

22954

T. C.
Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Timolol, Levobunolol ve Betaxolol' un
PAAG ve Oküler Hipertansiyonlu
Hastalarda Etkilerinin Mukayesesi

UZMANLIK TEZİ
Dr. A. MUHAMMED GORGANI

ANKARA 1992

İÇİNDEKİLER

Giriş	1
Tarihçe	2
Glokom Tedavisinde Yer Alan İlaçlar	3
Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri (BARB)	4
BARB' lerin Farmakolojik Özellikleri	6
Etki Mekanizması	8
Etkinlik ve Kullanış Şekli	10
Görme Alanına Etki	11
Kombinasyonlar	12
BARB' lerin Yan Etkileri	13
Topikal BARB 'lerle Sistemik İlaçlar Arasındaki Etkileşim	19
Materyel - Metod	21
Sonuçlar	30
Tartışma	32
Özet	35
Kaynaklar	36

Timolol, Levobunolol ve Betaxolol' un PAAG ve Oküler Hipertansiyonlu Hastalarda Etkilerinin Mukayesesi

Giriş :

Araştırmacılar her dönemde hastalığın özelliklerini tanımlamaya, tedavisinde yeni yöntem ve ilaçlar bulmaya körlüğü engellemeye veya en düşük düzeye indirmeye çalışmışlardır. Bu çabalarla başarılı sonuçlar veren ilaçlar, lazer ve cerrahi yöntemler ortaya konmuş, bazı glokom türleri dışında ve özellikle primer açık açılı glokom (PAAG) da, ilaçla tedavi her zaman ön sırayı almıştır.

Bu çalışmadaki amaç, son dekada glokomun özellikle primer açık açılı tipinde, uygun kullanım alanı bulabilen, beta adrenerejik reseptör blokerlerinin (BARB) etkilerini araştırmaktır.

Tarihçe :

1967 'de ilk olarak Vale ve Philips intravenöz propranolol 'un GİB 'ını düşürdüğünü bildirdiler.1968'de Bucci ve arkadaşları,topikal propranolol'un da GİB 'ını düşürdüğünü ortaya çıkardılar.Bazı hastalarda uzun süreli propranolol kullanımının tolere edildiği gibi,bir çok hastada membran stabilize edici etkisi korneal anesteziye sebep olduğu ortaya çıkmış ve kullanılmamaya başlanmıştır.

Araştırmalar devam etmiş ve 1978 'de ilk topikal oftalmik beta bloker olan timolol piyasaya çıkarılmıştır.Olağanüstü GİB 'ını düşürücü etkisi ve düşük yan etki insidansından dolayı,timolol hızla benimsenmiştir.Bunun ardından bir kaç yıl içinde levobunolol ve betaxolol gibi,nonselektif ve selektif yeni beta blokerler glokom tedavisine girmiştir.

GENEL BİLGİ :

Glokom GİB 'ı artışı,optik disk değışiklikleri,atrofisi, sinir lifi defekti ve görme alanı kaybından oluşan bir grup göz hastalığıyla karakterizedir.PAAG ve oküler hipertansiyon(OHT) da GİB 'ını düşürmede kullanılan başlıca ilaç grupları topikal beta blokerler, parasempatomimetikler sempatomimetikler ve karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) dir. 87, 88

GLOKOM TEDAVİSİNDE YER ALAN İLAÇLAR

1.Parasempatomimetikler

- Pilocarpin,fizostigmin, vs.

2.Sempatomimetikler

- Epinefrin,Fenilefrin

3.Sempatolitikler

- Guanetidin
- Beta adrenerjik reseptör blokerleri
- Timolol,levobunolol,betaxolol,vs.

4.Karbonik anhidraz inhibitörleri

- Asetazolamid,naptazon,daranid

5.Hiperosmotik ajanlar

- Mannitol,Gliserol,üre

6.Alfa adrenerjik agonistler

- Klonidin,terbutalin

7.Alfa adrenerjik antagonistler

- Corynenthine,Dapiprazol,Yohimbin

8. Araştırma safhasında olanlar:

Adenil siklaz stimölatörleri

- Forskolin,dipterpene

Steroid blokerleri

- Ru 480

Opioidler

- Morfin ,d - alamet - ensehalinamid (D - A - E)

Dopaminerjik ilaçlar

- Bromokriptin, Haloperidol
- Prostaglandinler, Ca kanal blokerleri
- MAO ve KOMT inhibitörleri

Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Non - Selektif	Ticari İsim
ACC 9447	Alprenolol
Arotinolol	S - 596
Befunolol	Glauconex
Bupranolol	Ophtorenin
Carteolol	Teoptic
Labetalol	Trandate

Levobunolol	Betagan
Metipranolol	Betaman
Nadolol	Corgard
Oxyprenolol	Pindolol
Visken	
Propranolol	İnderal
Sotalol	Timolol
Timoptic	

Selektif

Atenolol	Tenormin
Betaxolol	Betoptic
Celiprolol	
Cetamolol	
ICI - 118, 551	
Metoprolol	Lopressor
Practolol	Dalzic
S32 - 468	
IPS - 339	

BARB' lerin Farmakolojik Özellikleri

Non - Selektif	Lokal Anestezik Etki (MSE)	İntrensek Sempato-mimetik Etki	Konsantrasyon (%)
ACC 9447			0.2 - 4.0
Alprenolol	+	++	
Arotinolol		-	
Befunolol		-	0.25 - 0.5
Bupranolol	+	-	0.05 - 0.5
Carteolol	+	+	1.0 - 2.0
Labetolol		+	
Levobunolol	-	-	0.25 - 0.50
Metipranolol	±	-	0.1 - 0.5
Nadolol	-	-	2.0
Oxyprenolol	+	++	
Pindolol	±	++	0.5 - 1.0
Propranolol	++	-	0.5 - 1.0
Sotalol	-	-	
Timolol	±	-	0.25 - 0.50

Selektif olanlar

Atenolol		-	4.0
Betaxolol	-	-	0.50
Celiprolol			
Cetamolol			
ICI - 118, 551			
Metoprolol	±	-	3.0
Practolol	-	++	1.0
S32 - 468			1.0

Betaxolol, atrial dokuda, trakeal dokuya göre 200 kat daha potent olan nisbeten kardiyoselektif bir BARB' i dir. Betaxolol' un membran stabilize edici etkisi (MSE) minimaldir ⁷, buda istenilmeyen etki olan korneal anestezi etkiyi ilgilendirmektedir. ⁹ Betaxolol' un intrinsek semptomimetik aktivitesi (İSA) ve alfa adrenoseptör blokaj aktivitesi yoktur. ⁷

Levobunolol, timolol gibi nonselektif BARB' i dir, İSA veya MSE 'i yoktur. Gözde beta blokerlerin önemli bir miktarı melanin pigmentine bağlanmaktadır. Fazla pigmentli olan bazı kimselerde timolol' un oküler hipotansif etkisi daha azdır. ⁴⁴

KİMYASAL ÖZELLİĞİ :

Timolol bir nonselektif BARB ' ıdır. Molekül ağırlığı 432.49, Pka : 9 ve ticari ürünü L - izomeridir.

Levobunolol hidroklorid bir lipofilik nonselektif BARB' ıdır, propranolol derivasyonudur. Molekül ağırlığı 327.9, Pka : 9.4 dür.

Betaxolol hidroklorid bir fenoksi propanolamin, selektif BARB' ıdır. Molekül ağırlığı 343.9, Pka : 9.38 ve nisbeten lipid çözünürlüğü vardır. Ticari şekli bir rasemik karışımdır.

ETKİ MEKANİZMASI

Mevcut olan BARB' leri GİB' ını ortalama % 15 - 35 olarak glokom veya OHT' da düşürürler. Bu etki 1 - 2 saatte başlar ve 12 - 24 saat sürer.

Beta blokerlerin aköz hümör yapımını hangi mekanizmayla inhibe ettikleri henüz tartışma konusudur, fakat en çok silier cisimdeki adrenerjik reseptör blokajına bağlanmaktadır. Silier cisimde beta adrenerjik reseptörler bulunmaktadır, bu reseptörler primer olarak (% 75 - 90) beta₂ adrenerjik reseptörlerdir. 14, 19, 23

Timolol ve diğer beta blokerlerin beta₂ reseptörlerini bağladığı, ve silier cisimdeki izoproteronol' un stimüle ettiği CAMP sentezini, topikal uygulamadan sonra sağlanan konsantrasyona göre, bloke ettikleri gösterilmiştir. Beta₁ adrenerjik blokerler, izoproteronol' un stimüle ettiği CAMP sentezini azaltmada çok az etkilidirler. 14 Betaxolol konsantrasyonlarının, topikal damlatılmadan sonra, beta₂ reseptörleri bloke etmesi için yeteri kadar bulunduğu gösterilmiştir. 19 Bununla beraber, silier cisimdeki beta₂ blokajı ve aköz hümör yapımı arasındaki birlik ise karışıktır. Schmitt ve 24 ark. beta blokerlerin CAMP sentezi blokajı ve ilacın GİB' ını düşürücü etkisi arasında bir ilişki bulunmamışlardır. Aslında CAMP stimülasyonu, aköz hümör yapımının azalmasıyla birliktedir. 25 İlâveten, eğer beta₂ blokaj yapımı azaltıyorsa, o zaman aköz hümör nöral yolla da regüle edilmelidir. Silier cismin herhangi bir sempatik in-

nervasyonu da gösterilmemiştir. Tam veya tama yakın tek taraflı Horner sendromu denervasyonu olan hastalarda, her iki gözde eşit olarak GİB' inin düştüğü gösterilmiştir. ²³

