

PRIMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA BETAXOLOL HIDROKLORÜR'ÜN ETKİLERİ

Dr. İbrahim KOÇER (*)
Dr. Orhan BAYKAL (**)
Dr. Mustafa DURMUŞ (***)

ÖZET :

Primer açık açılı glokomlu 31 hasta üzerinde yapılan çalışmamızda Betaxolol HCl'ün göz içi basıncı üzerine olan etkileri yanı sıra lokal ve sistemik yan etkilerini plasebo ile kıyaslamalı olarak inceledik. Bu çalışmada sonucunda Betaxolol HCl'ün etkin bir antiglokomatöz olduğunu tesbit etmenin yanısıra istatistiki olarak anlamlı bir yan etkiye rastlayamadık.

Anahtar kelimeler: Betaxolol HCl, Primer açık açılı glokom.

GİRİŞ :

Beta bloklerin göz içi basıncını düşürücü etkileri tesbit edildikten sonra daha az yan etkiyle daha iyi bir glokom kontrolü sağlama uğraşı içine giren tıp, spesifik beta bloklere yönelmiştir (1). betaxolol HCl bunlardan biri olup, 1970'lerde başlatılan çalışmaların ürünüdür. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte etkisini hüner aköz sekresyonunu azaltarak yapmaktadır (2). Etkinin spesifik beta 1 reseptörleri üzerinde yürüyen mekanizmalarla olduğunu iddia eden teorilerin yanısıra antiseretonerjik etki ile de olabileceği iddia edilmektedir (3,4). Yapılan çalışmalarda etkin bir glokom kontrolü sağlanması (5,6) yanısıra, beta 2 reseptörleri üzerine etkinliğinin olmaması sonucu pulmoner sistem (7), oculo selektivitesi ve plazma proteinlerine sıkı bağlanması sonucu kalp üzerine (8,9) yan etkilerinin az olduğu bildirilmiştir.

Bizde çalışmamızda Betaxolol HCl % 0.5'in etkin ve güvenli bir antiglokomatöz olup olmadığını araştırdık.

(*) S.S.K. Erzurum Hastanesi Göz Hastalıkları Uzmanı

(**) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Yrd. Doç.

(***) Yozgat Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları Uzmanı

ÇALIŞMA VE YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom seksiyonunda Aralık 1990-Ocak 1992 tarihleri arasında 16'sı erkek, 15'i kadın 31 primer açık açılı glokomlu (PAAG) hasta üzerinde yürütülmüştür.

Hasta seçiminde ilk defa PAAG tanısı konulan hastalardan tansiyon oküleri (TO) 25.1 mmHgSch'ün üzerinde olanlar, daha önce başka bir antiglokomatöz ile tedavi görenlerden beta blokerle tedavi edilenler ile plokarpin nitrat ile tedavi edilenler bir haftalık ilaçsız bırakma periyodunu takiben göz içi basıncı 25.1 mmHgSch'ü aşan hastalardan cup/disk oranında artma ve periferik görme alanında glokomatöz değişiklikler bulunanlar çalışma kapsamına alındı.

Kullanılan maddeye alerjisi olanlar, Aktif göz enfeksiyonu bulunanlar, aktif veya ilerleyici retinal hastalığı olanlar, tansiyon oküler ölçümünü etkileyecek korneal patolojisi bulunanlar, hamile ve süt emziren kadınlar, herhangi bir nedenle sistemik beta bloker kullananlar, daha önce göz ameliyatı geçiren hastalar çalışma kapsamına alınmadılar.

Çalışma kapsamına alınan hastaların 24 tanesi Betaxolol HC1, 7 tanesi plasebo grubunu oluşturacak şekilde randomize olarak iki gruba ayrıldı. her iki gruptaki hastalar çalışma başlangıcında tashiqli ve tashihsiz görme, biomikroskopi, gonyolens ile açı ve cup/disk oranının değerlendirilmesi, oftalmoskopi ve Schiötz tonometresi ile tansiyon oküler ölçümleri yapıldı. Goldman perimetresi ile görme alanı muayenesinin yanı sıra, TA ölçümü, nabız sayımı ve subjektif olarak solunum ile ilgili şikayeti olup olmadığı yönünden değerlendirildi.

