

Krystyna Czechowicz-Janicka, Elżbieta Kamińska  
i Jolanta Staszkiwicz

## Zastosowanie preparatu 0,1% Dipivefrine chloride do leczenia chorych na jaskrę z szerokim, otwartym kątem przesączania

### Administration of 0,1% Dipivefrine chloride in the treatment of patients with open angle glaucoma

**Summary.** Purpose: Evaluation of eye drops Dipivefrine chloride 0,1% produced by WZF "Polfa". Material and methods: Drug influence on the level of intraocular pressure and outflow facility coefficient was examined, as well as general blood pressure and pulse in patients with open angle glaucoma. Effectiveness of the drug was compared with its analogue produced abroad. The drug was tested in 2 groups of patients, 30 eyes in each. Statistic analysis of examined parameters was done after 2 weeks administration. Results: Significant decrease of intraocular pressure was found after the administration of 0,1% Dipivefrine Chloride, especially in combined treatment with 0,5% Oftensin. No significant differences were found in outflow facility, and in comparison with the foreign analogue of the drug.

Hasła: jaskra, leczenie zachowawcze jaskry, Dipivefrina w leczeniu jaskry  
Key words: glaucoma, glaucoma treatment, Dipivefrine in glaucoma treatment

Według najnowszych doniesień<sup>3,4,5</sup> około 70% chorych na jaskrę, to chorzy z jaskrą otwartego kąta przesączania. W zależności od rodzaju jaskry stosuje się różne metody leczenia zachowawczego.

Dipivefrina, pochodna epinefryny, lek penetrujący rogówkę około 17-krotnie szybciej niż związek macierzysty, ułatwia odpływ cieczy wodnistej z oka poprzez działanie agonistyczne na alfa-receptory, oraz zmniejsza produkcję cieczy wskutek pobudzania beta-receptorów<sup>2,6</sup>.

Działanie hypotensyjne 0,1% roztworu Dipivefrine, porównać można z działaniem 1% roztworu adrenaliny przy znacznie mniejszych objawach ubocznych, obserwowanych w trakcie leczenia tym sympatykomimetykiem<sup>5,6</sup>. Z tej właśnie racji Dipivefrina — znalazła szerokie zastosowanie w leczeniu jaskry z szerokim kątem przesączania.

Celem naszej pracy była ocena skuteczności kropli ocznych Dipivefrine-chloride 0,1% produkcji WZF „Polfa” \* na poziomie ciśnienia wewnątrzgałkowego, współczynnik łatwości odpływu, jak również

poziom ciśnienia ogólnego i tętno, u chorych na jaskrę z szerokim kątem przesączania oraz porównanie tego preparatu z odpowiednikiem zagranicznym.

### Material i metodyka

Wybrano losowo 30 chorych z jaskrą otwartego kąta, leczonych w Poradni Jaskrowej średnio około 5 lat. Chorych podzielono na 2 grupy po 30 oczu każda. Grupę I stanowili chorzy, którym podawano do worka spojówkowego preparat Dipivefrine-chloride 0,1% 2 x dz. Grupę II ci, którym podawano preparat d'Epifrin 0,1% także 2 x dz. W każdej z grup wydzielono podgrupę „a” i „b”.

Podgrupa Ia — to chorzy (18 oczu), którym stosowano tylko Dipivefrine-chloride 0,1%, podgrupę I b (12 oczu) tworzyli ci chorzy, którzy oprócz Dipivefrine-chloride 0,1% zakraplali do worka spojówkowego preparat Oftensin 0,5% co 12 godz.

