

Prawdziwy przełom w terapii jaskry



**Rescula**  
Unoproston Izopropylu

Rescula® - Krople do oczu - 0,12% substancji czynnej. Wskazania: Jaskra, podwyższone ciśnienie śródgałkowe. Przeciwwskazania: Alergia na unoproston izopropylu lub inne składniki preparatu. Dawkowanie: 2 x dziennie 1 kropla. Opakowanie: butelka 5 ml. Szczegółowe informacje w przedstawicielstwie CIBA Vision: PHARM SUPPLY Ltd. 02-954 Warszawa ul. Marconich 2/1 tel./fax: (0-22) 642 87 77, 642 33 31

**CIBA  
VISION**  
A Novartis Company

## Prace oryginalne

Klinika Oczna 1999, 101 (5): 333-337  
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

### Wpływ 0,85% RS-timololu i 0,5% S-timololu na wysokość ciśnienia śródgałkowego oraz na ciśnienie ogólne krwi, tętno, EKG i pojemność oddechową płuc u chorych z nadciśnieniem ocznym i z jaskrą pierwotną otwartego kąta

Influence of 0.85% RS-timolol and 0.5% S-timolol on intraocular pressure and systemic arterial blood pressure, heart rate, ECG, expiratory capacity in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma

Krystyna Czechowicz-Janicka<sup>1</sup>, Jolanta Staszkiwicz<sup>1</sup>, Małgorzata Strzałkowska<sup>2</sup>, Małgorzata Krajewska<sup>1</sup>, Barbara Popiołek<sup>1</sup>, Anna Christman<sup>1</sup>

**Purpose:** Analysis of local and systemic effects of RS-timolol enantiomer and S-timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: evaluation of Risk/Benefit Ratio.

**Material and methods:** 19 patients (38 eyes) receiving 0.85% RS-timolol and 10 patients (20 eyes) receiving 0.5% S-timolol were evaluated using a double-blind test. Intraocular pressure, heart rate, systemic arterial blood pressure, ECG and spirometry were recorded before and 2 hours after drugs administration and after 7 days of treatment.

**Results:** There were no statistically significant differences between intraocular pressure-lowering effects of RS-timolol and S-timolol. In patients receiving both medicines bradycardia was detected 2 hours after drugs administration. Patients receiving RS-timolol showed increased expiratory capacity in comparison to those receiving S-timolol. There was no detectable influence of both medicines on ECG and systemic arterial blood pressure.

**Conclusions:** 0.85% RS-timolol and 0.5% S-timolol produced comparable intraocular pressure-lowering effects. 0.85% RS-timolol exerted less severe influence on respiratory system.

**Słowa kluczowe:** jaskra,  $\beta$ -blokery – objawy niepożądane, R-enancjomer timololu

**Key words:** glaucoma,  $\beta$ -blockers – adverse events, R-enantiomer of timolol

Timolol jest lekiem blokującym receptory adrenergiczne  $\beta$ -1 i  $\beta$ -2. Zastosowany miejscowo do worka spojówkowego obniża zarówno normalne, jak i podwyższone

ciśnienie śródgałkowe. Może jednak ulec wchłonięciu, wywołując objawy ze strony układu krążenia (blokada receptorów  $\beta$ -1) i oddechowego (blokada receptorów  $\beta$ -2) (3, 5).

Timolol w postaci lewoskrętnej (S-timolol), znany w Polsce pod nazwą Oftensin, stosowany jest od lat w leczeniu podwyższonego ciśnienia śródgałkowego.

Jak się okazuje, prawoskrętny enancjomer timololu (R-timolol) wywiera znacznie słabsze działanie na receptory adrenergiczne w sercu i oskrzelach (4). Niewiele jednak wiadomo o jego wpływie na wysokość ciśnienia śródgałkowego.

W poprzedniej pracy (1) oceniliśmy zmiany ciśnienia śródgałkowego u królików, którym podawaliśmy różne stężenia stereoizomerów timololu, wybierając 0,85% roztwór RS-timololu jako optymalny (2).

