

한국 정상인에서 단기간 사용한 0.2% Brimonidine(Alphagan®)의 효과

이 윤 선 · 성 공 제

= 요약 =

0.2% brimonidine(Alphagan®)은 비교적 선택적인 α_2 -아드레날린성 수용체 길항제로서 모양체의 α_2 수용체에 작용하여 방수 생성억제 및 포도막공막 유출을 증가시켜 안압 하강을 유도하는 기능이 있음이 알려져 있다. 저자들은 한국 정상인에서 brimonidine이 나타내는 단기간의 안압하강효과 및 부작용을 알아보고자 하였다. 8명의 정상 지원자를 대상으로 하여 7일간 0.2% brimonidine(Alphagan®)을 8시간 간격으로 한쪽안에만 점안하였다. 점안후 2시간, 4시간, 8시간째와 1일, 7일째 혈압, 맥박을 측정하였고, 양안의 안압 및 동공의 크기와 박동안혈류를 측정하였다. 대상자는 남자 4명, 여자 4명이었고, 평균연령은 29세였다. Brimonidine을 점안한 후 안압의 변화는 점안하는 동안 지속적인 안압하강 효과를 나타내었고($p < 0.05$), 반대안에서도 유의한 안압하강효과가 있었다($p < 0.05$). 동공 크기, 혈압, 맥박 및 박동안혈류는 점안 전후에 변화가 없는 것으로 관찰되었다($p > 0.05$). 따라서 brimonidine(Alphagan®)은 한국인 녹내장 환자에서 사용하면 효과가 클 것으로 기대된다(한안지 40:765~771, 1999).

= Abstract =

Short-term Effect of 0.2% Brimonidine(Alphagan®) in Normal Koreans

Yun Seon Lee, M.D., Gong Je Seong, M.D.

Brimonidine(Alphagan®) is a relatively selective α_2 -adrenoceptor agonist that

<접수일 : 1998년 8월 7일, 심사통과일 : 1998년 11월 7일>

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능개발 연구소

Address reprint requests to Gong Je Seong, M.D.

The Institute of Vision Research and Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine, Yongdong Severance Hospital, #146-92 Dokok-dong, Kangnam-ku, Seoul, 135-270, Korea

Tel : 82-2-3497-3440, Fax : 82-2-3463-1049

* 본 논문의 요지는 1997년 제 13차 대한녹내장학회에서 구연으로 발표되었음.

activates α_2 -receptor in the ciliary body, which lowers intraocular pressure by decreasing aqueous production and increasing uveoscleral outflow.

We investigated the short-term intraocular pressure lowering effect and side effect of 0.2% brimonidine in 8 eyes in 8 normal volunteers.

Brimonidine was administered every 8 hours for 7 days. The intraocular pressure, pupil size, pulsatile ocular blood flow of both eyes, blood pressure, and pulse rate were obtained 2, 4 and 8 hours, and 1 and 7 days after instillation.

The mean intraocular pressure was lowered in both eyes. The blood pressure, pulse rate, and pupil size were not changed before and after the instillation. The pulsatile ocular blood flow was not changed either.

The only side effect which patients complained of was nasal stuffiness in two of the patients.

We concluded that 0.2% brimonidine is a good ocular hypotensive drug that has an intraocular pressure lowering effect in normal Koreans and also has few side effects(J Korean Ophthalmol Soc 40:765~771, 1999).

Key Words : 0.2% brimonidine, Intraocular pressure, Pulsatile ocular blood flow, Side effect