Podgrupa II a (24 oczu) otrzymała tylko preparat d'Epifrin 0,1% 2 x dz. do worka spojówkowego, natomiast podgrupa II b (6 oczu) oprócz stosowania d'Epifrin 0,1% zakraplała także krople Oftensin 0,5% co 12 godz. Wyodrębnienie podgrup Ib i IIb podyktowane było zaawansowaniem choroby. W tych podgrupach umieszczeni zostali chorzy ze

znacznymi zmianami w nerwe wzrokowym (C/D > od 0,5), znacznymi ubytkami w polu widzenia, leczeni ponad 5 lat, u których proces jaskrowy był jedynie kontrolowany przy zastosowaniu maksymalnych dawek i łączeniu preparatów przeciwjaskrowych.

Podział na podgrupy zapewnił więc ujednoczenie obserwacji w grupie I i II. Obserwacje prowadzono u 16 kobiet i 14 mężczyzn, nie obciążonych wywiadem co do schorzeń serca i układu krążenia. Pacjenci zakraplali lek do worka spojówkowego przez co najmniej 14 dni. Przed podaniem leków u wszystkich badanych wykonano pomiar ostrości wzroku do dali i bliży, oceniono przedni odcinek oka w lampie szczelinowej, dno oka wziernikiem, kąt przesączania w trójlustrze Goldmanna, badano ciśnienie śródgałkowe i współczynnik łatwości odpływu tonometrem Schiötza, pole widzenia polomierzem Haag-Streita, oraz oceniono stan ogólny chorego i określono wysokość ciśnienia ogólnego i tętno. W godzinę po podaniu leku ponownie badano ostrość wzroku do dali i bliży, mierzono ciśnienie śródgałkowe, współczynnik łatwości odpływu, oraz ciśnienie ogólne i tętno.

Wyżej wymienione badania powtarzano po 24 godzinach a następnie w odstępach 7 — dniowych.

Po zakończeniu podawania leków, chorzy ponownie poddani byli badaniu ostrości wzroku do dali i do bliży, ocenie przedniego odcinka w lampie szczelinowej, badaniu dna oka — oraz mieli wykonane badanie pola widzenia metodą Haag-Streita.

Do badań statystycznych stosowano test „t” o wzorze  $t = \frac{x - \bar{x}}{s} \sqrt{n}$ .

gdzie: x — wartość średnia różnic  
s — wariancja różnic  
n — liczba próbek w grupie<sup>1</sup>

### Wyniki

Zestawienie wyników badań, średnie wraz z odchyleniem standardowym, dotyczące badanych parametrów przed leczeniem i w trakcie leczenia, dla wyodrębnionych podgrup przedstawiają kolejno tablice I, II, III i IV.

W tabeli V zostały przedstawione średnie różnice badanych parametrów (ciśnienie wewnątrzgałkowe, współczynnik łatwości odpływu, ciśnienie ogólne krwi i tętno) w podgrupie Ia. Porównano w niej stan sprzed leczenia ze stanem po zastosowaniu kropli Dipivefrine chloride 0,1% po 1 godzinie, po 24 godz., po 7 dniach i po 14 dniach stosowania leku. Wyniki wskazują, że nastąpił spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego w czasie dwutygodniowego stosowania leku. Różnicę zmienną statystycznie stwierdzono w pierwszej dobie; podobnie odnotowaliśmy zmienną podwyższenie ciśnienia ogólnego skurczowego w 1 godz. po podaniu leku.

Analogiczne dane przedstawia tabela VI dla podgrup Ib, w której oceniono średnie różnice przed leczeniem i po podaniu kropli Dipivefrine chloride 0,1% 2 x dz. oraz kropli Oftensin 0,5% 2 x dz.

