

ทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะสายตาสายตามวัยด้วยการใช้ยา

A New Pharmacological Treatment Option for Presbyopia

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ณัฐรี โรจนพิทักษ์กุล, สุทธิรัตน์ อินมวงหิรัญโชติ*, สิริกาญจน์ แก้วพระ และ สุพิชญา บุญมาลี

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

*Corresponding author: nuunsutthi@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2569;21(2):113-119.

Nutsiree Roatputtikul, Sutthirat Inmuanghiranchot*, Sirikan Kaewpra and Supitchaya Boonmalee

Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University, Ratchathevi, Bangkok 10400 Thailand

*Corresponding author: nuunsutthi@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2026;29(2):113-119.

บทคัดย่อ

ภาวะสายตาสายตามวัย (presbyopia) เป็นภาวะที่ดวงตาสายตาสูญเสียความสามารถในการโฟกัสวัตถุระยะใกล้ตามธรรมชาติเมื่ออายุมากขึ้นตั้งแต่อายุ 40 ปีขึ้นไป เนื่องจากสูญเสียความยืดหยุ่นของ crystalline lens และ ciliary muscle สามารถแก้ไขได้โดยใช้แว่นมองระยะใกล้ซึ่งไม่สะดวก การรักษาด้วยยาถือเป็นทางเลือกใหม่เพื่อลดความเสี่ยงจากการผ่าตัด เพิ่มความสามารถในการใช้สายตาในชีวิตประจำวัน ในปี 2021 มียาตัวแรกที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาคือ 1.25% pilocarpine ตัวยาทำให้ขนาดรูม่านตาลดลงผ่านการกระตุ้นแบบไม่จำเพาะ ช่วยให้มีมองเห็นระยะใกล้และระยะกลางดีขึ้นโดยไม่ส่งผลต่อการมองเห็นระยะไกล ออกฤทธิ์ภายใน 15 นาทีและอยู่ได้นาน 6 – 8 ชั่วโมง ต่อมาปี 2023 ตัวยา 0.4% pilocarpine ถูกพัฒนาเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์จากฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ muscarinic และล่าสุดปี 2025 มียา 1.44% aceclidine ซึ่งออกฤทธิ์คล้าย pilocarpine แต่จำเพาะเจาะจงมากกว่าจึงลดโอกาสการเกิดอาการข้างเคียงและแรงดึงดูดที่จอประสาทตา อย่างไรก็ตามคงต้องเฝ้าติดตามในระยะยาวต่อไป

คำสำคัญ: ภาวะสายตาสายตามวัย, การรักษาด้วยยา

Abstract

Presbyopia is a progressive age-related ocular condition that begins to interfere with daily life from around the age of 40, characterized by a gradual decline in the ability to focus on near objects due to loss of elasticity of the crystalline lens and age-related deterioration of the ciliary muscle. Reading glasses is the treatment of choice for this condition. Pharmacologic treatment has emerged as a novel option that may reduce surgical risks and improve near vision ability. In 2021, the first drug approved by the U.S. Food and Drug Administration was 1.25% pilocarpine. The drug induces pupil constriction through non-selective stimulation, thereby improving near and intermediate vision without significantly affecting distance vision. Onset of action is approximately 15 minutes, with a duration of 6 – 8 hours. In 2023, 0.4% pilocarpine formulation was developed to reduce adverse effects related to muscarinic receptor stimulation. Most recently, in 2025, 1.44% aceclidine was introduced. Although it has a mechanism of action similar to pilocarpine's, it is more receptor-selective, potentially reducing side effects and retinal traction. Nevertheless, long-term outcomes and safety still require continued monitoring.

Keywords: presbyopia, pharmacological treatment

Editorial note
Manuscript received in original form: April 2, 2026;
Revision notified: April 3, 2026;
Revision completed: April 4, 2026;
Accepted in final form: April 22, 2026;
Published online: June 30, 2026.

Journal website:

<http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

บทนำ

ภาวะสายตาสายตามวัย (presbyopia) คือภาวะที่ความสามารถในการปรับสายตา (accommodation) เพื่อโฟกัสวัตถุระยะใกล้ลดลงตามอายุ¹ ส่งผลให้การมองเห็นระยะใกล้ลดลง เกิดอาการตาพร่ามัว เห็นภาพซ้อน ปวดศีรษะจากกล้ามเนื้อตาเมื่อยล้า การทำงานที่จอตาประจำวันเปลี่ยนแปลงจากเดิมจนนำไปสู่คุณภาพชีวิตที่ลดลง โดยปกติการมองเห็นระยะใกล้จะเกี่ยวข้องกับการทำงานของกล้ามเนื้อ ciliary ที่หดตัว ทำให้เส้นใยยืดเลนส์ตา (zonules) คลายตัว ส่งผลให้เลนส์ตาที่มีความโค้งมากขึ้นเพื่อโฟกัสให้เห็นวัตถุระยะใกล้ได้ สาเหตุของการเกิดภาวะสายตาสายตามวัยยังไม่ทราบแน่ชัด มีสมมุติฐานว่าเกิดจากอายุที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้ความยืดหยุ่นของเลนส์ตาลดลงและเกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางชีวกลศาสตร์ของกล้ามเนื้อ ciliary และ zonules ภาวะสายตาสายตาม

วัยสามารถพบได้ตั้งแต่อายุ 40 ปีขึ้นไป โดยความชุกเพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น² สำหรับการวินิจฉัยภาวะสายตาสายตามวัยที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ การวัดความสามารถในการมองเห็น (visual acuity test; VA) การวัดค่าสายตา (refraction test) เพื่อแก้ไขสายตา และการตรวจด้วยเครื่อง Slit-lamp เพื่อดูโครงสร้างและรายละเอียดของดวงตา เป็นต้น³ โดย VA คือความสามารถในการแยกความแตกต่างที่น้อยที่สุดระหว่างวัตถุสองชิ้น หรือหมายถึงความคมชัดของสายตา ซึ่งมีทั้งระยะไกล (distance VA) คือที่ระยะ 6 เมตร (20 ฟุต) และที่ระยะใกล้ (near VA) คือที่ระยะ 33 เซนติเมตร (14 นิ้ว) สำหรับการแปลผลค่า VA จะแสดงระยะที่ผู้ป่วยมองเห็น/ระยะที่คนปกติมองเห็น เช่น VA 6/36 หมายความว่า ผู้ป่วยมองเห็นที่ระยะ 6 เมตร ในขณะที่คนปกติมองเห็นที่ระยะ 36

