

A Debreceni Orvostudományi Egyetem  
Szemklinikájának közleménye  
(Igazgató: dr. Alberth Béla egyetemi tanár)

## Betaxolol szemcsepp alkalmazása asthmában szenvedő simplex glaucomás betegben

Jaross N.

A szerző a kardioszelektív  $\beta_1$  receptorblokkoló Betaxolol szemcsepp alkalmazásáról számol be asthma és glaucoma simplex együttes előfordulása esetén. Az irodalmi adatok és saját tapasztalata alapján javasolja alkalmazását azokban az esetekben, mikor a non-szelektív  $\beta$ -blokkoló szemcseppek alkalmazása – azok lokális vagy általános mellékhatásai miatt – kontraindikált.

**Kódszavak:** glaucoma, asthma, Betaxolol

### The use of Betaxolol eye drops in a patient with glaucoma and asthma

The author informs about the use of the cardioselective  $\beta_1$  receptorblocker Betaxolol eye drops in a patient with asthma and open angle glaucoma. On the basis of previous publications and his own experience he suggests its use when the non selective  $\beta$ -blocker eye drops are contra-indicated for their local or systemic side effects.

**Keywords:** glaucoma, asthma, Betaxolol

### Esetismertetés:

Egy 79 éves, 38 éve 1-es típusú diabetesben, 7 éve asthmában szenvedő beteg fokozatos látásromlással jelentkezett rendelésünkön.

Jobb szem vizusa: 0,25 + 1,0 D sph + 0,5 D cyl ax 90° = 0,5. Szemnyomás (applanációs tonométerrel mérve): 26 Hgmm. A conjunctiva békés. A szaru sima, csillogó, transzparens. A csarnok kp. mély, tiszta. Az iris színe, rajzolata rendben. A lencsében phacosclerosis. A funduson üstszerűen excavált papilla és háttér-retinopathia.

Bal szem vizusa: 0,1 – 1,0 D sph = 0,15. Szemnyomás (applanációs tonométerrel mérve): 26 Hgmm. A conjunctiva békés. A szaru sima, csillogó, transzparens. A csarnok kp. mély, tiszta. A pupilla mint j. o-n. A lencsében phacosclerosis. A funduson üstszerűen excavált papilla és enyhe diabeteses retinopathia. Temporálisan 3 és 5 óra között régi, feszes ideghártya-leválás, melyet nasal felé heg zár le.

Gonioscopia: mindkét oldalon kissé szűkebb, nyitott zug. Szemnyomásértékek: A 0,5%-os Betaxolol szemcsepp alkalmazása előtt a szemnyomásérték mindkét szemben 24 Hgmm, 1 órával a becseppentés után 17 Hgmm. Használata során 6 és 12 hetes megfigyelési időpontokban mko-n 14 Hgmm.

A tonometriás paramétereket az 1-es, a légzésfunkciós paramétereket a 2-es táblázat mutatja.

Corneaérzékenység: a megfigyelési idő alatt nem változott.

### Megbeszélés

Ismeretes, hogy a  $\beta$ -adrenerg receptorblokkoló vegyületek a neurotranszmitter szimpatomimetikus aminok receptorokra kifejtett hatását gátolják. Számos  $\beta$ -adrenerg receptorblokkoló szerről kiderült, hogy a szemnyomást csökkentik (11, 21, 28, 30), azonban alkalmazásuktól helyi és általános mellékhatásaik miatt el kell tekintenünk (12, 17, 23, 31). A glaucoma kezelésére széles körben használt, s kezdetben igen nagy lelkesedéssel fogadott timolol-maleátról (16, 22, 30) kiderült, hogy indikációs területét – annak lokális és általános mellékhatásai miatt – szűkíteni kell. Ismeretes, hogy a  $\beta$ -blokkoló cseppek használata kezdetben a szemnyomás jelentős csökkenését eredményezheti, azonban a következő néhány nap alatti rendszeres használat során az fokozatosan emelkedhet, s egy bizonyos értéket elérve tartósan ezen a szinten marad. Ezt a jelenséget Boger (7) a tachyphylaxishoz hasonlítja, mert ez esetben is a gyógyszerhatás gyors és jelentős csökkenését figyelhetjük meg a gyógyszer alkalmazásának kezdeti időszakában. Ezen jelenséget nevezi Boger „short term escape”-nek. Néhány esetben azt figyelték meg, hogy a betegek szemnyomása fokozatosan emelkedik a receptorblokkoló cseppek több hónapos használata során. Ez a jelenség nem sorolható a tolerancia fogalmkörébe, tekintettel arra, hogy a gyógyszer koncentrációjának emelésével a szemnyomás emelkedése nem állítható meg. Ennek a jelenségnek a leírására (melynek mibenléte még nem tisztázott) vezette be Boger a „long term drift” fogalmát. A  $\beta$ -receptorblokkoló cseppek lokális mellékhatásai közül ki kell még emelnünk a Van Buskirk és mtsai által leírt cornea érzékenység csökkenést, mely jelentkezik keratitis punctata superficialisszal együtt, vagy enélkül is (20). A receptorblokkoló Timolol és Betaxolol szemcseppek 6 hónapos alkalmazása után Follmann és Wix nyúl szemeken az ép corneafelszín kiszáradásához hasonló jeleket talált (13). Az általános tünetekkel jelentkező mellékhatások közül a legfontosabbak a kardiopulmonális rendszert érintők. Több szerző számol be Timolol szemcsepp által kiváltott asthmás rohamról (17, 26), bronchorrhoeáról (15) és – feltehetően központi idegrendszeri hatás révén – újszülöttkori apnoeról (20). Szólnunk kell a kardiovaszkuláris rendszert érintő mellékhatásokról is, melyek elsősorban az ingerképzést – és ingervezetést érintik (17, 25). A mellékhatások érinthetik a központi idegrendszert (depresszió, dezorientáció, amnesia), a gasztrointesztinális rendszert (émelygés, hányinger, hasmenés), okozhatnak impotenciát is (14, 17).

