako látka vzniknutá po kvapnutí len samotných antiglaukomatík za *in vivo* podmienok. Zdôvodňujeme to tým, že sme v zmesi antiglaukomatík a aminokyseliny aplikovali do spojovkového vaku oka už hotovú (in vitro pripravenú) novú účinnú látku „bioantiglaukomatikum“. Z hľadiska časovej dĺžky účinku bioantiglaukomatikum vzniknuté za *in vitro* podmienok oproti kontrolnému oku je signifikantne účinné ešte aj v 24. hodine po aplikácii. Hoci účinok kombinácie oboch antiglaukomatík (bez aminokyseliny arginínu) bol signifikantný, ale z hľadiska časového pôsobenia v 24. hodine v porovnaní s kontrolným okom je už nepreukazný (pokles VOT o 1,4 torr).

Uvedenými nálezmi doplníme naše výsledky s COSOPT-om (Oláh a spol., 2005) v tom zmysle, že **a)** fixná alebo nefixná dvojkombinácia antiglaukomatík nemusí mať silnejší účinok na zníženie VOT ako je účinok samotných komponent; **b)** nefixná dvojkombinácia antiglaukomatík Trusoptu so Xalatanom v interakcii s arginínom má na zníženie fyziologickej hladiny VOT králikov signifikantnejší efekt.

Vychádzajúc z týchto, ako aj z doterajších našich experimentálnych výsledkov zo zmien fyziologických hodnôt VOT u králikov zostáva nezodpovedaná presná identifikácia komponentu – bioantiglaukomatika, teda príslušnej voľnej aminokyseliny s príslušným antiglaukomatikom v správnom pomere. Tento vzťah by mal byť pomocníkom, od ktorého možno očakávať priaznivý vplyv pri liečbe glaukómového ochorenia s možným výraznejším zabrzdzením progresie procesu u ľudí.

ZÁVER

Na základe našich experimentálnych záznamov predpokladáme, že:

1. v zmesi Trusoptu so Xalatanom v spojovkovom vaku už nie sú prítomné samostatné komponenty, ale pravdepodobne sa jedná o novú látku;
2. táto nová látka má na zníženie VOT králikov väčší účinok ako samostatné komponenty;
3. táto nová látka za *in vivo* podmienok interaguje s voľnými aminokyselinami v spojovkovom vaku slabšie ako v zmesi s L-arginínom.HCl zhotovenej za *in vitro* podmienok;
4. instilovaná už hotová biologicky aktívna látka („bioantiglaukomatikum“) vzniknutá za *in vitro* podmienok zníži fyziologické hladiny VOT králikov viac ako nová látka vzniknutá len v zmesi Trusoptu so Xalatanom;
5. tak dvojkombinácia antiglaukomatík Trusoptu a Xalatanu a ani interakčne vzniknuté bioantiglaukomatikum výrazne neovplyvňujú hladinu VOT kontrolného oka králikov.

Práca bola vypracovaná na základe podpory Grantu VEGA č. 1/0522/03.

LITERATÚRA

1. Boyle, J.E., Ghosh, K., Gieser, D.K. et al.: A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmol.*, 105, 1998: 1945–1951.
2. Brubaker, R.F., Ingram, C.J., Schoff, E.O. et al.: C.B.: Comparison of the efficacy of betaxolol-brinzolamide and timolol-dorzolamide as suppressors of aqueous humor flow in human subjects. *Ophthalmol.*, 107, 2000: 283–287.
3. Clineschmidt, C.M., Williams, R.D., Snyder, E. et al.: A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmol.*, 105, 1998: 1952–1959.

