

Vpliv nikardipina in njegovih enantiomerov na črevesno absorpcijo digoksina pri budri in vivo*

The influence of nicardipin and its enantiomers on enteral absorption of digoxin in guinea pig in vivo

Alenka Trampuš**

Deskriptorji
nikardipin
črevesna absorpcija
digoksin
budri

Descriptors
nicardipine
intestinal absorption
digoxin
guinea pigs

Izvleček. Sočasno dajanje digoksina in kalcijevih antagonistov povzroča zvišanje koncentracije digoksina v plazmi. Eden od mehanizmov je lahko tudi spremenjena črevesna absorpcija digoksina pod vplivom kalcijevih antagonistov. Pri poskusih o možnem vplivu kalcijevih antagonistov na črevesno absorpcijo digoksina so dokazali, da jo kalcijevi antagonisti zavirajo. V nadaljnjih raziskavah smo pri preučevanju medsebojnega delovanja digoksina in kalcijevih antagonistov uporabili racemni nikardipin in njegovo negativno in pozitivno enantiomero. Poskuse smo izpeljali pri budrah in vivo. Pri skupini živali, ki smo jim predhodno dali racemni nikardipin ali njegov negativni optični izomer in intraduodenalno digoksin, smo po 30-ih minutah izmerili višje vrednosti intravenske minimalne letalne doze digoksina kot pri skupini, ki nikardipina ni dobila. Pozitivni optični izomer nikardipina ni povzročil spremembe v višini minimalne letalne doze digoksina pri budri. Rezultati naših poskusov kažejo, da je učinkovitost nikardipina v opisanem medsebojnem delovanju odvisna od njegove optične aktivnosti.

Abstract. Simultaneous administration of digoxin and calcium channel blockers results in increased plasma levels of digoxin. One of the possible mechanisms of this interaction could be a changed enteral absorption of digoxin under the influence of calcium channel blockers. The study of possible involvement of calcium channel blockers in the enteral absorption of digoxin showed that calcium channel blockers inhibited the intestinal absorption of digoxin. In further studies this interaction was investigated in vivo in guinea pigs given racemic form of nicardipine and its negative and positive enantiomers. Minimal lethal dose of digoxin determined intravenously 30 min after intraduodenal administration was increased in animals pretreated with either racemic form of nicardipine or negative enantiomer, but not in those given positive enantiomer of nicardipine. These results indicate that the effectiveness of nicardipine in the described interaction depends upon its optical activity.

Uvod

V medicini pogosto istočasno uporabljajo digoksin in kalcijeve antagoniste. Sočasno dajanje digoksina in kalcijevih antagonistov povzroča zvišanje koncentracije digoksina v plazmi (7–5). Nikardipin je dvignil plazemsko raven digoksina za 15 % (6). Ugotovili so, da kalcijevi antagonisti zavirajo izločanje digoksina skozi ledvice ali preko hepatične presnove (7–11). Eden od možnih mehanizmov omenjenega medsebojnega delovanja bi lahko bil vpliv

*Objavljeno je delo, ki je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente v letu 1993.

**Alenka Trampuš, abs. biologije, Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo Medicinske fakultete, Korytkova 2, 61105 Ljubljana.

kalcijevih antagonistov na črevesno absorpcijo digoksina. Pri poskusih in vivo ter in vitro so kalcijevi antagonisti zavirali absorpcijo digoksina skozi črevesno steno budre (12).

Stereoselektivno učinkovanje neke substance je pomemben del pri opisu njenega delovanja. Razlike med enantiomeri se kažejo v fizikalnih in kemičnih lastnostih in tudi v farmakološkem delovanju (13, 14). Podatke o enantiomerah nikardipina so leta 1982 objavili Takenaka in sodelavci. V njihovem delu je pozitiven enantiomer nikardipina opisana kot 3 krat učinkovitejši pri zniževanju krvnega pritiska in večanju krvnega pretoka kot njegov negativen (–) enantiomer (15).

Namen naloge

Stereoselektivno delovanje so odkrili že pri mnogih kalcijevih antagonistih (15–18), zato je mogoče, da ta lastnost vpliva tudi na prehajanje kardiotioničnega glikozida skozi črevesno steno. Pri našem delu smo zato želeli osvetliti vlogo stereoselektivnosti nikardipina pri črevesni absorpciji digoksina pri budri.

