

%1 Apraclonidine'in Beta Bloker ve Kolinjerjik Tedaviye Eklendiğinde Göz İçi Basıncına Etkisi

THE EFFECT OF 1% APRACLONIDINE ON INTRAOCULAR PRESSURE WHEN ADDED TO BETA BLOCKER AND CHOLINERGIC TREATMENT

Volkan DAYANIR*. Seyhan B ÖZKAN**, Erkin KIR***

* Yrd.Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

** Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, AYDIN

*** Uz.Dr., İzmir 600 Yataklı Hava Hastanesi, İZMİR

Özet.

Bu çalışma "il Apraclonidine'in non-selektif beta bloker veya beraberindeki kolinjerjik tedaviye ilave edildiğinde kısa dönemdeki göz içi basıncını düşürücü etkisini incelemek amacıyla yapıldı.

Beta bloker veya ek olarak kolinjerjik tedavi alan 18'i primer açık açılı, 3'ü psödoeksfolyatif l'i afakik ve Ti dar açılı glokom (anılarıyla takip edilen toplam 23 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Göz içi basıncı ölçümleri Goldmann aplanasyon tonometresi ile yapıldı. Apraclonidine günde iki kez birer damla olarak kullanıldı ve ölçümler ilk 7 ile 10 gün arasında tekrarlandı.

Apraclonidine öncesi göz içi basıncı değerleri 16.5 - 36.0 mm Hg (ortalama \pm standard hata, 24.4 ± 1.0) arasında değişmekteydi. Apraclonidine sonrası göziçi basıncı değerleri ise 15.0 - 29.1 mmHg (19.9 ± 0.7) arasındaydı ve ortalama 4.1 ± 0.5 mmHg düşüş olduğu gözlemlendi. Apraclonidine öncesi ve sonrası değerler eşleştirilmiş örnekler t testi ile karşılaştırıldığında, bu düşüş anlamlı bulundu ($p = 0.000$). İki psödoeksfolyatifglukomlu hasta dışındakiler medikal tedaviyle güvenli göz içi basıncı sınırları içinde kalırken, psödoeksfolyatif glukomla hastalardan birine argon laser irabeküloplast, diğerine trabekülektomi uygulandı.

Hasta sayısı sınırlı olduğu için psödoeksfolyatifglukomlu hastalardan istatistiksel çıkarımlar yapmak mümkün olmadı. Günde iki kez kullanılan %1 Apraclonidine'in non-selektif beta bloker veya beraberindeki kolinjerjik tedaviye eklendiğinde, kısa dönemde göz içi basıncını azaltıcı etkisi olduğu gözlemlendi. İlacın değişik tip glukom gruplarındaki hastaların üzerindeki etkisinin ise daha büyük gruplar üzerinde çalışılması gerekliliğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Glukom, Apraclonidine, Beta Bloker

T Klin Oftalmoloji 1999, 8:184-187

Geliş Tarihi: 18.11.1998

Yazışma Adresi: Dr.Volkan DAYANIR
Adnan Menderes Üniversitesi
Göz Hastalıkları AD
09100, AYDIN

Bu yazı Türk Oftalmoloji Derneği 32. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde serbest tebliğ olarak sunulmuştur.

Summary

This study was conducted in order to investigate the short term effect of 1% Apraclonidine on intraocular pressure (IOP) when added to beta-blocker or concurrent cholinergic treatment.

Retrospective evaluation was done on 23 patients with the diagnoses of primary open angle glaucoma in 18, pseudoexfoliative glaucoma in 3, aphakic glaucoma in 1, and angle closure glaucoma in 1 who were on beta-blocker or concurrent cholinergic treatment. Intraocular pressures were measured by Goldmann applanation tonometer. Apraclonidine was used twice a day and measurements were repeated between 7-10 days.

Pre-apraclonidine IOP ranged between 16.5 to 36.0 mm Hg (mean \pm standard deviation, 24.4 ± 1.0). Post-apraclonidine IOP were between 15.0 to 29.0 (19.9 ± 0.7), with a mean drop of 4.1 ± 0.5 mmHg. The drop was found to be significant when compared with paired samples t-test ($p = 0.000$). Besides two patients with pseudoexfoliative glaucoma, one of which was treated with argon laser trabeculoplasty and the other with trabeculectomy, all had IOP at safe levels with medical treatment.

