

(162)

# Wieloośrodkowe, obserwacyjne, nieinwazyjne badanie tolerancji preparatu NYOLOL żel 0,1% u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym

**A multicentre, observative, non-invasive study of the tolerance of NYOLOL Gel 0,1% in ocular hypertensive patients**

**Andrzej Stankiewicz, Joanna Wierzbowska**

Z Kliniki Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

**Summary:** Purpose: To evaluate the safety and efficacy of Nyolol Gel 0,1%/Novartis vs. regular timolol formulation (Oftensin 0,5%) in ocular hypertensive patients.

Material and methods: A comparative, multicentred non-invasive, 16-weeks study. 192 glaucoma or ocular hypertensive patients were randomized into 2 groups: patients receiving regular timolol treatment (group I) and patients treated with timolol gel formulation. After 8 weeks of assigned treatment subjects from group I were switched to Nyolol gel and the subjects from group B – to regular timolol respectively. Intraocular pressure (IOP), objective and subjective tolerance of treatment were evaluated.

Results: There were no differences between groups as far as level of IOP was concerned. The incidence of ocular adverse events was higher when patients were switched to timolol aqueous eye drops. Subjective local tolerance of timolol gel formulation was better than conventional eye drops.

Conclusions: Timolol 0,1% gel formulation with a once daily application provides an IOP reduction equivalent to timolol 0,5% solution given twice a day. Local tolerability and safety of gel formulation is better than aqueous solution, both in the patient's and physician's opinions.

**Słowa kluczowe:** timolol żel, timolol roztwór wodny, profil bezpieczeństwa, tolerancja leczenia, skuteczność leczenia.

**Key words:** timolol gel formulation, regular timolol formulation, safety profile, tolerance of treatment, efficacy of treatment.

## Wstęp

Od wprowadzenia na rynek w 1977 roku, a więc od ponad ćwierć wieku, 0,5% wodny roztwór malenianu timololu jest złotym standardem w terapii jaskry pierwotnej otwartego kąta (JPOK) i nadciśnienia ocznego (NO). Jest lekiem skutecznym, jednak z uwagi na wchłanianie systemowe i następową ogólnoustrojową aktywność receptorową, niepozbawionym ryzyka ogólnych działań ubocznych. W celu podniesienia profilu bezpieczeństwa ogólnego leku wprowadzono do leczenia inne postaci tego związku – roztwory o mniejszym stężeniu substancji aktywnej (0,25% malenian timololu) czy też preparaty żelowe (np. 0,5% Timoptic XE/MSD), podawane raz dziennie. Jednak w pierwszym przypadku zmiana wiązała się z obniżeniem skuteczności leku, w drugim zaś – redukcji aplikacji leku na dobę nie towarzyszyło obniżenie stężenia timololu w surowicy krwi. Skuteczne okazało się dopiero udoskonalenie formuły biotransportu leku do struktur wewnątrzgałkowych i zastosowanie podłoża umożliwiającego zwiększenie absorpcji rogówkowej oraz jednoczesne zmniejszenie

wchłaniania do krążenia ogólnego przez przewód nosowo-łzowy. Zawarte w preparacie Nyolol żel podłoże hydrożelowe składa się z dwóch polimerów, powszechnie stosowanych w preparatach typu sztuczne tży: karbomeru i alkoholu poliwinylowego. Karbomer, posiadając strukturę zbliżoną do mucyny, łatwo przenika do filmu łzowego i tworzy z nią jednorodną siateczkę hydrożelową, stabilizującą wodną fazę timololu. Z kolei alkohol poliwinylowy, zwiększając lepkość, podnosi stabilność przedrogówkową filmu łzowego i wydłuża czas retencji leku na rogówce (1,8). Badania przedkliniczne wykazały, że kombinacja dwóch substancji wiskoelastycznych znacznie zwiększa biodostępność substancji aktywnej do płynu komory przedniej i umożliwia pięciokrotne zmniejszenie stężenia timololu w preparacie (9). Maksymalne stężenie timololu w płynie komory przedniej występuje po 15 minutach od podania 1 kropli preparatu 0,1% Nyolol żel (3,69  $\mu\text{g/ml}$ ) i jest zbliżone do maksymalnego stężenia leku, uzyskanego po 30 minutach od podania 1 kropli 0,5% roztworu malenianu timololu (3,14  $\mu\text{g/ml}$ ) (9). W badaniach klinicznych 0,1% Nyolol żel, stosowa-

