

GLOKOM TEDAVİSİNDE ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİNİN YERİ

Meltem BÜLBÜL*, Necdet A.BEKİR**

Anahtar Terimler: Glokom, Reseptör Blokerleri, Selektif-nonselektif Antiglomatöz Ajanlar
Key Words: Glaucoma, Receptor Blockers, Selective-nonselective Antiglaucoma Agents

ÖZET

Bu makalede güncel glokom tedavisinde kullanılan adrenerjik reseptör blokerlerin etki mekanizması, komplikasyonları özetlenmiştir.

SUMMARY

Adrenergic Receptor Blockers in Glaucoma Therapy

In this article, the effects and complications of adrenoreceptor blocking agents were summarized.

GİRİŞ

Glokomun karakteristik fizik bulgusu göz içi basıncının (GİB) yükselmesi ve buna bağlı olarak optik disk degenerasyonu ve görme alanı defektleridir (1). İlaç tedavisinin amacı optik disk yıkımını, görme alanı değişimlerini önlemek için GİB'ü o kişiye uygun düzeye indirmektir, bu düzey her olgu için ayrı ayrı belirlenmelidir.

Günümüzde glokom tedavisinde kullanılan birçok ilaç grubu bulunmaktadır. Bunlar;

1- Parasempatometikler (Kolinergikler)

a) Direkt etkili kolinergikler: Pilocarpin (Pilomin, Pilocarsol), Karbamilkolin klorid (Carbacol), Asetilkolin (Miochol), Aceclidine (Glukostat)

b) Antikolinesterazlar:

- Reversible veya kısa etkili: Neostigmin, Fizostigmin (Eserin)
- Irreversible antikolinesterazlar: Demekaryum bromid, Echothiophate iodide

2- Antikolinergik ajanlar (Parasempatolitikler)

Atropin, Homatropin, Scopolamin, Siklopentolat, Tropikamid

3- Adrenerjik ajanlar (Sempatometikler)

a) Alfa adrenerjik ajanlar: Fenilefrin, Guanitidin

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD. As. Dr.

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD. Doç. Dr.

- b) Beta adrenerjik ajanlar: Isoproterenol, Salbutamol, Terbutalin
- c) Alfa-Beta adrenerjik ajanlar: Adrenalin (Epinefrin), Dipivalyl adrenalin (DPA)

4- Karbonik anhidraz inhibitörleri: Asetozolamid, Etoksizolamid, Diklorfenamid, metazolamid

5- Osmotik ajanlar: Üre, Mannitol, Gliserol, Sodyum askorbat, Izosorbit

6- Adrenolitik ajanlar (Adrenerjik reseptör blokerleri)

- a) Alfa blokerleri: Ergo alkaloidleri, Fenotiyasinler, Dibenamide, Fenoksibenzamin (Bibenylene), Timoksamine, Tolazolin (Priscoline), Fentolamin (Regitine), Yohimbin, Dapiprazol
- b) Beta blokerler: Betaxolol, Levobunolol, Metipranolol, Carteolol
- c) Alfa-beta blokerler: Labetolol (2,3,4).

Nörofarmakolojide ilaçların etkilerini reseptör adı verilen spesifik dokular ile gösterdikleri ilk olarak yüzyılın başında Lange tarafından bildirilmiştir. Sempatik sistemdeki reseptör teorisi 1948'de Ahlgist tarafından ileri sürülmüştür (4).

Adrenerjik reseptör blokerleri periferik adrenerjik reseptörleri bloke ederek katekolaminlerin fizyolojik aktivitesini önlerler (2).

Adrenerjik reseptörler 3 tiptir, bunlar:

- a) Alfa reseptörler: Arterioller, iris kası ve müller kasında bulunur. Alfa stimülasyonu kan basıncında düşme, midriasis ve kapak retraksiyonuna neden olur. Ayrıca aköz humörün dışa akımını kolaylaştırır.
- b) Beta-1 reseptörler: Beta-1 reseptörler kalp kasında bulunur ve stimülasyonunda taşikardi ve kardiyak output artmasına neden olur, lipolitik etkiyi artırır.
- c) Beta-2 reseptörler: Bronşial kas yapısında bulunur ve stimüle edildiğinde bronşial relaksasyona neden olur. Ayrıca beta-2 stimülasyon aköz humör sekresyonunda hafifçe artmaya neden olur (3,5,6).

Son yıllarda beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin genel tıpta angina pectoris, hipertansiyon, kardiyak aritmisi olanlarda yaygın kullanımı oftalmologların dikkatinde bu yöne çekmiştir (4). Bu ilaçlar beta adrenerjik reseptörleri reversiblen bir şekilde bloke ederek sempatik sinir stimülasyonunu ve betamimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkisini antagonize eder. Adrenerjik sinirlerin uçlarından salınan transmitter noradrenalin ve sürrenal medüllerinden salınan esas hormon olan adrenalinin kompetitif antagonistidir (3,5).

