

Primer Açık Açılı Glokomda %0.2 Brimonidinin Uzun Süreli Kullanımının Göziçi Basıncı ve Görme Alanına Etkisi

S. Samet Ermiş (*), U. Ümit İnan (*), Faruk Öztürk (**), İsmet Doğan (***)

ÖZET

Amaç: Primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında topikal brimonidinin uzun süreli kullanımının göziçi basıncı (GİB) ve görme alanına etkisini incelemek.

Gereç ve Yöntem: PAAG tanısı konmuş 26 hastasının 46 gözüne 2x1 %0.2 brimonidin tedavisi uygulandı. Bir yıllık takip süresince tedavi öncesi, tedaviye başlandıktan sonra 1., 3., 6. ve 12. ay sonunda GİB ölçümü, tedavi öncesi ve tedaviye başlandıktan sonra 6. ve 12. aylarda bilgisayarlı görme alanı muayeneleri yapıldı, ortalama sapma (OS) ve düzeltilmiş patern standart sapma (DPSS) değerleri kaydedildi. Hastalar ilaca bağlı yan etki açısından da izlendi.

Sonuçlar: Tedavi öncesi GİB 23.96 ± 1.86 mm-Hg iken 1., 3., 6. ve 12. aylarda sırasıyla $17.98(1.14)$, 17.78 ± 1.03 , 17.74 ± 1.04 , 17.60 ± 1.06 mm-Hg olarak ölçüldü. Tedavinin 1. ayı sonunda GİB tedavi öncesine göre anlamlı derecede ($p < 0.001$) düşük bulundu. Tedavi sonrasındaki değerler arasında anlamlı fark saptanmadı. Bir yıllık izlem süresince görme alanında OS ve DPSS değerleri anlamlı derecede değişmedi. Yan etki olarak toplam 4 hastada (%15.4) ağız kuruluğu, yanma-batma, konjonktiva hiperemisi, sulanma ve kaşıntı görüldü.

Tartışma: PAAG hastalarında brimonidinin uzun süreli kullanımında GİB nı etkili olarak düşürdüğü ve iyi tolere edildiği görüldü. Tedavi süresince retina hassasiyet değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir iyileşme görülse de daha uzun süreli takip sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Brimonidin, primer açık-açılı glokom, göziçi basıncı, görme alanı.

SUMMARY

The Long-Term Effect of Briminidine on Intraocular Pressure and Visual Field in Primary Open-Angle Glaucoma

Purpose: To investigate the effect of topical brimonidine on intraocular pressure (IOP) and visual field in primary open-angle glaucoma (POAG) patients.

Patients and methods: Forty-six eyes of 26 POAG patients were treated with brimonidine %0.2 bid. During the one year follow up IOP was measured before, 1., 3., 6. and 12. months of the treatment. Computerized visual field analyses was performed before, 6. and 12. months of the treatment, mean deviation (MD) and corrected pattern standard deviation (CPSD) were recorded. Side effects of brimonidine were also recorded.

(*) Yard. Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.

(**) Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.

(***) Yard. Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü

Mecmuaya Geliş Tarihi: 09.11.2001

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 10.01.2002

Kabul Tarihi: 28.02.2002

Results: IOP was measured 23.96 ± 1.86 mm-Hg before the treatment, 17.98 ± 1.14 , 17.78 ± 1.03 , 17.74 ± 1.04 , 17.60 ± 1.06 mm-Hg respectively at 1., 3., 6. and 12. months. IOP at the end of 1. month was significantly lower ($p < 0.001$) than pretreatment value. There were no significant differences among IOP values during the treatment period in the visual field. MD and CPSD didn't change significantly throughout the study. Oral dryness, stinging-burning, conjunctival hyperemia, tearing and itching were seen as side effects in 4 patients (%15.4).

Conclusion: Brimonidine was found to be efficacious and well tolerated in POAG patients over the long term. Although insignificant improvement of the visual fields was seen longer follow up is necessary.

Key Words: Brimonidine, primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, visual field.