<sup>1</sup> Z Kliniki Okulistyki Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. Krystyna Czechowicz-Janicka

<sup>2</sup> Z Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie  
Dyrektor: doc. dr hab. Wiesław Szelejewski

Praca zrealizowana w ramach KBN. Projekt celowy nr 6 6021 93C/1582

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
Prof. dr hab. Krystyna Czechowicz-Janicka  
Klinika Okulistyki CMKP  
ul. Czerniakowska 231  
00-416 Warszawa

Celem niniejszej pracy było porównanie wpływu kropli ocznych racematu 0,85% RS-timololu i kropli ocznych 0,5% S-timololu, na wysokość ciśnienia śródgałkowego u chorych z nadciśnieniem ocznym i z jaskrą, a ponadto porównanie wpływu kropli RS-timololu i S-timololu na wysokość ciśnienia ogólnej krwi, tętna, EKG oraz pojemność wydechową płuc badanych chorych.

**Materiał i metodyka**

Badania przeprowadzono u chorych z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym i jaskrą, u których proces chorobowy nie był zaawansowany. Pacjenci byli w wieku od 39 do 62 lat (średnio 52 lata). Nie stwierdzono u nich dużych ubytków w polu widzenia ani zmian w tarczy nerwu II. Cechą wspólną był natomiast szeroki, otwarty kąt przesączania oraz podwyższone ciśnienie śródgałkowe. Przed badaniami chorym polecono odstawienie na 7 dni wszelkich kropli ocznych.

W dniu rozpoczęcia obserwacji pacjentom mierzono ciśnienie śródgałkowe metodą Schiötza oraz ogólne ciśnienie krwi i tętno. Wykonano także EKG i za pomocą Roland Pulmo-Testu określono szczytowy przepływ w płucach.

Następnie do obojga oczu chorych zakrapiano krople 0,85% RS-timololu przygotowane przez Zakład Farmacji Stosowanej Instytutu Farmaceutycznego w Warszawie (1) lub krople 0,5% S-timololu (Ofensin) produkcji Starogardzkich Zakładów Farmaceutycznych.

Oba leki były umieszczone w identycznych opakowaniach z identycznymi napisami. Zawartość opakowania znana była tylko osobie nie uczestniczącej w eksperymencie. Lekarze przeprowadzający badania nie wiedzieli, jaki lek otrzymywał chory. Dziesięć osób otrzymało 0,5% Ofensin, a 19 pacjentów 0,85% RS-timolol.

Po 2 godzinach od zakropienia leku ponownie mierzono ciśnienie śródgałkowe i ciśnienie ogólne krwi (skurczowe i rozkurczowe), badano tętno oraz EKG, a także wykonano badanie spirometryczne. Następnie chorzy otrzymali do domu swój pojemnik z lekiem w celu stosowania tych kropli do obojga oczu co 12 godzin przez następne 7 dni.

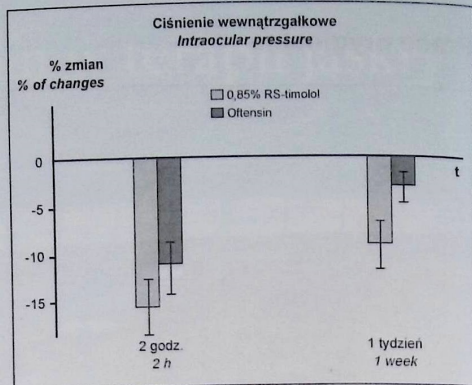
Po tygodniu pacjenci zgłaszali się na badanie końcowe. Przeprowadzono wówczas wywiad dotyczący ogólnego samopoczucia chorego i pełne badanie kontrolne, a więc pomiar ciśnienia śródgałkowego, badanie ciśnienia ogólnej krwi, tętna oraz EKG i spirometrię.