Tabela I  
Zestawienie wyników badań, średnie wartości badanych parametrów w grupie Ia

N = 18	Ciśnienie śródgałkowe	Współczynnik łatwości odpływu	RR ↑	RR ↓	Tętno
przed leczeniem	18,9 ± 5,0	0,19 ± 0,08	141,1 ± 14,5	87,7 ± 12,3	72,2 ± 6,9
po 1 godz.	19,6 ± 4,8	0,18 ± 0,08	144,4 ± 13,4	87,8 ± 13,2	72,9 ± 6,2
po 1 dniu	16,5 ± 4,6	0,20 ± 0,07			
po 1 tyg.	17,9 ± 4,9	0,21 ± 0,08			
po 2 tyg.	16,8 ± 3,6	0,21 ± 0,07	140,6 ± 13,8	81,1 ± 8,7	75,3 ± 4,3

Tabela II  
Zestawienie wyników badań, średnie wartości badanych parametrów w grupie Ib

N = 12	Ciśnienie śródgałkowe	Współczynnik łatwości odpływu	RR ↑	RR ↓	Tętno
przed leczeniem	16,8 ± 4,7	0,16 ± 0,05	131,7 ± 15,7	81,7 ± 9,0	70,7 ± 4,9
po 1 godz.	15,4 ± 3,5	0,15 ± 0,03	131,7 ± 15,7	83,3 ± 9,4	71,3 ± 4,2
po 1 dniu	13,8 ± 4,6	0,16 ± 0,04			
po 1 tyg.	14,1 ± 4,9	0,16 ± 0,04			
po 2 tyg.	13,4 ± 4,4	0,16 ± 0,04	130,0 ± 20,2	76,7 ± 8,7	73,8 ± 4,3

Tabela III  
Zestawienie wyników badań, średnie wartości badanych parametrów w grupie IIa

N = 24	Ciśnienie śródgałkowe	Współczynnik łatwości odpływu	RR ↑	RR ↓	Tętno
przed leczeniem	20,6 ± 2,8	0,21 ± 0,07	137,1 ± 12,0	85,0 ± 8,7	70,0 ± 11,5
po 1 godz.	19,5 ± 3,1	0,20 ± 0,07	134,2 ± 11,3	85,0 ± 8,7	71,7 ± 5,7
po 1 dniu	18,2 ± 4,0	0,23 ± 0,09			
po 1 tyg.	19,6 ± 3,3	0,21 ± 0,06			
po 2 tyg.	20,0 ± 2,8	0,22 ± 0,06	134,2 ± 12,7	87,1 ± 9,0	72,8 ± 5,3

Tabela IV  
Zestawienie wyników badań, średnie wartości badanych parametrów w grupie IIb

N = 6	Ciśnienie śródgałkowe	Współczynnik łatwości odpływu	RR ↑	RR ↓	Tętno
przed leczeniem	20,9 ± 6,1	0,09 ± 0,03	125,0 ± 25,5	76,7 ± 12,5	74,7 ± 10,0
po 1 godz.	21,2 ± 6,1	0,09 ± 0,03	131,6 ± 20,1	83,3 ± 4,7	70,7 ± 9,4
po 1 dniu	17,5 ± 2,7	0,10 ± 0,02			
po 1 tyg.	16,9 ± 3,4	0,12 ± 0,04			
po 2 tyg.	15,4 ± 3,4	0,13 ± 0,02	126,7 ± 20,1	80,0 ± 8,1	76,7 ± 5,7

Z Kliniki Okulistycznej CMKP  
Kierownik: prof. dr hab. Krystyna Czechowicz-Janicka  
Reprint requests to:  
Prof. dr hab. Krystyna Czechowicz-Janicka  
ul. Zelwerowicza 36, 02-928 Warszawa

\* Lek nie jest jeszcze w Polsce zarejestrowany

Tabela V  
Zestawienie wyników badań, różnica parametrów w porównaniu ze stanem przed leczeniem w grupie Ia

N=18	Ciśnienie śródgałkowe	Współczynnik łatwości odpływu	RR ↑	RR ↓	Tętno
po 1 godz.	0.6 ± 2.3 —	-0.01 ± 0.06 —	3.3 ± 4.7 + p < 0.05	0.0 ± 8.2 —	0.7 ± 4.1 —
po 1 dniu	-2.5 ± 4.3 p < 0.05	0.01 ± 0.06 —	—	—	—
po 1 tyg.	-1.1 ± 5.0 —	0.02 ± 0.05 —	—	—	—
po 2 tyg.	-2.2 ± 5.4 —	0.01 ± 0.05 —	-0.6 ± 16.4 —	-6.7 ± 12.5 —	3.1 ± 7.2 —

