

## Topikal Timolol, Carteolol ve Betaxolol'ün Plazma Lipid Profili Üzerine Etkileri\*

Nükhet Teker (\*), Ulviye Yiğit (\*\*), Nur Sur (\*\*), Betül Çakmak (\*), Feyza Önder (\*\*\*)

### ÖZET

**Amaç:** Primer açık açılı glokom tanısı olan hastalara günde iki kez verilen %0.50 timolol maleat, %2 carteolol hydrochlorid ve betaxolol hydrochlorid'in plazma lipid profili üzerine etkilerini tayin etmek.

**Metod:** Bu prospektif çalışma 60 hastayı kapsamaktaydı. Hastalar üç gruba ayrılarak %0.50 timolol maleat, %2<sup>n</sup> carteolol hydrochlorid ve betaxolol hydrochlorid başlandı. Plazma lipid profilindeki değişiklikler başlangıçta ve üç ay sonra varyans analiz testi ile değerlendirildi. Hastalar çalışma sırasında dietlerini, alkol tüketimlerini ve egzersiz alışkanlıklarını değiştirmediler.

**Bulgular:** Üç grubun ortalama yaşları arasında anlamlı fark yoktu. Timolol maleat grubunda HDL kolesterol (HDL-K) ve Total kolesterol / HDL kolesterol (TK/HDL-K) oranı başlangıçta sırasıyla  $57.7 \pm 17.2$  mg./dl. ve  $4.1 \pm 1.1$  iken, üç ay süreyle ilaç kullanımını takiben  $52.1 \pm 10.8$  ( $p=0.03$ ) ve  $4.5 \pm 1.0$  ( $p=0.02$ ) olarak değişti. Carteolol hydrochlorid grubunda başlangıç HDL-K ve TK/HDL-K oranı  $54.6 \pm 13.2$  mg./dl. ve  $4.2 \pm 0.8$  iken üç ay sonunda  $53.2 \pm 11.2$  mg./dl. ( $p=0.49$ ) ve  $4.3 \pm 0.8$  ( $p=0.91$ ) olarak değişti. Betaxolol hydrochlorid grubunda ise başlangıç HDL-K ve TK/HDL-K oranı  $60.4 \pm 18.4$  mg./dl. ve  $4.0 \pm 1.2$  iken üç ay sonra  $55.9 \pm 16.3$  mg./dl. ( $p=0.5$ ) ve  $4.4 \pm 1.2$  ( $p=0.009$ ) olarak değişti. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Sonuç:** İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte HDL-K ve TK/HDL-K'yi etkileyen timolol maleat ve betaxolol hydrochlorid'in aksine Carteolol hydrochlorid plazma lipid profiline daha az etkili görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yüksek dansiteli lipoprotein, Total kolesterol, plazma lipid profili, timolol maleat, carteolol hydrochlorid, betaxolol hydrochlorid

### SUMMARY

#### Affects of Topical Timolol, Carteolol and Betaxolol on Plasma Lipid Profile

**Purpose:** To find out the affects of timolol maleat 0.50%, carteolol hydrochloride 2% and betaxolol hydrochlorid on the plasma lipid profile, given twice a day, to the patients diagnosed as primary open angle glaucoma.

**Method:** This prospective study covered 60 patients. Patients were divided into three groups and timolol maleat 0.50%, carteolol hydrochlorid 2% ve betaxolol hydrochlorid were appli-

(\*) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, Asistan

(\*\*) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, Başasistan

(\*\*\*) Doç. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Şefi

♦ Bu çalışma TOD XXXIV. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde serbest bildiri olarak sunulmuştur.

ed. The changes in the plasma lipid profile were evaluated with variance analysis test in the beginning and after a period of 3 months. During the study, patients did not change their diets, the amount of their alcohol consumption and their habitual exercises.

**Findings:** There was not a considerable difference between the age average of the three groups. In the beginning, the HDL cholesterol (HDL-C) and the ratio of total cholesterol over HDL cholesterol (TC/HDL-C) were  $57.7 \pm 17.2$  mg./dl. and  $4.1 \pm 1.$ , respectively, in the timolol maleat group. After 3 months, the values changed as  $52.1 \pm 10.8$  ( $p=0.03$ ) and  $4.5 \pm 1.0$  ( $p=0.02$ ). In the carteolol hydrochloride %2 group, the starting HDL-C and TC/HDL-C values were  $54.6 \pm 13.2$  mg./dl. and  $4.2 \pm 0.8$ ; by the end of 3 months the values changed as  $53.2 \pm 11.2$  mg./dl. ( $p=0.49$ ) and  $4.3 \pm 0.8$  ( $p=0.91$ ). Finally, in the betaxolol hydrochloride group, the starting HDL-C and TC/HDL-C values were  $60.4 \pm 18.4$  mg./dl. and  $4.0 \pm 1.2$ ; by the end of three months these values changed as  $55.9 \pm 16.3$  mg./dl. ( $p=0.5$ ) and  $4.4 \pm 1.2$  ( $p=0.009$ ). When the groups were compared to each other, for both initial and final measurements, there were no significant differences.

