

Zastosowanie pilokarpiny w leczeniu starczowzroczności

The use of pilocarpine in the treatment of presbyopia

Dorota Szumny^{1,2}



¹ Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Szeląg

² Klinika Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojto

STRESZCZENIE

Starczowzroczność jest fizjologicznym procesem postępującej utraty akomodacji, który powoduje pogarszanie zdolności skupiania wzroku na obiektach znajdujących się w różnych odległościach. Obecnie uważa się, że jest on bezpośrednią konsekwencją dwóch zjawisk: konstrukcji przezroczystej soczewki i sposobu, w jaki musi ona zmieniać kształt, aby umożliwić skupianie, oraz niestabilności białek w bardzo długim czasie.

W ostatnich latach intensywnie badane są różne substancje, które, zwężając czasowo źrenice, powodują efekt otworkowy i umożliwiają poprawę ostrości widzenia do bliży. Najczęściej badany jest 1,25% roztwór pilokarpiny. Sama substancja znana jest od ponad 100 lat i ma dobrze udokumentowane działanie hipotensyjne oraz liczne działania niepożądane. Jednak zmniejszone stężenie oraz rzadsze dawkowanie, a także obecnie badane dodawanie leków o działaniu przeciwzapalnym pozwalają mieć nadzieję na skuteczność w leczeniu starczowzroczności. Wyniki dotychczasowych badań są obiecujące. Badacze wskazują na poprawę ostrości wzroku do bliży i mały odsetek działań niepożądanych, w większości łagodnych.

W przyszłości dowiemy się, czy optymistyczne obserwacje, głównie w badaniach krótkoterminowych, przełożą się na skuteczność i zastosowanie również w szerokiej praktyce.

Słowa kluczowe: pilokarpina, starczowzroczność, źrenica, niesteroidowe leki przeciwzapalne

ABSTRACT

Presbyopia is a physiological process of progressive loss of accommodation, which leads to a deterioration in the ability to focus vision on objects at different distances. This is now thought to be a direct consequence of two causes: the design of the transparent lens and the way it has to change shape to allow focusing, and the instability of proteins over very long periods of time.

NAJWAŻNIEJSZE

W pracy opisano nowe zastosowanie kropli ocznych z 1,25% pilokarpiną do leczenia starczowzroczności.

HIGHLIGHTS

This paper describes the novel use of eye drops with 1.25% pilocarpine for the treatment of presbyopia.

In recent years, various substances that temporarily narrow the pupil, causing a pinhole effect, have been intensively investigated to allow improved near vision acuity. The most commonly researched is 1.25% pilocarpine solution. The substance itself has been known for more than 100 years, with a well-documented hypotensive effect and numerous side effects. However, the reduced concentration and less frequent dosing, as well as the addition of drugs with anti-inflammatory effects currently being studied, offer hope for efficacy in the treatment of presbyopia. The results of the studies so far are promising. Researchers point to improved near visual acuity and a low rate of mild side effects. In the future, we will find out whether the optimistic observations mainly in short-term studies will also be effective and applicable in broad practice.

Key words: pilocarpine, presbyopia, pupil, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

WSTĘP

Starczowzroczność to następstwo procesów fizjologicznych, z którymi bardzo trudno jest się pogodzić, zwłaszcza okulistom. Postępujące pogarszanie się ostrości wzroku do bliży, które wymaga zastosowania pomocy optycznych oraz ich regularnej wymiany, niemożność zatrzymania tego procesu przynajmniej do czasu, kiedy konieczne jest usunięcie zaćmy, powoduje poszukiwania różnych sposobów rozwiązania tego problemu.

CO TO JEST STARCZOWZROCNOSĆ?

Starczowzroczność jest postępującą utratą akomodacji skutkującą utratą wzrokowej zdolności skupiania się na obiektach znajdujących się w różnych odległościach. Obecnie uważa się, że spowodowana jest ona bezpośrednio dwiema przyczynami: po pierwsze konstrukcją przezroczystej soczewki i sposobem, w jaki musi ona zmieniać kształt, aby umożliwić skupianie, a po drugie niestabilnością białek w bardzo długim okresie. Narastające zmiany w soczewce prowadzą do utraty elastyczności obszaru centralnego w średnim wieku i w konsekwencji do powstania starczowzroczności; prawdopodobnie mogą sprzyjać również późniejszemu rozwojowi zaćmy [1].