GİRİŞ

Brimonidin tartarat selektif alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olup, timolol gibi göziçi basıncını (GİB) etkili olarak düşürdüğü ve timololün kardiopulmoner yan etkilerine sahip olmadığı belirtilmiştir (1-3). Etkisini hü-mör aköz yapımını azaltıp uveoskleral dışa akımı artırarak gösterir, kısa süreli kullanımda hü-mör aköz yapımını azaltır, uzun süreli kullanımda uveoskleral dışa akımı artırarak GİB'ni düşürür (4,5). Benzer kimyasal yapıda olmasına rağmen alfa-2 reseptörlerine karşı selektivitesi apraklonidinden 28 kat daha fazladır (6).

Brimonidin ayrıca imidazolin reseptör agonistidir ve GİB'ni düşürücü etkisinin bu yolla da olduğu belirtilmiştir. Tavşanlarda imidazolin reseptörlerinin alfa-2 reseptörlerinden tamamen farklıdır. Brimonidin, GİB'ni siliyer cisimde bulunan imidazolin reseptörlerine etki ederek de düşürebilir (7,8). Oksidatif olarak stabil yapıda olduğundan apraklonidin ve klonidinden daha az allerjik reaksiyona neden olur (9).

Brimonidin kombine ilaç tedavisinde kullanılsa da tek ilaç olarak glokomun birinci basamak tedavisinde kullanılmaktadır (3).

Çalışmamızda %0.2 brimonidin primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında uzun süreli kullanımının GİB ve görme alanına etkisini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız kapsamında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom biriminde PAAG tanısı alan, daha önce antiglokomatöz ilaç kullanmamış ardışık 26 hastanın 46 gözü incelendi. Hastaların tanı ve takibi sırasında görme keskinliği, ön ve arka segmentin incelenmesi ve GİB ölçümünü içeren tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı.

PAAG, refraksiyon kusuru ve düşük derecede lens kesafeti dışında oküler patoloji saptanan, göziçi cerrahisi veya laser tedavisi uygulanan, hipertansiyon dışında sistemik bir hastalığı bulunan ve GİB'ni etkileyebilecek

uzun süreli sistemik ilaç kullanan olgular çalışma kapsamı dışında tutuldu. Katarakt gibi ortam opasitelerinin görme alanına etkilerini en aza indirmek için görmesi 0.7 nin altındaki olgular çalışmaya alınmadı.

Hastaların GİB'ları Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Tüm gözlerde GİB ölçümleri saat 14:00 ile 16:00 arasında yapıldı. Bilgisayarlı görme alanı muayenesi Humphrey Field Analyzer model 750 ile beyaz zemin üzerine çapı III olan beyaz uyaranlı santral 30-2 FASTPAC eşik testi uygulanarak yapıldı. Ortalama sapma (OS) ve düzeltilmiş patern standart sapma (DPSS) değerleri kaydedildi. Negatif değerlerle ifade edilen OS anlatım kolaylığı sağlanması açısından -OS olarak belirtildi. Test ilk kez uygulandığında öğrenme etkisinin neden olduğu değişikliklerden kaçınmak için hastaların tamamının görme alanı tekrarlandı. Fiksasyon kaybı oranı %20'den, yalancı pozitif veya negatif oranı %33'den fazla olan ve kısa süreli flüktüasyon değeri 4.0 dB i aşan görme alanları güvenli kabul edilmeyerek çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara ölçümlerden sonra %0.2 brimonidin (Alphagan, Allergan) 2x1 olarak başlandı. Hastalar en az 12 ay süre ile takip edildi. Brimonidin tedavisi öncesi ve tedaviye başlandıktan sonra 1., 3., 6. ve 12. ay sonunda GİB, tedavi öncesi ile tedaviye başlandıktan sonra 6. ve 12. aylarda yapılan görme alanlarındaki OS ve DPSS değerleri kaydedildi. Çalışma süresince hastalar ilaca bağlı sistemik ve lokal yan etkiler açısından takip edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS programında (sürüm 8.0) bağımlı gruplar için varyans analizi ve Tukey testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