Toper ve Brubaker, beta blokerlerin, dolaşımdaki endojen epinefrinle stimüle olan silier cisim beta reseptörlerini bloke ederek, aköz hümör yapımını azalttıklarını öne sürmüşlerdir. Diğer bilgilere göre de beta blokaj GİB' inı, klasik beta₂ reseptör inhibisyonu dışında, başka yollarla düşürmektedir : 1 -) Timolol' un D - izomeri, düşük beta blokaj potens' ine rağmen GİB' inı düşürmektedir. ²⁷ 2 -) Beta blokerlerin hepsi aköz hümördeki uygun konsantrasyonlarına rağmen GİB' inı düşürmemektedirler. ^{14, 24, 28} 3 -) Nisbeten beta₁ - selektif ajanlar da GİB' inı düşürmektedirler. ^{29, 31}

Böylece, hernekadar silier cisimde beta₂ adrenerjik reseptörlerin blokajı açıkça gösterilmişse de, reseptör blokajıyla GİB' ı düşmesi arasındaki ilişki belli değildir. Eğer silier cisim epiteli beta₂ reseptörlerinin blokajıyla aköz hümör yapımında azalma oluyorsa, o zaman oküler beta₂ reseptörleri diğer dokulardaki beta reseptörlerden farklı olmalıdır. ^{14, 17}

Watanabe ve Chiou' ya göre hayvan modelinde, timolol ile meydana gelen GİB' ı düşmesi, silier cisimdeki kan akımının azalmasıyla ilgilidir. ATP az karbonik anhidraz, prostaglandin reseptörü veya beta adrenerjik reseptörlerin inhibisyonuyla değildir. Bu bilgilere göre aköz hümör yapımının inhibisyonu, silier cisimdeki kan akımı azalmasıyla ilgili olduğunu ve bundan dolayı silier epitelin aktif sekretuar prosesinin inhibisyonundan daha ziyade, stromal ultrafiltrasyon oluşumu inhibe olmaktadır. Timolol ile oluşan silier cisimin kan akımının azalması, timolol uygulananımdan sonraki silier cisim dopamin' inin azalmasıyla birliktedir. Dopamin' in GİB' inı kontrol etmedeki önemi, haloperidol gibi dopamin bloke edici ajanların dramatik olarak GİB' inı düşürücü etkilerine dayanmaktadır.³³

Özet olarak, beta blokerler silier cisimdeki beta₂ reseptörlerini bloke etmekle beraber hümör aköz yapımındaki azalmanın kesin olarak bu reseptörlerin blokajıyla olduğu gösterilmemiştir. Şimdiki bilgiler, beta blokerlerin beta reseptörlerle olan nonklasik etkileşim ile, ya da beta blokaj ile ilgisi olmayan etkilerle, silier kan akımı değişikliği gibi, aköz hümör yapımını azalttıklarını ile-

ri sürmektedir.^{87, 88}

Etkinlik ve kullanım şekli

Kontrollü çalışmalar timolol ve levobunolol' un düşük konsantrasyonda yada sık sık damlatılmalarında, çoğu hastada eşit hipotansif etkileri olduğunu göstermiştir. Mills'ın 1 yıl süren, 30 hastayla yaptığı çalışmada, %0.25 ve %0.50'lik timolol' un günde 2 kez damlatılmasının, mukayesisinde, düşük konsantrasyonunun daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁵³ Long ve arkadaşları⁵³ yaklaşık 50 hastadaki levobunolol ve timolol' un karşılaştırılmasında, günde 2 kez % 0.25 levobunolol ile % 0.125 timolol ' un benzer etkileri olduğunu bulmuşlardır. 3 ay süren başka bir çalışmada, Long⁵⁴ ve arkadaşları günde 2 kez % 0.25 ve % 0.50 levobunolol' un aynı etkinlikte olduğunu ve her iki konsantrasyonun % 0.50' lik betaxolol' dan daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Boozman ve arkadaşları 80 hastada, 1 yıl süren çalışmalarında % 0.25 timolol ile % 0.25 levobunolol' u karşılaştırdılar. Her ikisinin de hastalarının % 70' inde eşit olarak etkili olduğunu buldular. % 0.25 betaxolol' un oküler hipotansif etkisi ise bariz olarak daha düşük bulunmuştur.³⁷

Soll⁸⁰, Yalon ve arkadaşlarının⁹⁷ erken pilot çalışmalarında günde 1 kez % 0.25 ve % 0.50 timolol' un günde 2 kez timolol' a benzer etkinlikte olduğunu buldular. Wandel ve arkadaşlarının⁸⁴ 3 ay da 90 hastada yaptıkları çalışmada günde 1 kez % 0.50 ve % 1' lik levobunolol ile % 0.50' lik timolol' un hastaların % 70' inde GİB' ini uygun olarak düşürdüğünü bildirdiler.

Bir başka çalışmada Rakofski ve arkadaşları % 0.50' lik levobunolol'un günde 1 ve 2 kez uygulamasını karşılaştırdılar ve her 2 dozun, hastaların % 70 - 80' inde benzer etkinlikte olduğunu bildirdiler.⁷³ Wandel ve çalışma arkadaşları % 0.25' lik levobunolol' un günde bir kez uygulanmasını 3 aylık sürede hastaların % 70' inde etkili olduğunu bildirdiler. Günde bir kez betaxolol uygulaması ile ilgili bir yayın ise henüz yoktur. Bu çalışmaların ışığında timolol ve levobunolol gibi BARB 'lerinin daha düşük konsantrasyonlarda ve daha az sıklıkta kullanılması gerektiği görünmektedir. Bu ilaçların doz ve sıklıklarını arttırmanın, bunların oküler hipotansif etkilerini fazla etkilemediği ortaya çık-

maktadır. Doz ve ilaç sıklıklarını artırma yerine ikinci bir ilaç ilavesinin daha etkili olacağı düşünülmektedir.

Kontralateral Etki :

BARB ' leri hastanın bir gözüne uygulandığında, sıklıkla diğer gözde de GİB ' ı düşer. Böylece bilateral GİB ' ı yüksekliği olan bazı hastalarda tek taraflı tedavi ile diğer göz' de kontrol olabilmektedir. ^{49,98} Kontralateral oküler hipotansif etki sadece BARB ' leriyle değil, diğer alfa agonistler ⁷¹ ile de meydana gelir. Bu etkinin sistemik absorpsiyon ve kan yoluyla olduğu düşünülmektedir.

Görme Alanı' na Etki

BARB ' lerinin glokomatöz görme alanı kaybına olan etkilerini değerlendirmek zordur ve aslında tartışmalıdır. Epinefrin ' in glokomatöz görme alanı kaybını önlediği bildirilmiştir. ^{11,78} Timolol ' un da epinefrin gibi glokomatöz görme alanı kaybını önlediği bildirilmiştir. Retrospektif veya aktif kontrol yöntemleriyle yapılan bir çok çalışmada, timolol 'un progressif görme alanı kaybını önlemede, pilokarpin (Pilo.) ve epinefrin (Epi.) den daha etkili olduğu gösterilmiştir. ^{2,28}

4 yılı aşan bir çalışmada, levobunolol ile tedavi edilen hastalarda progressif görme alanı kaybı insidansı, timolol 'e benzer olarak bulunmuştur. Son çalışmalarda betaxolol 'un görme alanı üzerine olumlu etkisi olduğu saptanmıştır. Bu hal diğer BARB ' leriyle yapılan mukayeseli çalışmalarda da gösterilmiştir.

Kombinasyonlar :

BARB' leri GİB' ını düşürmede etkili görünselerde, bütün hastalarda tek başlarına yeterli değildirler. Bu hastalarda BARB' leri kolinerjik agonistler, adrenerjik agonistler ve oral karbonik anhidraz inhibitörleriyle (KAl) birlikte verilirler. İki BARB' i birlikte kullanılmaz, çünkü ilave bir etkinlik olasılığı azdır, ve aynı reseptörleri etkilerler. ⁶⁵ Sadece doz artırılması etkinliği arttırmaz, kaldı ki sistemik toksite riski artabilir. Timolol ve levobunolol, pilokarpin ile kombin edildiğinde her ikisinin etkisinin arttığı ve etkinliklerinin benzer olduğu bildirilmiştir.²⁹ Pilokarpin timolol 'e ilave edildiğinde, devamlı gece - gündüz kullanıldığında, günde iki veya dört kez uygulaması benzer etkinliktedir. Son zamanlarda pilokarpin' in tek başına kullanılmasından günde iki kez timolol ve pilokarpin' in birlikte kullanılması daha etkili olduğu bildirilmiştir. ^{1, 91} Literatürde beta blokerlerle adrenerjik agonistlerin kombinasyonu ile ilgili görüş ayrılığı vardır. Timolol beta₁ ve beta₂ adrenoseptör antagonist, epinefrin ise alfa₁ - alfa₂ , beta₁ - beta₂ agonistidir. Böylece antagonizma sadece beta adrenoseptörlere yönelik olur, oküler alfa adrenoseptörler ise stimüle edilmesi beklenir. Alfa adrenoseptör olan fenilefrin' in aköz hümeör dinamiği üzerine minimal etkisi vardır. Timolol ile epinefrin kombinasyonunun etkinliklerinin açıklanması şu şekilde olabilir. 1) Alfa adrenoseptör stimülasyonu' nda oküler hipotansiyondan sorumlu olabilir. 2) Oküler adrenoseptörlerin sistemiklerden bazı küçük farklılıkları olabilir. 3) Belki de timolol veya epinefrin nonadrenerjik mekanizmalarla GİB' ını düşürebilirler.