**Conclusion:** Despite there were no significant differences between drug groups, carteolol hydrochloride %2 seems to have a smaller affect on the plasma lipid profile comparing to timolol maleat %0.5 and betaxolol hydrochloride.

**Key Words:** High density lipoprotein, total cholesterol, plasma lipid profile, timolol maleat, carteolol hydrochlorid, betaxolol hydrochlorid.

## GİRİŞ

Aköz hüner sekresyonunu azaltarak göz içi basıncını (GİB) düşüren  $\beta$ -blokerler günümüzde glokom tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır(1).  $\beta$ -blokerlerle bronkospazm ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında alevlenme gibi pulmoner; bradikardi, kalp yetmezliği, aritmi, senkop gibi kardiovasküler; anksiyete, depresyon, konfüzyon, impotans gibi santral sinir sistemi; ürtiker, makülopapüler döküntü gibi dermatolojik; bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal pek çok yan etki bildirilmiştir (1-8). Ayrıca etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber HDL kolesterol (HDL-K) ve Total kolesterol / HDL kolesterol (TK/HDL-K) oranı üzerinde etkili oldukları bilinmektedir (3,5,9-13).

Hastaların çoğunun ileri yaş grubunda olması ve uzun süreli tedavi gereksinimi, topikal uygulanan  $\beta$ -blokerlerin nazal mukozadan emilimi ile sistemik yan etkilere yol açabilir. Bu yan etkilerden biri olan ve koroner arter hastalığı ile sistemik ateroskleroz için major risk faktörü sayılan plazma lipid profili üzerine etkilerini araştırmaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Coleman, Fredman ve Oğuz topikal beta blokerlerin plazma lipid profilini olumsuz etkilediğini (9,10,13) West, Özdemir ve Oran ise belirgin değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (5,11,12).

Farklı sonuçlar elde edilmesinden yola çıkarak non-selektif timolol maleat %0.5, intrinsek sempatomimetik aktiviteye (ISA) sahip carteolol hydrochlorid %2, ve  $\beta$ -1 selektif betaxolol hidroklorürün plazma lipid profili üzerine etkisi olup olmadığını, varsa hangisinin olumsuz et-

kisinin daha az olduğunu prospektif olarak gözlemleme-  
yi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

01.06.99-01.12.99 tarihleri arasında kliniğimizin glokom biriminde primer açık açılı glokom tanısı alan toplam 60 olgu çalışma kapsamına alındı. Olgularımızın 28'i kadın 23'ü erkekti. Yaş ortalaması kadınlarda  $65.1 \pm 6.9$ , erkeklerde  $63.3 \pm 7.3$  idi. Seçilen olguların 50 yaş üzerinde, kadınların postmenopozal dönemde olması; daha önce hiperlipidemi tedavisi görmemiş olmaları; Diabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar ve bunlara bağlı ilaç kullanımı olmaması; GİB'nin tek ilaçla kontrol edilebilir düzeyde olması; daha önce antiglokomatöz tedavi alanlardan diğer bir  $\beta$ -bloker kullananların 3 hafta, miyotik veya karbonikanhidraz inhibitörü kullananların 3 gün, epinefrin kullananların 2 hafta süreyle ilaç tedavilerinin kesilmesine özen gösterildi.