0.2% brimonidine(Alphagan[®])은 화학명¹⁾ 5-bromo-6(2-imidazolldinyldenaamino) quinoxaline t-tartrate로 UK-14, 304, AGN 190342로도 알려져 있는 비교적 선택적인 α_2 -아드레날린성 수용체 길항제이다. 이 약물은 방수 생성을 감소시킬 뿐 아니라, 포도막공막 유출을 증가시키는 이중기전²⁾으로 안압을 하강시키는 것으로 알려져 있다. Brimonidine은 초기에 사용된 α_2 -아드레날린성 수용체 길항제인 clonidine에서 관찰되는 저혈압, 진정작용 등의 전신적 부작용³⁾이 없고, clonidine의 전신적 부작용을 줄인 약물인 apraclonidine에서 나타나는 동공산대, 알러지 등의 국소적 부작용⁴⁾이 적은 새로운 약물로서 최근 각광 받고 있다. 0.2% brimonidine을 점안한 후 1-4시간에 최대 혈중 농도에 도달하며, 반감기는 약 3시간이므로 점안 후 2시간째 최대 안압하강 효과를 나타낸다. 또한 녹내장 환자에서 점안 시 0.2% brimonidine은 0.5% timolol과 유사한 정도의 안압하강 효과를 나타내고⁵⁾, 0.25% betaxolol보다 우수한 안압하강 효과⁶⁾를 보여 새로운 녹내장 초기치료제로서 제시되고 있다. 이에 저자들은 한국인 정상안에서의 0.2% brimonidine의 안압하강 효과 및 부작용

등을 알아봄으로서 향후 녹내장 치료제로서의 사용 가능성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

건강한 8명의 지원자를 대상으로 하였으며, 눈에 질환이 있거나 과거에 눈 수술을 받았던 사람, 심폐질환이 있는 사람, 교감신경계 약물을 복용한 사람은 대상에서 제외하였다. 사용약물은 0.2% brimonidine이었으며, 위약으로 인공눈물인 optagent를 사용하였다. 모든 약물은 같은 용기에 넣어 어떤 약물을 사용하고 있는지 대상자와 검사자가 모두 모르게 하는 이중 맹검법으로 연구를 진행하였다. 검사는 한명의 숙련된 검사자가 시행하였으며 연구전 기본검사로 시력 측정, Humphrey 자동시야검사(central 30-2), 세극등검사와 검안경 검사를 시행하였다. 약물의 점안 전에 편안히 5분 동안 앉은 상태에서 수축기 및 이완기 혈압과 맥박을 측정하였고 Goldmann 시야계의 동공계기로 동공크기를 측정하였다. 약물은 하루 3번 8시간 간격으로 7일간 점안하였다. 점안후 2, 4, 8시간과 1일, 7일에 양안의 안압을 Goldmann 압평안압계로 측

Table 1. Changes of the IOP

Time	Study eye		Control eye	
	IOP±SD(mmHg)	%	IOP±SDmmHg	%
baseline	15.4±1.6		14.8±1.4	
2 hour	13.6±1.7*	11.8	12.8±1.3*	13.6
4 hour	10.9±2.6*	28.9	12.6±1.1*	14.4
8 hour	11.3±2.4*	26.4	12.6±1.4*	14.4
1 day	12.0±1.6*	21.8	12.4±1.6*	16.1
7 days	10.8±2.7*	30.1	11.3±2.0*	23.7

IOP : Intraocular pressure

SD : Standard deviation

* ; P-value < 0.05

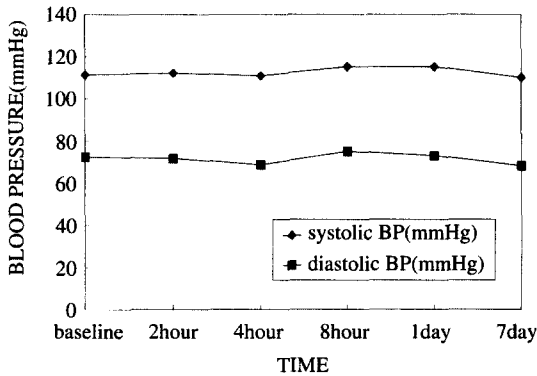


Fig. 1. The effects of 0.2% brimonidine on blood pressure.

정하였고, 매 측정시 2회 측정하여 평균값을 구했다. 매회 혈압, 맥박, 동공크기와 박동안혈류를 측정하였고, 박동안혈류는 ocular blood flow tonometer(OBF labs, UK)를 사용하여 측정하였다. 부작용은 세극등 검사와 문진으로 알아보았고 통계는 Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks test를 이용하였다.

