

(1)

Wpływ rilmenidyny na ciśnienie wewnątrzgałkowe u królików. Interakcja z efaroksanem i rauwolscyną

The influence of rilmenidine on intraocular pressure in rabbits. Interaction with efaroxan and rauwolscine

Marta Misiuk-Hojło¹, Marek Szaliński¹, Anna Merwid-Ląd², Małgorzata Trocha², Małgorzata Pieśniewska²

¹ Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Hanna Niżankowska

² Z Katedry i Zakładu Farmakologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. n. med. Adam Szelaąg

Summary: Purpose: Glaucoma is the main cause of blindness in the developed countries. Its progress can be diminished by decreasing intraocular pressure (IOP) using pharmacological or surgical treatment. Antiglaucoma agents, α_2 – adrenergic's receptor agonists have been known for several years as IOP lowering. Due to the fact that the majority of them turned out to be imidazoline receptor agonists, it is worth checking if selective imidazoline receptor (I_1) agonists alter IOP. Preliminary animal experiments show that they lower IOP. In our study we examined the influence of rilmenidine, a potent I_1 receptor agonist, on IOP in rabbits. Furthermore, we tried to find out whether I_1 and α_2 receptor antagonists (efaroxan and rauwolscine) counteract the pharmacological effect of rilmenidine.

Material and methods: The study was conducted on adult male White New Zealand rabbits. All the substances were administered topically, and IOP was measured by applanation tonometry after topical anaesthesia before and 1, 3 and 5 hours after drug instillation.

Results: Rilmenidine showed the lowering effect on IOP at the concentration of 0,4%. Efaroxan and rauwolscine partly inhibited rilmenidine effect.

Conclusions: Rilmenidine is a potential antiglaucoma agent, though further studies are necessary.

Słowa kluczowe: ciśnienie wewnątrzgałkowe, rilmenidyna, efaroksan, rauwolscyna, jaskra, badania na zwierzętach.

Key words: Intraocular pressure, rilmenidine, efaroxan, rauwolscine, glaucoma, animal study.

Wstęp

Jaskra jest główną przyczyną ślepoty w krajach rozwiniętych. Jej postęp może być zmniejszony przez farmakologiczne lub chirurgiczne obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (c. w.) (14). We wczesnych stadiach choroby postępowaniem z wyboru jest stosowanie leków w postaci kropli do oczu. Lekami pierwszego rzutu są β -blockery, inhibitory anhidrazy węglanowej i prostaglandyny. Z uwagi na miejscowe lub ogólne działania niepożądane, ograniczające stosowanie wyżej wymienionych leków, nadal trwają poszukiwania leków przeciwjaskrowych należących do innych grup związków. Ponieważ c. w. jest tylko jednym z czynników powodujących jaskrowe uszkodzenie nerwu wzrokowego (6), idealny lek przeciwjaskrowy powinien nie tylko obniżyć c. w. Musi on mieć także właściwości neuroprotektcyjne.

W ostatnich latach ponownie budzą zainteresowanie agoniści receptorów α_2 -adrenergicznych, o których wiadomo, że obniżają c. w. po podaniu zarówno miejscowym, jak i ogólnym (5).

Klonidyna, lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego, działający ośrodkowo, obniża c. w. po podaniu miejscowym. Jej stosowanie w jaskrze jest ograniczone przez szybkie przenikanie do krwi i przechodzenie przez barierę krew – mózg, co powodowało zaburzenia ośrodkowe, takie jak senność, uczucie zmęczenia, obniżenie nastroju (9).

Inna pochodna imidazoliny, apraklonidyna (paraaminoklonidyna), nie penetruje do ośrodkowego układu nerwowego, lecz jej skuteczność w obniżaniu c. w. zmniejsza się z czasem. W dodatku względnie duże powinowactwo do receptora α_1 powoduje takie działania niepożądane, jak obkurczenie naczyń spojówki czy rozszerzenie źrenicy (3). Apraklonidyna jest stosowana jako lek dodawany do preparatów przeciwjaskrowych pierwszego rzutu, a w monoterapii stosowana jest przed zabiegami laserowymi w celu zapobieżenia wzrostowi c. w.