İlk muayenede hastaların görme keskinliği, biomikroskopik muayeneleri, GİB ölçümü, gonioskopi ve fundus muayenesi, santral 30-2 perimetrik muayeneleri yapıldı. Olgular rastgele seçilmiş 20'şer kişilik üç gruba ayrıldı. Tüm olguların başlangıç GİB değerleri, serum açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL değerleri ölçüldü. Kolesterol değerine ek olarak kardiovasküler risk faktörü olan hastalar antihiperlipidemik tedavi açısından değerlendirilmek üzere dahiliye polikliniğine sevk edildi ve çalışmaya alınmadı. Topikal veya oral  $\beta$ -bloker tedavisine karşı aşırı duyarlılık öyküsü veren, çalışma sırasında oküler veya perioküler infla-

masyon gelişen, üç ay içinde oftalmik cerrahi veya göz içi laser tedavisi uygulanmış olan, cerrahi sonrası gelişmiş glokomu olanlar, ileri derecede görme alanı kaybı veya optik sinirde glomatöz hasar bulgusu olanlar, herhangi bir nedene bağlı ilerlemiş optik sinir veya retina hastalığı olan, kontakt lens kullanan, bronşial astma, KOAH, kardiyak disfonksiyon, sinus bradikardisi, 2. veya 3. derece A-V blok, konjestif kalp yetmezliği, son 6 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü, geçici iskemik atak, son 6 ayda geçirilmiş inme, hipoglisemik atak, Myastenia Gravis, sistemik malignite, önemli böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar, alkol ve ilaç bağımlıları, sistemik  $\beta$ -bloker,  $\alpha$ -agonist, antipsikotik, antidepresan kullanma öyküsü veren olgular çalışma kapsamında dışarı bırakıldı.

3 ay süreyle 1.grup %0.5 timolol maleat, 2.grup %2 carteolol hydroclorid, 3.grup. betaxolol hydroclorid kullanıldı ve başlangıç laboratuvar tetkikleri 3 ay sonra tekrar edildi. Elde edilen sonuçlar varyans analiz testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastaların yaş ortalaması 63.5 idi. Yaş ortalamaları %0.50 timolol maleat kullanan 1.grupta 64.1 $\pm$ 6.3, %2 carteolol hydroclorid kullanan 2.grupta 65.4 $\pm$ 5.8, betaxolol hydroclorid kullanan 3.grupta 63.1 $\pm$  9.1 idi ve gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu.

Timolol maleat kullanan 1.grupta bazal HDL-K ortalama 57.7  $\pm$  17.2 mg/dl., bazal TK/HDL-K 4.1  $\pm$  1.1; 3 ay timolol maleat kullanımı takiben sırasıyla 52.1 $\pm$ 10.8 (p:0.03) ve ort. 4.5 $\pm$ 1.0 (p:0.02) olarak bulundu. HDL-K de %9.78 azalma TK/HDL-K de %11.5 artma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Carteolol hydroclorid kullanan 2.grupta bazal HDL-K ort. 54.6 $\pm$ 13.2 mg/dl, bazal TK/HDL-K oranı ort. 4.2 $\pm$ 0.8; 3 ay carteolol hydroclorid kullanımını takiben ise sırasıyla ort.53.2 $\pm$ 11.2 mg/dl.(p:0.49) ve ort. 4.2  $\pm$  0.8 (p:0.91) idi. Bu grupta HDL-K de %2.5 azalma

**Tablo 2.** Timolol maleat kullanan hastalardaki kan lipid düzeylerindeki değişiklikler

	Başlangıç	3 ay topikal %0.5 timolol maleat kullanımı sonrası	P
HDL-K (mg/dl)	57.7 $\pm$ 17.2	52.1 $\pm$ 10.8	0.03
TK/HDL-K	4.1 $\pm$ 1.1	4.5 $\pm$ 1.0	0.02

TK/HDL-K de %0.4 olarak saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 3.** Carteolol hydroclorid kullanan hastalardaki kan lipid düzeylerindeki değişiklikler

	Başlangıç	3 ay topikal %2 carteolol hydroclorid kullanımı sonrası	P
HDL-K (mg/dl)	54.6 $\pm$ 13.2	53.2 $\pm$ 11.2	0.49
TK/HDL-K	4.2 $\pm$ 0.8	4.3 $\pm$ 0.8	0.91

Betaxolol hydroclorid kullanan 3.grupta ise bazal HDL-K ort. 60.4 $\pm$ 18.4mg/dl, bazal TK/HDL-K oranı ort. 4.0 $\pm$ 1.2; 3 ay betaxolol hydroclorid kullanımı takiben sırasıyla ort.55.9 $\pm$ 16.3 mg/dl (p:0.05) ve ort.4.4 $\pm$ 1.2 (p:0.009) olarak bulundu. HDL-K de %7.8'lik azalma TK/HDL-K de %11.2 artma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo 4.** Betaxolol hydroclorid kullanan hastalardaki kan lipid düzeylerindeki değişiklikler