**Wyniki**

Badanych podzielono na dwie grupy. Grupę I (38 oczu) stanowili chorzy otrzymujący RS-timolol, zaś grupę II (20 oczu) – otrzymujący S-timolol. Uzyskano następujące wyniki:

**• ciśnienie śródgałkowe:**

– grupa I przed leczeniem: od 17 do 27 mm Hg (średnio 21,2 mm Hg), 2 godziny po podaniu leku: od 13 do 24 mm Hg (średnio 17,8 mm Hg), po 7 dniach leczenia: od 15 do 24 mm Hg (średnio 19,4 mm Hg);



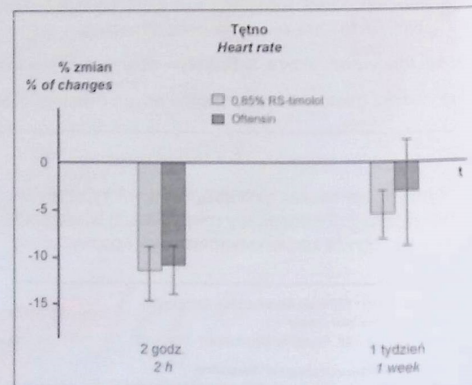
Ryc. 1. Wpływ 0,85% RS-timololu i 0,5% S-timololu na ciśnienie wewnątrzgałkowe u chorych na jaskrę. Obniżenie ciśnienia gałkowego po 2 godzinach i po 7 dniach, liczone jako różnica zmian w stosunku do ciśnienia wyjściowego

Fig. 1. Effects of 0.85% RS-timolol and 0.5% S-timolol on intraocular pressure. The reduction in intraocular pressure after 2 h or 7 days calculated as the difference of changes from the baseline pressure

– grupa II przed leczeniem: od 17 do 27 mm Hg (średnio 21,5 mm Hg), 2 godziny po podaniu leku: od 12 do 24 mm Hg (średnio 18,9 mm Hg), po 7 dniach leczenia: od 17 do 22 mm Hg (średnio 20,6 mm Hg).

**• tętno:**

– grupa I przed leczeniem: od 60 do 90 uderzeń na minutę (średnio 74,5/min), 2 godziny po podaniu leku: od 48 do 84 (średnio: 65,6/min), po 7 dniach leczenia: od 56 do 80 (średnio 69,4/min);  
 – grupa II przed leczeniem: od 60 do 84 uderzeń na minutę (średnio 68,4/min), po 2 godziny od podania leku: od 56 do 84 (średnio 68,8/min), po 7 dniach leczenia: od 64 do 84 (średnio 74,4/min).

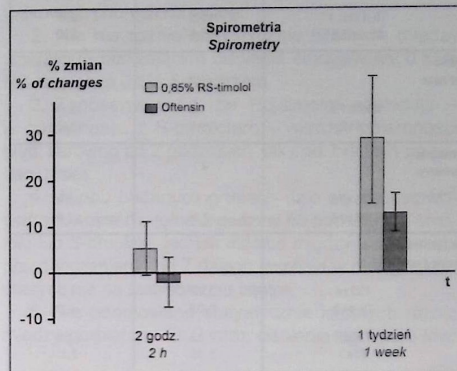


Ryc. 2. Wpływ 0,85% RS-timololu i 0,5% S-timololu na tętno krwi obwodowej. Obniżenie tętna przedstawiono jako różnicę zmian w stosunku do wartości wyjściowej po 2 godzinach i po 7 dniach stosowania preparatów

Fig. 2. Effects of 0.85% RS-timolol and 0.5% S-timolol on heart rate. The reduction is calculated as the difference in changes from baseline after 2 h and 1 week treatment

**• spirometria:**

– grupa I przed leczeniem: od 100 do 490 ml (średnio 268 ml), 2 godziny po podaniu leku: od 140 do 480 ml (średnio 271 ml), po 7 dniach leczenia: od 150 do 510 ml (średnio 293 ml);  
 – grupa II przed leczeniem: od 140 do 500 ml (średnio 274 ml), 2 godziny od podania leku: od 100 do 450 ml (średnio 265 ml), po 7 dniach leczenia: od 100 do 450 ml (średnio 306 ml).