Kolejny lek z grupy α_2 agonistów, brimonidyna, cechuje się brakiem działań ośrodkowych, jak również skutecznością w dłuższym

czasie stosowania. Może być stosowana w monoterapii jaskry otwartego kąta (15). Brimonidyna zmniejsza produkcję cieczy wodnistej i prawdopodobnie zwiększa jej odpływ (2). Poza tym wydaje się mieć właściwości neuroprotektoryjne (10).

Wyżej wymienione leki charakteryzują się różnego stopnia powinowactwem do receptora imidazolinowego I₁, ale znaczenie tego faktu w aspekcie leczenia jaskry jest nieznanne.

Związki o większej selektywności w stosunku do receptora I₁ są lekami stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Charakteryzuje je brak objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. W przeciwieństwie do klonidyny ich długotrwałe podawanie może być bezpiecznie przerwane. Nie obserwuje się wówczas efektu odbicia (11). Spośród agonistów receptora I₁ stosowane są obecnie rilmenidyna (RIL) i moksonidyna.

W badaniach doświadczalnych na królikach wykazano, że agoniści receptora I₁ obniżają c. w. po podaniu miejscowym i domięśniowym (4).

Większa selektywność w stosunku do receptora I₁ wydaje się wiązać z lepszą tolerancją ogólną leku, tak więc RIL i moksonidyna mogą okazać się interesujące jako leki przeciwjaskrowe.

Celem pracy było zbadanie wpływu RIL, podawanej jednorazowo w różnych stężeniach do worka spojówkowego królików, na c. w. Badano także zdolność antagonistów receptora I₁ – eferoksanu (EFA) oraz receptora α₂, rauwolsyny (RAU) – do hamowania działania RIL.

Materiał i metoda

W badaniach użyto grupy 12 królików płci męskiej rasy białej nowozelandzkiej w wieku 5-9 miesięcy. Wszystkie serie doświadczeń z różnymi stężeniami RIL, a także z RAU i EFA, przeprowadzane były na tych samych zwierzętach z zachowaniem 2-tygodniowych odstępów między poszczególnymi eksperymentami.

Wartości c. w. były mierzone ręcznym tonometrem aplanacyjnym firmy Moeller-Weder bezpośrednio przed podawaniem badanych substancji oraz 1, 3, 5 i 24 godz. po ich podaniu. Nie przeprowadzano pomiaru po 24 godz. w badaniach z użyciem EFA lub RAU. Serie eksperymentów z różnymi dawkami RIL oraz badanie, w którym zwierzętom podano tylko roztwór fizjologiczny soli, przeprowadzono na 12 zwierzętach. Badania wpływu EFA i RAU, podawanych jako jedyny związek, przeprowadzono na 6 zwierzętach. Gdy podawano RIL i jednego z antagonistów, w grupie było 12 zwierząt. Za każdym razem zakraplano do oka jednakową objętość związku – 25 μl. Przed każdym pomiarem do oka podawano kroplę preparatu Thilorbin (Alcon, D).

We wszystkich badaniach do prawego oka podawano sól fizjologiczną, podczas gdy do lewego – RIL (Tocris Cookson Ltd., UK),

RAU (Tocris Cookson Ltd., UK) albo EFA (Sigma Chemie GmbH, D), a w badaniu z samą solą fizjologiczną podawano do obojga oczu sól fizjologiczną. Podczas badania interakcji między RAU i RIL, a także między EFA i RIL, dokonywano najpierw pomiaru wstępnego c. w., następnie do obojga oczu podawano RAU albo EFA, a po 30 min podawano do OL RIL, a do OP – sól fizjologiczną i następnie przeprowadzono pomiary c. w., jak podano wyżej. Stężenia 0,5% RAU, 0,7% EFA zostały wybrane tak, aby zapewnić ekwimolarność tych związków w stosunku do 0,4% stężenia RIL wybranego do tych badań.

Analiza statystyczna. Średnia arytmetyczna wartość c.w. uzyskana w danej grupie była poddawana dalszej analizie statystycznej. Zmiana wartości c. w. po podaniu leku w stosunku do wartości wyjściowej została podana w procentach. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta. Za poziom istotności przyjęto wartość 0,05.

Badanie zostało zaaprobowane przez Lokalną Komisję Etyczną Badań nad Zwierzętami i przez władze uczelni.

Wyniki

Wartości w tabelach i wykresach podano w milimetrach Hg.