U człowieka akomodacja odbywa się poprzez skurcz mięśnia rzęskowego i zwieracza tęczówki, zbieżność oraz zmiany kształtu i położenia soczewki. To ostatnie działanie jest bierne, co oznacza, że zmiany soczewki zależą od skurczów mięśnia rzęskowego i tęczówki. Ponadto gdy centrum akomodacji jest aktywne, dochodzi do stymulacji skurczu mięśnia rzęskowego, a u zdrowych pacjentów obuocznych – do zwężenia źrenic i konwergencji. Tęczówka i mięsień rzęskowy mają receptory muskarynowe, które są stymulowane przez układ przywspółczulny za pośrednictwem jego cholinergicznego neuroprzekaźnika – acetylocholiny. Stymulacja ta powoduje skurcz mięśnia rzęskowego i zmianę wielkości źrenicy poprzez zmianę kształtu i położenia so-

czewki, a w konsekwencji wpływa na zdolności akomodacyjne związane z czynnością przywspółczulną [2].

Do tej pory starczowzroczność standardowo korygowana jest za pomocą okularów, a także soczewek kontaktowych i zabiegów chirurgicznych [2, 3].

FARMAKOLOGICZNE MOŻLIWOŚCI LECZENIA STARCZOWZROCNOSCI

Badane są dwa rodzaje farmakologicznego wpływu na starczowzroczność: środki zwężające źrenicę i środki zmiękczające soczewkę (np. 1,5% ester cholinowy kwasu liponowego) [2, 4].

Środki zwężające źrenicę zmniejszają starczowzroczność przez stworzenie efektu otworkowego, który może zwiększyć głębię ostrości na wszystkich odległościach. Badano je pod kątem stosowania do jednego oka (w przypadku monowizji) lub obojga oczu. Ich działanie jest krótkotrwałe i mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak ból głowy i przyciemnione widzenie w nocy, jednak wiadomo, jakie są długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność. Prowadzono badania nad połączeniami środków zwężających źrenicę z innymi w celu uzyskania efektu leczenia addytywnego lub zmniejszenia działań niepożądanych, jednak efekty nie są jednoznaczne [4].

DZIAŁANIE PILOKARPINY

Pilokarpina pobudza układ przywspółczulny, powodując skurcz mięśni rzęskowych i pogrubienie soczewki, co zwiększa głębokość ogniskowania. W konsekwencji poprawia się widzenie do bliży, ale pogarsza widzenie do dali, ponieważ soczewka nie może zmienić swojej grubości ani położenia. Pilokarpina powoduje też skurcz podłużnych wiązek mięśnia rzęskowego, co z kolei prowadzi do rozciągnięcia utkania beleczkowego w kącie przesączania. Zmniejsza to opór

odpływu cieczy wodnistej i ułatwia jej odpływ, powodując obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Pilokarpina była pierwszym lekiem na jaskrę, stosuje się ją od 1875 r. aż do dziś [5]. W tym czasie bardzo dobrze poznano zarówno jej zalety, jak i wady. Obecnie w leczeniu jaskry jest lekiem rzadko i zwykle krótko stosowanym u wybranych pacjentów. Jest to spowodowane wprowadzeniem do leczenia czterech grup leków hipotensyjnych, charakteryzujących się podobną skutecznością oraz rzadszymi działaniami niepożądanymi i wymagających rzadszego dawkowania, a więc zapewniających lepsze stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza.

Obserwacje prowadzone w trakcie przewlekłego stosowania kropli ocznych z pilokarpiną u pacjentów z jaskrą pokazały trudne do zaakceptowania działania niepożądane. Przewlekła stymulacja błony naczyniowej pilokarpiną skutkowała powstaniem reakcji zapalnych, dyspersji pigmentu, a także zrostów tylnych i skurczu mięśnia rzęskowego oraz tęczówki, co powodowało unieruchomienie źrenicy i przesunięcie w kierunku krótkowzroczności. Problem ten był szeroko opisywany jako powikłanie długotrwałego leczenia jaskry, gdy pilokarpina była jedynym lub głównym lekiem w terapii tej choroby, wówczas pacjenci stosowali 4% roztwór pilokarpiny 4 razy dziennie przez wiele lat [3].

Badając na nowo potencjalne zastosowanie pilokarpiny w leczeniu starczowzroczności, użyto mniejszego stężenia (1,25% zamiast 4%, stosowanego w leczeniu jaskry) i rzadziej stosowano lek (raz dziennie zamiast 4 razy dziennie w leczeniu jaskry). Dodanie do pilokarpiny leków przeciwzapalnych wydaje się mieć dodatkowy efekt polegający na zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych [1].

Zauważono, że połączenie leku parasympatykomimetycznego z niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym eliminuje miejscowy stan zapalny, który zawsze pojawia się jako wtórny do przewlekłej stymulacji pilokarpiną (stała źrenica, tylne zrosty i dyspersja pigmentu).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, które są zdolne do hamowania aktywności cyklooksygenazy, działają przeciwzapalnie w przednim odcinku błony naczyniowej oka, zmniejszając zwężenie źrenic i skurcz rzęsek, dyspersję pigmentu i tylne zrosty, ponieważ zmniejszają miejscowe zapalenie spowodowane przewlekłym zakraplaniem leków parasympatykomimetycznych. Połączenie pilokarpiny i diklofenaku było szeroko badane i zostało opatentowane przez Benozziego (metoda Benozziego) do leczenia starczowzroczności [3].