결 과

대상군의 환자 나이는 21-34세(평균 29.0세)이었으며 남자 4명, 여자 4명이었다.

0.2% brimonidine 점안 전 평균 안압은 점안 안에서 Goldmann 압평 안압계로 15.4±1.6mmHg였으며, 점안 2시간 후 평균 안압은 13.6±

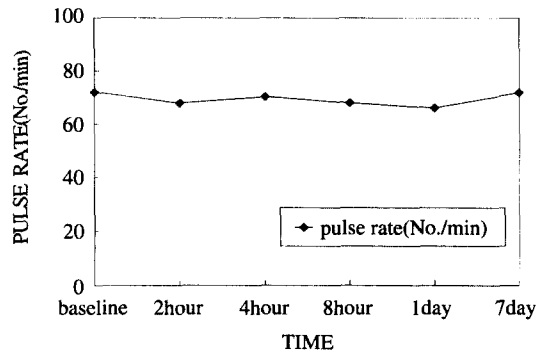


Fig. 2. The effects of 0.2% brimonidine on pulse rate.

1.7mmHg, 4시간 후 10.9±2.6mmHg, 8시간 후 11.3±2.4mmHg, 1일째 12.0±1.6mmHg, 7일째의 평균 안압은 10.8±2.7mmHg로 brimonidine 점안 전 안압보다 각각 평균 1.8, 4.5, 4.1, 3.4, 4.6mmHg의 안압하강을 나타내었으며, 이는 안압하강율이 각각 11.8%, 28.9%, 26.4%, 21.8%, 30.1%로 통계적으로 유의하였다(P<0.05) (Table 1).

반대안에서도 각각 13.6%, 14.4%, 14.4%, 16.1%, 23.7%의 안압하강 효과를 볼 수 있었으며 통계적으로 유의하였다(P<0.05) (Table 1).

혈압과 맥박은 brimonidine 점안 전후에 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았고(Fig. 1, 2), 동공의 크기는 점안 전과 반대안에서 통계적으로 의미 있는 변화가 없었다(Fig. 3).

0.2% brimonidine 점안안에서 점안 전의 박

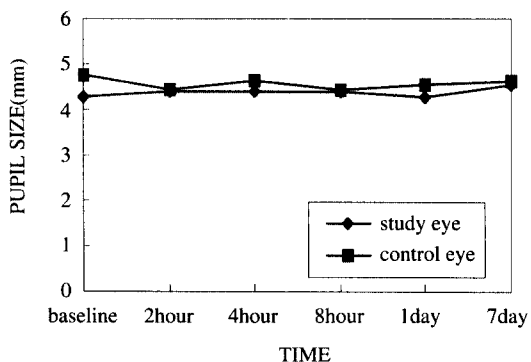


Fig. 3. The effects of 0.2% brimonidine on the pupil size.

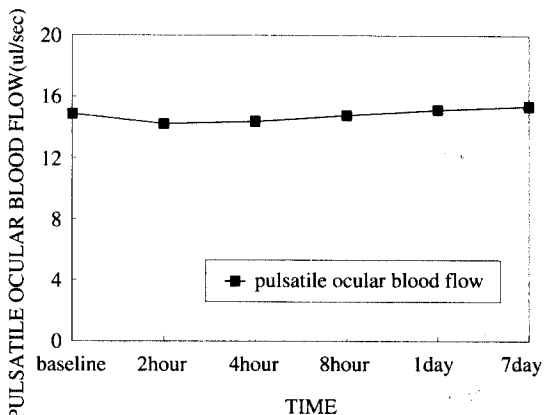


Fig. 4. The effects of 0.2% brimonidine on the mean ocular blood flow.