İlk muayeneyi takiben tedavi grubuna Betaxolol HC1 % 0.5 12 saat ara ile plasebo grubuna ise Betaxolol HC1 şişeleri içine suni göz yaşı konularak yine 12 saatte bir kullanmaları ordere edildi. 1,2,4,6,8, haftalarda kontrole çağrılan hastalar vizyon, TO, TA, nabız, subjektif lokal ve solunumla ilgili şikayetler yönünden değerlendirildiler. Her iki grup sekizinci haftada başlangıçtaki tüm muayeneleri tekrarlandı. Her iki gruptaki veriler students t testi ve eşleme yöntemi ile değerlendirildi. Tedavi grubunda tedaviye devam edilerek etkinliğinin devam etmediği yönünden takip edildiler.

BULGULAR

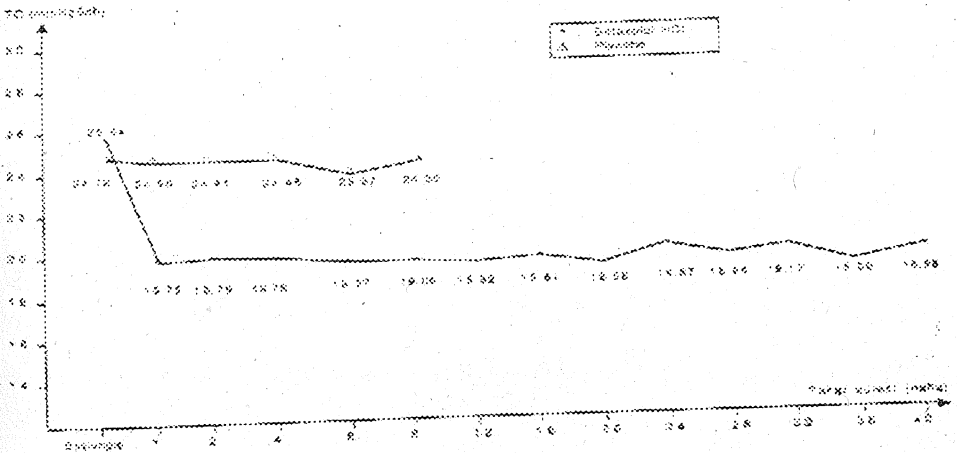
Çalışma kapsamına alınan 31 PAAG'lu hastanın Betaxolol HC1 ve plasebo gruplarına; yaş ve cinse göre dağılımları Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tabol 1: Betaxolol HC1 ve Plasebo Gruplarındaki Yaş ve Cins'e Göre Dağılımı

Yaş Grupları	Betaxolol HC1 Grubu Erkek	Betaxolol HC1 Grubu Kadın	Plasebo Grubu Erkek	Plasebo Grubu Kadın	Toplam
20-29	1	—	—	—	1
30-39	—	—	—	—	—
40-49	1	3	1	1	6
50-59	3	6	—	2	11
60-69	6	1	1	2	10
70-79	2	1	—	-	3
Genel Toplam	13	11	2	5	31

Betaxolol HC1 grubunda 21 tanesi bilateral 1 tanesi sağ, 2 tanesi sol olmak üzere unilateral idi ve plasebo grubundaki hastaların hepsi bilateral idi.

Betaxolol HC1 grubundaki hastalar en az 8, en çok 40 hafta olmak üzere ortalama 26 hafta, plasebo grubu ise 8 hafta süre ile takip edilmiştir. Bu süre içinde elde edilen ortalama TO değerleri Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1: Betaxolol HC1 ve Plasebo Grubunun takip süresince tansiyon oküler değimi

Grafikte verilen sonuçlar analiz edildiğinde Betaxolol HC1 grubunda sağ gözlerde ortalama 5.83 ± 2.0 mmHgSch, sol gözlerde ortalama 5.98 ± 2.2 mmHgSch'lık düşme meydana gelirken aynı dönemde plasebo grubunda sağ gözlerde 0.07 ± 1.12 mmHgSch, sol gözlerde 0.3 ± 0.92 mmHgSch TO düşüşü meydana gelmiştir.

Birinci haftada Betaxolol HC1 grubundaki TO düşme miktarı istatistiki analizde $p < 0.0001$ düzeyinde her iki gözde anlamlı iken, plasebo grubunda anlamlı bir TO değişikliği olmamıştır ($p > 0.3$).

Başlangıç haftasında her iki grup arasında yapılan istatistiki analizde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sekizinci hafta sonucuna izlediğimiz sağ gözlerde ortalama 6.55 mmHgSch sol gözlerde 6.57 mmHgSch bir TO düşüşü meydana gelmiştir. Sezinci hafta Betaxolol HC1 grubu sonuçları aynı grup başlangıç hatfası ve sekizinci hafta plasebo sonuçları ile karşılaştırıldığında fark istatistiki olarak $p < 0.0001$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur.