Tabela VI  
Zestawienie wyników badań, różnica parametrów w porównaniu ze stanem przed leczeniem w grupie Ib

N=12	Ciśnienie śródgałkowe	Współczynnik łatwości odpływu	RR ↑	RR ↓	Tętno
po 1 godz.	-1.4 ± 2.2 p < 0.05	-0.01 ± 0.06 —	0.0 ± 0.0 —	1.7 ± 3.7 —	0.7 ± 0.9 —
po 1 dniu	-2.9 ± 2.4 p < 0.01	0.00 ± 0.05 —	—	—	—
po 1 tyg.	-2.7 ± 1.9 p < 0.01	0.01 ± 0.06 —	—	—	—
po 2 tyg.	-3.4 ± 2.5 p < 0.01	0.00 ± 0.05 —	-1.7 ± 7.5 —	-5.0 ± 7.6 —	3.7 ± 3.4 p < 0.05

Tabela VII  
Zestawienie wyników badań, różnica parametrów w porównaniu ze stanem przed leczeniem w grupie IIa

N=24	Ciśnienie śródgałkowe	Współczynnik łatwości odpływu	RR ↑	RR ↓	Tętno
po 1 godz.	-1.1 ± 1.5 p < 0.01	-0.01 ± 0.07 —	-2.9 ± 8.5 —	0.0 ± 5.7 —	1.6 ± 7.0 —
po 1 dniu	-2.3 ± 3.0 p < 0.01	0.02 ± 0.07 —	—	—	—
po 1 tyg.	-0.9 ± 3.6 —	0.01 ± 0.07 —	—	—	—
po 2 tyg.	-0.5 ± 2.9 —	0.01 ± 0.07 —	-2.9 ± 12.2 —	-2.1 ± 8.2 —	2.8 ± 11.7 —

Tabela VIII  
Zestawienie wyników badań, różnica parametrów w porównaniu ze stanem przed leczeniem w grupie IIb

N=6	Ciśnienie śródgałkowe	Współczynnik łatwości odpływu	RR ↑	RR ↓	Tętno
po 1 godz.	-0.3 ± 1.7 —	-0.00 ± 0.01 —	6.6 ± 6.2 —	0.7 ± 9.4 —	-4.0 ± 3.3 p < 0.05
po 1 dniu	-3.4 ± 3.8 p < 0.05	0.01 ± 0.04 —	—	—	—
po 1 tyg.	-4.0 ± 3.5 p < 0.01	0.03 ± 0.07 —	—	—	—
po 2 tyg.	-5.5 ± 4.5 p < 0.01	0.04 ± 0.03 p < 0.01	-1.7 ± 9.4 —	3.3 ± 12.5 —	2.0 ± 7.1 —

Tabela IX  
Zestawienie wyników badań, porównanie wartości badanych parametrów w grupie Ia i IIa

n1=18 n2=24	Ciśnienie śródgałkowe	Współczynnik łatwości odpływu	RR ↑	RR ↓	Tętno
przed leczeniem	-1.6 ± 3.9 —	-0.01 ± 0.07 —	4.0 ± 13.1 —	2.8 ± 10.3 —	2.2 ± 9.8 —
po 1 godz.	0.1 ± 3.8 —	-0.02 ± 0.07 —	10.3 ± 12.3 —	2.8 ± 10.3 —	1.2 ± 5.9 —
po 1 dniu	-1.7 ± 4.2 —	-0.03 ± 0.08 —	—	—	—
po 1 tyg.	-1.7 ± 4.1 —	-0.00 ± 0.07 —	—	—	—
po 2 tyg.	-3.2 ± 3.1 p < 0.01	-0.01 ± 0.06 —	6.3 ± 13.2 —	-6.0 ± 8.9 —	2.5 ± 4.9 —