Aköz hümeör dinamiği timolol' e epinefrin ilavesi veya tersi uygulanarak florofotometrik çalışmayla değerlendirilmiştir. ⁷⁵ Oküler hipotansif hastalara (1 hafta timolol verilmiş olan) epinefrin ilave edildi veya bunun tersi yapıldı. Epinefrin ve timolol oküler hipotansif etkilerinde karşılıklı olarak etkilidirler. Her ikiside aköz hümeör yapımını azaltır, dışa akım kolaylığını arttırırlar. 16 hastada yapılan bir çalışmada epinefrin' e timolol' un ilavesinde oküler hipotansif etkileri birbirine ekleyici olarak ⁸⁵ bulundu. Enteresan olarak timolol' un epinefrin' e ilavesi, epinefrin' in timolol' a ilavesinden daha etkili olarak bulundu. Her ne kadar bu ayırıcı etki sadece 4 hafta sürdüyse de 12. haftada bu

kombinasyon etkili değildi. Epinefrin' in oküler hipotansif etkisi ve dışa akımı arttırıcı etkilerinin mekanizması henüz tartışmalıdır. Bir beta₁ - beta₂ adreno-septör agonisti olan topikal isoproteronol, aköz akımı etkilemeksizin GİB' ını düşürür, buda BARB' lerinin oküler hipotansif etkilerini, dışa akımı arttırarak yaptıklarını düşündürür. Epinefrin' in oküler hipotansif etkisi, betaxolol' e eklendiğinde, timolol' e eklenmesinden daha fazla olduğu 19 hastada yapılan çalışmayla bildirilmiştir. ³ Epinefrin ve betaxolol kombinasyonu, epinefrin ve timolol kombinasyonuna eşdeğerdir. Epinefrin' in tonografik etkisi timolol tarafından azaltılmış, betaxolol ise etkilememiştir. Bazı klinik çalışmalar timolol ve epinefrin' in kombinasyonunu bildirirken diğerleri onaylamamıştır. ^{47, 61} Timolol ve levobunolol' undipivefrin ile kombinasyonunda etkilerinin benzer olduğu bildirilmiştir. ²

Göz içi müdahalesi sonrası, veya ön segmente yapılan lazerden sonra sık görülen bir komplikasyon GİB ' indaki yükselmelerdir. NDYAG lazer, posterior kapsulotomi ve özellikle viskoelastik preparasyon kullanımında, GİB' ı 10 mmHg veya daha fazla yükseldiği bildirilmiştir. ⁷⁴ BARB ' lerinin profilaktik kullanımı göz içi ameliyatlarından sonra meydana gelen GİB ' l yükselmelerinin ciddiyeti ve insidansının azaltılmasında etkili oldukları bildirilmiştir. ^{58, 70, 80,}

BARB ' lerin Yan Etkileri

Oküler :

Yanma, ağrı

Konjonktiva hiperemisi

Yüzeyel punktiye keratit

Korneal anestezi

Allerjik blefarokonjonktivit

Kuru göz

Kontakt lens kullananlarda kornea erozyonu

Ptozis

Hipotoni

Sistemik :

Depresyon

Anksiyete

Konfüzyon, Oriantasyon bozukluğu

Halüsinasyon

Miastenia Gravis alevlenmesi

Tinnitus

Diplopi

Psikoz

KVS :

Bradikardi

Raynaud' s fenomeni

Aritmi

Kalp yetmezliği

Hipotansiyon

Senkop

Miyokard Infarktüsü

Ölüm

Solunum :

Dispne

Solunum yolu obstrüksiyonu, Astım

Pulmoner yetersizlik

Apne, uyku apnesi

Dermatolojik :

Makülopapüler kızarıklık

Alopesi

Ürtiker

GİS :

Bulantı, kusma

Diare

Karın ağrısı

Diğerleri :

İmpotans

Hipoglisemiye karşı değişen cevap

Topikal BARB ' lerinin istenmeyen sistemik yan etkileri bunların oküler yan etkileri kadar tolere edilemeyebilir. Bunların en önemlileri bronkospazm ve kardiovasküler fonksiyon inhibisyonudur. ^{62, 76} Nisbeten sık olmasa da, bazı sistemik yan etkiler ciddi ve öldürücü olabilmektedir. ^{62, 88} Topikal epinefrin için bildirilen allerjik reaksiyon bir çok BARB ' i için de bildirilmiştir. ^{35, 51, 99} Reaksiyon çoğu kez kapakların kızarıklığı ve ödemiyle birlikte olan bir blefarokonjonktivit veya konjonktivit şeklindedir. Bu reaksiyon en erken tedavinin 1. ayında, yada en geç 1 yıl sonra görülür, ve timolol, levobunolol ve

metoprolol için bildirilmiştir. 87, 88

BARB ' leri yüksek konsantrasyonlarda membran eksitabilitesini stabilize ederler. Bir erken klinik çalışmada Van Buskirk, bir çok hastada kornea duyarlılığında önemli bir azalma saptadı. Draeger topikal propranolol' un önemli derecede korneal anestezi yaptığını, timolol, metipranolol ve pindolol' un ise sadece önemsiz bir korneal anesteziye sebep olduğunu bildirmiştir. 400 hastada uzun süreli diğer bir çalışmada, ne timolol ne de levobunolol' un önemli bir korneal anestezisi olmamıştır. 16, 51 Bazı hastalarada timolol' un yüzeysel punktiye kera -tit' e sebep olduğu bildirilmiştir. Eğer buna dikkat edilmezse, daha fazla boyanmaya ve muhtemel kornea erozyonlarına yol açacaktır.

Bir kardiyoselektif BARB ' i olan practolol' un sistemik kullanımı, pemfigoid reaksiyonuna neden olmuştur, bu okülo - muko - kutanöz reaksiyon, bütün müköz membranların kurumasına sebep olur, buda bazı vakalarda palpebral fissürün kapanmasına neden olmaktadır. Uzun süreli bir çalışmanın ilk sonuçlarına göre, timolol kullanan 64 hastanın, 7' sinde geçici kuru göz semptomları gelişmiştir. Bir kaç korneal boyanma ile birlikte, göz yaşı dağılma zamanı ve schirmer ıslanmasında azalma görülmüştür. Bu etkiler hiçbir hastada tedavinin kesilmesine yol açmadı. Uzun süreli kullanımdaki çeşitli çalışmalarda, timolol, levobunolol ve betaxolol' un schirmer üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. 16, 23, 51, 63

Gönüllü kişilerde yapılan tek damla çalışmasında, timolol, metipranolol ve pindolol' un göz yaşı dağılım zamanını 28 saniyeden 16 saniye' ye, levobunolol ise 25 saniye' ye düşürdüğü saptanmıştır.

Sistemik beta blokajın yan etkileri, genellikle onların uzayan farmakolojik etkileriyle ilgilidir. Bu etkiler postural hipotansiyon, artan GİB ' ı motilitesi, kan volümü artışı, bradikardi, azalan kardiyak out - put konjestif kalp yetmezliğinin hızlanması, insülin' e duyarlılığın artması, bronkokonstriksiyon, Miyastenia Gravis' in şiddetlenmesi ve migren baş ağrısının iyileşmesidir.

Adrenerjik agonistler kalbin pozitif kronotropik, dromotropik ve inotropik etkilerini artırırlar. Topikal BARB ' lerinin sistemik absorpsiyonuyla meydana

gelen beta blokaj ile bu üç etkinin negatif yönde olması beklenir. Aslında hem istirahat hem de egzersizde kalp atım hızında azalma bildirilmiştir. ^{9, 51} Daha fazla beta blokaj ile kalbin iletim sistemindeki yavaşlamadan dolayı, değişik derecede kalp durmasına sebep olunur. Adrenerjik agonistlerin kardiyak etkileri, beta₁ reseptör stimülasyonu ile ilgilidir. Nisbeten kardioselektif bir beta bloker olan betaxolol, bazıları tarafından, timolol' den daha az bradikardiye sebep olduğu bildirilmiştir. ¹⁵ Bu etki büyük olasılıkla betaxolol' un düşük kan seviyesi ve adrenerjik reseptörlerdeki düşük potansiyeline bağlıdır. ^{15, 80}

Bir beta₁ - beta₂ blokeri olan levobunolol' un timolol' e benzer kardiyak profili vardır. ⁵¹ Timolol' e benzer farmakolojik profili olan mitipranolol, isoproteronol' e göre daha az sistemik blokaj yapar. Endojen ve eksojen adrenerjik agonistler, beta₂ adrenoseptör stimülasyonu ile bronkodilatasyona sebep olabilir. Böylece topikal beta blokaj etkisi bir bronkokonstriksiyon ortaya çıkarılması yanında eksojen agonistlerin bronkodilatasyon etkisini de bloke eder. Böylece özellikle hassas olan kimselerde hava yolu direncini artırır ve solunumu tehlikeye sokar. Daha önceden solunumla ilgili hastalığı olanlarda beta₁ blokaj üstünlüğü olan betaxolol, ya etki etmez, ya da minimal etkisi olur. Betaxolol' un pulmoner sisteme olan minimal etkisine karşı, timolol pulmoner fonksiyonu % 30 azaltır. ⁷⁶ Bununla birlikte pulmoner hastalığı olan ve olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada bronkokonstriksiyon bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca betaxolol' un kardioselektivitesinin absolu olmadığı bildirilmiştir. Bir çok akciğer uzmanı arasında topikal BARB' lerinin, pulmoner hastalığı olanlarda kullanımı tartışma konusudur. ¹³ Bununla beraber sistemik kontrendikasyonları olan bazı hastalar, başarıyla topikal BARB ' i kullanmaktadır. Letarji, amnezi, depresyon gibi yan etkiler bildirilmiştir. ⁶⁸ BARB ' lerinin amnestik etkileri beta₁ ' den ziyade beta₂ reseptörleriyle ilgili olduğu düşünülmekte, ancak alfa ve beta reseptörlerinin bütün sub - gruplarının tutulduğunda sanılmaktadır.