Due to inadequate numbers, it was not possible to do any statistical workup in pseudoexfoliative patients. 1% Apraclonidine twice a day was found to lower IOP in short term when added to non selective beta-blocker or concurrent cholinergic treatment. We believe that the effect of the drug on different types of glaucoma should be investigated on larger groups.

Key Words: Glaucoma, Apraclonidine, Beta-Blocker

T Klin J Ophthalmol 1999, 8:184-187

Clonidine hidrokloridin amino türevi olan Apraclonidine hidroklorid polaritesi nedeniyle lipofilik özelliğini yitirmekte, hem kan-beyin engelini hem de korneayı geçmekte zorlanmaktadır. Bundan dolayı vasküler hipotansiyon ve bradikardi gibi kardiyovasküler yan etkileri topikal Clonidine'e göre daha

Tablo 1. Antiglomatöz tedavilerine %1 apraelonidine eklenen hastaların demografik ve klinik bilgileri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tant *	Apraelonidine öncesi GİB	Apraelonidine öncesi medikasyon	Apraelonidine sonrası GİB
1	71	K	PAAG	22.0	beta bloker+kolinerjik	20.0
2	78	K	PAAG	21.0	beta bloker+kolinerjik	16.0
3	35	K	PAAG	19.0	beta bloker	16.0
4	57	E	PAAG	24.0	beta bloker	18.0
5	59	E	PAAG	36.0	beta bloker	22.0
6	42	E	PAAG	24.0	beta bloker	24.0
7	49	E	PAAG	20.0	beta bloker	17.0
8	73	E	PAAG	23.0	beta bloker	19.5
9	66	K	PAAG	22.0	beta bloker	19.0
10	68	K	PAAG	26.0	beta bloker+kolinerjik	20.0
11	53	E	PAAG	22.0	beta bloker	16.0
12	57	K	PAAG	25.0	beta bloker	20.5
13	58	K	PAAG	24.5	beta bloker	20.0
14	80	E	PAAG	32.5	beta bloker	29.0
15	60	K	PAAG	22.0	beta bloker	18.5
16	50	K	PAAG	24.5	beta bloker	20.0
17	45	K	PAAG	23.0	beta bloker	19.5
18	74	K	PAAG	16.5	beta bloker	15.0
19	74	K	PE	30.0	beta bloker+kolinerjik	28.0
20	69	K	PE	22.0	beta bloker	18.5
21	83	K	PE	36.0	beta bloker+kolinerjik	24.0
22	70	E	Afak	22.0	beta bloker	18.5
23	65	K	Dar Acih	25.0	beta bloker	19.0
ORT ± SH	62 ± 3			24.4 ± 1.0		19.9 ± 0.7

* - PAAG = primer açık açılı glokom, PE = psödoeksfolatif glokom, Afak = afakik glokom, Dar Açılı = dar açılı glokom

azdır. Damlatıldıktan sonra göze geçişinin daha çok transkonjonktival ve transskleral yollarla olduğu düşünülmektedir (1). Apraelonidine a-agonist etkisi ile ön segment kan akımını ve dolayısıyla aköz yapımını azaltır (2,3). Argon laser trabeküloplastisi, argon laser iridotomi veya Nd:YAG laser arka kapsulotomi girişimi yapılacak hastalarda %1'lik (Iopidine) konsantrasyonunun kısa dönemde göz içi basıncı (GİB) üzerindeki düşürücü etkisi gösterilmiştir (4-7).