TA sonuçları Tablo 2'de klap atım hızları, Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 2: TA Sonuçları

Takip Hastası	TA, mmHg (Ortalama $\pm$ SD)		p	t
	Betaxolol HC1 Grubu	Plasebo Grubu		
Sistolik				
Başlangıç	138.3 ± 17.9	142.1 ± 16.5	-0.5	-0.5
1. Hafta	138.5 ± 17.4	140.7 ± 15.1	-0.6	-0.5
4. Hafta	139.5 ± 18.1	145.0 ± 16.5	-0.4	-0.8
8. Hafta	139.3 ± 17.3	142.8 ± 16.2	-0.9	-0.5
Diastolik				
Başlangıç	81.2 ± 7.1	82.8 ± 7.5	-0.4	-0.7
1. Hafta	80.7 ± 7.3	83.5 ± 4.7	-0.4	-0.8
4. Hafta	81.1 ± 7.1	83.5 ± 4.7	-0.4	-0.8
8. Hafta	81.3 ± 7.2	81.1 ± 4.5	-0.4	-0.8

Not: p ve t değerleri aynı haftadaki iki grup verilerinin farklarını vermektedir.

Tablo 3: Kalp Atım Hızı Sonuçları

Takip Hastası	Kalp Atım Hızı Vuruş/Dakika (Ortalama $\pm$ SD)		p	t
	Betaxolol HC1 Grubu	Plasebo Grubu		
Başlangıç	81.3 $\pm$ 8.1	78.8 $\pm$ 7.6	-0.4	-0.7
1. Hafta	80.5 $\pm$ 8.3	78.8 $\pm$ 4.7	-0.6	-0.5
4. Hafta	81.1 $\pm$ 8.8	78.2 $\pm$ 3.9	-0.4	-0.8
8. Hafta	80.8 $\pm$ 7.8	78.2 $\pm$ 5.7	-0.4	-0.8
Son Hafta	83.7 $\pm$ 1.3			

Not: p ve t değerleri aynı haftadaki iki grup verilerinin farklarını vermektedir.

Bir hastada epiforen şikayeti meydana gelmiştir. Daha önce başka bir anti-glukomatöz ile tedavi gören üç hastadan (% 20) daha önceki tedaviye göre daha fazlayanma, batmanın olduğunu belirtmişlerdir. Ancak tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeye de değildir.

Takip süresince hastaların vizyonlarında görme alanlarında ve cup/disk alanlarında değişiklik tesbit edilememiştir.

Üç hastada (% 12.5) yeterli göz içi basıncı kontrolü sağlanamadığından tedaviye ikinci bir antiglukomatöz ilave edilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızda bulgular bölümünde de belirtildiği gibi elde edilen TO değerlerinin yapılan istatistikî analizlerinde Betaxolol HC1 ve plasebo grupları arasında başlangıç haftasında anlamlı bir fark yokken ($p>0.3$), Betaxolol HC1 grubu başlangıç haftası ile ilk ve takip eden haftalar süresince anlamlı TO azalması ($p<0.0001$) meydana gelmiştir. Tedavi süresince bu azalma devam etmiştir. Aynı haftalar boyunca sonuçlar plasebo grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). TO düşürücü etkinliği literatür ile karşılaştırdığımızda Allen ve ark. (6) 5.7 mmHg (% 20), Berrospi ve Leibowitz (10), 9 29.4 , Stewart ve ark. (11) 7 mmHg (% 26), Caldwell ve ark. (12) 7.8 mmHg (% 28.3). Radius (13) 4.6 mmHg (% 14.9)'luk bir tansiyonoküler azalması tesbit etmişlerdir. Bizim bulduğumuz TO düşüş oranları Berrospi ve Leibowitz, Caldwell ve, Stewart ve arkadaşlarının bulduklarından düşük: Allen ve Radius'tan yüksek olmakla birlikte ortalama değer % 23.7 alındığında anlamlı bir farkın olmadığını tesbit ettik. Buldukları TO düşüş miktarları farklı olsa da tüm yazarlar Betaxolol HC1'ün etkin bir antiglukomatöz olduğu sonucuna varmışlardır (6,10,11,12).

Tansiyon arteriel nabız üzerinde olan etkileri incelediğimizde Tablo 2 ve 3'de gösterildiği gibi plasebo grubu ile aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.4$). Beta 1 spesifik reseptör blokeri olmasına rağmen TA üzerine önemli bir

etkisinin olmaması düşük receptör affinitesi, plazma proteinlerinin yüksek oranda bağlanması ve vücut sıvılarına iyi diffüze olması ile izah edilmeye çalışılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda da TA üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (8,14,15).