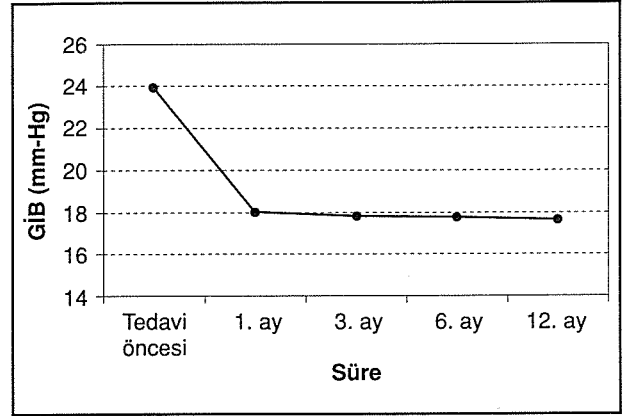
SONUÇLAR

Çalışma kapsamında incelenen 26 PAAG hastasının 14 ü (%54) kadın 12 si (%46) erkek olup yaş ortalaması 56.3 ± 9.2 yıl idi. İncelenen 46 gözde C/D oranı ortalama 0.47 ± 0.19 olarak bulundu.

Çalışma kapsamında incelenen gözlere ait tedavi öncesi, brimonidin tedavisinin 1., 3., 6. ve 12. ayındaki GİB değerleri standart sapmaları ile birlikte Tablo 1 de gösterilmiştir. Tedavinin 1. ayı sonunda GİB tedavi öncesine göre anlamlı derecede ($p<0.001$) düşük bulundu. Tedavi sonrasındaki değerler arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi öncesi ve tedaviye başladıktan sonra 6. ve 12. aydaki -OS ve DPSS değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu değerler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma süresince toplam 4 (%15.4) hastada saptanan yan etkiler Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm yan etkiler tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıktı. Yan etkiler hiçbir hastada ilacın kesilmesini gerektirecek düzeyde değildi.

Şekil 1. Çalışma süresince olguların GİB değişimi



Tablo 1. Olgularımıza ait GİB, -OS ve DPSS değerleri

	GİB değeri (mm-Hg)	-OS değeri	DPSS değeri
Tedavi öncesi	23.96±1.86*	6.79±3.96	4.84±3.28
Tedavi sonrası 1. ay	17.98±1.14		
Tedavi sonrası 3. ay	17.78±1.03	6.65±4.16	4.62±2.93
Tedavi sonrası 6. ay	17.74±1.04		
Tedavi sonrası 12. ay	17.60±1.06	6.64±3.72	4.68±3.04

* $p<0.001$

Tablo 2. Çalışma süresince olgularımızda görülen yan etkiler

Yan etki	Görülme sıklığı
Ağız kuruluğu	3 (%11.5)
Yanma-batma	2 (%7.7)
Konjonktiva hiperemisi	1 (%3.8)
Sulanma	1 (%3.8)
Kaşıntı	1 (%3.8)

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre brimonidin GİB'ni tedaviye başladıktan 1 ay sonra ortalama 5.98 mm-Hg düşürdü sonraki ölçümlerde GİB stabilleşerek anlamlı derecede farklılık göstermedi (Şekil 1), 12. ayın sonunda GİB başlangıç değerine göre ortalama 6.36 mm-Hg düşük bulundu.

Değişik çalışmalarda brimonidin uzun süreli kullanımının GİB'inde 5.02 ile 6.5 mm-Hg arasında düşüş gösterdiği belirtilmiştir (10-12). Uzun süreli takiplerde PAAG ve oküler hipertansiyon hastalarında brimonidin oküler hipotansif etkisinin timolol ve dorzolamid ile eşdeğer, betaksololden fazla olduğu bulunmuştur (3,10,11,13,14). Brimonidin Nd:YAG arka kapsülotomi ve argon laser trabeküloplasti uygulamalarından sonra sıklıkla görülen GİB yükselmelerini önlediği ve apraklonidin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (15-17).