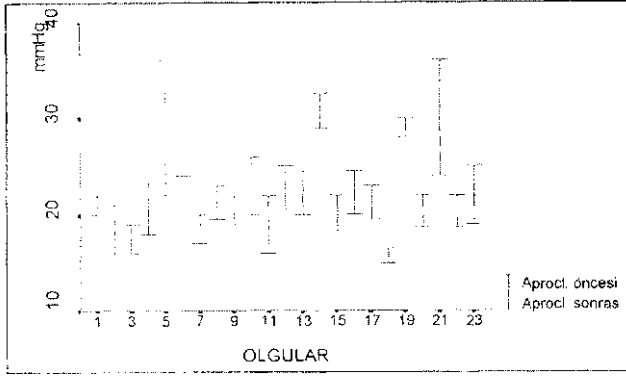
Apraelonidine %0.125 ile %1.0 arasında değişen konsantrasyonlarda verildiğinde normal insanlar, açık açılı glokom ve oküler hipertansiyonlu hastalarda GİB'ını düşürmektedir (8-10). Apraelonidine non selektif beta blokerlere eklendiğinde belirgin basınç azalması gözlemlendiği ve ilk ilaç olarak verildiğinde %0.5 timolol maleate kadar etkili olabileceği bildirilmiştir (11-13).

Bu çalışmada nonselektif beta bloker kullanan veya buna ek olarak kolinerjik tedavi almasına rağmen GİB'ı güvenli seviyelere düşmeyen 23 hastada %1 Apraelonidine eklenmesi sonrası GİB düşüşleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 18'i primer açık açılı, 3'ü psödoeksfolatif, 1'i afakik ve 1'i dar açılı glokom tamlarıyla takip edilen toplam 23 hasta alındı. Hastalardan 15'i bayan, 8'i erkek olup yaşları 35 ile 83 arasında değişmekteydi (ortalama ± standard hata, 62 ± 3). Retrospektif olarak hasta kayıtları dosyalardan elde edildi. Tüm GİB ölçümleri Goldmann aplanasyon tonometresi ile yapıldı. %1 Apraelonidine başlanmadan önce hastaların çoğu sadece non selektif beta bloker, geri kalan kısmı da non selektif beta blokere ek olarak kolinerjik stimulan kullandılar (Tablo 1). Mevcut tedavileri ile güvenli basınç seviyesine ulaşılamayan hastalara ilaç başlanmıştı. Hastalar tanılarını basınç ölçümlerinin yanı sıra açı, fundus ve otomatize perimetre muayeneleri ile almıştı. %1 Apraelonidine günde iki kez birer damla olarak kullanıldı ve başlandıktan sonra ilk 7-10 gün arasında GİB ölçümü alınan hastalar araştırmaya dahil edildi.

%1 Apraelonidine öncesi ve sonrası GİB karşılaştırması eşleştirilmiş örneklerde t testi uygulanarak yapıldı.



Şekil 1. Antiglomatöz tedavilerine %1 apraclonidine eklenen hastaların, ekleme öncesi ve sonrası aplanasyon tonometre ile alınan göz içi basınç değerleri.

Bulgular

Primer açık açılı glokom tanısıyla izlenmekte olan 18 hastadan 15'i beta bloker, 3'ü beta blokere ek olarak kolinerjik ajan; psödoeksfoliatif glokom tanısıyla izlenmekte olan 3 hastadan 1'i beta bloker, 2'si ek olarak kolinerjik ajan; dar açılı ve afakik glokomlu hastalar ise sadece beta bloker kullanmaktaydı. %1 Apraclonidine öncesi GİB değerleri 16.5 - 36.0 mm Hg (24.4 ± 1.0) arasında değişmekteydi. En yüksek basınçlar 36 mmHg ile primer açık açılı ve psödoeksfoliatif glokomlu (hasta 5 ve 21) birer hastaya aitti.

%1 Apraclonidine başlandıktan sonra ilk 7-10 gün içinde elde edilen basınç değerleri 15.0 - 29.0 mmHg (19.9 ± 0.7) arasındaydı. GİB'deki azalma 0.0-12.0 mmHg (4.1 ± 0.5) arasında değişmekteydi (Şekil 1). Ortalama değerler dikkate alındığında GİB'nin %17 oranında azaldığı gözlemlendi. Apraclonidine öncesi ve sonrası GİB değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p = 0.000$).

İlaç kullanımı esnasında hiçbir hastada %1 Apraclonidine'e karşı allerjik bulgular tespit edilmedi.