Table 2. Side effects of 0.2% brimonidine

	persons	%
nasal stuffness	2	25
conjunctival blanching	0	0
redness	0	0
lid retraction	0	0
stinging	0	0
tearing	0	0
blurring	0	0
dry mouth	0	0

동안혈류는 $14.89 \pm 4.99 \mu\text{/sec}$ 이었고, 점안 후 2시간, 4시간, 8시간에 각각 $14.21 \pm 3.13 \mu\text{/sec}$, $14.36 \pm 3.30 \mu\text{/sec}$, $14.77 \pm 4.85 \mu\text{/sec}$ 였고, 점안후 1일, 7일째 각각 $15.13 \pm 5.43 \mu\text{/sec}$, $15.34 \pm 3.68 \mu\text{/sec}$ 로서 점안 후 7일째 증가하는 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다($P > 0.05$) (Fig. 4).

Brimonidine의 부작용은 주관적으로 호소한 증상을 기록한 것으로 가려움, 작열감, 충혈 등의 불편감을 호소한 경우는 없었으며, 코가 찢하다는 증상을 호소한 예가 2예에서 있었다(Table 2).

고 찰

α -아드레날린성 수용체와 결합하여 방수 생산을 감소시키는 기전으로 안압을 조절하는 약물로 1960년대 중반부터 epinephrine이 광범위하게

사용되어 왔으나, 최근 α_1 -수용체에 대한 α_2 -수용체의 선택성을 높인 약물이 개발되었고, 이는 모양체 상피에 존재하는 α_2 -아드레날린성 수용체를 활성화시켜 안압하강 효과를 나타낸다.

이러한 선택적 α_2 -아드레날린성 수용체 길항제로 처음 시도된 약물은 clonidine이었으나 이는 혈액 방수 장벽을 통과하여 중추 신경계에 작용함으로써 진정효과 및 갑작스런 혈압 하강 등의 부작용³⁾이 나타나서 녹내장환자에서 사용에 제한이 되어왔다.

Apraclonidine은 clonidine 유도체로서 clonidine과 달리 혈액 방수 장벽을 통과하지 않아 중추 신경계에 대한 부작용이 적기 때문에 정상안에서 국소적, 전신적 부작용이 없이 안압을 하강시키고^{4,7)}, 또한 백내장 적출술과 아르곤 레이저 홍채절개술 및 섬유주성형술과 Neodymium-YAG 레이저 후낭절개술 등의 레이저 시술 직후에 나타나는 안압 상승을 억제^{8,9)}하는 효과가 있는 약물로 알려져 있다. 그러나 α_1 -수용체에 대한 친화력이 높아서 동공산대, 결막창백 및 안검후퇴 등과 같은 부작용을 나타내고^{7,4)}, 산화적으로 불안정한 성질로 인해 hapten 형성을 함으로써¹⁰⁾ 알러지를 유발하는 빈도가 높은 것으로 보고되어 있다¹¹⁾.

Brimonidine은 quinoxaline ring system에 chlorine 대신에 bromine이 결합¹⁾되어 α_1 -수용체에 대한 α_2 -수용체의 선택성을 높인 약물로, α_1 -

수용체에 비해 α_2 -수용체 선택성이 1000배에 달하며, 이는 apraclonidine에 비해 30배나 강한 α_2 -수용체 선택성이다¹². 또한 clonidine에 비해 비교적 산화적으로 안정한 약물로 hapten형성이 적어 알러지를 유발하는 빈도도 낮은 것으로 알려져 있다¹³. Brimonidine은 방수생성을 억제하고 포도막공막유출을 증가시키는 이중기전으로 안압을 하강시킨다². Toris와 Gleason² 등은 21명의 고안압증을 대상으로 한 무작위적 이중맹검법에 의한 실험에서 방수순환과 공막압 및 포도막공막 유출을 측정하였는데, 1주일 추적관찰결과 방수순환은 약 20% 감소하였고(p=.002), 포도막공막 유출이 증가하였고(p=.04), 공막압은 점안전과 반대안과 비교할 때 유의한 차이가 없음을 보고한 바 있다.

Toris와 Gleason² 등은 21명의 고안압증 환자에서 농도가 다른 brimonidine을 하루 2회씩 1주일간 점안하여 brimonidine의 농도별 실험을 하였는데, 0.2% brimonidine은 방수생성을 20% 감소시키고, 0.5% brimonidine은 30%의 안압하강효과가 있음을 보고하였다. 그러나 0.5% 농도에서는 많은 전신적 부작용이 관찰되어 0.2% 농도의 brimonidine이 가장 효과적인 것으로 보고하였다.