Ryc. 3. Wpływ 0,85% RS-timololu i 0,5% S-timololu na wydolność oddechową. Zmiany liczone jako różnica względem wartości wyjściowych po 2 godzinach i po 7 dniach stosowania

Fig. 3. Effects of 0.85% RS-timolol and 0.5% S-timolol on spirometry. The reduction is calculated as the difference in changes from baseline after 2 h and 1 week treatment

**• ciśnienie ogólne krwi:**

**a) ciśnienie skurczowe:**

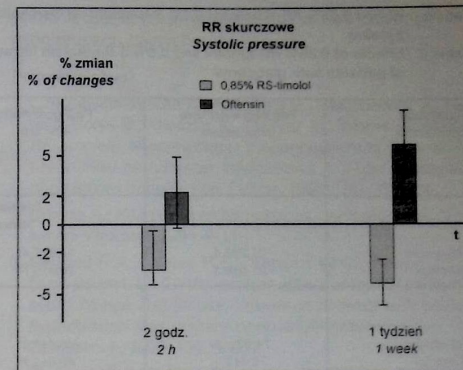
– grupa I przed leczeniem: od 115 do 180 mm Hg (średnio 138 mm Hg), 2 godziny od podania leku: od 100 do 190 mm Hg (średnio 134 mm Hg), po 7 dniach leczenia: od 100 do 170 mm Hg (średnio 132 mm Hg);  
 – grupa II przed leczeniem: od 110 do 160 mm Hg (średnio 130 mm Hg), 2 godziny od podania leku: od 110 do 160 mm Hg (średnio 133 mm Hg), po 7 dniach leczenia: od 115 do 170 mm Hg (średnio 138 mm Hg);

**b) ciśnienie rozkurczowe:**

– grupa I przed leczeniem: od 70 do 110 mm Hg (średnio 83 mm Hg), 2 godziny po podaniu leku: od 60 do 125 mm Hg (średnio 83 mm Hg), po 7 dniach leczenia: od 60 do 100 mm Hg (średnio 79 mm Hg);  
 – grupa II przed leczeniem: od 70 do 110 mm Hg (średnio 81 mm Hg), 2 godziny od podania leku: od 70 do 105 mm Hg (średnio 85 mm Hg), po 7 dniach leczenia: od 60 do 95 mm Hg (średnio 83 mm Hg).

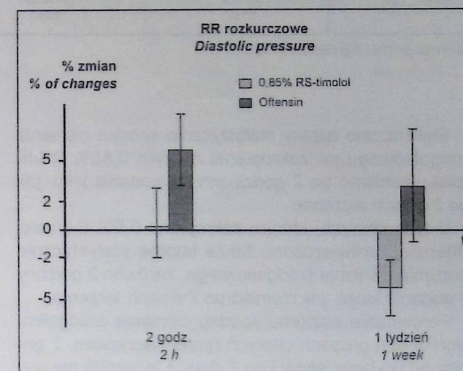
W tabeli I przedstawiono wartości średnie ±SE oraz zmiany wszystkich badanych parametrów wyrażone w procentach w odniesieniu do wartości sprzed leczenia.

Porównując trzykrotnie wykonane u każdego pacjenta EKG (przed leczeniem, 2 godziny po podaniu le-



Ryc. 4. Wpływ 0,85% RS-timololu i 0,5% S-timololu na ciśnienie skurczowe krwi obwodowej u chorych na jaskrę. Zmiany ciśnienia po 2 godzinach i po 7 dniach liczone, jako różnica zmian w stosunku do ciśnienia przed leczeniem

Fig. 4. Effects of 0.85% RS-timolol and 0.5% S-timolol on systolic pressure. The changes of systolic pressure after 2 h or 7 days calculated as the difference in changes before treatment



Ryc. 5. Wpływ 0,85% RS-timololu na ciśnienie rozkurczowe krwi obwodowej u chorych na jaskrę. Zmiany ciśnienia po 2 godzinach i po 7 dniach, liczone jako różnica zmian w stosunku ciśnienia przed leczeniem

Fig. 5. Effects of 0.85% RS-timolol and 0.5% S-timolol on diastolic pressure. The changes of diastolic pressure after 2 h or 7 days calculated as the difference in changes from baseline

ku i po 7 dniach leczenia) nie znaleziono jakichkolwiek istotnych zmian w zapisie krzywej w obu badanych grupach.

Zbierając wywiad po zakończeniu eksperymentu, stwierdzono, że dwie osoby spośród tych, którym podano RS-timolol, skarżyły się na lekkie pieczenie przy zapuszczaniu kropli. Jedna osoba zrezygnowała z zakrapiania leku, twierdząc, że źle się po nim czuła. Jak się później okazało, była to chora, która otrzymała do leczenia S-timolol (Ofensin), a uprzednio leczona była w Poradni Jaskrowej właśnie Ofensinem. Obliczeń statystycznych dokonano za pomocą t-testu, używając programu komputerowego, przyjmując poziom istotności  $\alpha=0,05$ .