เมตร เป็นต้น VA สามารถทำได้หลายวิธี โดยเริ่มจากใช้ตาเปล่ามองก่อน (VA without correction) จากนั้นวัดในขณะสวมแว่นสายตาหรือเลนส์สัมผัส (VA with correction) ในผู้ที่มีแว่นหรือเลนส์สัมผัส หรือมองผ่านรูเล็ก ๆ (VA with pinhole) หากมองด้วยตาเปล่าไม่เห็น⁴

สำหรับแนวทางการรักษาภาวะสายตาวายตามวัยในปัจจุบัน คือ การใส่แว่นตา เลนส์สัมผัส การผ่าตัด และการใช้ยา³ แนวทางการรักษาด้วยการใช้แว่นสายตาเป็นวิธีที่ง่ายและปลอดภัยสามารถใช้ได้ระยะยาวแต่อาจจะไม่สะดวกหรือไม่เหมาะสมกับบางกิจกรรม ซึ่งแว่นสายตามีหลายชนิด เช่น แว่นอ่านหนังสือ (reading glasses) แว่นสองชั้น (bifocal) แว่นเลนส์สามชั้น (trifocals) แว่นมัลติโฟคอลแบบโปรเกรสซีฟ (progressive multifocal) แว่นโปรเกรสซีฟ (progressive glasses) แว่น Alvarez (Alvarez reading glass) เป็นต้น การรักษาด้วยการใช้เลนส์สัมผัสเป็นวิธีที่สะดวกสำหรับผู้สวมใส่ แต่มีต้องดูแลรักษาความสะอาดทุกวันเพื่อป้องกันการติดเชื้อ สามารถทำให้เกิดภาวะตาแห้งได้ การรักษาด้วยวิธีผ่าตัดถือเป็นวิธีรักษาระยะยาว โดยสามารถผ่าตัดรักษาต่อกระจกไปพร้อมกันได้ แต่ก็มีความเสี่ยงจากการผ่าตัด เช่น การมองเห็น แสงฟุ้งกระจายในบางราย ซึ่งวิธีการผ่าตัดสามารถทำได้หลายวิธี เช่น ผ่าตัดเลนส์แก้วตาเทียม ชนิดโฟกัสระยะเดียว ชนิดหลายระยะ แบบปรับระยะได้ แบบปรับแสงได้ เลนส์แบบขยายระยะชัด แผ่นฝังกระจกตา เลสิก (LASIK) และการผ่าตัดตาแบบหิวเข็มขัดสเกลอร์ เป็นต้น⁵ สำหรับวิธีการรักษาด้วยการใช้ยาถือเป็นแนวทางการรักษาใหม่ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวถึงยาที่ขึ้นทะเบียนในการรักษาภาวะสายตาวายตามวัยที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในปัจจุบัน

การรักษาภาวะสายตาวายตามวัย โดยการใช้ยา

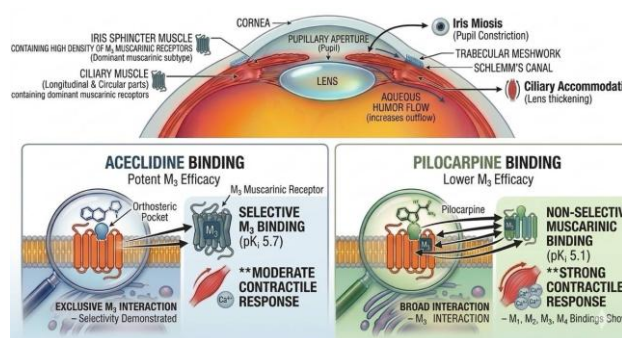
การรักษาภาวะสายตาวายตามวัยด้วยยาถือเป็นทางเลือกใหม่ที่เพิ่มความสะดวก เนื่องจากไม่ต้องใช้แว่นตาหรือเลนส์สัมผัส ไม่มีความเสี่ยงในการผ่าตัด อย่างไรก็ตาม การออกฤทธิ์ของยายังเป็นแบบชั่วคราว ทำให้ต้องใช้ยาต่อเนื่องและต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากยา ปัจจุบันยาที่ได้รับการอนุมัติขึ้นทะเบียนในการรักษาภาวะสายตาวายตามวัยในปัจจุบัน คือ pilocarpine และ aceclidine โดย pilocarpine ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี 2021 ภายใต้ชื่อการค้า Vuity[®] มีตัวยาสำคัญคือ 1.25% pilocarpine ในปี 2023 คือ QLOSI[™] มีตัวยา 0.4% pilocarpine และ aceclidine ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาในปี 2025 คือ VIZZ[™] มีตัวยา 1.44% aceclidine^{6,7}

กล้ามเนื้อม่านตา (iris muscle) และกล้ามเนื้อปรับเลนส์ตา (ciliary muscle) ในมนุษย์ มีตัวรับชนิด muscarinic 3 receptor (M3) เป็นหลักที่พบมากที่สุดและเป็นกลไกหลักในการทำงานสำหรับตัวรับชนิด M2 และ M4 พบกระจายตัวอยู่และมีส่วนร่วมในการทำงานของกล้ามเนื้อตาบางส่วน โดยบทบาทหน้าที่และการทำงานของตัวรับ M3 คือ การควบคุมกล้ามเนื้อทำให้กล้ามเนื้อตาหดตัวเมื่อถูกกระตุ้นและการตอบสนองทางสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกับการหดตัวของรูม่านตา (miosis) การปรับเพ่งหรือปรับโฟกัสระยะมองใกล้ของเลนส์ตา (accommodation) และการเพิ่มอัตราการระบาย (outflow facility) ของน้ำหล่อเลี้ยงลูกตา (aqueous humor) ซึ่งมีความสำคัญต่อการควบคุมความดันตา⁸ (ตารางที่ 1) (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 ความสามารถในการจับกับตัวรับ (affinity) ของ pilocarpine และ aceclidine ต่อ muscarinic receptor ทั้ง 5 ชนิด^{16,17}

