

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL BRIMONIDÍNU – NOVÉHO LIEČIVA NA TERAPIU GLAUKÓMU

Gabriela Nosáľová

Ústav farmakológie Jesseniovej lekárskej fakulty, UK Martin

Cieľom článku je poukázať na úlohu selektívnych α_2 -adrenergomimetických látok v liečbe primárneho glaukómu s otvoreným uhlom. Predstaviteľmi tejto skupiny antiglaukomatóznych liečiv sú: klonidín, apraklonidín a brimonidín. Farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti brimonidínu mu prisudzujú zvláštne postavenie v tejto skupine. Brimonidín tartrát [5-bromo-6-(2-imidazolidinylideneamino) quinoxalín L-tartrát] je nový vysoko-selektívny α_2 -adrenoreceptorový agonista. Hoci je štrukturálne podobný klonidínu má vyššiu selektivitu k α_2 -adrenoreceptorom. Brimonidín je v porovnaní s klonidínom menej lipofilnou látkou a preto menej prechádza hematoencefalickou bariérou. Na významnom poklese vnútroočného tlaku sa podieľa jeho schopnosť zvýšiť odtok komorového moku a znížiť jeho tvorbu. Brimonidín znižuje aj episklerálny venózný tlak. V experimentálnych podmienkach bol zistený aj jeho neuroprotektívny účinok na zrakový nerv, ktorý by mohol byť novým prínosom v liečbe glaukómu s otvoreným uhlom.

Kľúčové slová: glaukóm, selektívne α_2 -adrenergomimetické látky, brimonidín.

PHARMACOLOGICAL PROFILE OF BRIMONIDINE – A NEW DRUG FOR TREATMENT OF GLAUCOMA

The aim of this article is to show on the role of selective α_2 -adrenoceptor agonists in the treatment of open-angle glaucoma. The representatives of this group of the antiglaucomatic drugs are: clonidine, apraclonidine and brimonidine. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of brimonidine accredit its special place in this group. Brimonidine tartrate [5-bromo-6-(2-imidazolidinylideneamino) quinoxaline L-tartrate] is a new highly selective α_2 -adrenoceptor agonist. Although structurally related to clonidine, brimonidine has greater selectivity for α_2 -adrenoceptors. Brimonidine is also less lipophilic and is, therefore, less likely to cross the blood-brain barrier than clonidine. Its very important property to reduce of intraocular pressure is primarily related to its ability facilitate uveoscleral aqueous humour outflow and decrease its production. Brimonidine also reduce of episcleral venous pressure. The neuroprotective effect on optic nerve was followed in experimental conditions, which could be considered as a new addition in the therapy of open-angle glaucoma.

Key words: glaucoma, selective α_2 -adrenoceptor agonists, brimonidine.

Úvod

Žijeme v období veľkého vedeckého rozmachu, ktorý sa bezprostredne dotýka aj liečby glaukómu. Nové terapeutické možnosti sú spojené s novými poznatkami, ktoré objasňujú patomechanizmy tohto ochorenia. Za posledných niekoľko rokov prišlo na farmaceutický trh niekoľko nových liečiv, ktoré významne rozšírili naše poznanie v oblasti liečby tohto ochorenia.

Nové poznatky sa netýkajú iba kontroly vnútroočného tlaku, ale tiež štrukturálnych zmien zrakového nervu, prietoku krvi a gangliových buniek v sietnici s využitím terapeutického potenciálu zameraného na neuroprotektívnu. Poznanie príčin programovanej smrti ganglionárnych buniek vedie k pochopeniu základných molekulárnych bunkových aspektov apoptózy pri glaukóme.

Hlavným cieľom liečby glaukómu je zachovanie zrakových funkcií (1). Z hľadiska liečby je dôležité rozlíšiť, či glaukomatózne poškodenie je tlakovo závislé, alebo nie je. Je známe, že v prípade zvýšenia vnútroočného tlaku pri primárnom glaukóme s otvoreným uhlom môže ochorenie dosiahnuť bod, ktorý je menej tlakovo závislý a závisí na iných faktoroch, ako sú krvný tlak a citlivosť gangliových buniek. Elevácia vnútroočného tlaku je z tohto pohľadu privilegovaným, ale nie jediným zodpovedným faktorom. Vieme však, že zvýšený vnútroočný

tlak je najkonzistentnejším rizikovým faktorom pre vývoj straty zrakového poľa, a teda jeden z najprístupnejších cieľov liečby.