4. **Clineschmidt, C.M., Williams, R.D., Snyder, E. et al.:** A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmol.*, 106, 1999, 12 Suppl.: 17–24.
5. **Emmerich, K.H.:** Comparison of latanoprost monotherapy to dorzolamide combined with timolol in patients with glaucoma and ocular hypertension. A 3-month randomized study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 238, 2000: 19–23.
6. **Harris, A., Jonescu-Cuypers, C.P., Kagemann, L. et al.:** Effect of dorzolamide timolol combination versus timolol 0.5% on ocular blood-flow in patients with primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 132, 2001: 490–495.
7. **Chiou, G.Y.C., Liu, S.X.L., Li, B.H.P., et al.:** Ocular hypotensive effect of L- arginine and its derivatives and their actions on ocular blood flow. *J. Ocul. Pharmacol. Therapeut.*, 11, 1995: 1–10.
8. **Chiselita, D., Apatachioae, I., Poiata, I.:** The ocular hypotensive effect of the combination of latanoprost with dorzolamide. *Ophthalmologia*, 46, 1999: 39–45.
9. **Choudri, S., Wand, M., Shields, M.B.:** A comparison of dorzolamide-timolol combination versus the concomitant drugs. *Am. J. Ophthalmol.*, 130, 2000: 832–833.
10. **Chuman, J., Chuman T., Nao-i. N. et al.:** The effect of L- arginine on intraocular pressure in the human eye. *Current Eye Res.*, 20, 2000: 511–516.
11. **Klimal Arici, M., Topalkara, A., Guler, C.:** Additive effect of latanoprost and dorzolamide in patients with elevated intraocular pressure. *Int. Ophthalmol.*, 212, 1998: 37–42.
12. **Konstas, A.G., Maltezos, A., Bufidis, T. et al.:** Twenty –four hour control of intraocular pressure with dorzolamide and timolol maleate in exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Eye* 14, 2000: 73 – 77.
13. **Kotikoski, H., Alajuuma, P., Moilanen, E. et al.:** Comparison of nitric oxid donor sin lowering intraocular pressure in rabbits: role of cyclic GMP. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 18, 2002: 11–13.
14. **Liu, S.X., Chiou, G.C., Varma, R.S.:** Improvemet of retinal functions after ischemia with L-arginine and its derivatives. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 11, 1995: 261–265.
15. **Martenbaum, D.:** The efficacy of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor, in combination with timolol in the treatment of patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin. Ther.*, 18, 1996: 460–465.
16. **Maruyama, K., Shirato, S.:** Additive effect of dorzolamide or carteolol to latanoprost in primary open-angle glaucoma a prospective randiomized crossover trial. *J. Glaucoma* 15, 2006: 341–345.
17. **Oláh, Z., Veselovský, J., Gressnerová S. et al.:** Vnútročný tlak králikov po instilácii zmesi antiglaukomatika COSOPTu s aminokyselinou L-argininom.HCl do spojovkového vaku. *Čes. a slov. Oftal.*, 61, 2005:3 – 12.
18. **Oláh, Z., Veselovský, J.:** Rabbit's intraocular pressure after instilation of timolol and aminoacid lysine, arginine, glycine or taurine mixture. *Bratisl. Med. J.*, 108, 2007: 283–286.
19. **Ormrod, F., McClellan, K.:** Topical dorzolamide 2% timolol 0.5%: A review of its use in the treatment of open-angle glaucoma. *Drugs Aging.*, 17, 2000: 477–496.
20. **Strohmaier, K., Snyder, E., DuBiner, H. et al.:** The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. *Ophthalmol.*, 105, 1998: 1936 – 1944.
21. **Strohmaier, K., Snyder, R., DuBiner, H. et al.:** The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. *Ophthalmol.*, 106, 1999, 12 Suppl.:1 – 9.
22. **Susanna, R.Jr., Nicoleta, M.T., Oga, E.:** Additive effect of latanoprost of the combination of timolol and dorzolamide. *J. Glaucoma*, 9, 2000: 183–186.
23. **Vanlandigham, B.D., Brubaker, R.F.:** Combined effect of dorzolamide and latanoprost on the rate of aqueous humor flow. *Amer. J. Ophthalmol.*, 126, 1998: 191–196.
24. **Veselovský, J., Oláh, Z., Veselá, A. et al.:** Zmes timptolu s L-argininom.HCl: regulátor vnútročného tlaku u králikov. *Čes. a slov. Oftal.*, 59, 2003:295–302.
25. **Veselovský J., Oláh, Z., Veselá, A. et al.:** Reakcia fyziologického vnútročného tlaku králika na Latanoprost (Xalatan) a jeho zmesi s aminokyselinou L-argininom.HCl. *Čes. a slov. Oftal.*, 60, 2004:319 – 327.
26. **Veselovský, J., Oláh, Z., Veselá, A. et al.:** Účinok glycínu s Timoptolom na fyziologické hladiny VOT králikov. *Čes. a slov. Oftal.*, 62, 2006:2 47–254.
27. **Wayman, L.L., Larson, L.I., Maus, T.L., et al.:** Additive effect of dorzolamide on aqueous humor flow in patients receiving long-term treatment with timolol. *Arch. Ophthalmol.*, 116, 1998: 1348–1440.

Prof. MUDr. Oláh Zoltán, DrSc.
 Klinika oftalmológie LF UK Bratislava
 FNsP Bratislava, pracovisko Ružinov
 Ružinovská 6
 826 06 Bratislava, SR.
 e-mail: olah@ruzinov.fnspsba.sk



MIGRÉNA

Průvodce ošetřujícího lékaře

Jiří Mastík

Migréna představuje závažný medicínský problém, postihuje přibližně 12 % populace. V poslední dekádě zaznamenala léčba migrény značný pokrok s nástupem specifické selektivní skupiny antimigrenik, tzv. triptanů, i účinnější profylaktické léčby. Publikace je zaměřena na edukaci specialistů – neurologů, věnujících se léčbě bolestí hlavy, ale těžit z ní mohou i neurologové bez této specializace a praktičtí a rodinní lékaři.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2008, 104 str., edice Farmakoterapie pro praxi / Sv. 28, cena: 195 Kč, formát: 110 x 190 mm, brož., ISBN: 978-80-7345-139-4.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.