Način dela in materiali

Poskuse smo delali z budrami obeh spolov, težkimi 365 ± 6 g ($n = 61$). Živali so bile brez hrane 24 ur pred začetkom poskusa. Vse živali smo anestezirali z 20 % uretanom i.p. (0,6 ml/100 g telesne teže) in jim vbrizgali i.p. heparin (100 IU/100 g telesne teže).

Intravensko minimalno letalno dozo (i.v. MLD) digoksina smo določili z i.v. infuzijo digoksina v jugularno veno. Iz količine porabljenega digoksina, ki je povzročil prenehanje srčne akcije, smo izračunali MLD digoksina v $\mu\text{g}/100$ g telesne teže živali. Za opazovanje srčne akcije smo uporabili katodni osciloskop. Racemični (\pm) nikardipin ali njegov negativen (–) in pozitiven (+) enantiomer smo vbrizgali v jugularno veno 10 minut pred infuzijo digoksina.

Za intraduodenalno (i.d.) dajanje smo odprli trebušno votlino in vbrizgali digoksin skozi steno duodenuma v $24 \pm 0,6$ cm dolg, distalno podvezan del tankega črevesa. Po vbrizgu smo črevo podvezali še na proksimalnem delu tik pod želodcem.

I.v. MLD digoksina smo določali v štirih skupinah pri živalih, ki so prejele:

- i.v. digoksin (0,17 mg/ml, v infuziji 0,1 ml/min) (določitev i.v. MLD),
- i.d. enkratno i.v. MLD digoksina in 30 minut kasneje i.v. digoksin;
- i.v. nikardipin (\pm), (–) ali (+) (0,02 mg/100 g telesne teže, v infuziji 0,1 ml/min) in 10 minut kasneje i.v. digoksin,
- i.v. nikardipin (\pm), (–) ali (+) (koncentracije kot zgoraj), 10 minut kasneje i.d. enkratno i.v. MLD digoksina in 30 minut za tem še i.v. digoksin.

Uporabljene snovi so bile: uretan (20 %), heparin (Krka), digoksin (Lanicor® amp., Pliva), nikardipin (\pm), (–), (+) (Lek). Raztopina digoksina (2:1) je bila pripravljena s fiziološko raztopino. (\pm), (–), in (+) nikardipin je bil raztopljen v 35 % etanolu in redčen s fiziološko raztopino.

Rezultate smo izrazili kot $\bar{x} \pm \text{SEM}$. Za ugotavljanje pomembnosti razlike med skupinami smo uporabili Studentov t-test. Razlike smo označili kot statistično pomembne pri $p < 0,05$.

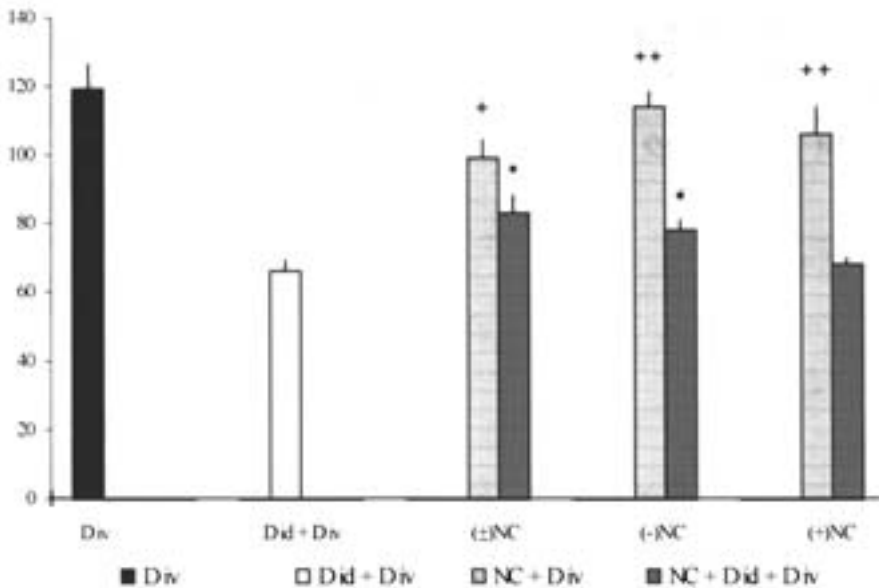
Rezultati

Pri živalih, ki so dobile najprej nikardipin (\pm), se je i.v. MLD zmanjšala s 119 ± 7 na $99 \pm 5 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ telesne teže, ($p < 0,05$). Nikardipin (–) in (+) na višino i.v. MLD nista vplivala (slika 1).