Tartışma

Uzun dönem oküler hipotansif etki istendiğinde beta blokerler şu anda en sık kullanılan ajanlardır. Beta blokerlerle GİB'ı kontrol edilemediğinde ise kolinerjik ajanlar, sempatomimetikler ve oral veya karbonik anhidraz inhibitörleri eklenebilir (14-18). Ek tedavi olarak bütün bu ajanların kendilerine özgü kısıtlamaları kullanımlarını sınırlayabilir.

Bu çalışmada %1 Apraclonidine'in non selektif beta blokerlerle veya non selektif beta bloker ile kombine kolinerjik ajanlara eklendiğinde kısa dönemde belirgin

olarak GİB'nı düşürdüğü görüldü ($p = 0.000$). Günde iki kez kullanıldığında 7-10 gün içinde yapılan ölçümlerde ortalama 4.1 ± 0.5 mmHg düşüş gözlemlendi. Bu rakam %17'lik bir azalma anlamına gelmektedir.

GİB'deki değişimin 0-12 mmHg arasında değişen değerlerde olduğu gözlemlenmiştir ancak bunun nedeni kanısında hasta grubunun heterojen olması nedeniyle çıkarımlar yapmak zordur. Fakat ortalama GİB düşüşü olarak alınan sonuç literatürdeki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Zira beta blokere eklenerek kullanıldığında Apraclonidine'in ilk 24 saatte GİB'nı anlamlı olarak azalttığı ve bu azalmanın da en fazla ilk 3. saatte olduğu gösterilmiştir (12). Aynı şekilde tasarlanan başka bir çalışmada ise 90 gün boyunca GİB'ı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (19). Apraclonidine'in beta blokerlere ek etkisi dipivefrin ile karşılaştırıldığında ise GİB'nı daha fazla azalttığı bildirilmiştir (11). Apraclonidine muhtemelen silier cisim a-reseptörlerini uyararak adenil siklaz enzimini baskılamakta (20-21) ve aköz yapımını %35 oranında azaltmaktadır (22).

Literatürde afakik, dar açılı veya psödoeksfoliatif glokomlu hastalarda Apraclonidine kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Bu tip glokomu olan hastalarımızda da GİB'nin azaldığı gözlemlenmiş ancak hasta sayısının yetersizliği nedeniyle istatistiksel çıkarımlar yapılamamıştır. Psödoeksfoliasyonu olan üç hastadan biri medikal tedaviyle kontrol altına alınabilmiş, diğer ikisine ise (Hasta 19 ve 21) sırasıyla argon laser trabeküloplasti ve trabekülektomi yapılmıştır. Ancak bu iki hastada da başlangıç GİB'nin yüksek olduğu göz önüne alınır ve psödoeksfoliatif glokomun tedaviye daha dirençli olduğu düşünülürse, sonuç beklenmedik değildir.

%1 Apraclonidine'in tedavinin ilk basamağı olarak kullanıldığında %0.5 Timolol maleate kadar etkili olabileceği bildirilmiştir (13). Ayrıca maksimal tolere edilebilir medikal tedaviye dirençli glokom olgularında da uzun dönemde göz içi basıncını etkili düzeyde düşürdüğü bildirilmiştir (23). Ancak akut GİB yükselmeleri dışında kronik glokom olgularında ilk ilaç olarak Apraclonidine kullanılması birim maliyeti belirgin ölçüde arttırmaktadır. O nedenle glokom olgularında Apraclonidine'i ek ilaç tedavi gereken olgularda kullanmayı tercih etmekteyiz.