Opisano również działanie innych leków badanych w celu zmniejszenia działań niepożądanych, jak zadrażnienie spojówek lub stan zapalny, wywołanych przez pilokarpinę, np. połączenia karbacholu z brymonidyną [4].

Były też próby stosowania agonisty układu przywspółczulnego ze steroidowym środkiem przeciwzapalnym (deksametazonem), aby zapobiec reakcji zapalnej. Pilokarpina

była też łączona z oksymetazoliną [6]. Łączono również kilka leków w jednym preparacie, np. pilokarpinę, fenylefrynę, glikol polietylenowy, nepafenak, feniraminę i nafazolinę [7]. Innym przykładem połączenia leków badanych w kierunku leczenia starczowzroczności jest kombinacja pilokarpiny, brymonidyny, oksymetazoliny i kwasu hialuronowego [7].

NOWY LEK, BADANIA

W ciągu ostatnich kilkunastu lat opublikowano wyniki wielu badań klinicznych oceniających skuteczność stosowanych miejscowo do worka spojówkowego leków zwężających źrenicę. Była to w głównej mierze pilokarpina 1,25%. Pacjenci mieli zakrapiane oczny raz lub dwa razy dziennie, różny był też czas trwania obserwacji.

Lekarze z Argentyny obserwowali od stycznia 2011 r. do czerwca 2018 r. pacjentów z emmetropią z obuoczną nieskorygowaną ostrością wzroku do dali (UDVA, *uncorrected distance visual acuity*) 25/20 lub lepszą oraz z nieskorygowaną ostrością widzenia do bliży (UNVA, *uncorrected near visual acuity*). Pacjenci byli leczeni kroplami do oczu zawierającymi pilokarpinę i diklofenak (metoda Benozziego), a głównym mierzonym wynikiem była obuoczna UNVA w różnych okresach obserwacji. Oceniono inne parametry, takie jak UDVA i obecność skutków ubocznych. Do badania włączono 910 pacjentów, których średni wiek na początku badania wynosił 49 lat. Wyjściowa wartość UNVA wynosiła $4,74 \pm 1,53$, a po 8 latach obserwacji zmniejszyła się do $1,36 \pm 0,48$ (skala Jaegera). Wszystkie zgłaszane działania niepożądane (zmniejszenie percepcji światła, bóle głowy, objawy suchości powierzchni oka i zawroty głowy) ustępowały samoistnie u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie. Wykazano skuteczność leczenia farmakologicznego starczowzroczności w poprawie UNVA bez wpływu na UDVA. Działania niepożądane były dobrze tolerowane i ustępowały przed upływem 1. roku leczenia [8].

W październiku 2021 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) w Stanach Zjednoczonych zaakceptowała do leczenia starczowzroczności krople oczne zawierające 1,25% chlorowodoru pilokarpiny, podstawę decyzji stanowiły wyniki dwóch krótkich, 30-dniowych badań (GEMINI 1 i GEMINI 2). W badaniach tych w grupie 750 uczestników w wieku od 40 do 55 lat ze starczowzrocznością porównywano placebo i 1,25% roztwór pilokarpiny pod względem skuteczności. W żadnym z dwóch badań klinicznych nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych u żadnego z pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi z częstością > 5% były bóle głowy i zaczerwienienie oczu. Wskazaniem do stosowania leku jest starczowzroczność łagodna do umiarkowanej.

W opublikowanych w 2022 r. wynikach badania GEMINI 1 przeprowadzonego na 323 osobach (163 osoby w gru-

pie badanej i 160 w grupie kontrolnej) w średnim wieku 50 lat wyjściowa średnia ostrość wzroku do bliży (DCNVA, *distance-corrected near visual acuity*) wynosiła 29,2 litery. Po 30 dniach w grupie przyjmującej lek po 3 h odsetek uczestników z poprawą o 3 lub więcej linii w DCNVA wyniósł 30,7% (50 ze 163 pacjentów) i 8,1% (13 ze 160 pacjentów) w grupie kontrolnej. Po 6. godzinie te wartości procentowe wynosiły odpowiednio 18,4% (30 ze 163 pacjentów) i 8,8% (14 ze 160 pacjentów). W 8. godzinie różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Żaden z uczestników z poprawą DCNVA o 3 lub więcej linii w 3. godzinie nie miał utraty więcej niż 5 liter w wysokokontrastowej ostrości widzenia z korekcją obuoczną do dali. Początek efektu poprawy widzenia następował po 15 min i trwał przez 6 h. Badania pacjentów przeprowadzano w warunkach mezopowych, czyli przy niedostatecznej ilości światła, określanych również jako widzenie zmierzchowe. Pilokarpina miała akceptowalny profil bezpieczeństwa i tolerancji [9].