Súčasná stratégia liečby primárneho glaukómu s otvoreným uhlom vychádza z poznania protikladu medzi vnútroočným tlakom a perfúznym tlakom v hlave zrakového nervu. Z tohto pohľadu je preto potrebné venovať zvýšenú pozornosť neuroprotektívnej gangliových buniek sietnice, farmakologicky podporiť ich prežívanie a tak napomôcť dlhodobému zachovaniu zrakových funkcií. Za týmto účelom sa využívajú farmakologické prípravky, ktoré pôsobia na:

- zníženie produkcie komorového moku,
- zlepšenie odtoku komorového moku trabekulárnym systémom,
- zlepšenie uveosklerálneho odtoku a
- zníženie episklerálneho venózneho tlaku.

Agonisti α_2 -adrenoreceptorov

Okrem farmakologických skupín, spomínaných v úvode príspevku autorov Baľová a spol. (5) sa k liečbe primárneho glaukómu s otvoreným uhlom úspešne využívajú neselektívne aj selektívne α_2 -sympatikomimetiká (klonidín, apraklonidín, brimonidín).

Klonidín je podľa Burkeho a Schwartza (7) vysoko efektívna látka znižujúca vnútroočný tlak. Jej široké klinické používanie v tejto indiká-

cii je však limitované významnými systémovými nežiaducimi účinkami. Predovšetkým ide o sedáciu a systémovú hypotenziu. Uvedené nežiaduce prejavy priamo súvisia s jej schopnosťou penetrovať do centrálného nervového systému.

Apraklonidín je známy pod označením p-amoniklonidín a je hydrofilným analógom klonidínu. Je to prvý alfa2-adrenoreceptorový agonista slúžiaci ako vzorový prototyp pre liečbu vysokého vnútroočného tlaku (19) zvýšeného v dôsledku predošlej laserovej a chirurgickej liečby ako je trabekuloplastika, iridotómia a ďalšie zákroky (13). Prípravok zvyšuje ľahkosť odtoku a súčasne znižuje aj tvorbu komorového moku, pričom je dobre tolerovaný. V porovnaní s klonidínom má menej nežiaducich účinkov na CNS. Predsa len má apraklonidín vysokú afinitu k alfa1 adrenoreceptorom, výsledkom čoho je mydriáza, bledosť spojoviek, ciliárna vazokonstrikcia, retrakcia očných viečok a redukcia tlaku kyslíka v spojovkách. Buttler a spol. (8) a Shin a spol. (21) poukázali na vyšší výskyt alergických očných reakcií, najmä u starších žien.

Brimonidín, ktorý je menej lipofilným analógom klonidínu, zaujíma v tejto skupine zvláštne postavenie. Je to potentný a vysoko selektívny agonista α_2 -adrenoreceptorov. Brimonidín vykazuje 23 krát vyššiu selektivitu k α_2 -adrenoreceptorom ako apraklonidín a 12

krát vyšší v porovnaní s klonidínom. Ovlivnením α_2 -adrenoreceptorov uľahčuje odtok komorového moku a zároveň znižuje jeho tvorbu, čím vyvoláva signifikantný pokles vnútroočného tlaku (9). Brimonidín znižuje aj episklerálny venózný tlak nejasným mechanizmom. Jedna z hypotéz to dáva do súvisu s ovplyvnením hladiny endogénnych prostaglandínov. Ukázalo sa však, že predliečba inhibítorom cyklooxygenázy neovplyvnila účinok brimonidínu na vnútroočný tlak. Napriek uvedeným nejasnostiam sa duálny efekt môže uplatniť pri kombinovanej liečbe.

Veľmi dôležitý je aj jeho neuroprotektívny efekt na zrakový nerv, ktorý pravdepodobne súvisí aj s tým, že látka dosiahne relevantnú koncentráciu nielen v prednom segmente oka, ale aj v zadnom póle oka (3). V mechanizme neuroprotektívneho účinku brimonidínu môže byť zahrnutá up-regulácia neuronálnych faktorov uplatňujúcich sa pri regulácii prežívania neuronálnych buniek. Brimonidín ovplyvňuje hlavne bazický fibroblastický rastový faktor. Bazický fibroblastový rastový faktor chráni fotoreceptory pred poškodením, ktoré spôsobuje svetlo. Dnes sa uvažuje aj o ďalšom faktore, ktorý sa môže uplatniť v neuroprotektívnom účinku brimonidínu. Ide o jeho schopnosť znížiť uvoľnenie glutamátu a aspartátu z neurónov a tým zabrániť apoptóze buniek (2). Podľa Baptiste a spol. (4) ide o priamu redukciu glutamátových receptorov mediujúcich zvýšenie koncentrácie intracelulárnych vápnikových iónov. Napriek nejasnostiam v mechanizmoch, ktoré sa uplatňujú v neuroprotekcii v experimentálnych podmienkach, môže byť tento účinok brimonidínu (po potvrdení v klinických štúdiách) novým prínosom v liečbe glaukómu.

