



NOWOŚĆ WYDAWNICZA

VOLUMED

Sp. z o.o.



Szanowni Państwo

VOLUMED ma przyjemność
zapropnować Państwu zakup
książki

prof. dr. hab. med. Józefa Kałużnego
dr. med. Andrzeja Mierzejewskiego
dr. med. Stanisława Milewskiego
i lek. med. Jakuba J. Kałużnego
pt.

BADANIA ANGIOGRAFICZNE DNA OKA

W książce zawarto m.in.:

- angiografię fluoresceinową: wiadomości podstawowe,
- teoretyczne podstawy badania,
- podstawowe wiadomości o sprzęcie i materiałach,
- wykonywanie angiografii fluoresceinowej,
- fotografię stereoskopową,
- wykonanie zdjęć w świetle bezczerwienym,
- podstawy interpretacji angiografii fluoresceinowej,
- hipofluorescencję, hiperfluorescencję,
- zastosowanie angiografii fluoresceinowej w diagnostyce najczęstszych schorzeń dna oka: naczyńiówki, siatkówki, tarczy nerwu wzrokowego,
- angiografię indocyjaninową i wskazania do jej stosowania.

Treść merytoryczna została wzbogacona ok. 500 zdjęciami, podnoszącymi walory dydaktyczne tej publikacji.

Format B5, ok. 250 stron, papier kredowy, oprawa twarda, foliowana, cena 130 zł

Dodatkowe informacje mogą Państwo uzyskać w biurze Wydawnictwa

51-423 Wrocław, ul. Olsztyńska 3
tel. (071) 32-53-561, 32-53-554, 0 90 26 20 79
tel./fax (071) 32-54-201

Wpłaty na konto: Bank Zachodni S.A. III Oddział Wrocław nr 11201737-296504-130-3000

Prace oryginalne

Klinika Oczna 1998, 100 (5): 259-261
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

Wpływ racematu RS-timololu w porównaniu z enancjomerami S-timololu i R-timololu na ciśnienie śródgałkowe królików w modelu obciążenia wodnego

Influence of RS-timolol in comparison to R-timolol and S-timolol on intraocular pressure in water-loaded rabbits

Krystyna Czechowicz-Janicka, Elżbieta Kamińska¹, Jolanta Staszkiwicz,
Barbara Terelak-Borys, Krystyna Olędzka, Andrzej Danysz¹

Purpose: It is assumed that S-timolol can produce more severe systemic adverse reactions than R-timolol. The aim of this study was to estimate the intraocular pressure-lowering effect of RS-timolol in comparison to R-timolol and S-timolol in water-loaded rabbits.

Material and methods: Ocular hypertension was provoked in rabbits by orogastric water loading. Topical administration of one of three timolol solutions: 0.85%, RS-timolol, or 3% R-timolol, or 0.5% S-timolol was performed to the right eyes 40 min before starting the water loading procedure. Left eyes served as a control group. Intraocular pressure was measured before and 30, 60, 90, 120 min after the water loading.

Results: Intraocular pressure-lowering effect of all three timolol solutions was comparable.

Conclusion: RS-timolol can be effective for lowering intraocular pressure in rabbits.

Słowa kluczowe: ciśnienie śródgałkowe, model nadciśnienia ocznego – obciążenie wodne, izomery RS-timololu

Key words: intraocular pressure, water-loading model of ocular hypertension, RS-isomers of timolol

Aktywność beta-adrenolityczną racematu timololu opisał po raz pierwszy Hall i wsp. (3) w 1970 r.

Aktywność ta jest zawarta głównie w lewoskrętnym (S) enancjomerze, podczas gdy prawoskrętny (R) enancjomer jest znacznie słabszy.

Timolol, stosowany w okulistyce w celu obniżenia ciśnienia śródgałkowego występuje w formie lewoskrętnej (S), daje on liczne działania niepożądane, głównie ze strony serca i oskrzeli – wynikające z silnego działania beta-adrenolitycznego tego enancjomeru (1, 5).

Wiadomo, że enancjomer R wykazuje słabsze działanie beta-adrenolityczne, jednak stopień obniżenia ciśnienia śródgałkowego po jego zastosowaniu nie był oceniany. Wydała się więc słuszna próba pogodzenia w jednej substancji cech obu enancjomerów, a tym samym zmniejszenia objawów ubocznych, spowodowanych aktywnością beta-adrenolityczną, przy zachowaniu jeszcze zadowalającego obniżenia ciśnienia śródgałkowego.

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu racematu RS-timololu w porównaniu z enancjomerami S-timololu i R-timololu na ciśnienie śródgałkowe królików w modelu obciążenia wodnego.