Medikal tedavi ile kontrol altındaki glokom olgularında görme alanında yılda %3 lük kayıp olabileceği, erken bulguların saptanmasından yaklaşık 30 yıl sonra görmenin tamamen kaybolabileceği bildirilmekle birlikte bu olgularda görme alanı kaybının azaldığı, durduğu hatta iyileşme görüldüğü de belirtilmiştir (18-20). Mela-med ve ark. PAAG ve oküler hipertansiyon hastalarında brimonidin tedavisinin 3. yılı sonunda görme alanı koruyucu etkisinin timolol ile eşdeğerde olduğunu saptamışlardır (11). Brimonidin tedavisinin sarı zemin üzerinde mavi uyararla yapılan görme alanı üzerindeki kısa dönemdeki etkisinin incelendiği bir çalışmada DPSS değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır (21).

Çalışmamızda brimonidin tedavisinin retina duyarlılığında değişiklik oluşturup oluşturmadığını saptamak için tedavi öncesi ve sonrasında -OS ve DPSS değerleri karşılaştırılmıştır. -OS ve DPSS değerleri çalışma süresince tedavi ile birlikte azalma gösterse de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hayvan deneylerinde brimonidin iskemik retina ve optik disk hasarından sonra retina ganglion hücre sağkalımını arttırdığı gösterilmiş olup, glokom tedavisinde GİB'nin düşürülmesinin ötesinde nöroprotektif etki potansiyeli olduğu belirtilmiştir (22,23). Oküler kan akımı değişiklikleri de glokomda optik sinir hasarına neden olan mekanizmalarla ilgili olabilir bu nedenle anti-

lokomatöz ilaçların GİB'nı düşürmesi kadar oküler kan akımında değişiklik oluşturup oluşturmadığının bilinmesi de önemlidir. Oküler hipertansiyonda brimonidinin GİB'nı düşürürken retina kan akımında değişiklik yapmadığı, tavşanlarda uzun süreli kullanımda ön optik sinir vazomotor aktivitesinde değişikliğe neden olmadığı bildirilmiştir (24,25).

Literatürde brimonidin kullanımını sonrasında ön üveit, psikotik reaksiyon, yenidoğanlarda santral sinir sistemi depresyonu bildirilmiş olsa da (26-28) en sık görülen yan etki ağız kuruluğudur. Ayrıca gözde yanma ve batma hissi, konjonktiva hiperemisi de sık olarak görülmüştür (29). Çalışmalarda brimonidine bağlı bildirilen yan etki oranı %4.2 ile %41 arasında değişmektedir (11-13,30). Çalışmamızda 26 hastanın 4 (%15) ünde en az bir yan etki tespit edilmiştir. İlk sırada 3 hasta (%11.5) ile ağız kuruluğu yer almaktadır, yanma-batma 2 hastada (%7.7), konjonktiva hiperemisi, sulanma ve kaşıntı 1'er (%3.8) hastada gözlenmiştir.