Farmakokinetika brimonidínu

Po lokálnej aplikácii do spojovkového vaku sa brimonidín tartrát absorbuje hlavne cez rohovku, v menšej miere cez spojovkové a sklerálne cesty (16). Brimonidín tartrát má rýchly nástup účinku s maximálnym hypotenzívnym účinkom za 2 hodiny od aplikácie lieku.

U zdravých dobrovoľníkov sú hodnoty plazmatickej koncentrácie C_{max} mierne dávkovo závislé a predstavujú $<0,3 \mu\text{g/L}$ po jednotlivých dávkach 0,08, 0,2 alebo 0,5% brimonidínu aplikovaného do oboch očí. Vrchol plazmatickej koncentrácie t_{max} sa dosiahne za 1 až 4 hodiny po aplikácii brimonidínu a je nezávislý na dávke (1). Hladina po tomto čase postupne klesá. Biologicky polčas brimonidínu je približne 3 hodiny. Ukázalo sa, že hodnoty C_{max} , AUC a biologického polčasu sa nemenia s vekom. Tento fakt poukazuje na to, že systémová absorpcia a eliminácia nie sú vekom ovplyvnené.

Nežiaduce účinky

Rozdielna molekulová štruktúra, v porovnaní s apraklonidínom a klonidínom (1), umožňuje

vyššiu selektivitu väzby brimonidínu na α_2 adrenoreceptory. Táto jeho schopnosť prispieva k nižšiemu výskytu nežiaducich účinkov (mydriáza, vazokonstrikcia očných ciev), ktoré súvisia s ovplyvnením α_1 adrenoreceptorov. Na rozdiel od klonidínu účinok na centrálny nervový systém nie je tak výrazný. Nevývoláva systémovú hypotenziu. U detí sa môže objaviť únava a ospalosť.

Okrem toho, brimonidín má najnižší potenciál k tvorbe hapténu, čo sa odrážalo v nižšom výskute alergických očných reakcií (15).

Niektoré štúdie poukázali na jeho ďalšie výhody a to, že po chronickom podaní brimonidínu nedochádza k receptorovej desenzitizácii. Z praktického hľadiska to znamená, že po chronickom podaní brimonidínu nevzniká tachyfy-laxia a nevyvíja sa tolerancia na podaný liek.

Dôležité sú aj zistenia (6, 14, 17, 23), ktoré poukazujú na to, že 0,2% brimonidín aplikovaný dvakrát denne signifikantne redukuje vnútroočný tlak, ale neredukuje krvný prietok v sietnici alebo v retrobulbárnych artériách (10). Costagliola a spol. (11) potvrdili, že brimonidín na rozdiel od klonidínu a apraklonidínu, neovplyvňuje krvný

prietok a pripravok nemá vazomotorickú aktivitu v oblasti terča zrkovitého nervu a žltej škvrny.

Brimonidín v malej miere vyvoláva suchosť v ústach, čo predstavuje najčastejší systémový nežiaduci účinok (24). Podanie brimonidínu je však bez akýchkoľvek sprievodných kardiopulmonálnych nežiaducich účinkov (22), ktoré sa pozorujú pri liečbe glaukómu a očnej hypertenzie látkami zo skupiny beta-adrenergických blokátorov (18, 20).

Záver

Záverom môžeme zhrnúť, že brimonidín je nositeľom farmakologických, klinicky zaujímavých vlastností, ktoré sú reprezentované vysokou α_2 -receptorovou selektivitou s následným poklesom vnútroočného tlaku a nízkym výskytom nežiaducich účinkov. Tieto vlastnosti ho predurčujú k tomu, aby sa považoval za účinný prostriedok na liečbu vysokého vnútroočného tlaku a zaujal dôležité miesto v liečbe glaukómu s otvoreným uhlom. Brimonidín tartrát má potenciál látok, ktoré sú zaradené medzi prvú líniu v liečbe primárneho glaukómu s otvoreným uhlom a očnou hypertenziou (12).