ชนิดตัวรับ muscarinic	pilocarpine (pKi)	aceclidine (pKi)
M1	4.9 - 5.1	5.6 - 5.7
M2	4.9	6.2 - 6.4
M3	5.1	5.7
M4	5.2	5.4
M5	5.0	5.5

หมายเหตุ: pKi หมายถึง ความสามารถในการจับและกระตุ้นตัวรับ (ค่า pKi แปรผกผันตรงกับ affinity)



รูปที่ 1 ภาพตัดแปลงแสดงโครงสร้างดวงตาและการออกฤทธิ์ของยา aceclidine และ pilocarpine ผ่านการกระตุ้น M3 muscarinic receptor^{16,17}

Pilocarpine

pilocarpine เป็นสารในกลุ่มอัลคาลอยด์ที่สกัดได้จากพืชสกุล Pilocarpus ออกฤทธิ์เป็น muscarinic cholinergic agonist ที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อตัวรับ muscarinic ทั้งหมด 5 ชนิด โดยออกฤทธิ์ทั้งโดยตรง (full agonist) และออกฤทธิ์บางส่วน (partial agonist) กับตัวรับ M3 บริเวณดวงตา จึงเกิดการเพิ่ม

ระดับแคลเซียมภายในเซลล์^{9,10} ส่งผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่กล้ามเนื้อปรับเลนส์ตา (ciliary muscle) และกล้ามเนื้อเรียบหูดรูม่านตา (Iris sphincter muscle)⁹ ส่งผลให้รูม่านตาหดเล็กลงจนเกิดปรากฏการณ์รูเข็ม (pinhole effect) ทำให้ระยะชัดลึกของการโฟกัสเพิ่มมากขึ้น สร้างภาวะเสมือนการกระตุ้นการปรับโฟกัส (pseudoaccomodation) ทำให้ดวงตาสามารถโฟกัสแสงจากวัตถุระยะใกล้ลงบนจอประสาทตาได้ดีขึ้น จึงมองเห็นภาพระยะใกล้ชัดขึ้น¹¹ ระยะเวลาที่ยาเริ่มการออกฤทธิ์ประมาณ 15 – 20 นาที^{12,13} และออกฤทธิ์นาน 6 – 8 ชั่วโมง^{12,13} การบริหารยา 1.25% pilocarpine โดยหยอดที่ดวงตาข้างละ 1 หยด วันละครั้ง¹⁴ ส่วน 0.4% pilocarpine ให้หยอดที่ดวงตาข้างละ 1 หยด และสามารถหยอดยาซ้ำอีกครั้งหลังจาก 2 – 3 ชั่วโมงแรก เพื่อให้ผลยาวนานสูงสุด 8 ชั่วโมงหลังหยอด หรือใช้วันละ 1 ครั้ง หรือใช้ตามความจำเป็นไม่เกินวันละ 2 ครั้ง¹⁵

Aceclidine

aceclidine เป็นยาในกลุ่ม muscarinic cholinergic agonist โดยออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงกับตัวรับที่กล้ามเนื้อเรียบบริเวณกล้ามเนื้อหูดรูม่านตา (Iris sphincter muscle) เป็นหลัก และมีผลต่อกล้ามเนื้อปรับเลนส์ตา (ciliary muscle) เพียงเล็กน้อย โดยยากระตุ้นให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหูดรูม่านตา (Iris sphincter muscle) ทำให้รูม่านตาหดเล็กลงจนเกิดปรากฏการณ์รูเข็ม (pinhole effect) ที่ช่วยเพิ่มความชัดลึกของระยะโฟกัส ส่งผลให้มองเห็นภาพระยะใกล้ชัดเจนยิ่งขึ้น คล้ายกับการออกฤทธิ์ของ pilocarpine แต่เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มกระตุ้นการหดตัวของรูม่านตาแบบไม่จำเพาะ (non-selective miotics) เช่น pilocarpine พบว่า aceclidine มีผลต่อการกระตุ้นกล้ามเนื้อปรับเลนส์ตาน้อยกว่า ดังนั้นภาวะของเกิดการเปลี่ยนแปลงเข้าใกล้ภาวะสายตาสั้น (myopic shift) การหนาตัวของเลนส์ตา และการเคลื่อนตัวของเลนส์ตาไปข้างหน้าของ aceclidine จึงมีน้อยกว่า pilocarpine อย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งความเสี่ยงในการเกิดแรงดึงรั้งที่จอประสาทตาหรือวุ้นตามีโอกาสเกิดขึ้นน้อย¹⁰ และ aceclidine ยังถูกจัดว่าเป็น orthosteric agonist ซึ่งออกฤทธิ์โดยการเข้าจับโดยตรงที่ตำแหน่งจับหลัก (orthosteric pocket) ของตัวรับ muscarinic (โดยเฉพาะ M3) ที่บริเวณกล้ามเนื้อตา คือมีรูปแบบการจับแบบสองสถานะ (two-affinity states model) หลังการเข้าจับที่ตำแหน่ง orthosteric pocket ยา aceclidine มีคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ในการทำปฏิกิริยากับตัวรับ 2 สถานะ คือ สถานะความสามารถในการจับสูง (high-affinity state) และสถานะความสามารถในการจับต่ำ (low-affinity state) การกระตุ้นตัวรับในสถานะ low-affinity ถือเป็นกลไกสำคัญที่แปรผันตรงกับประสิทธิภาพของยา การกระตุ้นในสถานะนี้เหนี่ยวนำให้เกิดการส่งสัญญาณทุติยภูมิภายในเซลล์