I.v. MLD digoksina se je zvišala ($p < 0,05$) pri živalih, ki so dobile i.d. digoksin in i.v. bodisi nikardipin (\pm) (s 66 ± 3 na $83 \pm 5 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ telesne teže) ali nikardipin (–) (s 66 ± 3 na $78 \pm 3 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ telesne teže). I.v. MLD digoksina je bila približno enaka pri skupini živali, ki so predhodno prejele nikardipin (+) (slika 1).

Pri skupinah živali, ki so dobile nikardipin (\pm), (–) ali (+) in i.d. digoksin, je bila i.v. MLD digoksina nižja kot pri skupinah, ki so predhodno dobile le nikardipin (\pm), (–) ali (+) ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) (slika 1).

i.v. MLD digoksina ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$ telesne teže buder)



Slika 1. Intravenozna minimalna letalna doza (i.v. MLD) digoksina ($\mu\text{g}/100 \text{ g}$ telesne teže buder) pri skupinah živali, ki so dobile:

D iv (digoksin intravenozno),

D id + D iv (digoksin intraduodenalno pred digoksinom intravenozno),

NC + D iv ((\pm), (–) ali (+) nikardipin intravenozno in digoksin intravenozno),

NC + D id + D iv ((\pm), (–) ali (+) nikardipin intravenozno in digoksin intraduodenalno pred digoksinom intravenozno).

Stolpci predstavljajo $\bar{x} \pm \text{SEM}$

* $p < 0,05$ *NC + D id + D iv* proti *D id + D iv*;

+ $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$ *NC + D id + D iv* proti *NC + D iv*.

Razpravljanje

Občutno znižanje (za 45 %) i.v. MLD digoksina pri živalih, ki so prejele i.d. digoksin, je najverjetneje posledica absorpcije digoksina skozi steno tankega črevesa. Zaradi nasprotujočega delovanja nikardipina in digoksina na znotrajcelični kalcij na ravni srčnih mišičnih celic bi pričakovali povišanje i.v. MLD digoksina pri skupinah, ki so predhodno prejele eno od oblik nikardipina v primerjavi s skupinami, ki nikardipina niso prejele. V naših poskusih je nikardipin (\pm) i.v. MLD digoksina celo znižal, medtem ko enantiomera (–) in (+) na višino i.v. MLD nista vplivala. Ker pričakovanega povišanja i.v. MLD ni bilo, lahko sklepamo, da omenjeni mehanizem na ravni srčnih mišičnih celic pri naših poskusih ni bil pomemben.

Ugotovili smo, da je bila pri skupinah, ki so predhodno prejele nikardipin (\pm) ali (–) in nato i.d. digoksin, i.v. MLD digoksina višja kot pri skupini, ki nikardipina ni dobila (slika 1). Ker smo nasprotujoči si medsebojni vpliv na ravni srčnih celic izključili, lahko rezultate pojasnimo z zaviranjem črevesne absorpcije digoksina. nikardipin (\pm) in (–) sta črevesno absorpcijo digoksina zavrla. Pri živalih, ki so pred i.d. digoksinom dobile nikardipin, (+) ni bilo sprememb v i.v. MLD digoksina.

Mehanizem ali mesto delovanja pri opisani interakciji nista znana. Kalcijevi antagonisti zavirajo krčenje gladkih mišic v steni črevesa (19) in sproščajo gladke mišičje v tuniki serozi, kar povzroča vazodilatacijo (19). Oba mehanizma lahko sodelujeta v procesu črevesne absorpcije. Ugotovili so, da je nikardipin (+) 5-krat učinkovitejši vazodilatator pri podgani kot enantiomer (–) (20), ter da nikardipin (+) mnogo močneje zavira krčenje gladkih mišic v črevesu poskusne živali (*taenia caecum*) v primerjavi s nikardipinom (\pm) in (–) (21).

Če primerjamo te podatke z našimi rezultati, kjer nikardipin (+) ni zavril črevesne absorpcije digoksina, lahko zaključimo, da sproščanje gladkih mišic v tuniki serozi in vazodilatacija nista glavna mehanizma pri zaviranju črevesne absorpcije digoksina s nikardipinom (\pm) ali (–).

Sklep

Rezultati naših poskusov kažejo, da nikardipin deluje stereoselektivno pri inhibiciji absorpcije digoksina skozi steno tankega črevesa. Mehanizem ali mesto interakcije na nivoju črevesne absorpcije teh dveh učinkovin bi z nadaljnjimi poskusi veljalo raziskati.

Zahvala

Delo sem opravila v laboratoriju Farmakološkega inštituta Medicinske fakultete v Ljubljani.