동일한 실험에서 0.2% brimonidine은 점안 후 1주일째 반대안에서의 미약한 안압 하강 효과가 있음이 보고되었다. 반대안의 안압하강은 apraclonidine과 clonidine 및 대부분의 국소적 안압하강제에서 나타나며¹⁶, brimonidine을 점안시 원숭이에서 반대안의 안압하강이 보고된 바 있고¹⁷, 저자들의 실험에서도 동일한 결과가 관찰되었다. 이러한 반대안에서의 안압하강 효과는 국소점안제의 전신적 흡수로 인한 것으로 생각된다.

안압하강 효과와 더불어 수축기 혈압의 감소도 국소점안제의 전신적 흡수로 인해 나타나는 부작용의 하나로 0.2% brimonidine을 점안시 평상시나 운동으로 인한 심박수에는 변화가 없었고, 운동후 회복기에서와 점안 후 4시간째의 수축기 혈압을 약간 감소시키지만 이는 임상적으로는 그 효과가 미약하였으며, 평균 호흡수나 최대 호기량 등에는 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다

^{14,15}. 이러한 수축기 혈압의 감소는 clonidine의 점안시 빈번하게 관찰된 것으로³, brimonidine의 경우에는 0.2%에서보다 0.5%를 점안한 경우에서 더욱 뚜렷하게 관찰되는 소견으로, 점안 횟수를 하루 1회로 줄임으로서 이러한 부작용을 감소시킬 수 있었다¹⁸. 본 실험에서는 0.2% brimonidine을 1일 3회 점안하였는데, 혈압과 맥박의 유의한 변화는 관찰되지 않았으며, 이는 0.2% 농도가 0.5% 농도의 brimonidine에 비해 전신적 부작용은 적으면서 효과는 유사함을 보고한 Walters¹⁸ 등과 일치하는 결과였다.

0.2% brimonidine은 그 효과에 있어서 0.5% timolol과 비슷한 정도의 안압하강 효과를 보여주었고⁹, 0.25% betaxolol보다는 더 우수한 안압하강효과가 보고되었으며⁶, 최근 Walters가 보고한 장기간 시행한 농도별 실험 결과¹⁸, 0.5% brimonidine은 아르곤 레이저 섬유주성형술 직후에 발생하는 안압상승의 빈도와 상승정도를 줄일 수 있는 효과적이고 안전한 농도이며, 0.2% brimonidine은 녹내장환자나 고안압증 환자에서 장기간 사용하는 데 적합하다고 하였고, 0.2% 농도가 0.5%농도의 brimonidine 점안시 흔하게 나타나는 구강건조증, 피로 및 졸음, 흐리게보임 등의 부작용이 적은 것으로 보고되었다.

가토에서 국소점안시 동공산대를 일으키는 정도는 apraclonidine이 가장 크고, 그 다음이 clonidine이며, brimonidine은 동공크기에 영향을 주지 않는다¹². 동공산대는 홍채 이완근의 α_1 -수용체가 자극되어 발생하며 apraclonidine은 홍채의 α_1 -수용체에 대한 친화력이 강하여 동공산대를 잘 일으키며, brimonidine은 반대로 친화력이 약하여 동공산대를 일으키지 않는다. 원숭이와 고양이에서 국소점안한 brimonidine은 신경점합전 α_2 -수용체를 통하여 동공산대근에 분포하는 교감신경을 억제하여 동공괄약근의 효과를 극대화함으로써 동공수축을 일으킨다¹⁷. 원숭이와 고양이와 같은 고등포유류의 홍채 이완근은 가토에서보다 α_1 -수용체의 자극에 대해 적게 반응하여 apraclonidine의 동공산대 효과도 상대적으로 적게 나타난다¹⁹. 본 실험결과 정상인에서 brimonidine 점안시 동공 크기의 변화는 관찰되지 않았다.