Çok kısa olarak bildirilen son yayınlara göre, timolol ile SSS ' i toksikasyonu görülen hastaların yaklaşık yarısında betaxolol' a geçiş ile bu etkinin azaldığı bildirilmiştir. ⁵⁶ Beta blokerlerin kan şekeri kontrolü ve metabolizması üzerine karışık etkileri vardır. KC. de beta₂ reseptörlerinin stimülasyonu ile glikojenoliz ve glikoneojenez ile glukoz oluşumu artar. İnsülin sekresyonun-

dan sorumlu pankreas adacık hücreleri de beta₂ adrenoseptörlerle stimüle olurlar. Her ne kadar normal insanlarda BARB ' lerinin glukoz metabolizmasına etkileri minimal ise de, diabetik hastalarda, hipoglisemiye karşı olağan plazma glukoz rebound' ını önler ve glukoz konsantrasyonunun yerine gelmesini geciktirir, hipogliseminin taşikardi ve palpasyon gibi bulgularını maskeleyer. 47, 70 Topikal BARB 'lerinin dermatolojik etkileri , kırmızı lekeler, alopesi, sistemik ürtiker ve tırnakların renk bozukluğudur. BARB ' leri gebelerde yarar - risk oranı yüksek olmadıkça kullanılmamalıdır. Timolol meme sütünde plazmadakine yakın seviyede bulunmuştur. 55, 99 Koonen ve arkadaşları 99 basit punktal oklüzyon veya göz kapağı kapatılmasıyla, topikal timolol' un damlatıldıktan sonraki sistemik kan seviyesinin % 60' a kadar azalabileceğini bildirdiler. Bu da punktal oklüzyonun sistemikten ziyade oküler emilimi sağladığını göstermektedir. Sistemik yan etkileri azaltan diğer bir etki prodrog sentezidir. Epinefrin' in bir derivasyonu olan dipivefrin (propin) korneaya birkaç defa daha fazla penetre olur ve aköz hümör seviyesi 17 kat epinefrin ' den daha fazladır. Böylece daha az dipivefrin' le eşdeğer hipotansif etki sağlanabilir.

Timolol' un muhtemelen nöromusküler kavşağa olan beta antagonistik depresyon etkisinden dolayı, Miyastenia Gravis ' i şiddetlendirdiği bildirilmiştir. 94

Topikal olarak uygulanan oftalmik ilaçlar, konjonktiva , burun, orofaringeal ve gastrointestinal mukozadan emilerek yeterli serum seviyelerine ulaşabilmekte, sistemik etkilere ve böylece diğer ilaçlarla etkileşime yol açabilmektedirler. Aslında topikal uygulama, oral ' dan daha ziyade intravenöz uygulamaya benzetilmektedir, çünkü emilen ilacın büyük yüzdesi hepatik metabolizmadan uzak durmakta, böylece bu şekilde uygulanan ilaçlar oral ' a göre daha yüksek serum seviyesine ulaşmaktadır. 48, 61, 84

Sistemik absorpsiyonu azaltan metodlar vardır, ilaç uygulananımdan sonra nazolakrimal oklüzyon veya göz kapağı kapatılmasıyla önemli derecede sistemik emilim engellenmektedir.

Timolol ' un topikal uygulandıktan sonraki plazma seviyesi yaklaşık 1 ng / ml ' dir. Timolol ' un diğer ilaçlarla etkileşimi hakkında çoğu bilgiler proprano-

lol çalışmaları üzerine dayanmaktadır, çünkü her ikisi de benzer beta blokaj etkilere sahiptir ve ikiside yoğun olarak karaciğerde metabolize olurlar. ⁶³ Bununla beraber aralarındaki büyük bir fark, propranolol ' un hücre membranını stabilize edici özelliği ve bu sebeple lokal anestezi yapmasıdır ve göze kronik uygulama için uygun değildir. ^{66 - 94}

Levobunolol ve betaxolol ' un muhtemel etkileşimleri hakkında pek az bilgi mevcuttur. Levobunolol ' un topikal uygulama sonrası serum seviyesinin 0.21 ng / ml üzerinde olduğu bildirilmiştir. ^{66, 67} Betaxolol ' un ise henüz saptanmamıştır. Timolol ' un lipofilitesi, propranolol ' den daha düşüktür. Levobunolol ve betaxolol ' unki ise timolol ve propranolol seviyelerinin arasındadır. Buda timolol ' den daha iyi korneal penetrasyona izin verebilir ve hepatosit membranından fazla geçişe izin vererek düşük serum konsantrasyonuna neden olabilir.

Topikal BARB ' lerle sistemik ilaçlar arasında etkileşim :

Sistemik ilaçlar	Aditif	Antagonistik	Potansiyel sonuç
Beta adrenejik antagonistler			
Anestezik ajanlar	x		Sistemik hipotan.
(İnhalasyon)			
Hipoglisemik ajanlar		x	a) Geç hipoglisemik tepkime b) Hipoglisemik semptomları mas. c) Hipoglisemi
BAA ' ler	x		beta antagonistik toksikasyonu
Ca kanal blokerleri	x		kardiak depresyon

Kolinesteraz inhibitörleri	x	çizgili kas gevşemesi
Clonidin	x	clonidin ' in kesilmesinden sonra sistemik hipertansif tepkime
Dijital glikozidler	x	kardiak depresyon
Fentanyl deriveleri	x	Fentanyl ' ın toksik etkisinin artması
Fenotiazinler	x	beta bloker ve fenotiazin serum seviyesinin artması ve potansiyel yan etkiler
Kinidin	x	kardiak depresyon
Reserpin	x	kardiak depresyon
Sempatomimetik aminler		
1) subkutan epi.	x	ani sist. hiperta.
2) Xantinler	x	a) bronkokonstriksiyon b) teofilin itrahının azalması
3) beta adrenerjik agonistler		
a) kalp yetmezliği tedavisi	x	kardiak depresyon
b) bronkokonstriksiyon	x	bronkokonstriksiyon

Adrenerjik sinir sisteminin beta₂ adrenerjik etki yoluyla karaciğer üzerindeki etkileri, insülin ve oral ajanlarda meydana gelen hipoglisemiye olan dü-

zenleyici etkide büyük bir rol oynamaktadır. Bundan dolayı nonselektif BARB ' ler hipoglisemiye takiben kan glukoz geri tepmesini geciktirirler. Bu ajanlar aynı zamanda hastaya vital işaretlerini ikaz eden, taşikardi ve palpasyon gibi hipoglisemi bulgularını da maskelerler. 47, 69 BARB 'leri alan normal ve diabetlilerde yapılan çalışmalar, hipoglisemi insidansında bir artış göstermemiştir. 15, 95, 96 Hiperglisemiyle ilgili olarak pankreastaki beta₂ adrenerjik reseptörler insülin salınımıyla sorumludur. Beta₂ blokaj ile bu salgılanma inhibe olabilir. Çoğu yayınlar diabetik hastalarda beta₁ selektif antagonist kullanımını önermektedir. 19, 34, 55, 69

MATERYEL VE METOD

Çalışmaya 1991 Ocak ve Haziran ayları arasında, kliniğimiz glokom servisi ve poliklinikte, 71 hastanın 114 gözü dahil edildi. GİB ' ı tek bir ilaçla regüle olmayan veya çalışmayı yarım bırakan 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 34 ' ü kadın (% 53.9) ve 29 ' u erkek (% 46.1) idi. Hastaların yaşları 22 - 36 arasında olup, Yaş ortalaması 52.86 idi.

Çalışmaya primer açık açılı glokom (PAAG) ve öküler hipertansiyonlu (OHT) hastalar alındı. 63 hastadan 46 ' sı (% 73) PAAG, ve 17 ' si (% 27) OHT ' lu hastalardı.

Hastalar üç gruba ayrıldı, timolol grubunda 20 hastanın 33 gözü, betaxolol ' de 22 hastanın 35 gözü, levobunolol ' de ise 21 hastanın 36 gözü çalışmaya alındı. Her üç ilacın % .50 ' lik konsantrasyonu kullanıldı. Hastalar daha önce glokom ilacı kullanmamış kişilerden seçildi. Hastaların bazılarının tek gözünün çalışmaya alınmasının sebebi, diğer gözün basıncının normal sınırlarda olması, absolu glokom veya operatuar göz yokluğu gibi sebeplerden dolayı idi.

Hastaların 41 ' inin bilateral, 22 ' isinin tek gözü çalışmaya alındı. Timolol ' de 13 hastanın iki gözü, 7 hastanın tek gözü, betaxolol ' de 13 hastanın iki gözü, 9 hstanın tek gözü, levobunolol ' da ise 15 hastanın iki gözü, 6 hastanın tek gözü çalışmaya dahil edilmiştir.

Oküler travma, infeksiyon veya inflamasyon hikayesi, aplanasyonu

engelleyecek anomali, retina dekolmanı, diabetik retinopati, son bir ayda göz içi ameliyatı hikayesi, kontakt lens kullanımı, konjestif kalp yetmezliği, KOAH şikayeti, GİB ' ını etkileyecek, alfa - beta adrenerjikler, kalsiyum kanal blokerleri, psikotrop ilaç kullananlar, steroidler, gebelik ve laktasyonu olanlar ve beta blokerlere karşı hipersensitivitesi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar tam oftalmolojik muayeneye tabi tutuldu. Görme keskinliği biyomikroskopi, gonyoskopi, fundus muayenesi ve görme alanı değerlendirildi. Tonometri, Schirmer testi, sistemik arteriyel basınç ve nabız ölçümleri yapıldı. Ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı.