(intracellular signaling cascades) อย่างสมบูรณ์ กลไกการจับแบบสองสถานะดังกล่าว ส่งผลให้ aceclidine มีประสิทธิภาพ (intrinsic efficacy) และความแรง (potency) ที่สูงมากในการกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อม่านตา (contractile response) ซึ่งแตกต่างจากยา pilocarpine ที่แสดงรูปแบบการทำปฏิกิริยากับตัวรับเพียงสถานะเดียว (one affinity state)^{16,17}

ระยะเวลาเริ่มการออกฤทธิ์ของ aceclidine เกิดขึ้นภายใน 30 นาที และออกฤทธิ์ยาวนานประมาณ 10 ชั่วโมง การบริหารยา 1.44% aceclidine (VIZZ[®]) หยอดที่ดวงตาข้างละ 1 หยด วันละ 1 ครั้ง โดยหยอดตาแต่ละข้าง ข้างละ 1 หยด ก่อนและเว้นระยะเวลา 2 นาที จึงหยอดซ้ำอีกครั้งข้างละ 1 หยด⁷

การศึกษาเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาภาวะสายตาวายตามวัย

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา pilocarpine

GEMINI1 เป็นการศึกษาในปี 2022¹⁸ เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาหยอดตา 1.25% pilocarpine HCl ทำการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง ปกปิดทั้งสองฝ่าย มีกลุ่มที่ให้ยาและกลุ่มควบคุม ผู้เข้าร่วมมีช่วงอายุ 40 – 55 ปี ที่มีภาวะสายตาวายตามวัย แต่ละกลุ่มจะได้ยา 1.25% pilocarpine กับกลุ่มที่ได้สารนำส่งที่ไม่มีตัวยาสำคัญ (vehicle) หยอดตาวันละหนึ่งครั้ง เป็นเวลา 30 วัน ประเมินผลโดยดูสัดส่วนผู้ที่มีการมองเห็นใกล้ดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 3 แถว ในภาวะแสงสลัวแบบใช้ตาทั้ง 2 ข้าง วัดผลลัพธ์ วันที่ 30 ชั่วโมงที่ 3 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา pilocarpine มีการมองเห็นดีขึ้นอย่างน้อยสามแถว คิดเป็น 30.7% เทียบกับกลุ่ม vehicle ที่พบ 8.1% (adjusted P-value < 0.001) นั่นคือกลุ่ม pilocarpine มีประสิทธิภาพเหนือกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเพิ่มความสามารถในการมองเห็นใกล้ในสภาวะแสงสลัวที่ 3 ชั่วโมงหลังการใช้ยา ณ วันที่ 30 โดยประสิทธิภาพของ pilocarpine ออกฤทธิ์ที่ 15 นาที และมีประสิทธิภาพสูงสุดที่ชั่วโมงที่ 1 และผู้เข้าร่วม 41.6% มีการมองเห็นใกล้ดีขึ้น ≥ 3 แถว และชั่วโมงที่ 3 พบว่ามีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสูงสุด คือกลุ่ม pilocarpine มีประสิทธิภาพเหนือกว่าถึง 22.5% แต่สำหรับการวัดผลลัพธ์เชิงปริมาณอื่น ๆ นั้น แสดงให้เห็นว่า pilocarpine มีความเหนือกว่าทางสถิติในด้านการมองเห็นใกล้และระยะกลางไต่ยาวนานถึง 8 และ 10 ชั่วโมง ตามลำดับ และผลต่อการมองเห็นระยะไกล พบว่าไม่มีผู้เข้าร่วมรายใดที่การมองเห็นใกล้ดีขึ้น ≥ 3 แถว มีการมองเห็นระยะไกลแยกลงเกิน 5 ตัวอักษร

ด้านความปลอดภัยยา การศึกษาแสดงให้เห็นว่า pilocarpine มีความปลอดภัยและการทนต่อยาที่ยอมรับได้ โดย

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยในกลุ่มรักษา (รายงานอย่างน้อย 2%) คือ ปวดศีรษะ (14.1%) สายตาพร่ามัว (4.3%) ตาแดง (2.5%) การมองเห็นไม่ชัด (2.5%) ระคายเคืองตา (2.5%) ปวดตา (2.5%) และน้ำตาไหลมากขึ้น (2.5%) เป็นต้น

VIRGO เป็นการศึกษาในปี 2023¹⁹ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และเภสัชจลนศาสตร์ของ 1.25% pilocarpine หยอดตาทั้ง 2 ข้าง วันละ 2 ครั้ง ห่างกัน 6 ชั่วโมง อ้างอิงตาม ผลการศึกษา GEMINI เปรียบเทียบกับสารนำส่งที่ไม่มีตัวยา สำคัญ (vehicle) ทำการศึกษารูปแบบสุ่มตัวอย่าง ปกปิดทั้งสอง ฝ่าย รวมระยะเวลาการศึกษา 14 วัน ในผู้ป่วยอายุ 40 – 55 ปี ที่มีภาวะสายตาวายตามวัยทั้งในเชิงวัตถุวิสัยและอัตวิสัยที่ รบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน และมีค่าการมองเห็นระยะใกล้ใน ภาวะแสงสลัวโดยมีค่าการมองเห็นระยะใกล้ภายหลังจากการ แก้ไขการมองเห็นระยะใกล้ที่ดีที่สุด (binocular Distance-corrected Near Visual Acuity [DCNVA]) อยู่ระหว่าง 20/40 ถึง 20/100 พบว่าสัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการมองเห็นระยะใกล้ ดีขึ้น ≥ 3 บรรทัด และการมองเห็นระยะใกล้ไม่ลดลงเกิน 5 ตัวอักษร ในวันที่ 14 ชั่วโมงที่ 9 (หรือ 3 ชั่วโมงหลังได้รับยาครั้งที่ 2) ในกลุ่มที่ได้รับ 1.25% pilocarpine เทียบกับ vehicle เท่ากับ 35.1% และ 7.8% ตามลำดับ (P-value < 0.01, 95% CI = 17.3 – 37.4) และเมื่อทดสอบภายใต้สภาวะการมองเห็นในที่ สว่าง (photopic) ความต่างระดับสีสูง (high-contrast) และ binocular DCNVA สัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการมองเห็นระยะใกล้ดีขึ้น ≥ 3 บรรทัด ในกลุ่มที่ได้รับ 1.25% pilocarpine เทียบกับ vehicle เท่ากับ 32.5% และ 6.0% ตามลำดับ (P-value < 0.01, 95% CI = 22.7 - 46.7)