혈관반응은 종 및 조직의 종류와 혈관근원부에 따라 각각 다르게 나타난다. 이론적으로 brimonidine은 α_2 -수용체를 통해 혈관수축을 일으켜 모세혈관압과 조직산소공급의 자가조절을 할 수도 있고, 혈관 내피세포의 α_2 -수용체와 결합하여 내피세포로부터 혈관이완물질을 유리시킴으로써 망막혈관을 확장시킬 수도 있다²⁰. Hamster cheek pouch model에서 apraclonidine은 망막혈관 직경의 현저한 감소를 일으킴이 관찰되었고, clonidine과 brimonidine도 농도에 비례하여 망막혈관 직경의 감소를 보였으나, 원숭이와 가토에서 0.2% brimonidine을 12시간 간격으로 2주간 점안한 후 측정된 초자체강 내의 brimonidine의 농도인 $10^{-5}M$ 농도에서는 혈관직경의 변화는 관찰되지 않았다²⁰. 본 실험에서는 박동안혈류를 측정하여 brimonidine의 혈류에 미치는 영향을 알아보고자 하였는데, 정상인에서 brimonidine 점안시 박동안혈류의 변화는 관찰되지 않았다.

Brimonidine은 apraclonidine보다 α_1 -수용체에 대한 친화력이 약하므로⁴ 가토에서 동공산대를 일으키지 않으나 원숭이나 고양이 등의 고등포유류에서는 동공산대근에 분포하는 교감신경을 신경접합전 α_2 -수용체를 통해 억제함으로써 동공괄약근의 효과를 증진시켜 동공을 축소시킨다¹⁹. 본 실험에서는 동공의 크기에 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

본 실험에서 brimonidine은 박동안혈류에 영향을 미치지 않았는데, 실험적으로, clonidine과 apraclonidine은 사람의 망막 이종이식편(xenograft)에서 혈관 수축을 일으키는 것과는 달리 brimonidine은 혈관 내피세포의 α_2 -수용체와 결합하여 내피세포로부터 혈관이완물질(Endothelium-derived relaxing factor)을 유도함으로써 망막 혈관을 확장시킴^{12,20}이 증명된 바 있다.

0.2% brimonidine의 가장 흔한 국소적 부작용은 구강건조와 결막창백이고 이는 brimonidine이 일부 α_1 -수용체와 결합하여 생기는 부작용이다. 또한 저혈압과 졸음, 피로감 등은 brimonidine이 지용성(lipophilic)인 특성으로 혈

액 방수 장벽을 통과함으로써 나타나는 전신적 부작용으로 약 4-29%에서 보고되고 있다. 그 외에도 가려움, 작열감, 충혈, 알러지 반응, 흐려보임, 이물감, 눈부심, 구강건조, 안검후퇴 등이 알려져 있다²¹. 본 연구에서는 코가 찢하다(nasal stuffiness)고 호소하는 예가 있었으나, 그 밖의 다른 불편감을 호소한 예는 없었는데, 이는 본 연구가 일주일간의 단기간 효과를 조사하였기 때문으로 생각된다.

0.2% brimonidine은 환자에 점안시 불편감이 적고, 안과적, 전신적인 안전성(safety profile)이 높은²² 우수한 안압하강제로서 한국인에서도 단기간에 안압하강효과가 우수하고 국소적, 전신적 부작용이 적으며, 불편감이 적었다. 따라서 향후 한국인 녹내장 환자에서도 좋은 효과를 나타낼 것으로 기대된다.

REFERENCES

- 1) Munk SA, Gluchowski C, Dolby L, et al : *Analogs of UK 14, 304 as α_2 -adrenoceptor agonist. Twist and agent polarity as design elements. Bioorganic & Medicinal Chemistry letters* 4:459-462, 1994.
- 2) Toris CB, Gleason ML, Camras CB, et al : *Effect of Brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. Arch Ophthalmol* 113 :1514-1517, 1995.
- 3) Jacob TW : *The role of Brimonidine in the treatment of Open-angle Glaucoma. Surv of ophthalmology* 41(suppl 1):S3-S7, 1996.
- 4) Abrams DA, Robin AL, Pollack IP, et al : *The safety and efficacy of topical 1% ALO 2145(ρ -aminoclonidine hydrochloride) in normal volunteers. Arch Ophthalmol* 105:1205-1207, 1987.
- 5) Schuman JS : *Clinical experience with Brimonidine 0.2% and timolol 0.5% in glaucoma and ocular hypertension. Surv Ophthalmol* 41(suppl 1):S27-S37, 1996.
- 6) Serle JB : *A comparison of the safety and efficacy of twice daily Brimonidine 0.2% versus betaxolol 0.25% in subjects with elevated intraocular pressure. Surv Ophthalmol* 41(suppl 1):S39-S47, 1996.