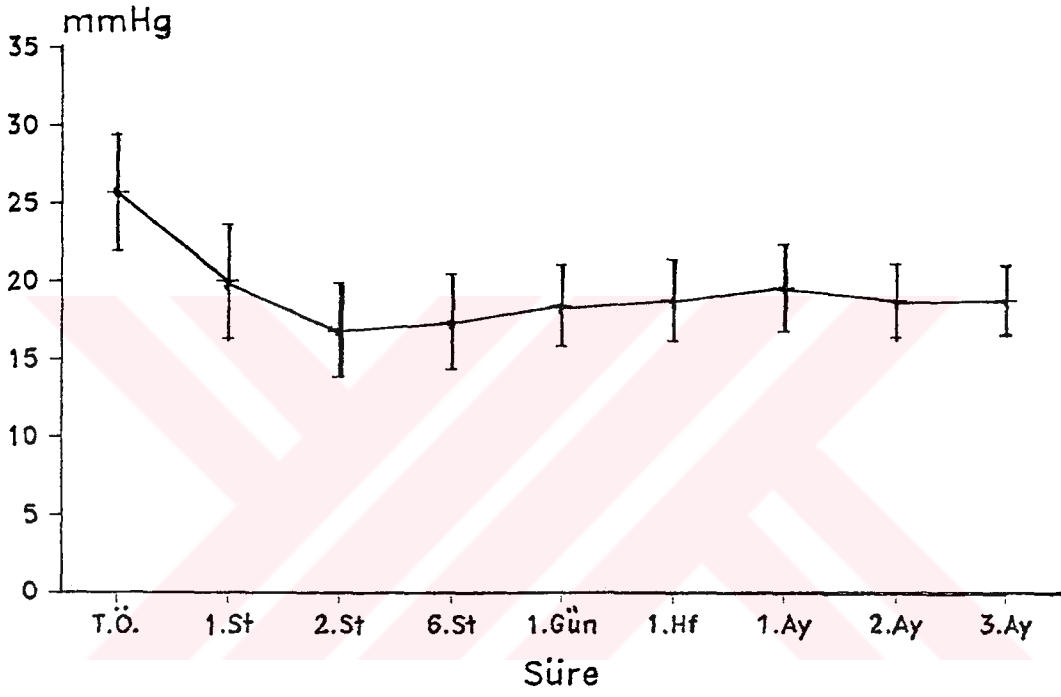
GİB ' i Goldman applanasyon tonometresiyle ölçüldü. Ölçümler tedavi öncesi ve beta bloker damlatıldıktan sonra 1. saat, 2. saat, 6. saat, 1. gün, 1. hafta 1. ay, 2. ay ve 3. ayda yapıldı. Damlalar günde iki kez uygulandı. Ölçümler sabahları yaklaşık saat 8 ' de yapıldı. Schirmer testi tedavi öncesi ve tedavi sonunda yapıldı. Görme alanı tedavi öncesi ve 3. ay da yapıldı. Nabız ve arteriyel basınç tedavi öncesi ve 3. ay da ölçüldü.

TİMOLOL GRUBU GİB ' İ SONUÇLARI :

	Ort. GİB		Std. Devias.	TÖ Farkı
Tedavi öncesi (TÖ)	25.65	±	3.72	
1. saat (St)	19.95	±	3.62	-5.70 ± 3.47
2. St	16.80	±	3.02	-8.85 ± 4.26
6. St	17.35	±	3.05	-8.30 ± 4.54
1. Gün	18.35	±	2.60	-7.30 ± 3.84
1. Hafta	18.70	±	2.58	-6.95 ± 3.97
1. Ay	19.50	±	2.78	-6.15 ± 4.25
2. Ay	18.70	±	2.30	-6.95 ± 3.90
3. Ay	18.75	±	2.22	-6.90 ± 3.70

Tablo I

Grafik 1. Timolol Grubu GİB'nin
Zamana Göre Değişimi



**TİMOLOL GRUBUNDA SİSTOLİK, DİASTOLİK KAN BASINCI, NABİZ
VE SCHİRMER TESTİ SONUÇLARI**

T. Ö. Sist.	162	±	20.67	Fark
3. ay Sist.	157.50	±	19.63	-4.50
T.Ö. Diast.	87.00	±	12.07	
3. ay Diast.	84.75	±	10.44	-2.25
T.Ö. Nbz.	75.60	±	9.21	
3. ay Nbz.	74.05	±	9.11	-1.55
T.Ö. Schir.	21.05	±	6.48	
1. ay Schir.	17.94	±	4.18	-3.11
3. ay Schir.	17.22	±	4.44	-3.83

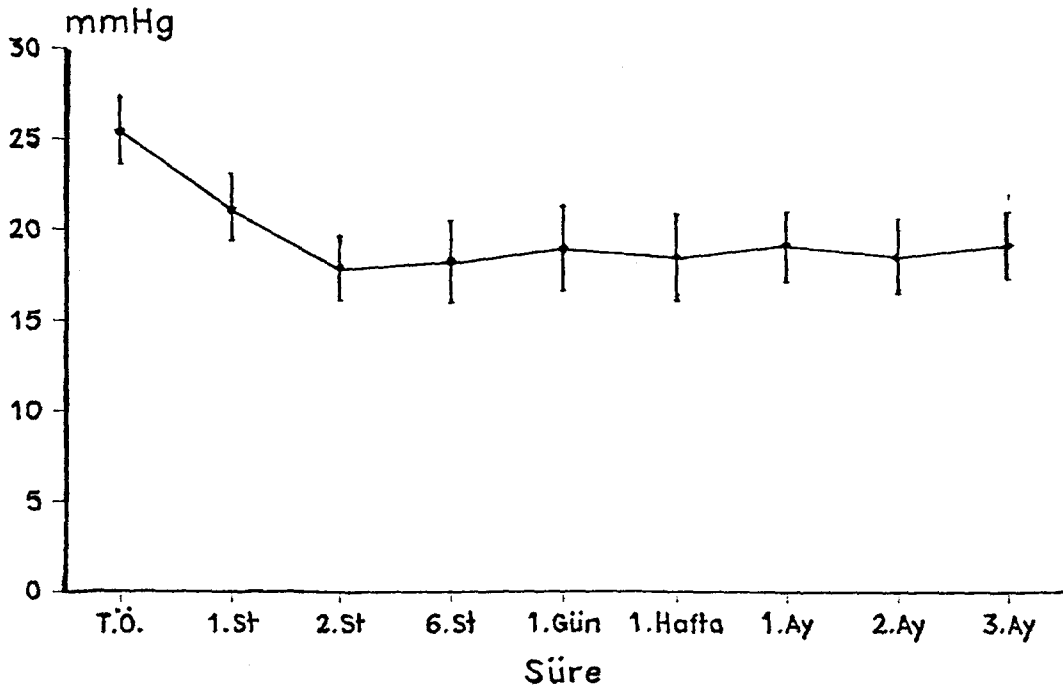
Tablo II

LEVOBUNOLOL GRUBU GİB 'İ SONUÇLARI :

	Ort. GİB		Std. devias.	T. Ö. farkı
T. Ö	25.45	±	1.82	
1.St.	21.20	±	1.85	- 4.25 ± 1.52
2.St.	17.80	±	1.77	- 7.65 ± 1.81
6.St	18.20	±	2.26	- 7.25 ± 2.34
1. gün	18.90	±	2.34	- 6.55 ± 2.16
1. hafta	18.45	±	2.39	- 7.00 ± 2.36
1.ay	19	±	1.95	- 6.45 ± 1.70
2.ay	18.55	±	2.04	- 6.90 ± 1.71
3.ay	19.10	±	1.83	- 6.35 ± 1.35

Tablo III.

Grafik 2. Levobunolol Grubu GİB'nin
Zamana Göre Değişimi



**LEVOBUNOLOL GRUBUNDA SİSTOLİK, DİASTOLİK
KAN BASINCI NABİZ VE SCHİRMER**

T. Ö. farkı

T.Ö. Sist.	151.43	±	21.51	
3.ay Sist.	145.71	±	17.77	- 5.72 mm Hg
T.Ö. Diast.	83.10	±	12.60	
3.ay Diast	82.86	±	10.67	- 0.24 mm Hg
T.ö. Nbz.	71.38	±	7.59	
3.ay Nbz. dk	70.71	±		- 0.67 atım /
T.Ö Schir.	21.00	±	6.92	
1.ay Schir.	20.85	±	6.31	- 0.15 mm
3.ay Schir.	20.25	±	5.74	- 0.60 mm

Tablo IV.

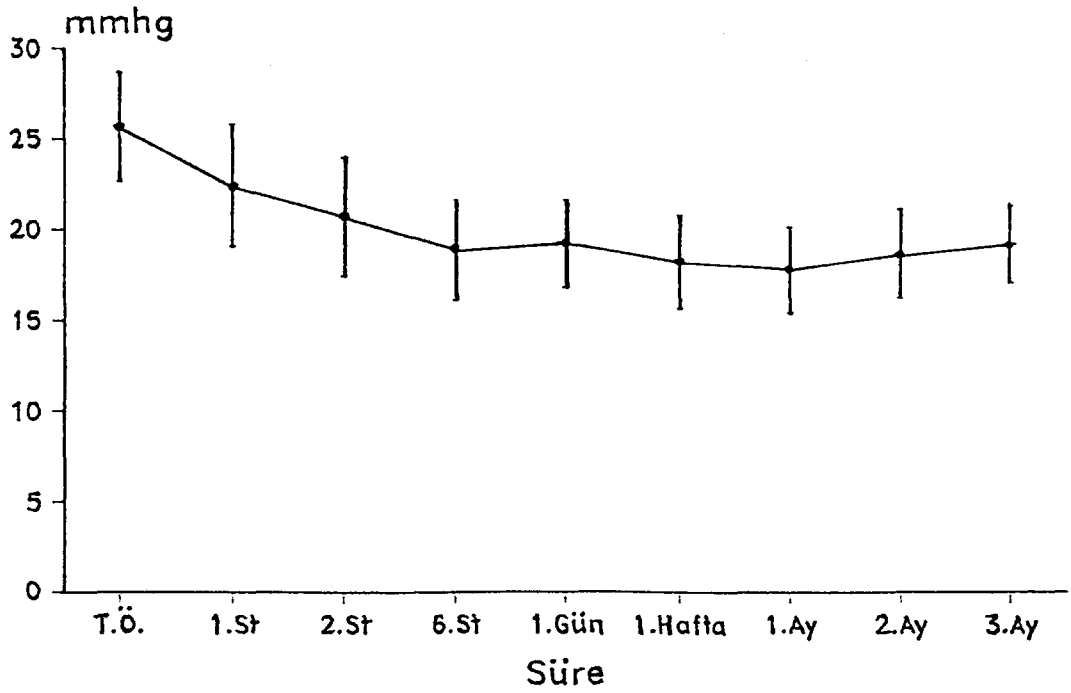
BETAXOLOL GRUBU GİB ' İ SONUÇLARI :