ในด้านความปลอดภัยพบว่าอัตราการเกิดอาการไม่พึง ประสงค์ระหว่างการศึกษาน้อยกว่าหนึ่งรายการในกลุ่ม 1.25% pilocarpine เทียบกับ vehicle เท่ากับ 24.6% และ 11.2% ตามลำดับ โดยอาการที่รายงานในกลุ่มที่ได้รับยา คือ ปวดศีรษะ 8.8% อาการทางตาที่พบบ่อยคือ ระคายเคืองดวงตา 6.1% การมองเห็นผิดปกติ 4.4% และกระจกตาอักเสบบริเวณเล็ก ๆ (punctate keratitis) 3.5% ซึ่งการศึกษานี้เป็นการยืนยัน ประสิทธิภาพของการใช้ 1.25% pilocarpine HCl วันละ 2 ครั้ง ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการมองเห็นระยะใกล้ และไม่กระทบ ต่อการมองเห็นได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่มีผลข้างเคียงรุนแรง

NEAR Phase 3 เป็นการศึกษาในปี 2020 ถึงปี 2022²⁰ เพื่อ ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ 0.4% pilocarpine ในผู้ป่วยที่มีภาวะสายตาวายตามวัย ทำการศึกษารูปแบบ ทดลองแบบสุ่มปกปิดข้อมูลสองทางควบคุมด้วยยาหลอกและ ศึกษาแบบคู่ขนาน ใน 35 คลินิกจักษุวิทยา มีผู้ป่วย 613 ราย อายุ 45 – 64 ปี ระยะเวลาศึกษา 15 วัน โดยผู้ทำการทดลองจะ ได้รับ 0.4% pilocarpine หรือยาหลอก หยอดตาวันละ 2 ครั้ง

เป็นเวลา 14 วัน จากการศึกษาพบว่า 0.4% pilocarpine สามารถเพิ่ม DCNVA แต่ไม่ลด CDVA ได้ตั้งแต่วันที่ 1 ภายใน 30 นาทีหลังการหยอดครั้งแรก กลุ่ม 0.4% pilocarpine 37.9% และ กลุ่ม ยา หล อ ก 18.5% (P-value < 0.001) ในวันที่ 15 พบการตอบสนองเร็วขึ้นใน 20 นาที โดยมีการตอบสนองต่อเนื่องได้ถึง 8 ชั่วโมงในการหยอด ยาววันละ 2 ครั้ง ระยะระหว่างการให้ยาแต่ละครั้งห่างกัน 2 – 3 ชั่วโมง

ด้านความปลอดภัยการประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ เกิดขึ้นหลังจากเริ่มการรักษา แบ่งออกเป็นผลข้างเคียงด้าน ดวงตาที่พบบ่อย เช่น การปวดบริเวณที่หยอดยา (5.8%) ตามัว (3.6%) ตาแดง (1.6%) คันตา (1.0%) และความบวมพร่อง ทางการมองเห็น (1.0%) ผลข้างเคียงด้านอื่น ๆ เช่น ปวดศีรษะ (6.8%) ปวดบริเวณตาหรือใบหน้า (1.9%) คลื่นไส้ (1.3%) ซึ่ง ผลข้างเคียงดังกล่าวอยู่ในระดับไม่รุนแรงและชั่วคราว ผล การศึกษา NEAR Phase 3 สรุปได้ว่า 0.4% pilocarpine มี ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะสายตาวาย ตามอายุ

M Farid ศึกษาโดยเก็บข้อมูลปี 2019²¹ มีวัตถุประสงค์เพื่อ ประเมินประสิทธิภาพของ 0.2% และ 0.4% pilocarpine ใน ผู้ป่วยที่มีภาวะสายตาวายตามวัยและประเมินประสิทธิภาพและ ความปลอดภัยของการผสมยาแบบปริมาณคงที่ (fixed-dose combination) ของ pilocarpine และ diclofenac sodium เนื่องจาก pilocarpine เป็นสารที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับมัสคาริ นิก (muscarinic agonist) ซึ่งอาจกระตุ้นให้เกิดการอักเสบได้ ดังนั้นจึงมีสมมุติฐานการเพิ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ส เตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs) เพื่อลดการ อักเสบที่ถูกระตุ้นโดย pilocarpine และเพิ่มความสามารถที่ ร่างกายผู้ป่วยจะทนต่อผลข้างเคียงจากยา เป็นการทดลองแบบ สุ่มปกปิดข้อมูลสองทางและศึกษาแบบคู่ขนานใน 7 แห่งของ สหรัฐอเมริกา ในผู้ป่วย 166 ราย อายุ 15 – 64 ปี ระยะเวลา ศึกษา 15 วัน โดยแบ่งผู้ทำการศึกษาออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่ม แรก คือ pilocarpine (Pilo arm) ได้รับ 0.2% pilocarpine วันที่ 1 - 8 จากนั้นได้รับ 0.4% pilocarpine วันที่ 8 – 15 กลุ่มสอง คือ การผสมยาแบบปริมาณคงที่ของ pilocarpine และ diclofenac sodium (Pilo-Diclo-FDC arm) ได้รับ 0.2% pilocarpine และ 0.006% diclofenac sodium วันที่ 1 – 8 จากนั้นได้รับ 0.4% pilocarpine และ 0.006% diclofenac sodium วันที่ 8 – 15 และ กลุ่มสามคือกลุ่มควบคุม (control arm) ได้รับ 0.006% diclofenac sodium วันที่ 1 – 15 โดยทุกกลุ่มได้รับยาหยอดวัน ละ 2 ครั้ง ระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 6 ชั่วโมง การศึกษาพบ ประสิทธิภาพของผลลัพธ์หลักในวันที่ 15 คือ มีการเพิ่มขึ้นของ DCNVA มากกว่าหรือเท่ากับ 3 บรรทัดจากค่าเริ่มต้นที่ 1