Beta blokerler sistemik veya topikal olarak GIB düşürmek için kullanılır. Beta-1 ve beta-2 olmak üzere ikiye ayrılır. Halen tedavide kullanılan beta blokerlerin çoğu beta-1 ve beta-2 reseptörlerin her ikisinin de aşağı yukarı eşit olarak etkiler. Yalnız metoprolol, atenolol, aseptolol, practolol ve betaxolol beta-1 üzerine

selektif etkilidir. Klinik uygulama yönünden kardioselektif ilaçların olmayanlara üstünlüğü KOAH, astma, periferik damar hastalığı veya insülin gerektiren diabeti bulunan hastalarda tercih edilebilmesidir (5). Glokomlu hastaların çoğu geriatrik popülasyondadır ve çeşitli derecelerde pulmoner hastalığa sahiptir. Beta-1 bloker ilacın avantajı nonselektif ajanlardan daha çok koruma sağlayabilmesidir (7).

Teorik olarak bu grup ilaçlar GIB'da düşme ve astım veya KOAH'lı hastalarda koruma sağlar. Fakat örneğin practolol veya diğer bir çoğu tedavide önemli okulocutenous sendrom ile subkonjonktival skarlaşma, kuru göz ve korneal ülserasyon yapar (7,8).

Günümüzde glokom tedavisinde yaygın olarak kullanılan bazı beta-1, beta1-beta2 reseptör blokerleri şunlardır:

TİMOLOL: Timolol maleate (Timoptic, Timosol) topikal bir nonselektif beta1-beta2 adrenerjik bloke edici bir ajan olup doğrudan myokardı deprese edici veya lokal anestetik (membran stabilize edici) etkisi bulunmamaktadır (4,5,9).

1970 yılında Hall ve arkadaşları tarif etmiş, 1971'de oral antihipertansif olarak kullanılmış 1976 yılında Katz ve arkadaşları akomodasyonda belirgin değişiklik yapmaksızın, pupilla çapını değiştirmeksizin GIB'nu düşürdüğü gözlenmiştir (4,10).

% 0.25 ve % 0.5'lik solüsyonunun göze damlatılması normal deneklerde ve kronik geniş açılı glokom olgularında GIB'nu düşürür. Oküler hipertansiyon, eksofolyatif, sekonder glokomda başarı ile kullanılır. Dar açılı glokomda etkinlik göstermezler, ameliyatlı dar açılı glokomda GIB kontrol altına almada yararlıdır (2-6).

Bugün timolol maleate solüsyonunun lokal kullanımı geniş açılı glokomun standart tedavisi sayılmaktadır. Bu ilaç aynı endikasyonda kullanılan pilokarpinden (% 1-4) biraz fazla, adrenalinden (% 0,5-2) ise belirgin derecede etkili bulunmuştur (5).

Timolol ve diğer beta-blokerlerin GIB'nu düşürmeleri processus ciliaris epitel hücreleri üzerine doğrudan etki ederek aköz humör yapımını azaltmaları ile ilgilidir (4). Bu etkinin hücre düzeyindeki mekanizması bilinmemektedir. Aköz humör drenajını etkilemezler (2,5,11).

Göze uygulandığında GIB'da düşme 15-20 dakikada başlar, 1-2 saatte belirgin ve 5-8 saat sonra azami düşüklükte olup, 24 saate kadar etkilidir. Lokal uygulamada ilaç tatbik edilmeyen gözde de GIB düşer. Bunun damlatılmayı takiben sistemik absorpsiyonu ve merkezi aracı etkisiyle olduğu kabul edilir (2,4,6).

Timolol oldukça potenttir, tedavi öncesi tonometrik değerlerden %30-70 düşüş gösterir. Lokal %0,25-0,5 konsantrasyonları damla olarak göze günde 2 defa,

sistemik 5-60, 80-100 mg kullanılabilir (2-4,6).

Timolol lokal pilokarpin veya adrenalin veya sistemik asetozolamid ile kombine kullanılırsa bu ilaçların GIB'ını düşürücü etkisini potansiyalize eder (4).

Yan etkileri; Lokal yan etkileri yanma ve irritasyon, konjktival hiperemi, fotofobi, görme bulanıklığı, kas ağrısı, korneal hipoestezi, süperfisial punktat keratitdir. Timolol lakrimal sekresyonu düşürür, kuru göz olanlar ve kontakt lens kullananlarda sorun olabilir.

Sistemik yan etkileri selektif olmayan beta blokerler bradikardi, II. ve III. derece atrioventiküler blok ve hava yolu hastalıklarında kullanılmamalıdır. Kardiak yan etki ile bradikardi ve hipotansiyon beta-2 blokaja bağlı bronkokonstrüksiyon yapar.

Daha az sıklıkla şiddetli baş ağrısı, anksiyete, konfüzyon, dezoryantasyon, depresyondur.

Kalsiyum antagonistleri ile birbirini etkiler ciddi bradikardiye neden olur. Oral beta adrenerjik reseptör blokerlerini kullananlarda potansiyel aditif etkiye dikkat edilmelidir. Adrenerjik psikotrop ilaç kullananlarda dikkatle uygulanmalıdır (2-7,9,11).

BETAXOLOL: Betaxolol hydrochloride (Betoptic) kardioselektif beta-1 adrenerjik bloker ajandır, en azından timolol kadar GIB'ını düşürmede etkilidir (3,11).