A Betaxolol kémiaiailag 1-/isopropylamino/-3/p/cyclopropyl-methoxyphenyl/- phenoxy/- 2 propanol, képlete  $C_{18}H_{29}NO_3$ , molekulásúlya 384,89. Kardioszelektív adrenerg blokkoló,  $\beta_1$  receptorra kifejtett hatással (2, 5, 9). Azonban egyetlen receptorblokkoló sincs abszolút specificitása, nagyobb mennyiségű szelektív  $\beta$ -blokkoló mindkét típusú receptorra gátló hatást fejt ki (4). Feltehetően a terápiás koncentrációban a Betaxolol szemcseppből nem szívódik fel olyan mennyiség a kötőhártya-erekben, hogy az  $\beta_2$  receptor gátlást okozhasson.

A Betaxolol 0,5%-os oldatot alkalmazva láthatjuk, hogy a szemnyomás csökken. A hatásmechanizmusra vonatkozóan a tonometriás értékekből (tekintve, hogy egyetlen esetről van szó), messzemenő következtetést levonni nem lehet. Több szerző szerint a szemnyomáscsökkenést – a Timololhoz hasonlóan – valószínűleg a csarnokvíztermelés csökkenése okozza (1, 24, 32). Azonban a hatásmechanizmus molekuláris szinten még mindig kérdéses. Tekintettel arra, hogy a nyúl (18, 19), macska (10) és az ember (18) corpus ciliarejában túlnyomórészt  $\beta_2$  receptorok találhatók, feltételezhető, hogy vagy a Betaxololnak erősebb az affinitása a  $\beta_2$  receptorokhoz, mint azt eredetileg gondolták, vagy igen kis mértékű  $\beta_2$  blokád is elegendő a csarnokvíztermelés csökkentéséhez (11).

A légzésfunkciós paramétereket vizsgálva láthatjuk, hogy – hasonlóan Van Buskirk és mtsai (29), valamint Schoene és Abuan (25) megfigyeléséhez – bronchoconstrictiót Betaxolol 0,5%-os szemcsepp alkalmazásával nem idézhetünk elő.

A vérnyomás és pulzusszám a megfigyelési idő alatt nem változott. Hasonló eredményről számol be Shoene és Abuan (25), valamint Berrospi és Leibowitz (4).

A corneaérzékenység a megfigyelési idő alatt nem változott. Betegünk a Berrospi és Leibowitz (4), valamint Berry és mtsai (3) által leírt, rövid ideig tartó, közvetlenül a szemcseppek alkalmazása után jelentkező kellemetlen, csípő, égő érzésről nem panaszkodott.

Az irodalmi adatok és saját tapasztalatunk alapján a kardio-szelektív  $\beta_1$  receptorblokkoló Betaxolol szemcseppet alkalmazni tartjuk nyílt zugú glaucoma kezelésére abban az esetben is, mikor a Timolol szemcsepp – annak lokális és általános mellékhatásai miatt – kontraindikált.

Jelen közlemény megírását az OÖT 453/1988. sz. ösztöndíja tette lehetővé.