Roztwór fizjologiczny soli, EFA i RAU nie wpływały na c.w. (tab. V, VI). RIL w stężeniu 0,1% również nie wpływała znacząco na wartości c. w.

RIL w stężeniu 0,4% obniżała c. w. o 41%, 31% i 28% odpowiednio po 1, 3 i 5 godz. w oczach, do których podawano krople, w sposób istotny statystycznie. Wartości c. w. nie różniły się istotnie od c. w. wyjściowego w oczach, do których nie podawano kropli, a także po 24 godz. w obojgu oczach (tab. I, II) (ryc. 1).

RIL w stężeniu 1% obniżała c. w. w oczach, do których podawano krople, o 24% i 31% odpowiednio po 1 i 3 godz. Zaobserwowano też znamienne spadki c. w. w oczach, do których nie podawano kropli, po 1 godz. o 28%. Inne wartości nie różniły się znamienne od c. w. wyjściowego (tab. I, II) (ryc. 1).

RAU i EFA osłabiały działanie RIL w stężeniu 0,4%. Wartości c. w. po 1, 3 i 5 godz. wykazywały tendencję spadkową, ale nie były to różnice istotne statystycznie w stosunku do wyjściowego c. w. (tab. III, IV) (ryc. 2).

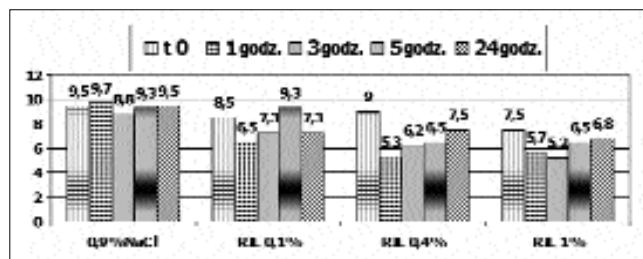
Dyskusja

RIL jest pochodną imidazolinu, podobną w budowie do klonidyny, jednak różni się od tej ostatniej powinowactwem do receptorów imidazolinowych. Jest bardziej selektywna w stosunku do receptora I₁ niż w stosunku do α₂-adrenergicznego (13). Receptory imidazolinowe odkryto, gdy okazało się, że klonidyna obniża ciśnienie tętnicze mimo uprzedniego zablokowania receptorów α₂-adrenergicznych.

	NaCl	RIL 0,1%	RIL 0,4%	RIL 1%
przed	9,5	8,5	9,0	7,5
1 godz.	9,7	6,5 (p ≤ 0,1)	5,3 (p ≤ 0,001)	5,7 (p ≤ 0,05)
3 godz.	8,8	7,3 (p > 0,1)	6,2 (p ≤ 0,005)	5,2 (p ≤ 0,05)
5 godz.	9,3	9,3 (p > 0,1)	6,5 (p ≤ 0,01)	6,5 (p > 0,1)
24 godz.	9,5	7,3 (p > 0,1)	7,5 (p ≤ 0,1)	6,8 (p > 0,1)

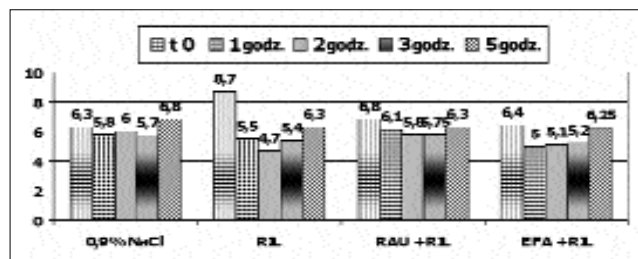
Tab. I. Wpływ różnych stężeń rilmenidyny na c. w. w oczach, do których podawano krople.

Tab. I. Different RIL concentration influence on IOP in treated eye.



Ryc. 1. Wpływ różnych stężeń rilmenidyny na ciśnienie wewnątrzgałkowe w oku, do którego podawano krople.

Fig. 1. Different RIL concentration influence an IOP in treated eye.



Ryc. 2. Wpływ rauwolfscyniny i efaroksanu na ciśnienie wewnątrzgałkowe w oczach, do których podano rilmenidynę w stężeniu 0,4%.