Kardiopulmoner sisteme minimal etkisi ile daha avantajlıdır. Pulmoner hastalığı olanlarda daha az etki yapar. Timololden daha güvenlice kullanılabilir (11).

% 0,5'lik betaxolol hydrochloride solüsyonu günde iki defa kullanılmalıdır. Tek başına kullanıldığında pupil çapına çok az etkir veya etkimez. Epinefrinle beraber kullanıldığında midriasisiz görülebilir (12).

Kronik açık açılı glokom, pulmoner hastalığı bulunan oküler hipertansiyonlu hastalarda endikedir. Açı kapanması glokomunda pupil çapına etkimeydiğinden bir miotikle GIB'ını düşürmek için kullanılabilir (13).

Diğer antiglokom ilaçlarda uzun süre kullanımdan sonra cevaplılık azalır, betaxolol ile yapılan çalışmalarda belirgin bir değişme görülmemiştir (12).

Yan etkileri: Betaxolol iyi tolere edilebilir. Sıklıkla korneada sensitivite azalması, eritema, kaşıntı, korneada punktat keratit, anizokoria, fotofobi gibi yan etkileri bulunmaktadır (2,3,6).

Topikal betaxolol önerilen hastalarda uykusuzluk depressif nöroz gibi sistemik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Katekolamin salıveren (reserpine gibi) bir ilaçla beraber önerildiğinde olası aditif etki ile hipotansiyon ve bradikardi nedeni ile hastalar yakından izlenmelidir. Adrenerjik psikotropik ilaçlarla dikkatlice kullanılmalıdır (8,12).

LEVOBUNOLOL: (Betagan) Levobunolol hidroklorür beta-1, beta-2 reseptörlere etkili, non-kardioselektif bir ajandır. % 0.5'lik konsantrasyonlarda kullanılır. Günde iki kez önerilir.

Liposolubilesi timololden yüksektir. Korneaya daha iyi penetre olur.

Kronik geniş açılı glokom ve okuler hipotansiyonda kullanılabilir.

Şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronkospazm, kontrolsüz konjestif kalp yetmezlikleri kontrendikasyonlardır (6).

Diğer non-selektif Beta-ARB'leri:

1- Metipranolol: % 0.1-0.3-0.6

2- Carteolol: % 1-% 2

Sonuç olarak; Günümüzde glokom tedavisinde Beta ARB'lerin genişçe kullanım alanı bulunmaktadır, olgunun genel durumu da dikkate alınarak, selektif veya non-selektif preparatların seçilmesinde yarar vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Carter C.J. at all: Investigations into a Vascular Etiology for Low-tension Glaucoma. Ophthalmology. Vol:97 (1), P:49-55, 1990.
- 2- Cairns, J.E.: Glaucoma. Vol.:I, Graun and Stratton, Ltd. London 1986. P:153-172.
- 3- Kanski, J.J.: Glaucoma in Clinical Ophthalmology. Second Ed., Butterworth and Co. (Publishers) Ltd. England. 1989. P:131-231.
- 4- Turaçlı, M.E.: Beta adrenerejik reseptör blokerleri. I. Ulusal Oftalmoloji kursu, Glokom. GATA Basımevi, Ank. 1982. P:145-152.
- 5- Kayaalp, S.O.: Beta Adrenerejik Reseptör Blokerleri; Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2,3. baskı, Ulucan Matbaası. Ankara. 1985. P:1192-1220.
- 6- Gerber, S.L., Cantor, J.B. and Brater, D.C.: Systemic Drug Interactions with Topical Glaucoma Medications. Surv. Ophthalmol.35(3), P:205-218, 1990.
- 7- Allen, R.C., Herrtzmark, E., Walker, A.Mand Epstein, D.L:A Double-Masked Comparison of Betaxolol vs Timolol of Open-Angle Glaucoma. Am.J.Opht.Vol:101(5), P:535-541, 1986.
- 8- Weinreb, F.N. and at all: A Double-Masked Three-Month Comparison Between 0.25 % Betaxolol Suspension and 0.5 % Betaxolol Ophthalmic Solution. Am.J.Opht. Vol:110(2),P:189-192, 1990.
- 9- Zimmerman, T.J., Kaufman, H.E: Timolol; Dose Response and Duration of Action. Arch. Ophthalmol. Vol:95, P:605-607, April, 1977.
- 10- Gürbüz, L., Turaçlı, E., Karabıyıkoglu, G., Doğanay, K., Sin, B.: Glokomlu hastalarda beta adrenerejik reseptör blokerleri (Timolol Maleate) tedavisinin ventilatuar fonksiyonlar ve arter kan gazları üzerindeki etkileri. Ankara Tıp Bülteni. Vol 9:15-28, 1987.
- 11- Berggren, L.: Pharmacological and Clinical Aspects of Glaucoma Therapy.Act.Opht.68:497-507; 1990.
- 12- Beasley H.: Betoptic (Worldwide Bibliography). Alcon Laboratories inc, 1989; 139-140.
- 13- Carr-Lopez S.: Betaxolol. VA Practitioner, 38-47; 1987.