- 7) Robin AL : *Short-term effect of unilateral 1% apraclonidine therapy. Arch Ophthalmol* 106:912-915, 1988.
- 8) Robin AL, Pollack IP, House B, et al : *Effects of ALO 2145 on intraocular pressure following argon laser trabeculoplasty. Ophthalmol* 90:796-799, 1983.
- 9) Krupin T, Stank T, Feitl ME : *Apraclonidine pretreatment decreases the acute intraocular pressure rise after laser trabeculoplasty or iridotomy. J Glaucoma* 1:79-86, 1992.
- 10) Chandler M, DeSantis I : *Studies of apraclonidine as a potential antiglaucoma agent (abstract). Invest Vis Sci* 26:227, 1985.
- 11) Hodapp E, Kolker AE, Kass MA, et al : *The effect of topical clonidine on intraocular pressure. Arch Ophthalmol* 99:1208-1211, 1981.
- 12) Burke J, Wheeler L, Manlapaz C, et al : *Therapeutic use of α_2 -adrenoceptor agonists in glaucoma, in Lanier S, Limbird I, (eds): Alpha₂-adrenergic receptors: Structure, function and therapeutic implications, Reading UK: Harwood Academic Publishers, 1996. in press.*
- 13) Burke J, Padillo E, Shan T, et al : *AGN 190342 (UK-1430418) stimulates an imidazoline receptor to lower intraocular pressure (IOP) in conscious monkeys (abstract). Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:S717, 1991.
- 14) Serie JB, Steidl S, Wang R-F, et al : *Selective α_2 -adrenoceptor agonists B-HT 920 and UK 14304-18 effects on aqueous humor dynamics in monkeys. Arch Ophthalmol* 109:1158-1162, 1991.
- 15) Nordlund JR, Paswuale LR, Robin AL, et al : *The cardiovascular, Pulmonary, and Ocular hypotensive effects of 0.2% Brimonidine. Arch Ophthalmol* 113:77-83, 1995.
- 16) Gibbens MV : *Sympathetic influences on the consensual ophthalmotonic reaction. Br J Ophthalmol* 72:750-753, 1988.
- 17) Burke JA, Potter DE : *Ocular effects of a relatively selective α_2 agonist (UK-14,304-18) I in cats, rabbits and monkeys. Curr Eye Res* 5:665-678, 1986.
- 18) Walters TR : *Development and use of brimonidine in treating acute and chronic elevations of intraocular pressure: A review of safety, efficacy, dose response, and dosing studies. Surv ophthalmol* 41(suppl 1):S19-S26, 1996.
- 19) Van Alphen GW, Kern R, Robinette SL : *Adrenergic receptors of the intraocular muscles: comparison of cat, rabbit and monkey. Arch Ophthalmol* 74:253-259, 1965.
- 20) Spada CS, Nieves AAL, Burke JA, et al : *Comparative effects of α_2 -adrenoceptor agonists on microvessel caliber in human retinal tissue, in Messmer K, Kubler W(eds): Sixth World Congress for Microcirculation. pp 511-514, 1996.*
- 21) Robin AL, Novack GD : *α_2 -agonists in the therapy of glaucoma. In: Drance SM, ed. Pharmacology of glaucoma. Baltimore: Williams & Wilkins 103-124, 1992.*
- 22) Burke JB, Schwartz M : *Preclinical evaluation of Brimonidine. Surv of ophthalmol* 41(suppl 1) : S9-S16, 1996.