Fig. 2. Influence RAU and EFA an IOP in eyes, treated RIL in concentration 0,4%.

nych (1,7). Receptory zostały podzielone na 2 podklasy: I_1 i I_2 , z których pierwsze lokalizują się w ośrodkowym układzie nerwowym i w nerkach, a drugie są obecne w licznych narządach obwodowych (8). Jak dotąd nie wykazano obecności receptorów imidazolinowych w tkankach ludzkiego oka, jakkolwiek obniżanie c. w. poprzez działanie na te receptory nie jest do końca wykluczone. Moksonidyna, kolejny selektywny agonista receptora I_1 , obniża c. w. w badaniach na zwierzętach po podaniu miejscowym i domięzgowym (4).

Nasze badania potwierdzają obniżające c. w. działanie RIL u królików, które jest osłabiane przez antagonistę receptora α_2 – rauwolfscyninę, ale także przez antagonistę receptora imidazoli-

nowego – efaroksan. Ponieważ wykluczaliśmy podwyższanie c. w. przez wyżej wymienionych antagonistów receptorów, oczywiste jest, że interakcja między nimi a RIL zachodzi właśnie na poziomie receptorowym.

W naszych badaniach RIL w stężeniu 0,4% obniżała c. w. w czasie 5 godzin po jednorazowym podaniu. Brak wpływu na oko, do którego nie podawano kropli, sugeruje działanie na poziomie receptorów ocznych, a nie wewnątrzczaszkowych, jak uważają niektórzy autorzy (4).

Rilmenidyna i prawdopodobnie też inni agoniści receptorów imidazolinowych mogą okazać się interesującym materiałem do badań nad lekami przeciwjaskrowymi z kilku przyczyn:

	NaCl	RIL 0,1%	RIL 0,4%	RIL 1%
przed	9,3	9,0	9,0	7,7
1 godz.	10,3	6,8 ($p \leq 0,1$)	7,9 ($p > 0,1$)	5,5 ($p \leq 0,05$)
3 godz.	9,2	9,0 ($p > 0,1$)	7,4 ($p \leq 0,05$)	6,2 ($p \leq 0,1$)
5 godz.	9,8	10,7 ($p > 0,1$)	8,7 ($p > 0,1$)	7,3 ($p > 0,1$)
24 godz.	9,5	9,2 ($p > 0,1$)	8,0 ($p > 0,1$)	7,3 ($p > 0,1$)

Tab. II. Wpływ różnych stężeń rilmenidyny na c. w. w oczach, do których nie podawano kropli.

Tab. II. Different RIL concentration influence on IOP in untreated eye.

	NaCl	RIL	RAU + RIL	EFA + RIL
przed	6,3	8,7	6,8	6,4
1 godz.	5,8	5,5 ($p \leq 0,001$)	6,1 ($p > 0,1$)	5,0 ($p \leq 0,1$)
3 godz.	5,7	5,4 ($p \leq 0,001$)	5,75 ($p \leq 0,1$)	5,2 ($p \leq 0,1$)
5 godz.	6,8	6,3 ($p \leq 0,02$)	6,3 ($p > 0,1$)	6,25 ($p > 0,1$)

Tab. III. Interakcja między rilmenidyną a antagonistami receptorów w oczach, do których podawano krople.

Tab. III. Interaction between RIL and the antagonists receptor in treated eye.

	NaCl	RIL	RAU + RIL	EFA + RIL
przed	6,4	8,5	7,0	6,9
1 godz.	6,75	7,4 ($p > 0,1$)	6,7 ($p > 0,1$)	6,2 ($p > 0,1$)
3 godz.	6,6	7,2 ($p \leq 0,1$)	6,1 ($p \leq 0,1$)	6,25 ($p > 0,1$)
5 godz.	7,0	7,4 ($p > 0,1$)	7,1 ($p > 0,1$)	6,6 ($p > 0,1$)

Tab. IV. Interakcja między rilmenidyną a antagonistami receptorów w oczach, do których nie podawano kropli.

Tab. IV. Interaction between RIL and the antagonists receptor in untreated eye.

	EFA	RAU
przed	6,3	5,8
1 godz.	5,7 (p > 0,1)	5,7 (p > 0,1)
3 godz.	6,0 (p > 0,1)	5,8 (p > 0,1)
5 godz.	6,3 (p > 0,1)	5,8 (p > 0,1)

Tab. V. Wpływ efaroksanu i rauwolsyny na c. w. w oczach, do których podawano krople.

Tab. V. Influence of EFA and RAU on IOP in treated eye.