I. táblázat  
Tonometriás paraméterek

Betaxolol 0,5%				
	Cseppen- tés előtt	6 hetes használat után	12 hetes használat után	
Jobb szem				
$P_o$ (Hgmm)	24	16	16	
C ( $\mu$ /Hgmm/perc)	0,17	0,24	0,20	
P/c	141	52	80	
f ( $\mu$ /perc)	2,38	1,44	1,2	
P (Hgmm)	24	16	16	
Bal szem				
C ( $\mu$ /Hgmm/perc)	0,17	0,24	0,20	
P/c	141	52	80	
f ( $\mu$ /perc)	2,38	1,44	1,2	

II. táblázat  
Légzésfunkciós paraméterek

Betaxolol 0,5%				
	Cseppen- tés előtt	Után 1 órával	6 hetes használat után	12 hetes használat után
FEV <sub>1</sub> (l)	2,75	2,7	2,75	2,7
FVC (l)	3,45	3,3	3,2	3,3
FEV <sub>1</sub> /FVC	80	82	86	82

FEV<sub>1</sub>: belégzés után maximális kilégzéssel 1 másodperc alatt kifújott levegő mennyisége (l). FVC: maximális belégzés után maximális kilégzéssel kifújott levegő mennyisége. (l).

III. táblázat  
Vérnyomáértékek (Hgmm) és pulzusszám/min.

Betaxolol 0,5%				
	Becseppen- tés előtt	Becseppen- tés után 1 órával	6 hetes használat után	12 hetes használat után
RP	130/80	130/80	130/80	130/80
P	80	80	80	80

### Irodalomjegyzék

- Allen, R. C. et al.: A double-masked comparison of Betaxolol vs Timolol in the treatment of open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 101, 535 (1986).
- Baldnave, K., Neill, J. D., Russel, C. J. et al.: Observation on the efficacy and pharmacokinetics of Betaxolol (SL 75212), a cardioselective beta-adrenoceptor blocking drug. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 11, 171 (1981).
- Berry, D. P., Van Buskirk, E. M., Shields, M. B.: Betaxolol and Timolol. A comparison of efficacy and side effects. *Arch. Ophthalmol.* 102, 42 (1984).
- Berrospi, A. R., Leibowitz, H. M.: Betaxolol. A new betaadrenergic blocking agent for treatment of glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 100, 943 (1982).
- Bianchetti, G., Blatrix, C., Gomeni, R., et al.: Pharmacokinetics of the new -adrenoceptor blocking agent Betaxolol (SL 75212) in man after repeated oral administration. *Arzneimittelforsch.* 30, 1912 (1980) cit. Berrospi, A. R., Leibowitz, H. M.: Betaxolol. A new betaadrenergic blocking agent for treatment of glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 100, 943 (1982).
- Boger, W. P. III., Steinert, R. F., Pullafito, C. A. et al.: Clinical trial comparing Timolol ophthalmic solution to pilocarpine in open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 86, 8 (1978).
- Boger, W. P. III.: Timolol: short term 'escape' and long term 'drift' (editorial). *Ann. Ophthalmol.* 11, 1239 (1979) cit. Berrospi, A. R., Leibowitz, H. M.: Betaxolol. A new betaadrenergic blocking agent for treatment of glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 100, 943 (1982).
- Botwalik, J. J. et al.: ARVO Abstracts. Supplement to Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. St. Louis. C. V. Mosby, 1982, p. 91. cit.: Allen, R. C.; et al.: A double-masked comparison of betaxolol vs timolol in the treatment of open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 101, 535 (1986).
- Cadigan, P. J., London, D. R., Pentecost, B. L., et al.: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 9, 569 (1980) cit.: Berrospi, A. R., Leibowitz, H. M.: Betaxolol. A new beta-adrenergic blocking agent for treatment of glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 100, 943 (1982).
- Colasanti, B. K., Trotter, R. R.: Effects of selective beta 1- and beta 2-adrenoreceptor agonists and antagonists on intraocular pressure in the cat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 20, 69 (1981) cit.: Allen, R. C. et al.: A doublemasked comparison of betaxolol vs timolol in the treatment of open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 101, 535 (1986).
- Cote, G., Drance, S.: *Can. J. Ophthalmol.* The effect of propranolol on human intraocular pressure. *Can. J. Ophthalmol.* 3, 207 (1968) cit.: Berrospi, A. R., Leibowitz, H. M.: Betaxolol. A new beta-adrenergic blocking agent for treatment of glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 100, 943 (1982).
- Felix, R. H., Ive, F. A., Dahl, M. G. C.: Cutaneous and ocular reactions to practolol. *Br. Med. J.* 4, 321, (1974).
- Follmann, P., Wix, K.: *Szemészet* 125, 58, (1988).
- Fraunfelder, F. T., Meyer, S. M.: Sexual dysfunction secondary to topical ophthalmic timolol (letter) *JAMA* 253, 3092.
- Guzman, C. A.: Exacerbation of bronchorrhea induced by topical timolol (letter). *Am. Rev. Resp. Dis.* 121, 899 (1980).
- Katz, I.M., Hubbard, W. A., Getson, A.J. et al.: Intraocular pressure decrease in normal volunteers following timolol ophthalmic solution. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 15, 489, (1976).
- McMahon, C. D., Shaffer, R. N., Hoskins, H. D. Hetherington, J. Jr.: Adverse effects experienced by patients taking timolol. *Am. J. Ophthalmol.* 88, 736, (1979).
- Nathason,