Literatúra

- Adkins JC, Balfour JA. Brimonidine: A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs and Aging*. 12; 225–241: 1998.
- Ahmed FAKM, Hegazy K, Chaudhary P, Sharma SC. Neuroprotective effect of α_2 agonist (brimonidine) on adult rat retinal ganglion cells after increased intraocular pressure. *Brain Research*, 2001; 913: 133–139.
- Acheampong AA, Shackleton M, John B, Burke J, Wheeler L, Tang-Liu D. Distribution of brimonidine into anterior and posterior tissues of monkey, rabbit, and rat eyes. *Drug Metabolism and Disposition*, 2002; 30: 421–429.
- Baptiste DC, Hartwick ATE, Jollimore CHAB, Baldrige WH, Chauban BC, Tremblay F, Kelly MEM. Comparison of the neuroprotective effects of adrenoceptor drugs in retinal cell culture and intact retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2002; 43: 2666–2676.
- Bařová Z, Kuželová M, Švec P. Analógy prostaglandínov v liečbe glaukómu. *Klin Farmakol a Farm*. 2004; 18: 223–224.
- Bhandari A, Cioffi GA, Van Buskirk EM, Orgul S, Wang L. Effect of brimonidine on optic nerve blood flow in rabbits. *Am. J. Ophthalmol*. 1999; 128: 601–605.
- Burke J, Schwartz M. Preclinical of brimonidine Survey of Ophthalmology, 1996; 41, Suppl. 1: S9–S18.
- Butler P, Mannschreck M, Lin S, Hwang I, Alvarado J. Clinica experience with the long-term use of 1% apraclonidine. *Arch. Ophthalmol*, 1995; 113: 293–296.
- Cantor LB, Burke J. Brimonidine. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1997; 6: 11063–1083.
- Carlsson AM, Chauhan Bc, Lee AA, LeBlanc RP. The effect of brimonidine tartrate on retinal blood flow in patients with ocular hypertension. *Am. J. Ophthalmol*, 2000; 129: 297–301.
- Costagliola C, Parmeggiani F, Ciancaglini M, DOronzo E, Mastropasqua L, Sebastiani A. Ocular perfusion pressure and visual field index modifications induced by α -agonist compound (clonidine 0.125%, apraclonidine 1.0% and brimonidine 0.2%) topical administration. *Ophthalmologica*, 2003; 217: 39–44.
- Gelatt KN, MacKay EO. Effect of single and multiple doses of 0.2% brimonidine tartrate in the glaucomatous Beagle. *Veterinary Ophthalmology*, 2002; 5: 253–262.
- Hoyng PFJ, van Beek LM. Pharmacological therapy for glaucoma. A review. *Drugs*, 2000; 59: 411–434.
- Jonescu-Cuypers CHP, Ishii Y, Kagemann L, Ygal Ch, Hak S, Harris A, Gazozzi HJ, Martin B. Effect of brimonidine tartrate on ocular hemodynamics in healthy. *J. Ocular Pharmacol. and Ther*, 2001; 17: 199–206.
- Katz LJ, and the Brimonidine study group. Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. *Am. J. Ophthalmol*, 1999; 127: 20–26.
- Kent AR, Nussdorf JD, David R, Tyson F, Small D, Fellows D. Vitreous concentration of topically applied brimonidine tartrate 0.2%. *Ophthalmology*, 2001; 108: 784–787.
- Lachkar Y, Migdal C, Dhanjil S. Effect of brimonidine tartrate on ocular hemodynamic measurements. *Arch. Ophthalmol*, 1998; 116: 1591–1594.
- Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL, Rudikoff MT, Ordman J, Chen KS, Walt J. The cardiovascular, pulmonary, and ocular hypotensive effects of 0.2% brimonidine. *Arch. Ophthalmol*, 1995; 113: 77–83.
- Robin A. Short-term effects of unilateral 1% apraclonidine therapy. *Arch. Ophthalmol*, 1988; 106: 912–915.
- Serle JB, and the brimonidine study group III. A comparison of the safety and efficacy of twice daily brimonidine 0.2% versus betaxolol 0.25% in subjects with elevated intraocular pressure. *Survey of Ophthalmology*, 1996; 41, Suppl. 1: S39–S47.
- Shin DH, Glover BK, Cha SC, Kim YY, Kim Ch, Nguyen KD. Long-term brimonidine therapy in glaucoma patients with apraclonidine allergy. *Am. J. Ophthalmol*, 1999; 127: 511–515.
- Stewart WC, Stewart JA, Jackson AL. Cardiovascular effect of timolol maleate, brimonidine or brimonidine/timolol maleate in concomitant therapy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 2002; 80: 277–281.
- Vetrugno M, Maino A, Cantatore F, Ruggeri G, Cardia L. Acute and chronic effects of brimonidine 0.2% on intraocular pressure and pulsative ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma: An open-label, uncontrolled, prospective study. *Clinical Therapeutics*, 2001; 23: 1519–1528.
- 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. *Survey of Ophthalmology*, 1996; 41, Suppl. 1: S19–S25.