ชั่วโมงหลังหยอดยา ในกลุ่ม Pilo arm เท่ากับ 46.9% (P-value = 0.0002) และกลุ่ม Pilo-Diclo-FDC arm เท่ากับ 43.1% (P-value = 0.0015) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมเท่ากับ 16.1% แต่ในวันที่ 8 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของกลุ่มที่ได้รับ Pilo 0.2% (24.0%) และ Pilo 0.2%-FDC (19.6%) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (17.9%) ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่าผลข้างเคียงด้านดวงตาที่พบบ่อย คือ ปวดบริเวณที่หยอดตาแดง ตามัว ผลข้างเคียงด้านอื่น ๆ เช่น ปวดศีรษะ แต่ผลข้างเคียงทั้งหมดอยู่ในระดับไม่รุนแรง

จากผลการศึกษาของ M Farid สรุปได้ว่า 0.4% pilocarpine เป็นความเข้มข้นของ pilocarpine ที่ต่ำที่สุดที่เพิ่ม DCNVA มากกว่าหรือเท่ากับ 3 บรรทัดจากค่าเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีภาวะสายตาวายตามอายุได้อย่างมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย โดยไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา สำหรับการเพิ่ม diclofenac ไม่ทำให้เกิดฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยเปรียบเทียบได้ จากกลุ่ม Pilo 0.2%-FDC และกลุ่ม Pilo 0.4%-FDC มีอาการตาแดงมากกว่ากลุ่มอื่นที่ไม่มี diclofenac sodium

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา aceclidine²²

CLARITY1 เป็นการศึกษาในปี 2022 ถึงปี 2024 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ LNZ100 (1.75% aceclidine HCl), LNZ101 (1.75% aceclidine HCl + 0.8% brimonidine) เปรียบเทียบกับยาควบคุมคือ 0.8% brimonidine ทำการศึกษารูปแบบสุ่มตัวอย่าง ปกปิดทั้งสองฝ่าย ระยะเวลา 6 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะสายตาวายตามวัย อายุตั้งแต่ 45 – 75 ปี ที่มีช่วงค่าความผิดปกติของสายตาตั้งแต่ -4.0 ไดออปเตอร์(D) ถึง +1.0D มีค่าสายตาเอียง $\leq 2.0D$ และในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดเปลี่ยนเลนส์แก้วตาหรือเคยทำเลสิกแก้สายตาแล้ว จำนวน 469 คน โดยวัดผลการศึกษาลักษณะจากสัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการมองเห็นระยะใกล้ที่ดีขึ้น ≥ 3 บรรทัด และไม่สูญเสียการมองเห็นระยะไกล ≥ 1 บรรทัด เทียบกับก่อนได้รับยาที่ระยะเวลา 3 ชั่วโมง พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ LNZ101, LNZ100 และ brimonidine มีค่า 49.0%, 64.3% และ 11.5% ตามลำดับ โดยความแตกต่างของผลการศึกษาในสัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ LNZ100 เทียบกับ brimonidine เท่ากับ 52.8% โดย 1.75% aceclidine HCl ให้ผลมากกว่ายาควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (P-value < 0.0001, 95% CI = 43.8% to 61.8%) และในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ LNZ101 เทียบกับ LNZ100 เท่ากับ -15.8% (P-value < 0.0001, 95% CI = -26.6% to -5.0%) เป็นการบ่งชี้ว่า brimonidine ในยาสูตรผสมไม่ได้มีประสิทธิภาพในการช่วยเพิ่มการมองเห็นระยะใกล้อย่างมีนัยสำคัญ

CLARITY2 เป็นการศึกษาในปี 2022 ถึงปี 2024 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ LNZ100 (1.75% aceclidine HCl), LNZ101 (1.75% aceclidine HCl + 0.8% brimonidine) เปรียบเทียบกับสารนำส่งที่ไม่มีตัวยาสำคัญ (vehicle) ทำการศึกษารูปแบบสุ่มตัวอย่าง ปกปิดทั้งสองฝ่าย ศึกษาหลายแห่ง รวมระยะเวลา 6 สัปดาห์ ในกลุ่มประชากรเงื่อนไขเดียวกันกับการศึกษา CLARITY1 จำนวน 229 คน โดยวัดผลการศึกษาลักษณะจากสัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการมองเห็นระยะใกล้ดีขึ้น ≥ 3 บรรทัด และไม่สูญเสียการมองเห็นระยะไกล ≥ 1 บรรทัด เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา เช่นเดียวกันกับการศึกษา CLARITY1 เพื่อสนับสนุนประสิทธิภาพของยา aceclidine ในการรักษาภาวะสายตาวายตามวัย พบว่าใน LNZ101, LNZ100 และ vehicle มีค่า 57.4%, 70.6% และ 7.9% ตามลำดับ ความแตกต่างของผลการศึกษาในสัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับ LNZ100 เทียบกับ vehicle เท่ากับ 62.8% และ LNZ101 เทียบกับ vehicle เท่ากับ 49.5% โดยสรุปนั้น 1.75% aceclidine HCl ให้ผลในด้านประสิทธิภาพในการมองเห็นระยะใกล้มากกว่า vehicle อย่างมีนัยสำคัญ (P-value < 0.0001, 95% CI = 51.3% - 74.2%) เป็นข้อยืนยันประสิทธิภาพของ aceclidine สำหรับใช้ในการรักษาภาวะสายตาวายตามวัย