- J.A.: Human ciliary process adrenergic receptor. Pharmacologic characterization. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 21, 798 (1981) Allen, R.C. et al.: A double-masked comparison of betaxolol vs timolol in the treatment of open-angle glaucoma. Am.J.Ophthalmol. 101, 535 (1986). 19. Nathanson, J.A.: Adrenergic regulation of IOP. Identification of -adrenergic stimulated adenylate cyclase in ciliary process epithelium. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77, 7420 (1980) cit.: Allen, R.C. et al.: A double-masked comparison of betaxolol vs timolol in the treatment of open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 101, 535 (1986). 20. Olson, R.J., Bronberg, B.B., Zimmerman, T.J.: Apneic spells associated with timolol therapy in a neonate. Am.J.Ophthalmol. 88, 120 (1979). 21. Phillips, C.I., Howitt, G., Rowlands, D.J.: Propranolol as ocular hypotensive agent. Br. J. Ophthalmol. 51, 222 (1967). 22. Radius, R.L., Diamond, G.R., Pollack, I.P. and Langham, M.E.: Timolol. A new drug for management of chronic simple glaucoma. Arch-Ophthalmol. 96, 1003 (1978). 23. Rahi, A.H., Chapman, C.M., Garner, A. et al.: Pathology of practolol-induced ocular toxicity. Br. J. Ophthalmol. 60, 312, (1976). 24. Reiss, G., and Brubaker, R.F.: The mechanism of betaxolol, a new ocular hypotensive agent. Ophthalmology 90, 1369, (1983). 25. Schoene, R.B., Abuan, T., Ward, R.L., Beasley, C.H.: Effects of topical betaxolol, timolol, and placebo on pulmonary function in asthmatic bronchitis. Am. J. Ophthalmol. 97, 86, (1984). 26. Schoene, R.B., Martin, T.R., Charan, N.B., French, C.L.: Timolol-induced bronchospasm in asthmatic bronchitis. JAMA 245, 1460 (1981). 27. Sharaf, E., Haroun, E.A., Ishaq, Z., et al.: The effect of some beta-adrenergic blockers on human intraocular pressure. Exp. Eye Res. 19, 223 (1974) cit.: Berrospi, A.R., Leibowitz, H.M.: Betaxolol. A new beta-adrenergic blocking agent for treatment of glaucoma. Arch. Ophthalmol. 100, 943 (1982). 28. Van Burkirk, E.M.: Corneal anesthesia after timolol maleate therapy. Am. J. Ophthalmol. 88, 739, (1979). 29. Van Burkirk, E.M. et al.: Betaxolol in patients with glaucoma and asthma. Am. J. Ophthalmol. 101, 531 (1986). 30. Wettrell, K., Pandolfi, M.: Effect of oral administration of various beta-blocking agents on the intraocular pressure in healthy volunteers. Exp. Eye Res. 21, 451 (1975) cit.: Berrospi, A.R., Leibowitz, H.M.: Betaxolol. A new beta-adrenergic blocking agent for treatment of glaucoma. Arch. Ophthalmol. 100, 943 (1982). 31. Wright, P.: Untoward effects associated with practolol administration: oculomucocutaneous syndrome. Br. Med. J. 1, 595 (1975). 32. Zimmerman, T.J., Harbin, Dett, M.: Timolol and facility of outflow. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 16, 623 (1977) cit.: Allen, R.C. et al.: A double-masked comparison of betaxolol vs timolol in the treatment of open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 101, 535 (1986). 33. Zimmerman, T.J., Kaufman, H.E.: A beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. Arch. Ophthalmol. 95, 601, (1977).

Cím: Dr. Jaross Nándor  
 DOTE Szemészeti Klinika  
 4012 Pf. 29.