Tabela I: Wpływ 0,85% RS-timololu i 0,5% S-timololu na ciśnienie wewnątrzgałkowe, tętno, ciśnienie krwi i spirometrię u chorych z jaskrą

Table I: Effects of 0.85% RS-timolol and 0.5% S-timolol on intraocular pressure, heart rate, blood pressure and spirometry of patients with glaucoma

| Substancje<br>Substances                              | Wartości wyjściowe<br>Initial values | Po 2 godzinach<br>After 2 h | Po 1 tygodniu<br>After 1 week | % zmian<br>% of changes |                     |
|---|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------|
|   |                                      |                             |                               | 2 godziny<br>After 2h   | 1 tydzień<br>1 week |
| <b>Ciśnienie śródgałkowe<br/>Intraocular pressure</b> |                                      |                             |                               |                         |                     |
| RS-timolol  | 21,2±0,4                             | 17,8±0,4*                   | 19,47±0,4*                    | -15,5                   | -9,4                |
| S-timolol   | 21,5±0,3                             | 18,9±0,7*                   | 20,6±0,2*                     | -11,3                   | -3,4                |
| <b>Tętno<br/>Heart rate</b>                           |                                      |                             |                               |                         |                     |
| RS-timolol  | 74,52±1,9                            | 65,5±1,8*                   | 69,4±1,5                      | -11,3                   | -5,4                |
| S-timolol   | 78,4±3,1                             | 68,8±2,7*                   | 74,4±2,1                      | -10,8                   | -3,6                |
| <b>Spirometria<br/>Spirometry</b>                     |                                      |                             |                               |                         |                     |
| RS-timolol  | 268±30                               | 271±27                      | 293±25                        | 5,3                     | 28,9                |
| S-timolol   | 274±33                               | 265±36                      | 306±33                        | -2,0                    | 12,8                |
| <b>Ciśnienie tętnicze<br/>Blood pressure [mm Hg]</b>  |                                      |                             |                               |                         |                     |
| RS-timolol  | 138±4                                | 134±4                       | 132±4                         | 2,49                    | -4,2                |
|   | 83±2                                 | 83±3                        | 79,4±2                        | 0,02                    | -4,2                |
| S-timolol   | 130±4                                | 133±5                       | 138±5                         | 2,33                    | 5,68                |
|   | 81±3                                 | 85±3                        | 83±3                          | 5,86                    | 3,1                 |

\* Istotność p&lt;0,05 / Significance p&lt;0,05

Stwierdzono istotny statystycznie spadek ciśnienia śródgałkowego po zakropieniu chorym 0,85% RS-timololu, zarówno po 2 godzinach od podania leku, jak i po 7 dniach leczenia.

U tych chorych, którym zakropiono 0,5% S-timololu (Oftensin), potwierdzono także istotne statystycznie obniżenie ciśnienia śródgałkowego, zarówno 2 godziny od podania kropli, jak również po 7 dniach leczenia.

Porównanie poziomu spadku ciśnienia śródgałkowego w obu grupach chorych (przed leczeniem, 2 godziny od podania leków i po 7 dniach leczenia) nie wykazało statystycznie istotnych różnic między badanymi lekami.

Oceniając zachowanie się tętna u chorych stosujących RS-timolol, stwierdzono po 2 godzinach od podania leku statystycznie istotne zwolnienie akcji serca. Badając te parametry po 7 dniach leczenia i porównując je ze stanem sprzed leczenia, nie zanotowano już takiej zależności statystycznej.

Podobne zależności obserwowano, oceniając S-timolol. Po 2 godzinach od podania leku spowolnienie akcji serca było statystycznie istotne, natomiast po 7 dniach leczenia powróciło do normy (w porównaniu z badaniem wyjściowym).

Porównanie tętna chorych leczonych RS-timololem i S-timololem wykazało brak statystycznie istotnych różnic między nimi, zarówno przed leczeniem, jak i w jego trakcie.