	RAU	EFA
przed	5,8	7,0
1 godz.	6,0 (p > 0,1)	7,0 (p > 0,1)
3 godz.	5,8 (p > 0,1)	7,7 (p > 0,1)
5 godz.	6,7 (p > 0,1)	8,2 (p > 0,1)

Tab. VI. Wpływ efaroksanu i rauwolsyny na c. w. w oczach, do których nie podawano kropli.

Tab. VI. Influence of EFA and RAU on IOP in untreated eye.

1. Są to związki stosowane już w medycynie, a więc dopuszczone do stosowania u ludzi.
2. Im mniejsze powinowactwo do receptorów adrenergicznych, tym mniejsze prawdopodobieństwo powodowania skurczu naczyń w tylnym biegunie oka.
3. Mimo swojej lipofilności i łatwego przenikania przez bariery tkankowe związki te są znane ze znikomych działań niepożądanych na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (9).
4. Interesująca może być perspektywa ich działania na c. w. po podaniu *per os*.
5. Po pobudzeniu receptorów imidazolinowych zwiększa się stężenie syntezy prostaglandyn, które mogą także wpływać na zwiększanie odpływu cieczy wodnistej. Relacja między miejscowym podawaniem agonistów receptorów imidazolinowych a syntezą prostaglandyn w oku może być przedmiotem dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO: 1. Bousquet P.: *Imidazoline receptors: from basic concepts to recent developments*. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1995, 26, 1-6 (Suppl. 2). 2. Burke J., Potter D. E.: *Ocular effects of a relatively selective alpha 2 agonist (UK-14, 314-318) in cats, rabbits and monkeys*. Curr. Eye Res., 1986, 5, 665-676. 3. Burke J., Schwartz M.: *Preclinical evaluation of brimonidine*. Surv. Ophthalmol., 1996, 41 (Suppl. 1), 9-18. 4. Campbell W. R., Potter D. E.: *Centrally mediated ocular hypotension: potential role of imidazoline receptors*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1995, 763, 463-485. 5. Chacko D. M., Camras C. B.: *The potential of alpha-2-adrenergic agonist in the medical treatment of glaucoma*. Curr. Opin. Ophthalmol., 1994, 5, 76-84. 6. Drance S. M.: *Bowman Lecture: Glaucoma – changing concepts*. Eye, 1992, 6, 337-345. 7. Ernsberger P.: *Clonidine binds to imidazole binding sites as well as alpha-2-adrenoceptors in the ventrolateral medulla*. Eur. J. Pharmacol., 1987, 134, 1-13. 8. Ernsberger P. et al.: *A second generation of centrally acting antihypertensive agents act on putative I1 – imidazoline receptors*. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1992, 20, 1-7. 9. Hodapp E. et al.: *The effect of topical clonidine on intraocular pressure*. Arch. Ophthalmol., 1991, 99, 1208-1212. 10. Lafuente M. P., Villegas-Perez S., Mayor S. et al.: *Neuroprotective effects of brimonidine against transient ischemia-induced retinal ganglion cell death: a dose response in vivo study*. Exp. Eye Res., 2002, 74, 181-189. 11. Prichard B. N., Graham B. R.: *I1 imidazoline agonists. General clinical pharmacology of imidazoline receptors: implications for the treatment of the elderly*. Drugs & Aging, 2000, 17, 133-159. 12. Reis D. J.: *Neurons and receptors in the rostroventrolateral medulla mediating the antihypertensive actions of drugs acting at imidazoline receptors*. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1996, 27, 11-18. 13. Safar M.: *Rilmenidine*. In: Messerli FH (eds) Cardiovascular Drug Therapy. 2nd ed. WB Saunders Comp., Philadelphia, 1990, 633. 14. Schulzer M., Drance S. M., Douglas G. R.: *A comparison of treated and untreated glaucoma suspects*. Ophthalmology, 1991, 98, 301-307. 15. Schuman J. S.: *Clinical experience with brimonidine 0,2% and timolol 0,5% in glaucoma and ocular hypertension*. Surv. Ophthalmol., 1996, 41 (Suppl. 1), 27-37.

Praca wpłynęła do Redakcji 15.10.2003 r. (337).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
 dr n. med. Marta Misiuk-Hojło
 Klinika Okulistyki
 ul. Chałubińskiego 2a
 50-368 Wrocław