Z Kliniki Okulistyki Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. Krystyna Czechowicz-Janicka

¹Z Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie
Kierownik: doc. dr hab. Wiesław Szelejowski

Praca wykonana w ramach grantu KBN nr 6 6021 93C/1582

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Prof. dr hab. Krystyna Czechowicz-Janicka
Państwowy Szpital Kliniczny Nr 1 im. prof. W. Orłowskiego
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
Klinika Okulistyki
ul. Czerniakowska 231
00-416 Warszawa

Tabela I: Wartości ciśnienia śródgałkowego u królików w modelu obciążenia wodnego, po uprzednim podaniu 0,85% RS-timololu, 3% R-timololu i 0,5% S-timololu

Table I: Intraocular pressure levels in water-loaded rabbits receiving 0.85% RS-timolol, 3% R-timolol or 0.5% S-timolol

Grupa Group	Ciśnienie śródgałkowe w mm Hg±SD / SE / Intraocular pressure [mm Hg ±SD, SE]					
	Wyjściowe Initial	40 minut po podaniu leku 40 min after drug administering	Po obciążeniu wodą 60 ml/kg p.o. After oral water loading 60 ml/kg of b.w.			
			30 min	60 min	90 min	120 min
Grupa kontrolna Control group	14,18	13,28	22,17	20,04	16,74	15,03
22 oczu 22 eyes	SD ±2,5043 SE ±0,5339	SD ±2,0638 SE ±0,4400	SD ±2,9553 SE ±0,6300	SD ±2,5513 SE ±0,5439	SD ±2,2493 SE ±0,4795	SD ±1,5633 SE ±0,3333
0,85% RS-timolol	14,00	12,04	18,88	17,23	16,23	14,95
10 oczu 10 eyes	SD ±2,1988 SE ±0,6462	SD ±1,8414 SE ±0,6138	SD ±2,1026 SE ±0,6649	SD ±1,8500 SE ±0,6166	SD ±2,4913 SE ±0,8304	SD ±2,0633 SE ±0,6524
3% R-timolol	12,30	10,87	17,40	15,92	14,87	14,28
10 oczu 10 eyes	SD ±1,3226 SE ±0,4182	SD ±1,1532 SE ±0,3844	SD ±1,3453 SE ±0,4484	SD ±1,1694 SE ±0,3898	SD ±1,9517 SE ±0,6505	SD ±1,5107 SE ±0,5035
0,5% S-timolol	13,63	11,66	19,34	16,51	13,78	12,94
9 oczu 9 eyes	SD ±2,4403 SE ±0,4695	SD ±2,4103 SE ±0,5340	SD ±2,9514 SE ±0,7499	SD ±2,7843 SE ±0,8703	SD ±1,6643 SE ±0,5547	SD ±2,6470 SE ±0,8823

p<0,05 w odniesieniu do wartości wyjściowych compared to the initial level
 ° p<0,05 w odniesieniu do wartości po podaniu leku compared to the level after drug administering
 °° p<0,01 w odniesieniu do wartości po podaniu leku compared to the level after drug administering

* p<0,05 w odniesieniu do grupy kontrolnej compared to the control group
 ** p<0,01 w odniesieniu do grupy kontrolnej compared to the control group
 *** p<0,001 w odniesieniu do grupy kontrolnej compared to the control group

Materiał i metodyka

Do badania wykorzystano krople 0,85% RS-timololu S. 290994 oraz 3% R-timololu S. 300994 przygotowane w Zakładzie Farmacji Stosowanej Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie oraz 0,5% S-timolol (Ofensin) S. 521093 produkcji Starogardzkich Zakładów Farmaceutycznych.

Badanie wykonano na 35 królikach, mieszańcach o masie ciała 2-3,4 kg. Zwierzęta były przetrzymywane w osobnych pomieszczeniach, karmione paszą standardową LSK i pojone *ad libitum*, a następnie głodzone przez 24 godziny przed doświadczeniem. Ciśnienie śródgałkowe mierzono tonometrem Schiötza po uprzednim podaniu do worka spojówkowego 4% xylorcinu.

Nadciśnienie oczne wywoływano przez szybkie, dożołądkowe podanie 60 ml/kg wody destylowanej o temperaturze pokojowej – modyfikując metody podane przez Liu i wsp. (4) oraz Seidehamel i wsp. (6).

Na początku doświadczenia wszystkie króliki poddano obciążeniu wodnemu i wyselekcjonowano te, u których po podaniu wody następował wyraźny wzrost ciśnienia śródgałkowego. Wybrano 29 królików, które stanowiły materiał modelowy doświadczenia.

Oceniane leki podawano zwierzętom do oka prawego. Do oka lewego zakraplano izotoniczny bufor fosforanowy, stanowiący podłoże dla kropli ocznych 0,85% RS-timololu. Ciśnienie śródgałkowe mierzono w obojgu oczach przed podaniem leków oraz po upływie 40 minut od podania leku. Następnie obciążono króliki wodą

i ponownie badano ciśnienie śródgałkowe po 30, 60, 90 i 120 minutach od podania wody.

Badane oczy podzielono na następujące grupy:

- grupa kontrolna – 22 oczu – otrzymała izotoniczny bufor fosforanowy,
- grupa RS-timolol – 10 oczu – otrzymała 0,85% RS-timolol,
- grupa R-timolol – 10 oczu – otrzymała 3% R-timolol,
- grupa S-timolol – 9 oczu – otrzymała 0,5% S-timolol (Ofensin).