Kalp atım sayısı üzerinde de anlamlı bir etki meydana gelmemiş ($p>0.4$) elde edilen bu bulgular literatür ile uyumlu bulunmuştur (15).

Lokal olarak meydana gelen sızlama, yanma, sulanma şikayetleri ilacı kesmeyi gerektirmemiş ve sonraki haftalarda kaybolduğu gözlenmiştir.

Hiç bir hastamızda subjektif olarak nefes darlığı şikayeti ve astım krizi meydana gelmemiştir.

Periferik görme alanı tetkikinde, görme alanı değişikliği meydana gelmemiştir. Ayrıca literatürde görme alanı duyarlılığında artma olduğu belirtilerek; bunu beta 2 reseptörlerini bloke etmemesi ile izah etmişlerdir (16).

Yukardaki bulgulara dayanarak Betaxolol HCl'in etkin bin antiglokomatöz olması yanı sıra sistemik yan etkilerinin minimal olması nedeni ile primer açık açılı glokomda özellikle solunum problemi olan glokomlu hastalarda tercih edilmesi gerektiği kanaatini taşıyoruz.

SUMMARY :

The Effect of Betaxolol HCl on Primary Open Angle Glaucoma

In this study performed on 31 patients with primary open angle glaucoma, we evaluated the local and systemic side effects of Betaxolol HCl comparing with placebo as well as the effects on intraocular pressure.

In conclusion, we have found that Betaxolol is an effective antiglaucoma agent and has no statistically significant side effects.

LİTERATÜR

1. Novack, G.D., Beta blockers, New Ophthalmic Drugs ophthalmology Clinics of North America. V: 2, No: 1 March/1989, 77-96.
2. Nichols, B., Bueren, J.V.: Glaucoma, lens and anterior segment trauma American Academy of Ophthalmology. 1. edition Son-Francisco, 1989, pp: 83-85
3. Bartels, S.P.: Aqueous Humor Formation in: The Glaucomas eds: Ritch, R., Schields, B., Krupin, T. 1. edition The C.V. Mosby Company St. Louis. Missouri 1989, V: 1 Ch: 8, pp: 199-218.

- 4- Martin , X., The mechanism of action of beta blochers (Mode D'action des beta bloqueurs) Ophthal mologie 4.2, 154-155, 1990.
5. Berospì, A.R., Leibowitz, H.M.: Betaxolol new B adrenerjie blocking agent for treatment of glaucoma. Arch. Ophthalmol. Vol: 100:943-946, 1982.
6. Allen, R.C., Epstein, D.L.: Betaxolol vs Timolol A six-month double blind comparisonly, Arc. Ophthalmol, 104: 46-48, 1986.
7. Schoene, R.B., Abuan, T., Ward, R.L. , Beasley, H.: Effects of topical Betaxolol, Timolol and placebo on pulmonary function in astmatic bronchitis. American J. Ophthalmology, 93: 86-92, 1984
8. Atkins, J.M., Puph, B.R. et al.: Cardiovascular effect of topical beta-blocker during exercise. america J. Ophthalmol. 99: 173-175, 1985.
9. Nichols. B., Bueren, J.V., Fundamentals and principles of ophthalmology. American Academy of ophthalmology I. edition San-Francisca. California 1989 pp: 219-221.
10. Berrospi, A.R., Leibowitz H.M.: Betaxolol new B adrenerjic blocking agent for treatment of galucoma. Arch. Optthalmol. Vol0 100: 943-946, 1982.
- 11- Steward, R.H., et. al.: Betaxolol vs Timolol, Arc. Opthtmol. Vol: 104: 46,48, 1986.
- 12- Berry, D.P., Buskirk, M., Shields. B.: Betaxolol. and timolol. A comparison of efficacy and side effects. Arc. Ophthalmol. Vol: 102, 42-45, 1984.
- 13- Radius, R.L.: Use of Betaxolol in the Reduction of elevated intraocular pressure. Arc. Ophthalmol. V: 101, 898-900, 1983.
- 14.Caldwell, D.R., et. al: Effect of topical Betaxolol in ocular hipertansif patient. Arch. Ophthalmol. 102: 539-540, 1984.
15. Vimo, M., Ginaldi, J.P., Garafalo, G.: A double masked comparison of betaxolol versus plecebo in patients with glaucoma. New trends in Ophthalmology, Vol: 2, nr: 1, 131-139, 1987.
16. Mesmer, C.H., Strumpfig, D., Flammer J.: Einflub von Betaxolol und Timmolol auf das Gesichtsfeld bei Glaucompatienten, Klin. Mbl. Angenheilk. 198: 330-331. 1991.