

617.7-007.681-095.452 Timoptic

### TIMOPTIC NOVÝ LÉK URČENÝ K LÉČBĚ GLAUKOMU

Pplk. MUDr. Luděk CIGÁNEK, MUDr. Zora DUBSKÁ  
Oční oddělení Ústřední vojenské nemocnice v Praze  
(náčelník: plk. doc. MUDr. Václav Jenší)

Konzervativní léčba glaukomu byla v poslední době obohacena o nový lék z řady beta blokátorů — timolol maleat — který podle předběžných zpráv velmi účinně snižuje nitrooční tlak (NT) a nemá celkem žádné nežádoucí vedlejší projevy.

Podle zpráv z literatury se možnost použití beta blokátorů v oftalmologii datuje již od r. 1967, kdy Phillips, Howitt a další\* zjistili působení beta blokátoru propranololu na NT. Propranolol však má mírně anestetizující účinek, takže se k dlouhodobému podávání nehodí. V r. 1970 popsali Hall, Robson a Share\*\* další nový beta blokátor timolol, který se v pokuse na zvířatech ukázal 5 až 10krát účinnější než pro-

pranolol a neměl anestetizující účinky. Ve formě očních kapek použil timololu prvně Katz, Hubbard a další\*\*\* v r. 1976 u 15 dobrovolníků. Docílili jím výrazného poklesu NT s účinkem trvajícím 7 hodin a bez jakýchkoli vedlejších příznaků. Další zkušenosti učinili a publikovali Zimmerman a Kaufman v r. 1977 [9]. Skupinu 30 nemocných s glaukomem s otevřeným úhlem ponechali týden bez terapie a pak vkapávali timolol v roztoku 0,5 % a 1,5 % do jednoho oka, druhé ponechávali jako kontrolu. Za 20 minut po aplikaci provedli vyšetření zevního oka, měřili zrakovou ostrost, NT, TK a tepovou frekvenci. NT, kontrolovaný každou hodinu, vykázal snížené hodnoty ještě po 7 hodinách, a to i u neléčeného oka. Nebyly zjištěny změny v ostatních sledovaných parametrech.

\* ) Phillips, C. I. - Howitt, G. et al.: Br. J. Ophthalmol., 51, 1967, s. 222.

\*\* ) Hall, R. A. - Robson, R. D., Share, N. N.: Proc. Can. Fed. Biol. Soc., 13, 1970, s. 33.

\*\*\* ) Katz, I. M. - Hubbard, W. A. et al.: Invest. Ophthalmol., 15, 1976, s. 488.

trech ani žádné vedlejší účinky. Druhá studie týchž autorů (10) byla zaměřena na sledování účinku timololu různé koncentrace (0,1 %, 0,25 %, 0,5 % a 1 %) podávané 20 nemocným s glaukomem s otevřeným úhlem. Jako neúčinnější se ukázala koncentrace 0,5 %, což později potvrdili i jiní autoři.

Boger, W. P., Steinert, R. P. a další pracovníci lékařské fakulty v Bostonu (2) srovnávali účinky timololu s pilokarpinem u glaukomu s otevřeným úhlem. Vybranou skupinu nemocných, u nichž byl NT vyšší než 21 mm Hg, ponechali týden bez terapie a pak podávali pilokarpin v koncentraci 2 %, 3 % a 4 % a timolol v koncentraci 0,25 %, 0,5 % a 1 % po dobu 10 týdnů. Po celou dobu kontrolovali jednotlivé parametry jako NT, TK, tepovou frekvenci, zevní oční nález atd. Zjistili, že timolol snížil NT nejméně tak jako pilokarpin, že však nepůsobil miózu, akomodační spasmus, ani neměl jiné vedlejší účinky nepříjemné pro pacienty. Tepová frekvence byla poněkud zpomalena, ale TK zůstal nezměněn. Význačný pokles NT trval po celou dobu pokusu, aniž bylo třeba zvyšovat dávky léku.