ny raz dziennie, wykazał taką samą skuteczność hipotensyjną jak 0,5% roztwór malenianu timololu, podawany dwa razy na dobę (2,3). Dziesięciokrotne zmniejszenie dobowej ilości substancji aktywnej (6) i jednorazowa aplikacja leku na dobę wydają się stanowić nowoczesną formułę stosowanego od wielu lat leku przeciwjaskrowego, zapewniającą zarówno wyższy profil bezpieczeństwa terapii, jak i lepszą współpracę chorego.

**Celem** pracy jest ocena skuteczności i tolerancji różnych postaci farmaceutycznych preparatu timolol: żelu ocznego (0,1% Nyolol żel) oraz kropli ocznych (0,5% Oftensin) u chorych z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym.

### **Materiał i metody**

Badanie było prospektywnym, 16-tygodniowym, nieinterwencyjnym badaniem obserwacyjnym, prowadzonym w 9 ośrodkach klinicznych w Polsce. Materiał badawczy stanowiło 192 chorych w wieku od 30 do 86 lat, średnio  $57,3 \pm 9,87$  roku, z rozpoznąną JPOK lub NO. W grupie tej u 126 chorych (65,6%) stosowano wcześniej leki przeciwjaskrowe. Kryteriami wykluczającymi były nadwrażliwość na jeden ze składników preparatu timolol lub na inne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne oraz przeciwwskazania ogólne do podania beta-blokerów.

Chorych randomizowano do jednej z dwóch grup. U 94 chorych (49%) podczas pierwszej wizyty włączono 0,5% malenianu timololu (0,5% Oftensin) z zaleceniem stosowania dwa razy dziennie (grupa I). U pozostałych 98 chorych (51%) zastosowano 0,1% Nyolol żel w pojedynczej dawce rannej (grupa II). W czasie następných badań kontrolnych, które wykonywano po 1 tygodniu, 4 i 8 tygodniach, dokonywano dwukrotnego pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego (metodą aplanacyjną, czas pomiędzy pomiarami: 10-12 godzin) oraz oceniano tolerancję terapii, zarówno przez lekarza, jak i chorego, na podstawie kwestionariusza nasilenia objawów. Jeśli wystąpiły miejscowe efekty uboczne (przekrwienie spojówek, obrzęk, świąd, łzawienie, pieczenie, uczucie ciała obcego), oceniano ich intensywność w skali od 1 (niewielkie nasilenie) do 3 (znaczne). Po 8 tygodniach w grupie I 0,5% Oftensin zastąpiono preparatem 0,1% Nyolol żel, podawanym raz dziennie rano, i odwrotnie, w grupie II – 0,1% Nyolol żel zastąpiono 0,5% Oftensinem, podawanym dwa razy na dobę, którą to terapię kontynuowano przez następne 8 tygodni. Kolejne badania kontrolne, przeprowadzone odpowiednio po 9, 12 i 16 tygodniach od rozpoczęcia obserwacji, obejmowały wyżej wymienione procedury. U wszystkich chorych wykonywano trzykrotne badanie pola widzenia metodą perymetrii statycznej (przed rozpoczęciem, po 8 tygodniach i na zakończenie obserwacji). Wyniki poddano analizie statystycznej. Porównania tego samego parametru w różnych bilansach dokonano za pomocą testu t-Studenta dla prób zależnych, do analizy zaś pomiędzy grupami wykorzystano test dla prób niezależnych.