Sonuç olarak bu retrospektif çalışma ile beta bloker veya beraberinde kullanılan kolinerjik ajanlara %1 Apraclonidine eklendiğinde GİB'nin ilk 7-10 gün arasında belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Daha güvenli sonuçların elde edilmesi için homojenize gruplar oluşturularak daha uzun süreli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chien D, Tang-Liu D, Gluchowski C. Corneal and conjunctival/scleral absorption of α_2 -adrenergic agents in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl ARVO abstracts* 1990; 19S2.
2. Serdahl CL, Galusian J, Lewis R.A. The effects of apraclonidine on conjunctival oxygen tension. *Arch. Ophthalmol* 1989; 107: 1777-9.
3. Chandler ML, DeSantis L. Studies of p-amino clonidine as a potential antiglaucoma agent. *Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl ARVO abstracts* 1990; 902.
4. Rohm AL, Pollack IP, DeFaller JM. Effects of topical ALO 2145 (p-Aminoclonidine Hydrochloride) on the acute intraocular pressure rise after argon laser iridotomy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1208-11.
5. Rohm AL, Pollack IP, House B, Enger C. Effects of ALO 2145 on intraocular pressure following argon laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 646-50.
6. Pollack IP, Brown RH, Crandall AS, Robin AL, Stewart RH, White GL. Prevention of the rise in intraocular pressure following Neodymium-YAG posterior capsulotomy using topical 1% Apraclonidine. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 754-7.
7. Maden A, Güncüç Ü, Kaya I. Laser uygulamalarında erken dönem göz içi basıncı yükselmelerinde apraklonidin'in etkisi. *Oftalmoloji*, 1994; 3: 34-6.
8. Abrams DA, Robin AL, Pollack IP, deFaller JM, DeSantis L. The safety and efficacy of topical ALO 2145 (p-aminoelonidine) in normal volunteers. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1205-7.
9. Jampel H, Robin AL, Quigley H, Pollack IP. Apraclonidine hydrochloride: a 1-week dose response study. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 1069-73.
10. Yüksel N, Güler C, Çağlar Y, Elibol OL. Apraclonidine and Clonidine: a comparison of efficacy and side effects in normal and ocular hypertensive volunteers. *Int Ophthalmol* 1992; 16: 33-42.
11. Morrison JC, Robin AL. A comparison of apraclonidine to dipivefrin when added to timolol maleate. *Ophthalmology* 1989; 96: 3-7.
12. Yaldo MK, Slim DH, Parrow KA, Lee SH, Lee SY. Additive effect of 1% apraclonidine hydrochloride to nonselective β -blockers. *Ophthalmology* 1991; 98: 1075-8.
13. Nagasubramanian S, Hitchings RA, Demailly P, Chuniaud M, Panarale MR, Pecori-Giraldi J, et al. Comparison of apraclonidine and timolol in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 1318-23.
14. Kass M. Efficacy of combining timolol with other antiglaucoma medications. *Surv Ophthalmol* 1983; 28(Suppl): 249-74.
15. Knupp JA, Shields MB, Mandell AI, Hurvitz I, Spaeth GL. Combined timolol and epinephrine therapy for open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1983; 28: 280-4.
16. Tsoy E, Meekins B, Shields M. Comparison of two treatment schedules for combined timolol and dipivefrin therapy. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 320-4.
17. Galissendorff B, Maron N, Wetzfel K, Ostberg A. Timolol versus pilocarpine separately or combined with acetazolamide - effects on intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 1980; 58: 624-31.
18. Strahlman ER, Vogel R, Tipping R, Clineschmidt CM. The use of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1996; 103: 1283-93.
19. Stewart WC, Ritch R, Shin DH, Lehmann RP, Shrader CE, van Buskirk EM. The efficacy of apraclonidine as an adjunct to timolol therapy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 287-92.
20. Mittag TW, Tormay A. Drug responses of adenylate cyclase in iris-ciliary body determined by adenine labeling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 396-9.
21. Garcia-Morales P, Dufranc SP, Sener A, Valverde I, Malaisse WJ. Inhibitory effect of clonidine upon adenylate cyclase activity, cyclic AMP production, and insulin release in rat pancreatic islets. *Biosci Rep* 1984; 4: 511-21.
22. Nomura Y, Kawata K, Kitamura Y, Watanabe H. Effects of pertussis toxin on the α_2 adrenoceptor-inhibitory GTP-binding protein-adenylate cyclase system in rat brain: pharmacological and neurochemical studies. *Eur J Pharmacol* 1987; 134: 123-9.
23. Söyler M, Bilge AH, Tamçelik N, Mutlu FM, Yıldırım E. Maksimal tolere edilebilir medikal tedaviye dirençli glökom olgularında uzun dönem apraklonidin hidroklorid kullanımı. *T Oft Gaz* 1998; 28: 158-63.