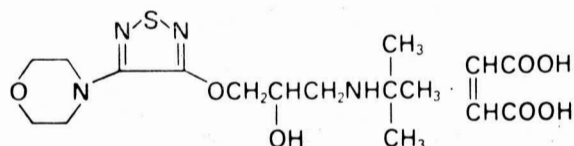
Obdobné zkušenosti uvádí i Bischoff (1), který léčil 40 nemocných, z nichž 19 mělo glaukom s otevřeným úhlem a 21 oční hypertenzi. Ve slepém pokusu podával timolol a pilokarpin. U timololu byly výsledky podstatně lepší, NT poklesl v průměru o 30 %, vedlejší účinky byly zaznamenány jen u starších nemocných (bolesti hlavy a keratitis superficialis po 24 týdnech léčby). Ač nelze zcela s jistotou přičítat tyto komplikace timololu, autor se domnívá — a k stejnému závěru docházejí i jiní autoři — že u starších nemocných je třeba aplikovat timolol velmi opatrně a raději volit jiný lék.

Dobré zkušenosti s dlouhodobým podáváním timololu uvádějí i další autoři, jako Moss (6), Kertyová (4) a další. Bonomi (3) zkoušel různé typy beta blokátorů (timolol, sotalol, atenolol, praktolol aj.) u 246 králíků, u nichž vyvolal oční hypertenzi roztokem glukózy. Z léků, jež vkapával králíkům do oka, měl nejlepší výsledky s timololem a sotalolem, oba ze skupiny beta blokátorů, které nemají ani stabilizující membránovou, ani vnitřní sympatomimetickou aktivitu. Autor dochází k závěru, že působení beta blokátorů na NT nelze posuzovat podle účinnosti na kardiovaskulární systém, ale že pravděpodobně záleží na schopnosti, jak dovede pronikat rohovkou do vnitřního oka.

Na mezinárodním sympoziu o glaukomu, konaném letos v lednu v Bruselu, bylo třetí samostatné zasedání věnováno timololu (5). 16 účastníků z Evropy i Ameriky referovalo o svých zkušenostech. Byli mezi nimi někteří z autorů již dříve uvedených, jako Bonomi, Bischoff a další. Demailly z Paříže radí na základě svých dlouhodobých zkušeností vkapávat timolol buď jednou denně ráno v 9 hodin, nebo 2krát denně, ráno a večer. Podle jeho ná-

zoru je možno rozšířit indikaci i na glaukomy sekundární, kongenitální a afakické a na hypertenzivní uveitidy. V jeho sestavě byla léčba účinná v 92,5 %, potvrdil však zjištění Bischoffovo (1), že timolol selhává někdy u starších nemocných. I další účastníci, jako Nielsen, N. V., Rich, R., Podos, S. M., Sarraux, H. a další, kteří měli zkušenosti s většími počty nemocných dlouhodobě léčených, referovali o dobrých výsledcích s minimem vedlejších účinků.

Zprávy z literatury tedy svědčí o tom, že se timolol stává lékem volby v indikovaných případech, prozatím především u glaukomu s otevřeným úhlem. Chemicky je timolol složitá sloučenina s tímto strukturním vzorcem:



Jako výrobek firmy Merck, Sharp a Dohme přichází ke klinickému použití pod názvem Timoptic. Je to čirá bezbarvá kapalina, kterou lze uchovávat při pokojové teplotě. Aplikuje se dvakrát denně, ráno a večer, NT snižuje velmi účinně, nepůsobí miózu, ani nemá jiné pro pacienta nepříjemné vedlejší projevy. Mechanismus účinku není dosud zcela objasněn. Podle výrobce i autorů, kteří se touto otázkou zvláště zabývali (6,8), jde především o sníženou produkci komorové tekutiny, ač někdy byla pozorována i nepatrně zvýšená snadnost odtoku.

### Vlastní zkušenosti

Timoptic, který byl v ČSSR registrován, jsme měli možnost vyzkoušet na očním oddělení ÚVN v Praze. Vybrali jsme skupinu 18 nemocných s glaukomem s otevřeným úhlem (13 mužů, 5 žen). Ve všech případech šlo o nemocné již dříve u nás dlouhodobě léčené 2 % pilokarpinem, vkapávaným nejméně 5krát denně. U 4 nemocných bylo nutno léčbu doplňovat perorálně Diluranem a pro stále neuspokojivé výsledky se uvažovalo o operativním řešení. U jedné pacientky byla léčba komplikována reaktivním zánětem spojivek a bolestmi hlavy.