### **Wyniki**

#### **Skuteczność hipotensyjna**

Średnie wyjściowe ciśnienie wewnątrzgałkowe w godzinach rannych wynosiło w grupie I  $18,6 \pm 4,0$  mmHg, w grupie II zaś –  $18,5 \pm 4,1$  mmHg, by po tygodniu leczenia ulec obniżeniu do odpowiednio  $16,5 \pm 3,1$  mmHg i  $16,7 \pm 2,7$  mmHg. We wszystkich bilansach kontrolnych nie stwierdzono różnic statystycznych pomiędzy grupami. Analogicznie dla pomiaru wieczornego – różnice średnich wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne.

Porównując efekt hipotensyjny u 33 chorych grupy II (34%), wcześniej nieleczonych z powodu jaskry, po 1., 4. i 8. tygodniu leczenia preparatem 0,1% Nyolol żel i w analogicznych okresach stosowania preparatu 0,5% Oftensin obserwowano statystycznie większą redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego w godzinach rannych w 1. i 4. tygodniu leczenia preparatem żelowym niż w tym samym okresie leczenia preparatem wodnym ( $p = 0,000$  i  $p = 0,007$ ). Różnic takich nie stwierdzano u 33 chorych z grupy I (35%) wcześniej nieleczonych z powodu jaskry, jak również u pozostałych chorych z obu grup, u których przed rozpoczęciem obserwacji stosowano leki przeciwjaskrowe.

#### **Obiektywna ocena tolerancji**

W grupie I średnie nasilenie objawów ubocznych po tygodniu leczenia 0,5% roztworem malenianu timololu (0,5% Oftensin) wynosiło  $0,21 \pm 0,34$ , po 8 tygodniach zaś –  $0,18 \pm 0,35$ . Zamianie leku na 0,1% Nyolol żel towarzyszyła poprawa tolerancji miejscowej ( $0,14 \pm 0,28$ ). W grupie II średnie nasilenie objawów ubocznych po tygodniu leczenia preparatem 0,1% Nyolol żel wynosiło  $0,15 \pm 0,3$ , po 8 tygodniach zaś –  $0,13 \pm 0,3$ . Zamianie leku na 0,5% Oftensin towarzyszył wzrost nasilenia objawów w kolejnych bilansach odpowiednio do  $0,26 \pm 0,43$ ,  $0,30 \pm 0,46$  i  $0,23 \pm 0,41$ . Różnice pomiędzy grupami dla bilansów, przeprowadzonych w 9. i 12. tygodniu obserwacji, były statystycznie istotne ( $p = 0,034$  i  $p = 0,003$ ). Zmiany te przedstawiono na ryc. 1.

Porównując nasilenie objawów u tego samego chorego w grupie I, po 1., 4. i 8. tygodniu leczenia 0,5% Oftensinem i w analogicznych okresach stosowania preparatu 0,1% Nyolol żel obserwowano znacznie lepszą tolerancję preparatu żelowego. Dla bilansu po 1. i 4. tygodniu różnice te były statystycznie istotne ( $p = 0,010$  i  $p = 0,002$ ) (ryc. 2).

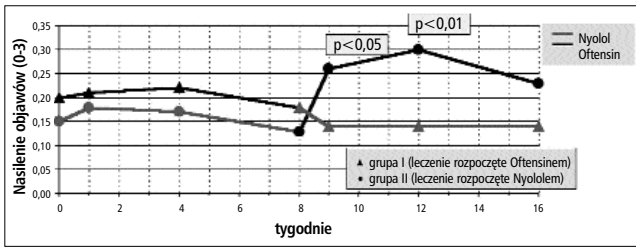
Również w grupie II we wszystkich bilansach stwierdzono statystycznie mniejsze nasilenie objawów podczas stosowania preparatu 0,1% Nyolol żel/ Novartis ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,000$  i  $p = 0,000$ ) (ryc. 3).