CLARITY1 และ 2 เป็นการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ LNZ100 (1.75% aceclidine) และ LNZ101 (1.75% aceclidine HCl + 0.8% brimonidine) เทียบกับยาควบคุม (0.8% brimonidine) และสารนำส่งที่ไม่มีตัวยาสำคัญ (vehicle) ตามลำดับ การศึกษา CLARITY3 เป็นการศึกษาเฉพาะความปลอดภัยระยะยาวของ LNZ100 และ LNZ101 เทียบกับ vehicle เป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง ปกปิดทั้งสองฝ่าย ศึกษาหลายแห่ง รวมระยะเวลา 26 สัปดาห์ ในกลุ่มประชากรเงื่อนไขเดียวกันกับการศึกษา CLARITY1 และ 2 จำนวน 361 คน โดยผลสรุปการศึกษา ด้านความปลอดภัยของ 1.75% aceclidine HCl สำหรับรักษาภาวะสายตาวายตามวัย ถูกนำมาวิเคราะห์ข้อมูลโดยรวมจากทั้ง 3 การศึกษา พบว่าอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการศึกษาน้อยหนึ่งรายการในผู้ป่วยที่ได้รับ LNZ100, LNZ101 และ vehicle เท่ากับ 50.5%, 72.6% และ 30.2% ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เป็นระดับเล็กน้อยถึงปานกลางและเกิดขึ้นชั่วคราว อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับดวงตาที่พบบ่อยในกลุ่ม aceclidine ได้แก่ การระคายเคืองบริเวณที่หยอดตา (19.8%) การมองเห็นลดลงหรือภาพมีดลางชั่วคราว (15.6%) ตาแดง (7.7%) และการมองเห็นวัตถุลอยในจินตนา (5.0%) ขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับดวงตาที่พบบ่อยที่สุดคือปวดศีรษะ (12.7%) เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลรวม พบว่าอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในกลุ่ม aceclidine เท่ากับ 0.5% และไม่พบอาการไม่พึง

ประสพที่ร่นแรงที่เกยวข้องกับดวงตา อัตราการหยุดใช้ยา เนื่องจากการไม่พองประสพคในกล่ม aceclidine พบจากการมองเห็นลดลง (2%) และปวดศีรษะ (3%) ส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นในช่วงระยะแรกของการรักษา ผลการศึกษาเป็นข้อสนับสนุนว่า aceclidine มีความปลอดภัยในการรักษาภาวะสายตายาวตามวัยในระยะยาว เนื่องจากการไม่พองประสพคส่วนใหญ่มีลักษณะคาดการณ์ได้ ไม่ร่นแรง และสัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์

ทั้งนี้ ได้รวบรวมรายละเอียดข้อมูลผลิตภัณฑ์ยาหยอดตาของตัวยาข้างต้นแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความแตกต่างของผลิตภัณฑ์ยาหยอดตาที่ใช้ในการรักษาภาวะสายตายาวตามวัย

ชื่อการค้า	VUITY® ¹⁴	QLOSI™ ¹⁵	VIZZ™ ⁷
ตัวยาสาคัญและความแรง	1.25% Pilocarpine	0.4% Pilocarpine	1.44% Aceclidine
รูปแบบเภสัชภัณฑ์	ขวดบรรจุยาแบบใช้หลายครั้ง	หลอดบรรจุยาแบบใช้ครั้งเดียว	หลอดบรรจุยาแบบใช้ครั้งเดียว
ขนาดบรรจุยา	2.5 mL และ 5 mL	กล่องละ 10 vials (2 ฟอยล์) กล่องละ 20 vials (4 ฟอยล์) กล่องละ 30 vials (6 ฟอยล์) กล่องละ 60 vials (12 ฟอยล์)	กล่องละ 25 vials (5 ฟอยล์)
การเก็บรักษา	เก็บที่อุณหภูมิ 59 °F ถึง 77 °F (15 °C ถึง 25 °C)	เก็บที่อุณหภูมิ 36 °F ถึง 46 °F (2 °C ถึง 8 °C) มีอายุถึงวันหมดอายุ	เก็บที่อุณหภูมิ 36 °F ถึง 46 °F (2 °C ถึง 8 °C) มีอายุถึงวันหมดอายุ
การรักษาจากแสงแดด	ไม่ป้องกันแสง	ป้องกันแสง	ไม่ป้องกันแสง
อายุยาหลังเปิดใช้	หลังเปิดใช้งานสามารถใช้งานได้ถึงวันหมดอายุ	เก็บที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 77 °F (25 °C) มีอายุ 30 วัน	เก็บที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 77 °F (25 °C) มีอายุ 30 วัน

สรุป

ภาวะสายตายาวตามวัยสามารถรักษาได้หลายวิธีโดยการรักษาด้วยยาเป็นทางเลือกหนึ่งที่สะดวก ไม่มีความเสี่ยงในการผ่าตัด ปัจจุบันมียาที่ขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา คือ pilocarpine และ aceclidine โดยช่วงแรกในปี 2021 ตัวยาที่ได้รับการรับรอง คือ 1.25% pilocarpine เมื่อเปรียบเทียบการหยอด pilocarpine กับสารนำส่งที่ไม่มีตัวยาสาคัญ พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะสายตายาวตามวัยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนเหตุการณ์ไม่พองประสพคจากยาส่วนมากพบเป็นอาการปวดศีรษะ สายตาพร่ามัว ตาแดง ซึ่งสามารถหายเองได้และมีอาการไม่ร่นแรง จากนั้นได้มีการศึกษาเพิ่มเติมในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ในปี 2023 จึงมีการขึ้นทะเบียน 0.4% pilocarpine เพื่อลดอาการไม่พองประสพคจากฤทธิ์กระตุ้นตัวรับมัสคารินิก จากการศึกษาพบว่า aceclidine มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะสายตายาวตามวัยเมื่อเทียบกับยาควบคุม ทำให้มียาใหม่ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในการรักษาภาวะสายตายาวตามวัย โดยไม่มีอาการไม่พองประสพคที่ร่นแรง ดังนั้นการใช้ยาหยอดตาเพื่อรักษาภาวะสายตายาวตามวัยจึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่จักษุแพทย์สามารถเลือกให้กับผู้ป่วยได้