	Başlangıç	3 ay topikal betaxolol hydroclorid kullanımı sonrası	P
HDL-K (mg/dl)	60.4 $\pm$ 18.4	55.9 $\pm$ 16.3	0.05
TK/HDL-K	4.0 $\pm$ 1.2	4.4 $\pm$ 1.2	0.009

**Tablo 1.** Hastalarda çalışma başlangıcında ve üç aylık ilaç kullanımını takiben saptanan lipid değerleri

	Başlangıç		3 ay topikal $\beta$ -bloker kullanımı sonrası	
	HDL-K (mg/dl)	TK/HDL-K	HDL-K (mg/dl)	TK/HDL-K
Timolol maleat	57.7 $\pm$ 17.2	4.1 $\pm$ 1.1	52.1 $\pm$ 10.8	4.5 $\pm$ 1.0
Carteolol hydroclorid	54.6 $\pm$ 13.2	4.2 $\pm$ 0.8	53.2 $\pm$ 11.2	4.3 $\pm$ 0.8
Betaxolol hydroclorid	60.4 $\pm$ 18.4	4.0 $\pm$ 1.2	55.9 $\pm$ 16.3	4.4 $\pm$ 1.2

## TARTIŞMA

Kimyasal farklılıklara sahip pek çok  $\beta$ -bloker oküler hipertansiyon ve glokom tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanıcılar genellikle orta yaş grubu üzerinde ve ek sistemik hastalıklara sahiptirler. Bu durumda seçilen antiglokomatöz ilacın sistemik yan etkilerinin, düşük GİB sağlama ve glokomatöz hasarı sınırlandırma etkisini gözlememesine dikkat edilmelidir.

Koroner arter hastalığı ve ateroskleroz gelişiminde plazma lipid profilinde değişiklikler, özellikle HDL-K düzeyinde azalma, TK/HDL-K düzeyinde artma risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Oral kullanılan  $\beta$ -blokerlerle plazma lipid profilinde oluşan bu olumsuz değişikliklerin gözlenmesini takiben topikal  $\beta$ -blokerlerin etkisi araştırılmaya başlanmıştır (14-18).

Çalışmamızda glokomlu ve oküler HT'lu 60 olguda 3 farklı  $\beta$ -bloker üçer ay süre ile kullanılmış ve başlangıç ile üç ay kullanım sonrası HDL-K, TK/HDL kolesterol değişiklikleri incelenmiştir.

Timolol maleat kullanan 1.grupta HDL-K değerinde %9.7 azalma, TK/HDL-K değerinde %11.5 artma Coleman, Fredman Stewart ve Oğuz'un sonuçlarıyla da uyumludur. Coleman ve ark. 28 sağlıklı gönüllüde timolol maleat'ın HDL-K'ü %9 azalttığını TK ise %12 artırdığını bildirmiştir. Fredman ve ark. 58 sağlıklı normolipidemik erişkinde yaptıkları çalışmada HDL-K'de %8 azalma, TK/HDL-K'de %10 artma bildirmişlerdir. Stewart ve ark. timolol maleat kullandıkları, PAAG veya oküler hipertansiyonlu 55 kadında HDL-K'ün başlangıçta ort.53.6 iken 3 aylık periyotta 50.2 ye düştüğünü (%6.34 azalma) TK/HDL-K ün ise başlangıç değerinin ort.4.4, 3 ay sonra 4.7 (%6.81 artma) olduğunu bildirmişlerdir (9,10,19).

Carteolol hydroclorid kullandığımız 2.grupta HDL-K'de %2.5 azalma, TK/HDL oranında %0.4 artma gözledik. Fredman ve ark. bu oranları sırasıyla %3.3 azalma ve %4 artma olarak bildirmişlerdir. Stewart ve ark.nın çalışmasında ise başlangıçta ortalama 50.1 olan HDL-K 3 ay sonra 51.3 (%2.3 azalma) olarak saptanmış, yine başlangıçta ort.4.7 olan TK/HDL-K oranı 3 ay sonra 4.6 (%2.1 artma) olarak bildirilmiştir (10,19).

Betaxolol hydroclorid kullandığımız 3.grupta da HDL-K düzeyini %7.8 azaldığını, TK/HDL düzeyinin %11.2 arttığını gözledik. Çalışmamızın aksine Kapıcıoğlu ve ark. Carteolol hydroclorid ve betaxolol hydroclorid ile yapmış oldukları çalışmada betaxolol hydroclorid kullanan grupta anlamlı fark bulmazken carteolol hydroclorid kullanan grupta hem HDL, hem LDL düzeyinde artma saptamışlardır (20).