Tabela X  
Zestawienie wyników badań, porównanie wartości badanych parametrów w grupie Ib i IIb

n1=12 n2=6	Ciśnienie śródgałkowe	Współczynnik łatwości odpływu	RR ↑	RR ↓	Tętno
przed leczeniem	-4.1 ± 5.1 —	-0.07 ± 0.04 p < 0.01	6.7 ± 19.0 —	5.0 ± 10.1 —	-4.0 ± 6.7 —
po 1 godz.	-5.8 ± 4.5 p < 0.05	-0.07 ± 0.03 p < 0.01	0.0 ± 17.1 —	0.0 ± 8.4 —	0.7 ± 6.2 —
po 1 dniu	-3.7 ± 4.1 —	-0.06 ± 0.03 p < 0.01	—	—	—
po 1 tyg.	-2.8 ± 4.5 —	-0.04 ± 0.04 —	—	—	—
po 2 tyg.	-2.0 ± 4.1 —	-0.03 ± 0.04 —	3.3 ± 20.2 —	-3.3 ± 10.3 —	-2.8 ± 4.8 —

Z tabeli wynika istotny statystycznie spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego od pierwszej godz. aż po 2 tygodnie stosowania leczenia. Pozostałe parametry w zasadzie nie wykazywały statystycznej zmienności.

Z tabeli VII przedstawiającej wyniki uzyskane w podgrupie IIa (chorzy leczeni wyłącznie kroplami d'Epifrin 0,1% 2 x dz.) wynika, że obserwuje się statystycznie istotny spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego po pierwszej i po 24 godz. stosowania leku. Późniejsze spadki ciśnienia nie są już statystycznie istotne.

Odpowiednio w tabeli VIII — dla podgrupy IIb — zestawiono średnie wartości spadku ciśnienia wewnątrzgałkowego, poprawy współczynnika łatwości odpływu, poziomu ciśnienia ogólnego oraz tętno u chorych leczonych d'Epifrin 0,1% 2 x dz. i kroplami Oftensin 0,5% 2 x dz. Stwierdzono znamienne statystyczną dotyczącą spadku ciśnienia wewnątrzgałkowego od 1 godz. do 2 tygodni stosowania skojarzonego leczenia, jak również statystycznie istotną poprawę odpływu po 2 tygodniach leczenia.

Celem oceny skuteczności leczniczej obu preparatów w grupach jednorodnych, porównano średnie wartości badanych parametrów w stosunku do wartości sprzed leczenia: Dipivefrine chloride 0,1% (grupa Ia) i chorych leczonych d'Epifrin 0,1% (grupa IIa) przedstawiając je w tabeli IX.

Nie uzyskano różnicy statystycznie istotnej z wyjątkiem spadku ciśnienia wewnątrzgałkowego po 2 tygodniach na korzyść preparatu polskiego. Podobnie porównywano wyniki sprzed leczenia ze średnimi wynikami w trakcie leczenia preparatami: Dipivefrine chloride 0,1% i Oftensin 0,5% (grupa Ib) oraz preparatami d'Epifrin 0,1% i Oftensin 0,5% (grupa IIb) umieszczając je w tabeli X.