	Ort. GİB		Std. devias.	T.Ö. farkı
T.Ö.	25.67	±	2.99	
1.St.	22.43	±	3.37	- 3.24 ± 1.34
2.St.	20.71	±	3.26	- 4.95 ± 1.50
6.St.	18.90	±	2.76	- 7.76 ± 1.51

1. gün	19.24	±	2.43	- 6.43 ± 1.75
1.hafta	18.19	±	2.56	- 7.47 ± 2.14
1.ay	17.76	±	2.36	- 7.00 ± 1.61
2.ay	18.67	±	2.46	- 7.09 ± 1.55
3.ay	19.24	±	2.10	- 6.43 ± 1.94

Tablo V

Grafik 3. Betaxolol Grubu GİB'nin
Zamana Göre Değişimi



**BETAXOLOL GRUBU SİSTOLİK VE DİASTOLİK KAN BASINCI,
NABİZ,SCHİRMER TESTİ SONUÇLARI :**

	Std.devias			T.Ö. farkı
T.Ö. Sist.	152.73	±	18.24	
3.ay Sist.	150.91	±	15.78	- 1.82
T.Ö Diast.	85.23	±	10.29	
3.ay Diast	84.32	±	9.04	- 0.91
T.ö. Nbz.	72.14	±	7.72	
3.ay Nbz.	71.45	±	7.15	- 0.68
T.Ö. Schir.	19.25	±	6.14	
1.ay Schir.	17.20	±	5.62	- 2.05
3.ay Schir.	16.85	±	5.11	- 2.40

Tablo VI.

Tedavi öncesi ve sonrası ölçüm ortalaması farklarının her üç ilaçta karşılaştırılması tablo VII 'de görülmektedir :

	Timo - Betaxo	Timo - Levo.	Betaxo - Levo.
1.saat farkı	P < 0.01	P > 0.05	P < 0.05
2.saat	P < 0.001	P > 0.05	P < 0.001
6.saat	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
1.gün	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
1.hafta	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
1. ay	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
2. ay	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
3. ay	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05

Tablo VII

Aşağıda tedavi öncesi sistolik, diastolik kan basıncı, nabız ve Schirmer sonuçlarının tedavi sonrasıyla farkları 3 ilaçta karşılaştırılmıştır.

	Timo - Betaxo.	Timo - Levo.	Betaxo - Levo.
Sistolik	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Diastolik	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Nabız	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Shirmer 1. ay	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
3. ay	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05

Tablo IIX.

Tablo IX : Schirmer Karşılaştırmaları

	Ted. Ö. - 1. ay	Ted. Ö. - 3. ay
Timolol	P < 0.001	P < 0.001
Betaxolol	P < 0.001	P < 0.001
Levobunolol	P < 0.001	P < 0.01

Her üç ilaçta, tedavi öncesi ve sonrası Schirmer farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

SONUÇLAR

Timolol gurubunda tedavi öncesi GİB 'ı ortalaması 25.65 ± 3.7 , levobunolol ' da 25.45 ± 1.8 , betaxolol ' da ise 25.66 ± 2.9 mm Hg idi.

1. saat ' te timolol , levobunolol, ve betaxolol 'da, tedavi öncesi (T.Ö.) ne göre ortalama GİB 'ı farkları sırasıyla, - 5.7 ± 3.5 , - 4.3 ± 1.5 , - 3.2 ± 1.3 mmHg idi.

1. saat ' te en etkili timolol, en az etkili olan betaxolol idi.

2. saat ' teki sonuçlar sırasıyla - 8.85 ± 4.2 , - 7.6 ± 1.8 , - 4.9 ± 1.5 mm Hg idi.

6. saat ' te - 8.3 ± 4.5 , - 7.3 ± 2.3 , - 7.8 ± 1.5 mmHg idi.

1. gün - 7.3 ± 3.8 , - 6.5 ± 2.1 , - 6.4 ± 1.7 idi.

1. hafta - 6.9 ± 3.9 , - 7 ± 2.3 , - 7.4 ± 2.1 mmHg idi.1. hafta ' da en etkili betaxolol, en az etkili olan timolol olarak bulundu.

1. ay - 6.1 ± 4.2 ; - 6.4 ± 1.7 , - 7.0 ± 1.6 mmHg ' lık bir düşme görüldü.

2. ay - 6.95 ± 3.9 , - 6.90 ± 1.7 , - 7 ± 1.5 mmHg idi.En etkili betaxolol idi, diğer ikisinin etkileri benzer olarak bulundu.

3. ay - 6.90 ± 3.7 , - 6.35 ± 1.3 , - 6.42 ± 1.9 mmHg , en etkili timolol, en az etkili levobunolol idi.

Her üç ilaçta tedavi öncesi sistolik kan basıncı sırasıyla, 162.00,151.4 ve 152.7

mmHg idi,3 . aydaki değerler ise 157.5 , 145.7 ve 150.9 mmHg dır,aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tedavi öncesi diastolik kan basıncı değerleri şöyledir : 87 , 83.09 ve 85.2 mmHg, 3. ay sonundaki değerler sırasıyla, 84.75,82.85 ve 84.31 mmHg dır. İlaçlar arasındaki diastolik kan basıncı ortalamasında tedavi sonrasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Timolol, levobunolol ve betaxolol grubunda, tedavi öncesi nabız sırasıyla 75.6 ,

71.3, 72.1 atım/ dk idi.Tedavi sonrası değerleri ise 74.05,70.71 ve 71.45 atım / dk dır.

Üç ilaç arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

3 ilaç grubunda tedavi öncesi Schirmer ortalamaları , 21.06,21.00, ve19.25 mm'idi, tedavi sonrası 1. ay sonuçları, 17.94 , 20.85 ve 17.20 mm, 3. ayda ise 17.22 , 20.25 ve16.85 mm'dir.İlaçlar arasındaki Schirmer farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada glokomlu hastalarda, GİB kontrolü, timolol, levobunolol ve betaxolol ile karşılaştırıldı. Çalışma sonunda her üç ilacın GİB 'ını düşürmede benzer etkinlikte olduğu görüldü.

BARB 'leri PAAG 'daki yararlarından dolayı geniş bir kaynak oluşturmuştur. Miyotiklere kıyasla görmede önemli bir değişiklik yapmaksızın GİB 'ını düşürürler, afak glokomda kistoid makula ödemeine yol açmazlar.

Wandel ⁹¹ 3 aylık bir çalışmada, 92 hastada, % 0.50 levobunolol ile timolol' u karşılaştırdı. (günde 2x1) Çalışma sonunda levobunolol grubunda, ortalama GİB'ında -8.2 mm Hg, timolol grubunda ise -5.2 mmHg düşme saptanmış. 3 ay süren başka bir çalışmasında, 69 hastada, her iki grupta ortalama GİB'ında -6 mmHg düşme görülmüştür. Tedavi öncesi ve sonrası ve iki grup arasında, nabız ve kan basıncı bakımından anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Bizim çalışmamızda 3 ay sonunda, timolol grubunda GİB'ında -6.85 levobunolol grubunda ise -6.65 mmHg bir düşme görülmüştür. Wandel'in çalışmasında, iki ilaç arasında, GİB'ını düşürmede anlamlı bir fark olmasına karşın, bizim çalışmada GİB'ındaki düşme birbirine benzerdir.

David ²⁹ 3 aylık çalışmasında, 69 hastada %0.50 levobunolol ile timolol'u karşılaştırmış, levobunolol ile çalışma sonunda, ortalama GİB'ında, -5.3, timolol ile -4.8 mmHg düşme bildirilmiştir.

Berson ¹⁶, 14 aylık çalışmada, 141 hastada, 2x1, %0.50 levobunolol ile timolol'u karşılaştırmış, levobunolol grubunda -6.8, timolol grubunda ise -7.6 mmHg GİB'ında düşme bildirmiştir. çalışma sonunda görme alanı kaybında ilerleme görülmemiştir. Kornea duyarlılığında, tedavi öncesiyle ve iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Göz yaşı sekresyonunda 3. ay'da timolol grubunda -2.6 mm azalma görülürken, levobunolol grubunda 2.8 mm'lik bir artış görülmüştür. Levobunolol grubunda 3 hastada blefarit, 1 hastada iridosiklit, timolol grubunda ise 1 hastada yüzeysel punktiye keratit bildirilmiştir. İki grupta da nabız'da 5-10 atım/ dk azalma görülmüş, Sistolik ve diastolik kan basıncındaki azalma her iki grupta benzer ve klinik olarak anlamlı değil-

dir.

Çalışmamızda timolol grubunda, göz yaşı sekresyonunda, ortalama -3.84 mm, levobunolol 'da -0.75 mm, betaxolol'de ise, -2.4 mm azalma görüldü. Görüldüğü gibi göz yaşı sekresyonunda en az değişme levobunolol 'da ortaya çıktı.

Allen ⁴ 38 hastada 0.%25 ve 0.%50 timolol ve betaxolol'u 6 aylık bir sürede karşılaştırmış. GİB'ında betaxolol ile -5.5, timolol ile -6.8 mmHg düşme bildirmiştir. Betaxolol ile kardiovasküler değişiklikler minimal iken nabızda değişiklik yok, kan basıncında önemsiz bir azalma görülmüştür. Diğer çalışmalarda olduğu gibi , betaxolol damlatılırken başlangıçta batma şikayetlerine sebep olmuş. Bu çalışmada timolol ile kornea duyarlılık azalması, kötü rüya ve halüsinasyon gibi muhtemel sistemik semptomlar bildirilmiş fakat çalışmayı engellememiştir.

Bizim çalışmamızda, sistolik kan basıncında, 3.ay sonunda, timolol grubunda, -4.5 mmHg, levobunolol grubunda -5.7 mm Hg ve betaxolol grubunda -1.8 mm Hg düşme oldu. Görüldüğü gibi sistolik kan basıncına en az etki betaxolol ile meydana geldi, timolol ve levobunolol arasında ise anlamlı bir fark yoktur.