Iskreno se zahvaljujem svoji mentorici prof. dr. Metki Budihna, ki me je pri raziskovalnem delu nenehno usmerjala in mi nesebično pomagala.

Gospa Tatjana Cimperman – hvala, ker me je spodbujala v težkih trenutkih in me naučila iznajdljivosti, potrebne pri delu v laboratoriju.

Zahvaljujem se tudi vsem ostalim delavcem Farmakološkega inštituta, ki so kakorkoli pripomogli, da sem nalogo uspešno končala.

Posebno hvaležna pa sem svojemu možu Andreju E. Bakija, ki mi je ves čas dela stal ob strani in mi pomagal pri delu z računalnikom.

Literatura

1. Klein HO, Lang R, Di Segni E, Kaplinsky E. Verapamil-digoxin interaction. *N Engl J Med* 1980; 303: 160.
2. Schwartz JB, Raizner A, Akers S. The effect of nifedipine on serum digoxin concentrations in patients. *Am Heart J* 1983; 107: 669–73.
3. Belz GG, Aust PE, Munkes R. Digoxin plasma concentrations and nifedipine. *Lancet* 1981; 1: 844–5.
4. Kirch W, Logemann C, Heidemann H, Santos SR, Ohnhaus EE. Nitrendipine/digoxin interaction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: Suppl 10: 74–5.
5. Kirch W, Hutt HJ, Dylewicz P, Gräf KJ, Ohnhaus EE. Dose dependence of the nifedipine-digoxin interaction? *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 35–9.
6. Lessem J, Bellineto A. Interaction between digoxin and the calcium antagonists nifedipine and tiapamil. *Clin Ther* 1983; 5: 595–602.
7. Pedersen KE, Dorph-Pedersen A, Hvidt S, Klitgaard NA, Nielsen-Kudsk F. Digoxin-verapamil interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 311–6.
8. Pedersen KE, Dorph-Pedersen A, Hvidt S, Klitgaard NA, Kjaer K, Nielsen-Kudsk F. Effect of nifedipine on digoxin kinetics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 562–5.
9. Johnson BF, Wilson J, Marwaha R, Hoch K, Johnson J. The comparative effect of verapamil and a new dihydropyridine calcium channel blocker on digoxin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 66–71.
10. Rameis H, Magometschnigg D, Ganzinger U. The diltiazem-digoxin interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 183–9.
11. Kuhlmann J. Effects of nifedipine and diltiazem on plasma levels and renal excretion of beta-acetyldigoxin. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 150–6.
12. Budihna MV, Strojjan P. Ca²⁺ channel antagonists inhibit the intestinal absorption of digoxin in the guinea-pig. *Eur J Pharmacol* 1993; 230: 301–5.
13. Tišler M, Perpar M. *Organska kemija. I. del*. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, 1964: 168–77.
14. Godfraind T. Increasing complexity revealed in regulation of Ca²⁺ antagonist receptor. *TIPS* 1989; 120: 298–301.
15. Takenaka T, Miyazaki I, Asano M, Higuchi S, Maeno H. Vasodilator and hypotensive effects of the optical isomers of nifedipine (YC-93), a new Ca²⁺-antagonist. *Japan J Pharmacol* 1982; 32: 665–70.
16. Hof RP, Rüegg UT, Hof A, Vogel A. Stereoselectivity at the calcium channel: opposite action of the enantiomers of a 1,4-dihydropyridine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 689–93.
17. Towart R, Wehinger E, Meyer H, Kazda S. The effects of nimodipine, its optical isomers and metabolites on isolated vascular smooth muscle. *Drug Res* 1982; 32: 338–46.
18. Schächtele C, Wagner B, Marmé D. Stereoselective inhibition of calmodulin-dependent cAMP phosphodiesterase from bovine heart by (+)- and (–)-nimodipine. *Arch Pharmacol* 1987; 335: 340–3.
19. Fleckenstein A. *Calcium antagonism in heart and smooth muscle*. New York: John Wiley & Sons, 1983: 216–24.
20. Brissac A, Champeroux P, Lucet B, Laurent S, Schmitt H. Central and peripheral hypotensive effects of the optical isomers of nifedipine, a dihydropyridine calcium channel antagonist, in rats. *Eur J Pharmacol* 1988; 146: 171–4.
21. Krisch I. *Kvantitativna primerjava učinkov racemata in obeh enantiomer nikardipinijevega hidroklorida na gladki mišici (Taenia caecum budre)*. Ljubljana: Lek, 1991: 1–3.