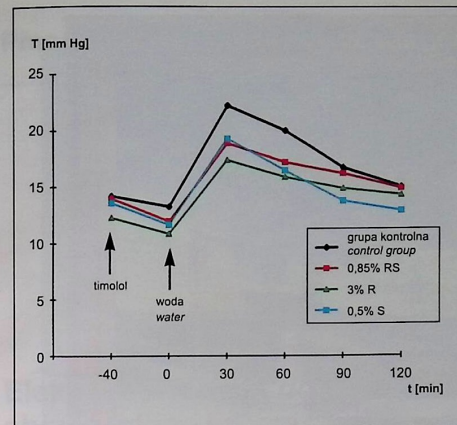
Obliczenia statystyczne wykonano t-testem I (dane grupowe) i t-testem II (dla par), przy użyciu programu komputerowego przyjmując p<0,05 (8).

Wyniki

Ciśnienie śródgałkowe u królików przed podaniem leków wynosiło w grupie kontrolnej średnio 14,18 mm Hg, w grupie mającej otrzymać 0,85% RS-timolol – 14,0 mm Hg, w grupie mającej otrzymać 3% R-timolol – 12,30 mm Hg i w grupie mającej otrzymać 0,5% S-timolol (Ofensin) – 13,63 mm Hg.

Po upływie 40 minut od podania leków, ciśnienie nie zmieniło się istotnie w oczach królików z grupy kontrolnej, uległo natomiast obniżeniu, średnio o 1,96 mm Hg, po podaniu 0,85% RS-timololu, o 1,43 mm Hg po podaniu 3% R-timololu i o 1,97 mm Hg po podaniu 0,5% S-timololu (tab. I).

Szybkie dożołądkowe podanie 60 ml wody destylowanej spowodowało po upływie 30 minut wzrost ciśnienia śródgałkowego we wszystkich grupach. W gru-



Ryc. 1. Zmiany ciśnienia śródgałkowego u królików, którym podawano stereoisomery timololu w modelach obciążenia wodnego (wartości średnie)
 Fig. 1. Intraocular pressure changes in water-loaded rabbits treated with timolol isomers (mean levels)

merów S- i R-timololu, jak również racematu RS-timololu – na poziom ciśnienia śródgałkowego królików, u których po obciążeniu wodnym uzyskaliśmy „model” nadciśnienia ocznego.

Stwierdziliśmy statystycznie istotne różnice średnich poziomów ciśnienia śródgałkowego w oczach królików otrzymujących badane leki w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazaliśmy natomiast różnic statystycznie istotnych w badaniu skuteczności obniżania ciśnienia śródgałkowego przez testowane preparaty.

Działanie 0,85% RS-timololu było wprawdzie najsilniejsze, nie miało jednak znamion istotności statystycznej.

Wnioski

1. 0,85% RS-timolol, podany królikom z nadciśnieniem śródgałkowym, powoduje znaczące jego obniżenie w porównaniu z grupą kontrolną.
2. W przyjętym modelu doświadczalnym siła działania 0,85% RS-timololu, 3% R-timololu i 0,5% S-timololu na wysokość ciśnienia śródgałkowego jest podobna.

Piśmiennictwo

1. Alm A., Koskela T., Taarnhoj J.: *Effects of D-timolol and L-timolol eye drops on intraocular pressure and aqueous flow. A-dose response study in normal eyes.* Acta Ophthalmol., 1990, 68, 19-22.
2. Danysz A., Kleinrok Z.: *Farmakologia – podręcznik dla studentów medycyny.* PZWL, Warszawa, 1987, 7.
3. Hall R.A., Ronson R.D., Share N.N.: *A new potent beta-adrenergic blocking agent 3-morpholino-4-/3-t-butylamino-hydroxy-propoxy-/1,2,5-thiadiazole hydrogen maleate.* Proc. Can. Fed. Biol. Soc., 1970, 13, 33.
4. Liu J.H.K., Bartels S.P., Neufeld A.H.: *Effects of i- and d-Timolol on Cyclic AMP Synthesis and Intraocular Pressure in Water-loaded Albino and Pigmented Rabbits.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1983, 24, 1276-1282.
5. Rotmensch H.H., Vlasses P.H., Feinberg J.A., Abrams W.B., Ferguson R.K.: *Comparisons of Beta-Adrenergic Blocking Properties of S- and R-timolol in Humans.* J. Clin. Pharmacol., 1993, 33, 544-548.
6. Seidehamel R.J., Dungan K.W.: *Characteristic and pharmacologic utility of an intraocular pressure (IOP) model in unanesthetized rabbits.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1974, 13, 319-322.
7. Share N.N., Lotti V.J., Gautheron P., Schmitt C., Gross D.M., Hall R.A., Stone C.A.: *R-Enantiomer of timolol: a potential selective ocular antihypertensive agent.* Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1984, 238, 221-234.
8. Tallarida R.J., Murray R.B.: *Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs.* Springer Verlag, Stuttgart, New York, 1987, 131-136.

Praca wpłynęła do Redakcji 30 grudnia 1997 r. (630)