Před převedením na nový lék jsme všechny pacienty u nás hospitalizovali a v souhlase s informacemi z literatury jsme na 3 dny vysadili dosavadní terapii. Provedli jsme kompletní oční vyšetření, kontrolu NT, TK a tepové frekvence a pak jsme začali instilovat jednu kapku 0,25 % Timopticu 2krát denně, ráno a večer. NT, který jsme proměřovali 5krát denně, se ve všech případech normalizoval a zůstává ve fyziologických mezích i při pravidelných kontrolách. V léčbě pokračujeme beze změn již šestý měsíc a pacienti jsou subjektivně i objektivně bez obtíží. Velmi dobře snášejí léčbu i 4 naši nemocní, kteří jsou starší 70 let,

ač v literatuře je udáváno [1], že u starých nemocných se lék neosvědčuje.

Závěrem bychom chtěli říci, že náš příspěvek je jen předběžným sdělením, protože vzhledem k omezenému množství léku jsme dosud nemohli získat dostatečné zkušenosti. Timoptic byl však zařazen do plánu dovozu, takže v blízké budoucnosti budeme mít možnost dlouhodobě sledovat účinnost léku u většího počtu pacientů; o výsledcích pak podáme podrobnější zprávu.

### Souhrn

Glaukom patří k závažným velmi rozšířeným očním onemocněním, jeho konzervativní léčba však není dosud zcela uspokojivá.

Nyní přichází ke klinickému použití nový lék z řady beta blokátorů: timolol maleate (Timoptic), který ukazuje velmi slibné výsledky v terapii glaukomu s otevřeným úhlem. Jedna kapka léku instilovaná do spojivkového vaku dvakrát denně snižuje velmi výrazně NT, je nemocnými dobře snášena a neprojevuje se nepříjemnými vedlejšími účinky jako mnohé z léků užívaných dosud.

Po přehledu zpráv z literatury uvádějí autoři vlastní zkušenosti. Pro omezené množství léku mohli podávat Timoptic zatím jen menší skupině nemocných, výsledky terapie však plně potvrzují příznivé zprávy publikované v zahraničním písemnictví.

### Literatura

1. Bischoff, P.: Erfahrungen mit Timolol in der Glaukomtherapie. Klin. Monatsbl. Augenheilk., 173, 1978, č. 2, s. 202—207.
2. Boger III, W. P. - Steinert, R. F. et al.: Clinical trial comparing timolol ophthalmic solution to pilocarpine in openangle glaucoma. Am. J. Ophthalmol., 86, 1978, s. 1, s. 8—18.
3. Bonomi, L. - Perfetti, S. - Noya, E. et al.: Comparison of the effects of nine beta-adrenergic blocking agents on intraocular pressure in rabbits. Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthalm., 210, 1979, s. 1—8.
4. Kerty, E. - Herven, I.: Glaucoma treatment with timolol. Acta Ophthalmol., 56, 1978, č. 5, s. 705—714.
5. Kraus, H. - Valníčková, J.: Zpráva o symposiu o glaukomu, Brusel 1979.
6. Moss, A. P. - Ritch, R. - Hargett, N. A. et al.: A comparison of the effects of timolol and epinephrine on intraocular pressure. Am. J. Ophthalmol., 86, 1978, s. 489—495.
7. Pandolfi, M.: Long-term treatment of glaucoma with systemic propranolol. Amer. J. Ophthalmol., 86, 1978, č. 3, s. 340—344.
8. Yablonski, M. E. - Zimmerman, T. J. et al.: A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on aqueous humor dynamics. 135—142, 1978.  
Ref.: Ref. vyb., oft., 11/2, 134, 1979.  
Exp. Eye Res., 27, 1978, č. 2, s. 135—142.  
Ref.: Ref. vyb., oft., 11, 1979, č. 2, s. 134.
9. Zimmerman, T. J. - Kaufman, H. E.: Timolol. Dose response and duration of action. Arch. Ophthalmol., 95, 1977, č. 4, s. 605—607.
10. Zimmerman, T. J. - Kaufman, H. E.: Timolol. A beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. Arch. Ophthalmol., 95, 1977, č. 4, s. 601 až 604.