Statystycznie istotne stwierdzono jedynie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po 1-szej godz. stosowania leków. Statystycznie istotna poprawa odpływu dała się zauważyć w pierwszej godzinie i w pierwszym dniu stosowania leków. Należy jednak podkreślić, że już przed zaaplikowaniem leczenia, różnica odpływu między badanymi grupami była statystycznie znamienne, osłabia to więc wniosek o istotności statystycznej tego parametru. Można więc wnosić, że różnica w działaniu terapeutycznym obu tych preparatów nie jest istotna. Wyodrębnienie podgrup „a” i „b” w naszym materiale było konieczne ze względu na różnie zaawansowany proces choroby i konieczność stosowania maksymalnie skojarzonej terapii. Tym sposobem warunki oceny działania leku odpowiadały warunkom jakie spotyka się zwykle w poradni jaskrowej, zaś wnioski można odnieść bezpośrednio do praktyki klinicznej. Prowadzone badania pozwoliły stwierdzić, że krople oczne Dipivefrine chloride 0,1% podawane 2 x dz. do worka spojówkowego chorym na jaskrę z szerokim kątem przesączania powodują spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego szczególnie znamienne po 24 godz. od podania leku. Szczególnie korzystne wydaje się łączenie leku Dipivefrine chloride z podawaniem do oka beta-blokerem, bowiem od samego początku leczenia, aż do momentu jego zakończenia obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego było statystycznie istotne. Nie odnotowano natomiast poprawy wartości współczynnika łatwości odpływu cieczy wodnistej, przy stosowaniu leku polskiego a jedynie mierną poprawę przy stosowaniu odpowiednika zagranicznego, co nie było jednak znamienne statystycznie. W pierwszym okresie stosowania obu preparatów odnotowano zmiany w szerokości źrenicy, połączone z pogorszeniem ostrości wzroku do bliży, jednak po kilku dniach zmiany te ustąpiły pozostawiając jed-

nie niewielką skłonność do leniwej reakcji na światło. Nie obserwowaliśmy objawów podrażnienia spojówek, jak również chorzy nie skarżyli się na pieczenie, swędzenie powiek, ani uczucia dyskomfortu, co czasami opisywane jest w literaturze<sup>2</sup>. W pierwszej godzinie po podaniu leku Dipivefrine chloride 0,1% obserwowano zwiększenie ciśnienia śródgałkowego u 38% leczonych, średnio o 1,9 mmHg, podczas gdy odpowiednik zagraniczny podwyższał w analogicznym czasie ciśnienie w oku tylko w 8% przypadków, średnio o 1,6 mmHg.

W późniejszych obserwacjach nie odnotowaliśmy istotnych różnic w działaniu obu preparatów. Podobnie zresztą nie zauważono różnic statystycznie istotnych we wpływie badanych leków na wysokość ciśnienia ogólnego krwi oraz tętna.

## Wnioski

1. Krople oczne Dipivefrine chloride 0,1% produkcji WZF „Polfa” powodują statystycznie istotny spadek ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą szerokiego kąta.
2. Działanie kropli Dipivefrine chloride 0,1% wzmacnia się w skojarzeniu z leczeniem miejscowym beta-blokerami.
3. Nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych w odpływie cieczy wodnistej z oka, po zastosowaniu Dipivefrine chloride 0,1%.
4. Nie stwierdzono różnic pomiędzy lekiem badanym a odpowiednikiem zagranicznym, zarówno pod względem jego skuteczności jak i objawów ubocznych.
5. Krople oczne Dipivefrine chloride 0,1% są cennym lekiem, dostosowanym do leczenia chorych na jaskrę z szerokim otwartym kątem przesączania.

## Piśmiennictwo

1. Danysz A.: Zasady i metody klinicznej oceny leków. (PZWL, W-wa 1979).
2. Ellis Ph. P.: Ocular therapeutics and pharmacology. (St. Luis, Toronto 1985).
3. Glick H., Brainsky A., mc Donald R.E., Javitt J.C.: The cost of Glaucoma in the United States in 1988. *Chibret Inter. J. Ophthal.* 3: 20-23 (1994).
4. Heilman K., Richardson K.R.: Glaucoma conceptions of disease. (Thieme, Stuttgart 1978).
5. Krupin T.: Manual of Glaucoma. (Churchill — Livingstone, N. York 1988).
6. Nakamura S., Shorasawa E., Hkikidam: Charakterization of esterases involved in the hydrolysis of dipivefrin hydrochloride. *Ophthalmic Res.* 25: 46-51 (1993).

Praca wpłynęła: 21.11.1994 (217)