#### **Subiektywna ocena tolerancji**

W grupie I średnie nasilenie objawów zgłaszanych przez chorych wynosiło po 1. i 4. tygodniu leczenia  $0,33 \pm 0,39$ , by po 8 tygodniach obniżyć się do  $0,22 \pm 0,32$ . Zamianie leku na 0,1% Nyolol żel towarzyszyła redukcja średniego nasilenia objawów do  $0,13 \pm 0,22$  i tendencja ta występowała w toku dalszej obserwacji ( $0,12 \pm 0,19$  i  $0,07 \pm 0,16$ ).

W grupie II średnie subiektywne nasilenie objawów po 1. tygodniu leczenia preparatem 0,1% Nyolol żel wynosiło  $0,16 \pm 0,27$  i utrzymywało się na stałym poziomie przez ośmiotygodniowy okres leczenia. Zamianie leku na 0,5% Oftensin towarzyszył wzrost średniego nasilenia objawów do  $0,29 \pm 0,43$  po 1. tygodniu leczenia, następnie  $0,43 \pm 0,49$  po 4 tygodniach, by kolejno obniżyć się do  $0,26 \pm 0,43$  na zakończenie obserwacji. Różnice pomiędzy grupami dla bilansów, przeprowadzonych w 1., 4., 9., 12. i 16. tygodniu obserwacji były statystycznie istotne ( $p = 0,000$  i  $p = 0,002$ ). Ilustruje to ryc. 4.

Porównując subiektywne nasilenie objawów u tego samego chorego w grupie I po 1., 4. i 8. tygodniu leczenia 0,5% Oftensinem i w analogicznych okresach stosowania preparatu 0,1% Nyolol żel, stwierdzono, że chorzy zgłaszali istotną statystycznie lepszą tolerancję preparatu żelowego we wszystkich bilansach ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$  i  $p = 0,000$ ) (ryc. 5). Podobną ocenę tolerancji obserwo-



Ryc. 1. Obiektywna ocena tolerancji. Różnice tolerancji pomiędzy grupami chorych w poszczególnych badaniach kontrolnych (oceniane przez lekarza).

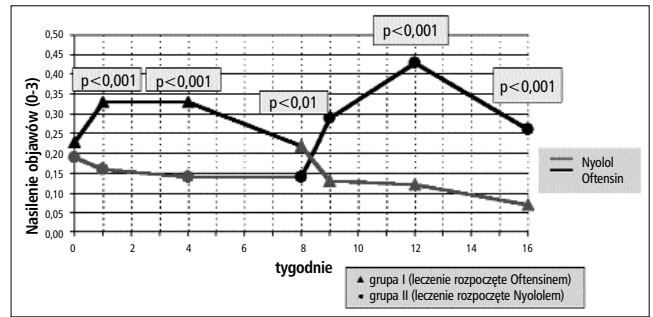
Fig. 1. Objective tolerance of treatment. Differences of tolerance between the groups of patients during control visits (evaluated by physician).

wano wśród chorych grupy II ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$  i  $p = 0,001$ ) (ryc. 6).

W grupie I zamianie wodnego roztworu maalenianu timololu (0,5% Oftensin) na preparat Nyolol żel towarzyszyło statystycznie istotne zmniejszenie świądu, łzawienia, pieczenia i uczucia ciała obcego. W grupie II zastąpienie preparatu żelowego roztworem wodnym wiązało się ze znamienym statystycznie nasileniem wyżej wymienionych objawów, jak również ze zwiększeniem przekrwienia i obrzęku spojówek.

### Dyskusja

Tradycyjna, oparta na wodnych podłożach formuła leków okulistycznych wiąże się ze stosunkowo krótkim czasem retencji leku na

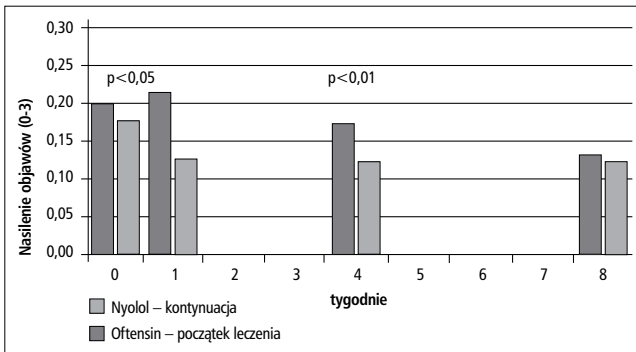


Ryc. 4. Subiektywna ocena tolerancji. Różnice tolerancji pomiędzy grupami chorych w poszczególnych badaniach kontrolnych (oceniane przez chorych).