NIEBEZPIECZEŃSTWA, ZAGROŻENIA W TERAPII

W wielu opublikowanych badaniach czas stosowania 1,25% pilokarpiny był krótki. Lek natomiast jest przeznaczony raczej do długotrwałego stosowania, które w przypadku kropli ocznych może powodować różne problemy.

Pierwsze niebezpieczeństwo dotyczy samego leku: czy u pacjentów będą występowały działania niepożądane obserwowane wcześniej w leczeniu jaskry? Na pewno ryzyko

jest mniejsze ze względu na niższe stężenie leku oraz rzadsze dawkowanie. Ewentualne działania niepożądane muszą być jednak brane pod uwagę. Możliwe jest też w przyszłości wprowadzenie ograniczenia stosowania leku np. u pacjentów z nawracającymi stanami zapalnymi błony naczyniowej. Kolejnym zagadnieniem dotyczącym pacjentów przewlekle stosujących krople oczne jest uczulenie lub nietolerancja w odniesieniu do samego leku bądź innych substancji konserwujących albo stabilizujących roztwórow. Dolegliwości takie są dużym problemem u osób przewlekle przyjmujących krople oczne, np. w leczeniu jaskry.

Im dłuższe leczenie, tym chorzy mają mniejszą motywację do stosowania leków. Jeżeli nie widzą bezpośrednich korzyści po podaniu leku, to trudno im utrzymać dyscyplinę regularnego przyjmowania kolejnych dawek, co jest doskonale widoczne u pacjentów z jaskrą. W tym jednak przypadku może to nie być duży problem, ponieważ utrudnione widzenie do bliży oraz jego poprawa po zakropieniu leku będą motywowały do regularnego stosowania.

PODSUMOWANIE

Krople z 1,25% pilokarpiną wydają się stanowić ciekawą opcję w łagodnej lub średniozaawansowanej starczowzroczności. Na pewno wielu okulistów będzie z zainteresowaniem śledziło efekty długotrwałego stosowania leku, zarówno w kontekście leczniczym, jak i ewentualnych działań niepożądanych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Dorota Szumny

Katedra i Zakład Farmakologii,
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-345 Wrocław, ul. Mikulicza-Radeckiego 2
e-mail: dorota.szumny@umw.edu.pl

ORCID

Dorota Szumny – ID – <http://orcid.org/0000-0002-7814-3517>

Piśmiennictwo

1. Truscott RJ. Presbyopia. Emerging from a blur towards an understanding of the molecular basis for this most common eye condition. *Exp Eye Res.* 2009; 88(2): 241-7.
2. Wolffsohn JS, Davies LN. Presbyopia: Effectiveness of correction strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2019; 68: 124-43.
3. Benozzi J, Benozzi G, Orman B. Presbyopia: a new potential pharmacological treatment. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2012; 1(1): 3-5.
4. Grzybowski A, Ruamviboonsuk V. Pharmacological Treatment in Presbyopia. *J Clin Med.* 2022; 11(5): 1385.
5. Costa CM, Louvisse de Abreu LC, dos Santos EP et al. Preparation and evaluation of chitosan submicroparticles containing pilocarpine for glaucoma therapy. *Curr Drug Deliv.* 2015; 12(5): 491-503.

6. Price FW, Hom M, Moshirfar M et al. Combinations of Pilocarpine and Oxymetazoline for the Pharmacological Treatment of Presbyopia: Two Randomized Phase 2 Studies. *Ophthalmology Science*. 2021; 1(4): 100065.
7. Visus Therapeutics Announces Positive Topline Clinical Data from Phase 2 VIVID Study of BRIMOCHOL for the Treatment of Presbyopia. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20211130005414/en/Visus-Therapeutics-Announces-Positive-Topline-Clinical-Data-from-Phase-2-VIVID-Study-of-BRIMOCHOL-for-the-Treatment-of-Presbyopia>.
8. Benozzi G, Perez C, Leiro J et al. Presbyopia treatment with eye drops: an eight year retrospective study. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9(7): 25.
9. Waring GO 4th, Price FW, Jr., Wirta D et al. Safety and Efficacy of AGN-190584 in Individuals With Presbyopia: The GEMINI 1 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2022; 140(4): 363-71.

Konflikt interesów:

Nie występuje.

Finansowanie:

Nie występuje.

Etyka:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Conflict of interest:

None.

Financial support:

None.

Ethics:

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.