Diastolik kan basıncında, timolol grubunda -2.25, levobunolol grubunda -0.24, betaxolol' da ise -0.89 mm Hg düşme saptandı. En fazla etki timolol' da görüldü, diğer iki grup arasındaki fark anlamlı değildi.

Aşağıdaki tabloda bizim çalışmamızla
diğer araştırmacıların çalışması karşılaştırılmıştır

	Süre	Hasta sayısı	Doz	Timolol	Levobun.	Betaxo
Konsantras.						
Wandel	3 ay	92	2X1	- 5.1	- 8.2	% 0.50
Wandel	3 ay	69	1X1	- 6.0	- 6.0	% 0.50
Bensinger	3 ay	42	2X1		- 10.0	% 0.50
Rakofsky	3 ay	71	2X1		- 5.6	% 0.50
David	3 ay	69	2X1	- 4.8	- 5.3	% 0.50
Silverstone	3 ay	80	1X1	- 5.4	- 5.3	% 0.25
Ober	1 yıl	88	2X1	- 6.0	- 7.2	% 0.50
Geyer	9 ay	62	2X1	- 6.6	- 6.4	% 0.50
Berson	14 ay	141	2X1	- 7.6	- 6.8	% 0.50
Cinotti	12 ay	92	2X1	- 6.9	- 7.0	% 0.50
Novack	4 yıl	390	2X1	- 7.0	- 7.1	% 0.50
Kass	6 yıl	62	2X1	- 5.0		% 0.50
Boozman	1 yıl	78	2X1	- 4.6	- 5.1	% 0.25
Weinreb	3 ay	352	2X1		- 4.2	% 0.50
Allen	6 ay	20	2X1	- 6.8	-5.5	% 0.25
Caldwell	1.5 ay	20	2X1		-7.5	%0.50
Bery	6 ay	46	2X1	- 6.5	-8.1	%0.50
Gorgani	3 ay	63	2X1	- 6.9	- 6.4	- 6.4 %0.50

ÖZET :

1) Bizim çalmamızın sonunda timolol biraz daha etkili olmak üzere , her üç beta blokerin oküler hipotansif etkileri birbirine benzer olarak bulunmuştur.

Timolol : % 26.9

Levobunolol : % 24.9

Betaxolol : % 25.04

2) Bazal göz yaşı sekresyonuna , timolol ve betaxolol ' un etkileri yakın olmakla beraber , levobunolol en az etkili olmuştur.

3) Sistolik ve diastolik basınca timolol ve betaxolol 'un benzer etkileri olmuş, betaxolol ise daha az etkilemiştir.

4) Kalp atım sayısına her üç ilacın etkileri aynıdır.

5) Oküler yan etki olarak, betaxolol grubunda 5 hastanın batma ve yanma şikayetleri, timolol ve levobunolol gruplarında ikişer hastanın konjonktivit şikayetleri olmuştur.

6) Sistemik olarak betaxolol grubunda, astım ve kalp yetmezliği olan 2 hastanın herhangi bir şikayeti olmamıştır.

KAYNAKLAR :

1. Airaksinen PJ, Valkonen R, Stenborg T, et al : A double - masked study of timolol and pilocarpine combined. Amj Ophthalmol 104 : 587, 1987
2. Alexander DW, Berson FG, Epstein DL : A clinical trial of timolol and epinephrine in the treatment of primary open - angle glaucoma. Ophthalmology 95 : 247, 1988
3. Allen RC, Epstein DL: Additive effect of betaxolol and epinephrine in primary open angle glaucoma. Arch Ophthalmol 104 : 178, 1986
4. Allen AC, Hertzmark E, Walker AM, et al : A double - masked comparison of betaxolol vs. timolol in the treatment of open - angle glaucoma. Am J Ophthalmol 101 : 535, 1986
5. Allen RC , Robin AL, Long DA, et al : A combination of levobunolol and dipivefrin for the treatment of elevated intraocular pressure. Arch Ophthalmol 106 : 904, 1988
6. Anderson JA : Systemic absorption of topical ocularly applied epinephrine and dipivefrin. Arch Ophthalmol 98 : 350, 1980
7. Andreasson S, Jensen KM : Effect of pindolol on intraocular pressure in glaucoma : Pilot study and a randomised comparison with timolol. Br J Ophthalmol 67 : 228 , 1983
8. Angelo -Nielson K : Timolol topically and diabetes mellitus. JAMA 244 : 2263 , 1980
9. Atkins JM, Pugh BR, Timewell RM : Cardiovascular effects of topical betablockers during exercise. Am J Ophthalmol 99 : 173, 1985
- 10 . Aula P, Kaila T, Huupponen R, et al : Timolol binding to bovine ocular melanin in vitro. J Ocular Pharmacol 4 : 29, 1988
11. Becker B, Morton WR : Topical epinephrine in glaucoma subjects. Am J Ophthalmol 62 : 272, 1966

12. Becker DM, Romano FD, Scanlon PJ, et al : Effects of chronic beta - blockade on beta - receptors and adenylate cyclase activity in the canine heart. *Pharmacology* 36 : 172, 1988

13. Berger We : Betaxolol in patients wiht glaucoma and asthma. *Am J Ophthalmol* 103 : 600, 1987

14. Berlin I, Marlel P, Uzzan B, et al : A single dose of three different Ophthalmic beta - blockers antagonizes the hcnrotropic effect of isoprote- renol in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 41 : 622, 1987

15. Berry DB, Van Buskirk EM, Shields MB : Betaxolol and timolol : A comprison of efiacy and side effects. *Arch Ophthalmol* 102 : 42, 1984

16. Berson F, Cohen H. Foerster RJ, et al : Levobunolol compared with timolol Ocular hypotansive efficacy and ocular and systemic safety. *Arch Ophthalmol* 103 : 379, 1985

17. Bloom G, Richmond C, Alvarado JA, et al : Betaxolol vs timolol : Plasma radio - recoptor assays to evaluate systemic complications of beta - blocker therapy for glaucome (Supp 3) . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26 : 125, 1985

18. Bobik A, Jennings GL, Ashley P, et al : Timolol pharmacokkine- tics and effects on heart rate and blood pressure after acute and chronic administration. *EUR J Clin Pharmacol* 16 : 243, 1979

19. Boozman FW, Foerster RJ, Allen RC, et al : The long - term effi- cacy of twice daily 0.25 % levobunolol and timolol. *Arch Ophthalmol* 106 : 614, 1988

20. Brazier DJ, Smith SE : Ocular and cardiovas cular response to topical carteolol 2 % and timolol 0.5 % in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 72 : 101, 1988

21. Brown RH, Lynch MG : Drop size of commercial medications. *Am J Ophthalmol* 102 :673, 1986

22. Cinotti A , Cinotti D, Grant W, et al : 0.5% and 1.0% levobunolol

compared with 0.5% timolol for the long - term treatment of chronic open - angle glaucoma and ocular hypertension. Am J Ophthalmol 9 : 11, 1985

23. Coakes RL , Mackie IA, Seal DV : Effects of longterm treatment with timolol on lacrimal gland function. Br J Ophthalmol 65 : 603, 1981

24. Coppeto JR : Timolol - Associated myasthenia gravis. Am J Ophthalmol 98 : 244, 1984

25. Cowan CL, Worthen DM, Mason RP, Anduze AL : Glaucoma in blacks. Arch Ophthalmol 106 : 738, 1988

26. Cunha - Vaz J : The blood - ocular barbies. Surv Ophthalmol 23 : 279, 1979

27. Currie D, Lewis RV, Mc Devitt DG, et al : Central effects of beta - adrenoceptor antagonist : I - Performance and subjective assessments of mood. Br J Clin Pharmacol 26 : 121, 1988

28. Dallas NL, Sponsel WE, Hobbey AJ : A comparative evaluation of timolol maleate and pilocarpine in the treatment of chronic angle glaucoma. Eye 2 : 243, 1988

29. David R, Ober M, Masi R, et al : Levobunolol and pilocarpine : Combination therapy for the treatment of elevated intraocular pressure. Can J Ophthalmol 22 : 208, 1987

30. Deacon SP, Karunanayake A, Barnet D : Acebutolol, atenolol and propranolol and metabolic responses to acute hypoglycemia in diabetes. Br. Med J 2: 1255 - 1257, 1977

31. Duff GR : The effect of twice daily nadolol on intraocular pressure. Am J Ophthalmol 104 : 343 , 1987

32. Duff GR, Graham PA : The effect of twice daily nadolol on intraocular pressure : Letter to Editor Am J Ophthalmol 105 : 436, 1988

33. Duff GR, Watt AH - Graham PA : A comparison of the effects of oral nadolol and topical timolol on intraocular pressure, blood pressure,

and heart rate. *BR J Ophthalmol* 71 : 698, 1987

34. Duzman E, Ober M, Sharrer A, et al : A clinical evaluation of the effects of topically applied levobunolol and timolol on increased intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 94 : 318, 1982

35. Duzman E, Rosen N, Lazar M : Di - acetyl nadolol : 3 - month ocular hypotensive effect in glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol* 67 : 668, 1983

36. Ekberg C, Hansson B : Glucose tolerance and in Sulin release in hypertensive patients treated with the cardiovascular beta - receptor blocking agent metoprolol. *Acta Scand* 202 : 393, 1977

37. Feghali JG, Kaufman PL : Decreased intraocular pressure in the hypertensive human eye with bekaxolol, a beta - adrenergic antagonist. *Am J Ophthalmol* 100 : 777, 1985

38. Flammer J Robert Y, Gloor B : Influence of pindolol and timolol on the visual fields of glaucoma patients. *J Ocular Pharmacol* 2 : 305, 1987