Sonuç olarak brimonidin uzun süreli kullanımında GİB'nı etkili olarak düşüren, iyi tolere edilen bir ilaçtır. Tedavi süresince retina hassasiyet değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir iyileşme görülse de uzun süreli takip sonuçlarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Centofanti M, Manni G, Gregori D ve ark: Comparative acute effects of brimonidine 0.2% versus dorzolamide 2% combined with beta blockers in glaucoma. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2000;238:302-305.
- Schuman SJ: Clinical experience with brimonidine 0.2% and timolol 0.5% in glaucoma and ocular hypertension. Surv Ophthalmol 1996;41:27-37.
- Stewart WC, Sharpe ED, Harbin TS ve ark: Brimonidine 0.2% versus dorzolamide 2% each given three times daily to reduce intraocular pressure. Am J Ophthalmol 2000;129:723-727.
- Toris CB, Camras CB, Yablonski ME: Acute versus chronic effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. Am J Ophthalmol 1999;128:8-14.
- Greenfield DS, Liebmann JM, Ritch R: Brimonidine: a new alpha-2 adrenoreceptor agonist for glaucoma treatment. J Glaucoma 1997;6:250-258.
- Derick RJ, Robin AL, Walters TR et al: Brimonidine tartrate. A one month dose response study. Ophthalmology 1997;104:131-136.
- Derick RJ: Adrenergic agonist medications: Basic mechanisms. J Glaucoma 1995;4:1-7.
- Kaufman PL, Gabelt B: Alpha-2 adrenergic agonist effects on aqueous humor dynamics. J Glaucoma 1995;4:8-14.
- Toris CB, Gleason ML, Camras CB et al: Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. Arch Ophthalmol 1995;113:1514-17.
- Javitt JC, Schiffman RM: Clinical success and quality of life with brimonidine 0.2% and or timolol 0.5% used twice daily in glaucoma or ocular hypertension: a randomized clinical trial. J Glaucoma 2000;9:224-34.
- Melamed S, David R: Ongoing clinical assessment of the safety profile and efficacy of brimonidine compared with timolol: year-three results. Clin Ther 2000;22:103-11.
- Lee DA, Gornbein J, Abrams C: The effectiveness and safety of brimonidine as mono-, combination or replacement therapy for patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a post hoc analysis of an open-label community trial. J Ocul Pharmacol Ther 2000;16:3-18.
- Katz L: Brimonidine tartrate 0.2% twice daily vs timolol 0.5%. 1- year results in glaucoma patients. Am J Ophthalmol 1999;127:20-6.
- Serle JB: The brimonidine study group III. A comparison of the safety and efficacy of twice daily brimonidine 0.2% versus betaxolol 0.25% in subjects with elevated intraocular pressure. Surv Ophthalmol 1996;41:39-47.
- Seong GJ, Lee YG, Lee JH et al: Effect of 0.2% brimonidine in preventing intraocular pressure elevation after Nd:YAG laser posterior capsulotomy. Ophthalmic Surg Lasers 2000;31:308-14.
- Gartaganis SP, Mela EK, Katsimpris JM et al: Use of topical brimonidine to prevent intraocular pressure elevations following Nd:YAG laser posterior capsulotomy. Ophthalmic Surg Lasers 1999;30:647-52.
- Chevrier RL, Assalian A, Duperre J et al: Apraclonidine 0.5% versus brimonidine 0.2% for the control of intraocular pressure elevation following anterior segment laser procedures. Ophthalmic Surg Lasers 1999;30:199-204.
- Bardak Y, Turaçlı E: Göz içi basıncı kontrol altındaki olgularda glokomatöz seyirin bilgisayarlı görme alanı ile takibi. T Oft Gaz 1995;25:401-405.
- Cric RP, Vogel R, Newson RB et al: Relationship between intraocular pressure and visual field progress in chronic simple glaucoma and ocular hypertension. Glaucoma 1985;7:208-219.
- Vogel R, Cric RP, Newson RB et al: Association between intraocular pressure and loss of visual field in chronic simple glaucoma. Br J Ophthalmol 1990;74:3-6.
- Mastropasqua L, Ciancaglini M, Carpineto P et al: Effects of brimonidine 0.2% on blu-yellow perimetry of glaucomatous patients. Acta Ophthalmol Scand Suppl 1998;227:36.
- Wheeler LA, Lai R, Woldermussie E: From the lab to the clinic: activation of an alpha-2 agonist pathway is neuroprotective in models of retinal and optic nerve injury. Eur J Ophthalmol 1999;9:17-21.
- Yoles E, Wheeler LA, Schwartz M: Alpha-2 adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:65-73.

24. Carlsson AM, Chauhan B, Lee AA et al: The effect of brimonidine tartrate on retinal blood flow in patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2000;129:297-301.
25. Bhandari A, Cioffi GA, Van Buskirk EM et al: Effect of brimonidine on optic nerve blood flow in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1999;128:601-605.
26. Byles DB, Frith P, Salmol JF: Anterior uveitis as a side effect of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol* 2000;130:287-291.
27. Kim DD: A case of suspected alphagan-induced psychosis. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1132-3.
28. Carlsen JO, Zabriskie NA, Kwon YH et al: Apparent central nervous system depression in infants after the use of topical brimonidine. *Am J Ophthalmol* 1999;128:255-6.
29. Adkins JC, Balfour JA: Brimonidine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging* 1998;12:225-41.
30. Waldock A, Snape J, Graham CM: Effects of glaucoma medications on cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. *Br J Ophthalmol* 2000;84:710-3.