Fig. 4. Subjective tolerance of treatment. Differences of tolerance between the groups of patients during control visits (evaluated by the patients).

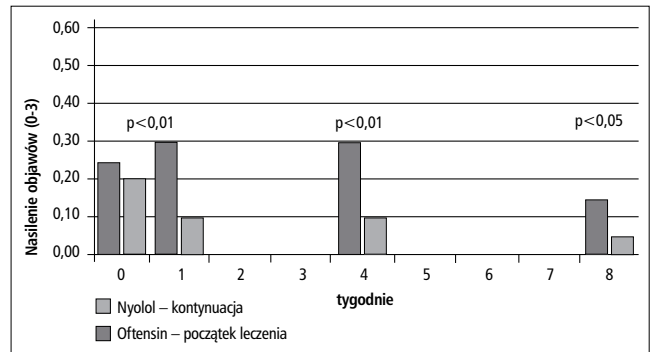
rogówce i z szybkim wyptłukaniem substancji aktywnej z worka spojówkowego. W konsekwencji zaledwie kilka procent zaaplikowanej do worka spojówkowego dawki leku dochodzi do tkanek wewnątrzgałkowych, pozostała, znacznie większa ilość zostaje wchłonięta do krążenia ogólnego (4).

Zawarte w preparacie Nyolol żel podłoże hydrożelowe, będące kombinacją karbomeru i alkoholu poliwinylowego, ulega czynnej interakcji z mucyną filmu łzowego, czego następstwami są dłuższy czas retencji leku na rogówce, większa absorpcja przezrogówkowa substancji aktywnej i jej zmniejszony „wash – out” przez przewod



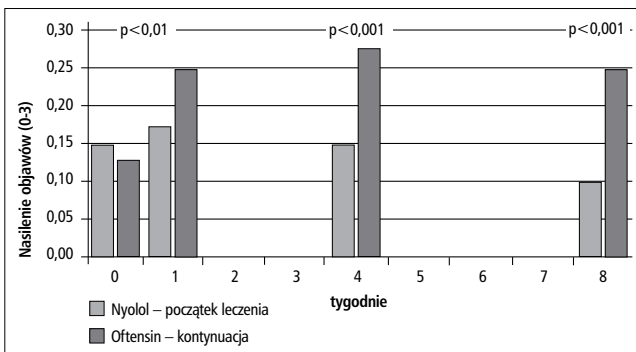
Ryc. 2. Obiektywna ocena tolerancji. Różnice tolerancji leczenia u tego samego chorego w grupie I.

Fig. 2. Objective tolerance of treatment. Differences of the tolerance of treatment in the same patient from group I.



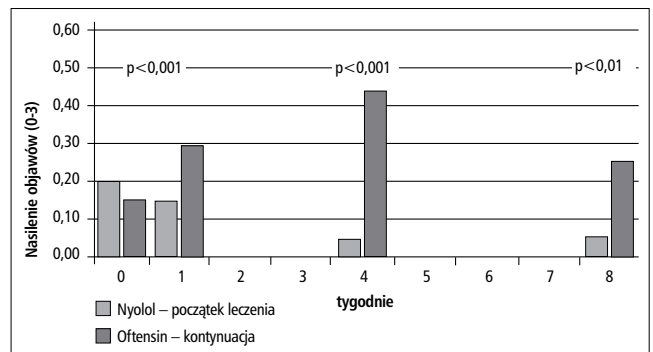
Ryc. 5. Subiektywna ocena tolerancji. Różnice tolerancji leczenia u tego samego chorego w grupie I.