39. Gaul G . B. Nicci J. W. Brubaker B. F. : Comparison of a non - cardioselective beta adrenoceptor blocker and a cardioselective blocker in reducing aqueous flow in Humans. *Arch. Oph. Vol.* 107, sept. 89, 1308 - 1311

40. Goldberg I, Ashburn FS, Palmberg PF, et al : Timolol and epinephrine : A clinical study of intraocular interactions. *Arch Ophthalmol* 98 : 484 , 1980

41. Gross JG , Meyer DR, Robin AL , et al : Increased intraocular pressure in the immediate postoperative period after extracapsular cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 105 : 466, 1988

42. Hansten PD : Beta - blocking agents and anti - diabetic drugs. *Druf int clin pharm* 14 0 46 - 50 , 1980

43. Harris LS, Greenstein MD, Bloom AF : Respiratory difficulties with betaxolol. *Am Ophthalmol* 102 : 274, 1986
44. Katz IM ,Berger ET : Effects of iris pigmentation on response of ocular pressure to timolol. *Surv Ophthalmol* 23 : 395 , 1979
45. Keates EU : Evaluation of timolol maleate combination therapy in chronic open - angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 88 : 565 , 1979
46. Keates EU, Stone R: The effect of d - timolol on intraocular pressure in patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 98 : 73, 1984
47. Korey MS, Hodapp E, Kass MA, et al : timolol and epinephrine : Long - term evaluation of concurrent administration. *Arch Ophthalmol* 100 : 742, 1982
48. Krieglstein GK,Novack GD, Voepel E, et al : Levobunolol and metipranolol : Comparative ocular hypotensive efficacy, safety and comfort. *Br J Ophthalmol* 71 : 250, 1987
49. Kwitko GM, Shin DH, Ahn BH, et al :Bilateral effects of long - term monocular timolol therapy. *Am j Ophthalmol* 104 : 591, 1987
50. Larner J : Insulin and oral hypoglycemic drugs, in Gilman's Goodman L , Rall T Murad F (eds) : *The pharmacological Basis of Therapeutics* (7th Edition). New York. Mac Millan publishing CO, 1985,PP 1492 - 1493
51. Levobunolol study group : Levobunolol :A beta - adrenoceptor antagonist effective in the long - term treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 92 : 18, 1985
52. Levy NS, Boone L, Ellis E : A controlled comparison of betaxolol and timolol with long - term evaluation of safety and efficacy. *Glaucoma* 7: 54, 1986
53. Long D, Zimmerman T, Spaeth G, et al : Minimum concentration of levobunolol required to control intraocular pressure in patients with primary open - angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 99 : 18, 1985

54. Long DA, Johns GE, Mullen RS, et al : Levobunolol and betaxolol : A double masked controlled comparison of efficacy and safety in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmol* 95 : 735, 1988
55. Lustgarten JS, Podos SM : Topical timolol and the nursing mother. *Arch Ophthalmol* 101 : 1381, 1983
56. Lynch MG, Whitson JT, Brown RH, et al : Topical beta - blocker therapy and central nervous system side effects : A preliminary study comparing betaxolol and timolol. *Arch Ophthalmol* 106 : 908, 1988
57. Massara F, Strumia E, Camanni F, et al : Depressed tolbutamide induced insulin response in subjects treated with propranolol, *Diabetologia* 7 : 287 - 299, 1971
58. Migliori ME, Beckman H, Channell MM: Intraocular pressure changes after neodymium-YAG laser capsulotomy in eyes pretreated with timolol. *Arch Ophthalmol* 105:473,1987
59. Mills KB, Jacobs NJ, Vogel R: A study of the effects of four concentrations of D-timolol, 0.25% 1-timolol, and placebo on intraocular pressure on patients with raised intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 72:469,1988
60. Mills KB, Wright G: A blind randomized cross-over trial comparing metipranolol 0.3% with timolol 0.25% in open-angle glaucoma: A pilot study. *Br J Ophthalmol* 70:39,1986
61. Moss AP, Ritch R, Hargett NA, et al: A comparison of the effects of timolol and epinephrine on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 86: 489,1978
62. Nelson WL, Fraunfelder FT, Sils JM, et al: Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution. 1978-1985. *Am J Ophthalmol* 102:606,1986
63. Nelson WL, Kuritsky JN: Early postmarketing surveillance of betaxolol hydrochloride
64. Novack G, levobunolol, A four year study of efficacy *Ophthalmol*.

may 1989 vol. 96. No.6

65. Novack G, Oph. clinics of North America March 1989 - P 84
66. Ober M, Scharrer A, David R, et al: Long-term ocular hypotensive effect of levobunolol: Results of a one-year study. Br J Ophthalmol 69:593,198
67. Ohrstrom A, Kattstrom O: Interaction of timolol and adrenaline. Br J Ophthalmol 65:53,1981
68. Orlando RG: Clinical depression associated with betaxolol. Am J Ophthalmol 102 : 275,1986
69. Ostman J: Beta adrenergic blockade and diabetes mellitus. A review. Acta Med Scand (Suppl) 672:69-77,1983
70. Packer AJ, Fraioli AJ, Epstein DL: The effect of timolol and acetazolamide on transient intraocular pressure elevation following cataract extraction with alpha-chymotrypsin. Ophthalmology 88:239,1981
71. Petursson G, Cole R, Hanna C: Treatment of glaucoma using minidrops of clonidine. Arch Ophthalmol 102:1180,1984
72. Phelps CD, Woolson RF, Kolker AE, et al: Diurnal variations in intraocular pressure. Am J Ophthalmol 77:367,1974
73. Rakofsky S, Melamed S, Cohen JS, et al: A comparison of the ocular hypotensive efficacy of once-daily and twice-daily levobunolol treatment. Ophthalmology
74. Ruiz RS, Wilson CA, Musgrove KH, et al: Management of increased intraocular pressure after cataract extraction. Am J Ophthalmol 103:487,1987
75. Schenker HW, Yablonsky ME, Podos SM, et al: Fluorophotometric study of epinephrine and timolol in human subjects. Arch Ophthalmol 99:1212,1981
76. Schoene R, Abuan T, Ward RL, et al: Effects of topical betaxolol, timolol and placebo on pulmonary function in asthmatic bronchitis. Am J Oph-

thalmol 97:86,1984

77. Scoville B, Mueller B, White BG, et al: A double-masked comparison of carteolol and timolol in ocular hypertension. Am J Ophthalmol 105:150,1988

78. Shin DH, Kolker AE, Kass MA, et al: Long-term epinephrine therapy of ocular hypertension. Arch Ophthalmol 94:2059,1976

79. Silverstone D, Zimmerman T., Choplin N. :Evaluation of once daily levobunolol 0.25% therapy for increased intraocular pressure. Am.J.Oph.112:56-60,July 1991

80. Soll DB: Evaluation of timolol in chronic open-angle glaucoma: Once-A day vs twice a-day. Arch Ophthalmol. 98:2178,1980

81. Steinert RF, Thomas JV, Boger WP III: Long-term drift and continued efficacy after multiyear timolol therapy. Arch Ophthalmol 99:100,1981

82. Stewart RH, Kimbrough RL, Ward RL:Betaxolol vs timolol: A six month double blind comparison. Arch Ophthalmol 104:46,1986

83. Thomas JV,Epstein DL: Timolol and epinephrine in primary open-angle glaucoma: Transient additive effect. Arch Ophthalmol 99:91,1981

84. Thomas JV, Epstein DL: Study of the additive effect of timolol and epinephrine in lowering intraocular pressure. Br J Ophthalmol 65:596,1981

85. Trope GE, Clark B: Binding potencies of 3 new beta-2 specific blockers to beta-receptors in the ciliary processes and the possible relevance of these drugs to intraocular pressure. Br J Ophthalmol 68:245,1984

86. Tsoy EA, meekins BB, Shields MB: Comparison of two treatment schedules for combined timolol and epinephrine. Am J Ophthalmol 102:320,1986

87. Turaçlı M.E.,:Beta adrenerjik reseptör blokerleri. 1.ulusal oftalmoloji kursu, Glokom. Nisan 1981 Ankara. 145-152

88. Turaçlı M.E.Glokomda yeni ilaçlar. 25. Türk oftalmoloji kongresi,

Naci Bengisu konferansı. İstanbul 1991. Baskıda

89. Van Joost TH, Hup JM, Ros FE: Dermatitis as a side-effect of long-term topical treatment with certain beta-blocking agents. *Br J Dermatol* 101:171,, 1979

90. Vogel R., Tipping R., Kulaga, S.: Changing therapy from timolol to betaxolol. *Arch Oph.* Vol. 107, Sept. 89, 1303-1307

91. Wandel T, Lewis RA, Partamian L, et al: Glaucoma treatment with once daily levobunolol. *Am J Ophthalmol* 101:298, 1986

92. Ward R. L., Beasley C. H., : Effects of topical Betaxolol, timolol and placebo on pulmonary function in asthmatic bronchitis. *Am. J. Oph.* 97 : 86 - 92, 1984

93. West DR, Lischwe TD, Thompson VM, et al : Comparative efficacy of the beta - blockers for the prevention of increased intraocular pressure after cataract extraction. *Am J. Ophthalmol* 106 : 168, 1988

94. Wislickit, Rosenblum L : effects of propranolol on the action of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaestheo.* 39 : 939 - 942, 1967

95. Wright AD, Barber SG, Keudal MJ, et al : Beta - adrenoceptor blocking drugs and blood sugar control in diabetes Mellitus. *Br Med J* 1 : 159 - 161, 1979

96. Wright, AD, Penny ME : Beta blockers and hypoglycemia. *Diabetes care* 3: 204 - 205, 1967

97. Yalon M, Urinowsky E, Rothkoof L : Frequency of timolol administration *Am J Ophthalmol* 92 : 526, 1981

98. Zimmerman TJ, Kaufman HE : Timolol : Dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol* 95 : 605, 1977

99. Zimmerman TJ- Kooner KS, Kandarakis AS, et al : Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol* 102 : 551, 1984