Poziom ciśnienia skurczowego krwi podczas całego eksperymentu nie zmienił się statystycznie istotnie w obu grupach w stosunku do stanu wyjściowego, nie odnotowano również różnic statystycznych między poszczególnymi grupami. Podobne wyniki uzyskano w przypadku

ciśnienia rozkurczowego krwi. Można więc stwierdzić, że podanie RS-timololu lub S-timololu nie wpłynęło na zmianę ogólnego ciśnienia krwi badanych. Ocena wyników badania spirometrycznego chorych leczonych RS-timololem wykazała natomiast, że lek ten powoduje wzrost pojemności płuc zarówno po 2 godzinach podawania leku, jak i po 7 dniach terapii – w porównaniu z wynikami uzyskanymi u chorych leczonych S-timololem.

Nie były to jednak udokumentowane zależności istotne statystycznie. Można jedynie przypuszczać, że RS-timolol będzie lepiej tolerowany przez chorych ze zmianami w płucach. Obserwacje te wymagają dalszych badań.

## Omówienie

Powszechne obecnie stosowanie  $\beta$ -blokerów do leczenia chorych z jaskrą powoduje, że w obserwacji klinicznej pacjentów stosunkowo często spotykamy się z objawami złej tolerancji tych leków, najczęściej w postaci zaburzeń ze strony układu krążenia lub układu oddechowego (3, 5).

Pojawienie się objawów nietolerancji często zmusza okulistę do rezygnacji z tego wygodnego i skutecznego leczenia zachowawczego, dlatego możliwość zastosowania u chorych na jaskrę prawoskrętnego enancjomeru timololu, mającego słabsze działanie na receptory adrenergiczne w sercu i oskrzelach (4), wydaje się bardzo interesująca.

Z uzyskanych przez nas obserwacji wynika, że prawoskrętny enancjomer timololu obniża ciśnienie śródgałkowe co najmniej w takim stopniu jak enancjomer

lewoskrętny, zwykle stosowany do leczenia chorych z jaskrą (3).

Stwierdzono również, że ten typ  $\beta$ -blokeru – w porównaniu z enancjomerem lewoskrętnym (Oftensinem) – powiększa pojemność oddechową płuc, a więc pozwala na stosowanie go u tych chorych, u których istnieje niebezpieczeństwo pojawienia się duszności.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

1. Roztwór 0,85% RS-timololu obniża ciśnienie śródgałkowe u chorych na jaskrę.

2. Nie ma różnic statystycznie istotnych między działaniem obniżającym ciśnienie śródgałkowe 0,85% RS-timololu a 0,5% S-timololem.

3. Zaobserwowano, że RS-timolol powoduje – w porównaniu z S-timololem – wzrost pojemności płuc, zarówno po 2 godzinach, jak i po 7 dniach po podaniu leku.

4. W obu badanych grupach dało się zaobserwować spowolnienie tętna 2 godziny po podaniu RS-timololu lub S-timololu, jednak różnice między wartościami przed leczeniem i po 7 dniach leczenia w obu grupach chorych nie są statystycznie istotne.

5. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między pomiarami EKG oraz ciśnienia ogólnego krwi

przed leczeniem i w jego trakcie w obu obserwowanych grupach chorych.

## Piśmiennictwo

- Czechowicz-Janicka K., Kamińska E., Staszewicz J., Te-relak-Borys B., Ołędzka K., Danysz A.: Wpływ racematu RS-timololu w porównaniu z enancjomerami S-timololu i R-timololu na ciśnienie śródgałkowe królików w modelu obciążenia wodnego. *Klin. Oczna*, 1998, 100, 259-261.
- Danysz A.: *Kompendium farmakologii i farmakoterapii*. Wolumed, Wrocław, 1994, 9-11.
- Netland P.A., Weiss H.S., Stewart W.C., Cohen J.S., Nuss-Baum L.L.: Cardiovascular effects of topical carteolol hydrochloride and timolol maleate in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997, 123, 465-477.
- 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.
- Umetsuki M.H., Kotegawa T., Nakamura K., Nakano S., Nakatsuka K.: Temporal variation in the effects of ophthalmic timolol on cardiovascular and respiratory functions in healthy men. *J. Clin. Pharmacol.*, 1997, 37, 58-63.

Praca wpłynęła do Redakcji 28 grudnia 1998 r. (729)