Fig. 5. Subjective tolerance of treatment. Differences of the tolerance of treatment in the same patient from group I.



Ryc. 3. Obiektywna ocena tolerancji. Różnice tolerancji leczenia u tego samego chorego w grupie II.

Fig. 3. Objective tolerance of treatment. Differences of the tolerance of treatment in the same patient from group II.



Ryc. 6. Subiektywna ocena tolerancji. Różnice tolerancji leczenia u tego samego chorego w grupie II.

Fig. 6. Subjective tolerance of treatment. Differences of the tolerance of treatment in the same patient from group II.

nosowo-łzowy (1,8). Pięciokrotnie mniejsze stężenie substancji aktywnej w preparacie, jednokrotna aplikacja leku na dobę oraz zmniejszone o 90% wchłanianie do krążenia ogólnego wydają się czynić nową formułę standardowego leku przeciwjaskrowego bezpieczną, skuteczną i wygodną dla chorego.

W przedstawionym w niniejszej pracy badaniu 0,1% Nyolol żel okazał się lekiem równie skutecznym co standardowy 0,5% wodny roztwór malenianu timololu, a u chorych wcześniej nieleczonych – nawet skuteczniejszym w pierwszym miesiącu obserwacji. Wieloośrodkowe, randomizowane, trzymiesięczne badania kliniczne na 167 chorych leczonych preparatem żelowym lub wodnym wykazały średnio 24-27% redukcję ciśnienia wewnątrzgałkowego w obu grupach (2). Podobne wyniki notował Hoh (3) na 800-osobowej grupie chorych.

Badania kliniczne dowiodły również, że Nyolol żel jest lekiem bezpiecznym, zarówno w aspekcie oddziaływania systemowego (dziesięciokrotnie mniejsze stężenie substancji aktywnej w surowicy krwi), jak i miejscowego (podłoże hydrożelowe, mniejsze stężenie chlorku benzalkonium, rzadsza ilość aplikacji leku w ciągu doby). Bardzo dobrą i dobrą tolerancję terapii, ocenianą przez lekarza, stwierdzano u 90% chorych. Taką samą ocenę tolerancji podało 89,8% chorych wcześniej nieleczonych i 86% chorych wcześniej leczonych z powodu jaskry. Najczęstszym miejscowym działaniem niepożądanym podawanym przez chorego jest zamglone widzenie, związane z lepkością podłoża leku. Jednak u większości chorych objaw ten jest krótkotrwały (poniżej 10 sekund) i ustępuje w trakcie leczenia (3).

W przedstawionym badaniu chorzy stosujący preparat żelowy statystycznie rzadziej skarżyli się na dolegliwości takie jak pieczenie, świąd, łzawienie i uczucie ciała obcego niż chorzy leczeni wodnym roztworem malenianu timololu. W jednej z nielicznych publikacji, porównujących tolerancję miejscową różnych postaci farmaceutycznych preparatu timolol, Hoh (3) notował w grupie chorych leczonych roztworem wodnym dwukrotnie częstsze występowanie takich dolegliwości jak pieczenie (23,6% vs. 11,6%) czy punktikowate zapalenie rogówki (3,5% vs. 1,1%). Przypuszcza się, że za lepszą tolerancję leku Nyolol żel odpowiedzialny jest zawarty w podłożu alkohol poliwinylowy, polimer zwiększający stabilność przedrogówkową filmu łzowego i wydłużający czas przzerwiania filmu łzowego (5,7).

## Wnioski

1. 0,1% żelowy preparat timololu (0,1% Nyolol żel, podawany raz dziennie u chorych z JPOK i NO, równie skutecznie obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe co 0,5% wodny roztwór malenianu timololu (0,5% Oftensin, aplikowany dwa razy na dobę).
2. Tolerancja terapii preparatem żelowym (0,1% Nyolol żel) jest lepsza niż tolerancja terapii roztworem wodnym (0,5% Oftensin/ Polfa) zarówno w ocenie obiektywnej, określanej przez lekarza, jak i w ocenie subiektywnej, podawanej przez chorego.
3. 0,1% żelowy preparat timololu (0,1% Nyolol żel/ Novartis) stanowi nowoczesną – skuteczną, bezpieczną i wygodną dla chorego formułę standardowego leku przeciwjaskrowego.