Timolol maleat, carteolol hydroclorid ve betaxolol hydroclorid'in plazma lipid profili üzerine etkilerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç; ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olmasa da carteolol hydroclorid'in diğer beta-blokerlere göre daha nötr olduğu yönündedir. Cartedol hydroclorid'in bu etkisi timolol maleat ve betaxolol hydroclorid den farklı olarak İSA'ya sahip olması ile izah edilebilir.

Kardiyovasküler risk grubunda olan ya da hiperlipidemisi olan glokom hastalarında  $\beta$ -bloker tedavi başlama zorunluluğu olduğunda plazma lipidlerinin düzenli olarak takibi gerektiği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Gieser SC, Juzych M, Robin AL, Swartz GF: Clinical Pharmacology of Adrenergic Drugs. The Glaucomas. Ritch R, Shields MB, Krupin T. St.Louis. Mosby. 1996; 1426-1433.
2. Salvetti A, Argenio GF, Brogi G, Bernini GP: Metabolic Aspects of Hypertension. Management of hypertension and metabolic disorders. Kaplan NM. London. Science Press Ltd. 1994;6-11.
3. Stewart WC: Carteolol on ophthalmic  $\beta$ -Adrenergic blocker with intrinsic sympathomimetic activity. J.Glaucoma. 1994; Vol.3 No: 4 339-345.
4. Van Os JS, Van Brummelen P, Woittiez AJJ: Betaxolol in obese hypertensive patients. Long-term effects on blood pressure and serum lipids. Netherlands J of Medicine. 1992; 40: 227-231.
5. West J, Longstaff S: Topical timolol and serum lipoproteins. Br. J Ophthalmol 1990; 74:663-664.
6. Mc Mahan CD, Shaffer RN, Hoskins HD, Hetherington J, Advers effects experienced by patients taking timolol. Am.J Ophthalmol. 1979; 88: 736-738.
7. Nelson WL, Fraunfelder FT, Sills JM et al: Advers attributed to timolol ophthalmic solution, 1978. 1985. Am. J.Ophthalmol. 1986; 102; 606-611.
8. Brazier DJ, Smith SE: Ocular and Cardiovascular response to topical carteolol 2% and timolol 0.5% in healthy volunteers. Br. J. Ohthalmol 198.72:101-103.
9. Coleman AL, Diehl DLC, Jampel HD et al: Topical timolol decreases plasma high-density lipoprotein cholesterol level. Arch Ophthalmol. 1990; 108:1260-1263.
10. Fredman SF, Fredman NJ, Shields MB et al: Effects of ocular carteolol and timolol on plasma high-density lipoprotein cholesterol level. Am.J.Ophthalmol. 1993; 116:606-611.
11. Özdemir Y, Yılmaz N, Arman A: Glokom tedavisinde topikal timololün serum lipidleri üzerine etkisi. T.Oft. Gaz. 1996; 26:147-151.
12. Oram O, Tezel G, Gürsel E: Topikal timolol tedavisinin serum lipoproteinleri üzerindeki etkisi. T. Oft. Gaz. 1992; 22:344-348.

13. Oğuz H, Satıcı A, Gürler B: Glokom tedavisinde topikal timolol ve carteololün plazma lipid ve lipoproteinleri üzerine etkidi. T.Oft. Gaz. 1999; 29: 509-513.
14. Betteridge DJ, Morrell JM: Risk assesment lipids and coronary heart disease. Oxford Alden Press, 1998; 116-123.
15. Lardinois CK, Nevman SL: The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins. Arch. Intern Med. 1998; 148: 1280-1288.
16. Goto Y: Effects of - and - blocker antihypertensive therapy on blood lipids. A multicenter trial. Am J Med. 1984; 76: 72-78.
17. Lowenstein J, Neusy AJ: Effects of prazosin and prapranolol on serum lipids in patients with essential hypertension. AM. J. Med. 1984; 76: 79-84.
18. Day JL, Metcalfe J, Simpson CN: Adrenergic mecaniss in control of plasma lipid concentrations. Br. Med. J. 1982; 284: 1145-1148.
19. Stewart W, Dubiner HB, Mundorf TK et al: Effects of carteolol and timolol on plasma lipid profiles in older women with ocular hypertension or primary open angle glaucoma. Am.J. Ophthalmol. 1999; 127: 142-147.
20. Kapıcıoğlu Z, Avunduk AM, Çetinkaya K: Topikal betaxolol ve carteolol kullanılan vakalarda lipid profili. MN Oftalmoloji 1998; 4:1-3.