References

1. Wolffsohn JS, Naroo SA, Bullimore MA, et al. BCLA CLEAR presbyopia: Definitions. Cont Lens Anterior Eye 2024;47(4):102155. (doi: 10.1016/j.clae.2024.102155)
2. Katz JA, Karpecki PM, Dorca A, et al. Presbyopia - A review of current treatment options and emerging therapies. Clin Ophthalmol 2021;15:2167-2178. (doi: 10.2147/OPTH.S259011)
3. John Hopkins Medicine. Presbyopia. 2026. (Accessed on Jan. 15, 2026, at <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/presbyopia>)
4. Dananuwat N. Visual acuity and ophthalmoscopy. 2008. (Accessed on Jun. 10, 2025, at <https://w1.med.cmu.ac.th/ophthalmology/files/2023/09/lecture301.pdf>) (in Thai)
5. Asia Optometric Management Academy (AOMA) In association with Asia Optometric Congress (AOC). Practice Guidelines for Presbyopia Management. 2022. (Accessed on Jun. 15, 2025, at http://www.aoma-asia.org.cn/uploads/ckeditor/attachments/5876/Practice_Guidelines_for_Presbyopia_Management.pdf)
6. Aslam HG, Fatima M, Sajid H, Irshad NUN, Imran SB. FDA approval of aceclidine (Vizz): a new chapter in nonsurgical presbyopia management. Ann Med Surg (Lond) 2025;87(11):6967-6969. (doi: 10.1097/MS9.0000000000004008)
7. U.S. Food and Drug Administration. VIZZ (aceclidine ophthalmic solution) prescribing information. 2025. (Accessed on Dec. 15, 2025, at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/218585s000lbl.pdf)
8. Ishizaka N, Noda M, Yokoyama S, Kawasaki K, Yamamoto M, Higashida H. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in the human iris. Brain Res 1998;787(2):344-347. (doi: 10.1016/S0006-8993(97)01554-0)
9. Panarese V, Moshirfar M. Pilocarpine (Archived). StatPearls Publishing, 2023. (Accessed on Jun. 15, 2025, at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556128/>)
10. Grzybowski A, Kapitanovaite L, Zemaitiene R. An updated systematic review of pharmacological treatments for presbyopia. Adv Ophthalmol Pract Res 2024;4(4):220-225. (doi: 10.1016/j.aopr.2024.09.001)
11. Grzybowski A, Markeviciute A, Zemaitiene R. A review of pharmacological presbyopia treatment. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2020;9(3):226-233. (doi: 10.1097/APO.0000000000000297)
12. Singh P, Garasiya T, Ajila V, Sengupta S, Datta A, Nivean M. Efficacy and safety of pilocarpine hydrochloride ophthalmic solution USP 1.25% w/v versus placebo ophthalmic solution for the treatment of presbyopia - A multicentric clinical trial. Indian J Ophthalmol 2025;73(9):1251-1257. (doi: 10.4103/IJO.IJO_680_25)
13. Tucker T, Early J. Pilocarpine 1.25% ophthalmic solution (Vuity) for the treatment of presbyopia. Am Fam Physician 2023;107(6):659-660.
14. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information. VUITY® (pilocarpine hydrochloride ophthalmic solution) 1.25% prescribing

- information. 2021. (Accessed on Jun. 15, 2025, at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214028s000lbl.pdf)
15. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information. QLOSI (pilocarpine hydrochloride ophthalmic solution) 0.4% prescribing information. 2023. (Accessed on Jun. 15, 2025, at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217836s000lbl.pdf)
 16. Myslivecek J. Multitargeting nature of muscarinic orthosteric agonists and antagonists. *Front Physiol* 2022;13:974160. (doi: 10.3389/fphys.2022.974160)
 17. Zhu L, Cui YY, Feng JM, Wu XJ, Chen HZ. Aceclidine and pilocarpine interact differently with muscarinic receptor in isolated rabbit iris muscle. *Life Sci* 2006;78(14):1617-1623. (doi: 10.1016/j.lfs.2005.07.034)
 18. 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: The GEMINI 1 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2022;140(4):363-371. (doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.0059)
 19. Kannarr S, El-Harazi SM, Moshirfar M, et al. Safety and efficacy of twice-daily pilocarpine HCl in presbyopia: The Virgo phase 3, randomized, double-masked, controlled study. *Am J Ophthalmol* 2023;253:189-200. (doi: 10.1016/j.ajo.2023.05.008)
 20. Holland E, Karpecki P, Fingeret M, et al. Efficacy and safety of CSF-1 (0.4% pilocarpine hydrochloride) in presbyopia: Pooled results of the NEAR Phase 3 randomized, clinical trials. *Clin Ther* 2024;46(2):104-113. (doi: 10.1016/j.clinthera.2023.12.005)
 21. Marjan Farid, Sheri L Rowen, Majid Moshirfar, et al. Combination low-dose pilocarpine/diclofenac sodium and pilocarpine alone for presbyopia: Results of a randomized phase 2 b clinical trial. *Clin Ophthalmol* 2024;18:3425-3439.
 22. U.S. Food and Drug Administration. Integrated review NDA 218585 VIZZ (Aceclidine ophthalmic solution) 1.44%. 2025. (Accessed on Oct. 3, 2025, at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/218585Orig1s000IntegratedR.pdf)