Badania zostały przeprowadzone przez zespoły badawcze z następujących ośrodków klinicznych: dr n. med. Renatę Kinasz z Katedry i Kliniki Okulistyki Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Ariadny Gierek-Łapińskiej, lek. med. Łukasza Klonowskiego z II Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii

Medycznej w Lublinie pod kierunkiem dr. hab. n. med. Marka Gerkowicza, dr. n. med. Leopolda Glassnera i dr. n. med. Magdaleny Homziuk z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Gdańsku pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Barbary Iwaszkiewicz-Bilikiewiczowej, lek. med. Wojciecha Gosławskiego, lek. med. Monikę Drobek-Słownik, lek. med. Barbarę Gołubińską, lek. med. Rozalię Hirschy z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Szczecinie pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Danuty Karczewicz, dr. n. med. Marka Ćwirkę z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej we Wrocławiu pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Marii Hanny Nizankowskiej, dr. n. med. Hannę Pecold-Stępniewską, lek. med. Roberta Wasilewicz, lek. med. Iwonę Przybylską-Rybczyńską z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Poznaniu pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Krystyny Pecold, dr. n. med. Ewę Starzycką-Bigaj, dr. n. med. Teresę Gerliczkę z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Krakowie pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Marii Starzyckiej, lek. med. Monikę Smolarek, lek. med. Annę Jędruch, lek. med. Mirę Gacek z II Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Warszawie pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Jerzego Szaflika, dr. n. med. Joannę Wierzbowską, lek. med. Małgorzatę Wojtulewicz z Kliniki Okulistycznej Wojskowego Instytutu Medycznego pod kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Stankiewicza. Krajowym koordynatorem badania był prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz.

**PIŚMIENNICTWO:** 1. Brodwall J.: *A comparative study of polyacrylic acid (Viscotears) liquid gel versus polyvinylalcohol in the treatment of dry eyes*. Acta Ophthalmol. Scand., 1997, 75, 457-461. 2. Elena P. P.: *Therapeutic equivalence of a timolol 0,1% hydrogel (T-Gel 0,1%) QD and aqueous timolol 0,5% bid in reducing the IOP of glaucomatous patients*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2000, 41 (4), 1477. 3. Hoh H. R., Schnarr K. D., Baumner D.: *Innovative low-dose timolol eye gel: Greater safety and improved compliance in the treatment of primary chronic open-angle glaucoma and ocular hypertension*. Der Augenspiegel, 1999, 10, 24-31. 4. Lee V. H. L., Robinson J. R.: *Topical ocular drug delivery: recent developments and future challenges*. J. Ocular. Pharmacol., 1986, 2, 67-108. 5. Lemp M. A., Szymański E. S.: *Polymer adsorption at the ocular surface*. Arch. Ophthalmol., 1975, 93, 134-136. 6. Mayer H., von der Ohe N.: *Efficacy of a novel hydrogel formulation in human volunteers*. Ophthalmologica, 1996, 21, 101-103. 7. Stempel I.: *Effect of commercial beta blockers and their combination with artificial tears on the duration of tear film stability*. Ophthalmologica, 1987, 195 (2), 61-68. 8. Sullivan L. J.: *Efficacy and safety of 0,3% carbomer gel compared to placebo in patients with moderate – to – severe dry eye symptom*. Ophthalmology, 1997, 104, 1402-1408. 9. Von der Ohe N., Stark M., Brewitt H.: *A new vehicle enhances the bioavailability of timolol*. Ophthalmologica, 1993, 90, Suppl. 1, S123.

Praca wpłynęła do Redakcji 12.07.2004 r. (615).

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**  
dr n. med. Joanna Wierzbowska  
Klinika Okulistyczna  
Wojskowy Instytut Medyczny  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa