

TİMOLOL/BRİNZOLOMİD KOMBİNASYONU İLE TİMOLOL/DORZOLOMİD KOMBİNASYONUN GÖZ TANSİYONU AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**Comparison the effect of timolol/brinzolomid and timolol/ dorzolamid fixed-combination drugs on intraocular pressure**

Ahmet Elbeyli, Yusuf Kibar

Antakya Devlet Hastanesi, Hatay

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı timolol/dorzolamid ve timolol/brinzolamid sabit kombinasyon ilaçlarının göz içi basıncı üzerine etkisini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif bir çalışmadır. Monoterapiye rağmen intraoküler basıncı yüksek olan ve kombinasyon tedavisine geçilen primer açık açılı glokom hastaları çalışmaya dahil edildi. . Toplam 50 hastanın 50 gözü çalışmaya alınmıştır (timolol /dorzolamid grubunda 26, timolol /brinzolamid grubunda 24 hasta). İridokorneal açıda sineşi olmayan, hikayesinde başka herhangi bir göz hastalığı olan veya herhangi bir göz ameliyatı geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kaydedilmiş olan 4.hafta ve 4.ay göz içi basınç değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Bazal intraoküler basınç değeri timolol/dorzolamid grubunda $23,2\pm 3,3$ (17-28 mmHg), timolol/brinzolamid grubunda ise $23,1\pm 2,8$ (17-28 mmHg) olarak bulundu. 4.hafta sonunda elde edilen intraoküler basınç değerleri timolol/dorzolomid grubunda $15,3 \pm 2,3$ (11-20mmHg), timolol/brinzolomid grubunda ise $15,8\pm 2,7$ (11-19mmHg) idi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. 4.ay sonunda elde edilen İOB değerleri timolol/dorzolamid grubunda $15,8\pm 3,1$ (11-21mmHg), timolol/brinzolomid grubunda ise $16,1\pm 2,8$ (12-22mmHg) olarak bulundu. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç: Her iki ilaçta intraoküler basıncı başarılı bir şekilde düşürmüştür fakat 4.hafta ve 4.ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Anahtar Kelimeler: Timolol/Brinzolomid, Timolol/Dorzolomid, Göz Tansiyonu

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to compare the effect of timolol/dorzolamid and timolol/brinzolomid fixed-combination drugs on intraocular pressure.

Materials and Methods: This is a retrospective study. The primary open angle glaucoma patients that were switched to fixed-combination drugs due to high intraocular pressure despite monotherapy were included to the study. The intraocular pressure records of 4.week and 4.month were compared.

Results: The baseline intraocular pressure levels were $23,2\pm 3,3$ (17-28 mmHg) in timolol/dorzolamid group and $23,1\pm 2,8$ (17-28 mmHg) in timolol/brinzolamid group. After 4.weeks of combination treatment intraocular pressure levels were $15,3 \pm 2,3$ mmHg (11-20mmHg) in timolol/ dorzolomid and $15,8\pm 2,7$ (11-19mmHg) in timolol/brinzolomid. After 4.months of combination treatment intraocular pressure levels were $15,8\pm 3,1$ (11-21mmHg) in timolol/dorzolamid group and $16,1\pm 2,8$ (12-22mmHg) in timolol/brinzolomid group. There was no statistically significant difference between the groups.

Conclusion: Both fixed combination drugs decreased the intraocular pressure successfully but there was no statistically significant difference between intraocular pressure levels at 4.week and 4.month.

Key words: timolol/brinzolomid, timolol/dorzolamid, intraocular pressure

Geliş Tarihi / Received: 12.02.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 22.03.2014

Giriş

Dünya genelinde önde gelen görme azlığı ve körlük nedenlerinden biri olan glokom görme alanında kendine özgü defekt yapan bir optik nöropati olarak tanımlanmaktadır. Glokomun en sık görülen tipi olan primer açık açılı glokomda (PAAG) majör risk faktörünün intraoküler basınç (İOB) artışı olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (1). PAAG’da diğer risk faktörleri ile kıyaslandığında tedavi edilebilen tek risk faktörü de İOB artışıdır. Bu amaçla kullanılan antiglokomatöz ilaçların hatalı kullanımının ilerlemesini durdurduğu veya yavaşlattığı ortaya konulmuştur (2).

Glokomun tedavisinde kullanılan ilaçların farklı etki mekanizmaları vardır. Glokom tanısı alan hastalara ilk olarak tek bir etken madde içeren topikal göz damlalarından başlanır. Bu tedavide hedeflenen İOB değerlerine ulaşılamaz ise başka bir ajana geçilir veya iki farklı etken madde içeren iki glokom damlası kullanılır (3). Birden fazla etken maddenin kullanılması gereken durumlarda kombine ilaçlar tercih edilmektedir. Bunun nedeni kombine tedaviye hasta uyumunun daha fazla olmasıdır . Kombine tedavinin tercih edilmesinin diğer bir nedeni damla damlatmanın sıklığının azalmasına bağlı olarak göz yüzeyinin daha az toksik etkiye maruz kalmasıdır.

Ülkemizde kombine tedavide ilk olarak kullanılan ilaçlardan biri timolol/dorzolomid kombinasyonudur. Bu ilacın kombine kullanımda timolol ve dorzolomidin ayrı ayrı kullanımına göre daha fazla İOB düşüşü sağladığı belirtilmiştir (4). Başka bir çalışmada ise daha az etkili olduğu sonucu çıkmıştır (5). Bu kombinasyonu kullanan hastalarda karşılaşılan sıkıntılardan biri yanma, batma hissinin daha fazla olmasıdır (4).

Kombine tedavide kullanılan diğer bir ilaç timolol/brinzolomid etken maddelerini içermektedir. Bu kombinasyonun timolol veya brinzolomidin monoterapi şeklinde kullanılmasından daha fazla etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (6). Başka bir çalışmada daha iyi tolere edildiği ve daha az oküler rahatsızlığa sebebiyet verdiği rapor edilmiştir (7). Açık açılı glokom ve oküler hipertansiyon hastalarında brinzolomid/timolol kombinasyonunun dorzolamid/timolol kombinasyonundan daha fazla İOB düşüşü sağladığı ortaya konulmuştur (8). Aynı çalışmada oküler iritasyon açısından da brinzolomid/timolol kombinasyonun daha üstün olduğu belirtilmiştir.

Glokom tedavisinde kullanılan ilaçlarda dikkat edilmesi gereken en önemli nokta hedeflenen İOB değerine ulaşılmasıdır. Bu çalışmanın amacı timolol /brinzolamid kombinasyonu ile timolol /dorzolamid kombinasyonun İOB düşüşü açısından karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Göz Bölümüne başvuran ve monoterapiye rağmen hedeflenen İOB düşüşü sağlanamayan PAAG hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 50 hastanın 50gözü çalışmaya alınmıştır (timolol /dorzolamid grubunda 26, timolol /brinzolamid grubunda 24 hasta) . Bilateral glokomu olan hastaların sadece bir gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Açık muayenesinde herhangi bir kadranda yapışıklığı olduğu belirtilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hikayesinde başka herhangi bir göz hastalığı olan veya göz ameliyatı geçiren hastalar

çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların tümünde İOB Goldmann aplanasyon tonometrisi kullanılarak ölçülmüştür. Kombine ilaçlar başladıktan 4 hafta ve 3 ay sonraki İOB ölçümleri değerlendirmeye alınmıştır. İOB ölçümlerinden sabah 09.00-10.00 saatleri arasında olanlar değerlendirmeye alınmıştır. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (version 17.0) programı kullanılmıştır. İstatistiksel sonuçların karşılaştırılması Mann Whitney U test kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 23'ü bay (timolol/dorzolomid grubu 12, timolol/brinzolamid grubu 11), 27'si bayan (timolol/dorzolomid grubu 14, timolol/brinzolamid grubu 13) idi. Hastaların yaş dağılımı 48-73 (mean=61±7,3) olarak bulundu. Bazal İOB değeri timolol/dorzolomid grubunda 23,2±3,3 (17-28 mmHg), timolol/brinzolamid grubunda ise 23,1±2,8 (17-28 mmHg) olarak bulundu. 4.hafta sonunda elde edilen İOB değerleri timolol/ dorzolomid grubunda 15,3 ±2,3 mmHg (11-20 mmHg), timolol/brinzolomid grubunda ise 15,8±2,7(11-19mmHg) idi. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değeri: 0,186). 4.ay sonunda elde edilen İOB değerleri timolol/dorzolamid grubunda 15,8±3,1 (11-21mmHg) mmHg, timolol/brinzolomid grubunda ise 16,1±2,8 (12-22mmHg) olarak bulundu. Her iki grup arasındaki bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu iki değer arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değeri: 0,245)

Tablo 1: Gruplar arasındaki bulgular gösterilmektedir.

Gruplar	Başlangıç İOB	4. hafta	4.ay
timolol/dorzolomid grubu	23,2±3,3 (17-28 mmHg)	15,3 ±2,3 mmHg (11-20 mmHg)	15,8±3,1 (11-21 mmHg)
timolol/brinzolamid grubu	23,1±2,8 (17-28 mmHg)	15,8±2,7 (11-19mmHg)	16,1±2,8 (12-22mmHg)

Tartışma

Çalışmamızda başlangıç İOB değerleri ve yaş dağılımı birbirine yakın olan gruplar oluşturulmuş olup timolol/dorzolamid grubu ve timolol/brinzolamid grubu arasında 4.hafta ve 4. ay intraokuler basınç (İOB) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada timolol/brinzolomid kombinasyonunun timolol/dorzolamid kombinasyonundan daha fazla İOB düşüşü sağladığı rapor edilmiştir (8). Bizim çalışmamızda bundan farklı olarak iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir.

Çalışmada karşılaştırılan ilaçların içinde bulunan etken maddeler brinzolomid ve dorzolamid ile ilgili daha önce birçok çalışma yapılmıştır. Barnebey ve ark. yaptığı çalışmada dorzolamiden brinzolamide

geçildiğinde daha fazla İOB düşüşü elde edildiği ve brinzolamidin daha tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir (9).

Timolol/dorzolamid kombinasyonunun timolol veya dorzolamidin monoterapisinden daha fazla etkili olduğu daha önceki çalışmalarda ispatlanmıştır (4). Timolol/dorzolamid kombinasyonu timolol+dorzolamid birlikte kullanımı ile karşılaştırıldığında da aynı etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Diğer etken maddeler ile yapılan karşılaştırmalarda da latanaprost (10) ile aynı etkiye sahip olduğu ve travaprosttan (11) daha etkili olduğu öne sürülmüştür.

Timolol/brinzolamid kombinasyonunun PAAG ve oküler hipertansiyon hastalarında timolol veya brinzolamid monoterapisinden daha etkin olduğu gösterilmiştir (6). Bu kombinasyonda üzerinde durulan noktalardan biri oküler iritasyonun daha az olmasıdır. Yapılan bir çalışmada hastalar tarafından bu kombinasyonun daha fazla tercih edildiği ve daha az rahatsızlık hissi verdiği belirtilmiştir (1).

Glokom tedavisindeki ana hedef optik sinir hasarındaki progresyonun engellenmesidir. Bu amaca ulaşmak içinde ilk basamakta uygulanan tedavi antiglokomatöz damlalar ile İOB düşürülmesidir. Monoterapi ile başlanan bu süreçte ihtiyaç halinde ya etken maddede değişikliğine gidilmekte ya da kullanılan etken madde çeşidi arttırılmaktadır. Tedavideki sıkıntılı noktalardan biri hasta uyumudur. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça hastaların ilaç kullanım oranı düşmektedir. Bu da tedavinin aksamasına sebep olmaktadır. Diğer bir durumda ilaç sayısının artması ile konjunktivanın maruz kaldığı toksik madde yükünün artmasıdır. Bu problemlerin aşılabilmesi için prostoglandin analogları gibi günde tek doz uygulanan veya iki etken maddeyi tek şişede ihtiva eden ilaçlar geliştirilmiştir. Son zamanlarda toksik etkiden sorumlu tutulan koruyucu maddelerde damlalardan çıkarılmaya başlanmıştır. Ülkemizde kullanılan kombine antiglokomatöz ilaçlardan ikisi timolol/dorzolamid kombinasyonu ile timolol/brinzolamid kombinasyonudur. Biz bu çalışmamızda iki kombinasyonun İOB üzerine etkisini karşılaştırdık ve iki kombinasyon arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını sonucuna vardık.

Kaynaklar

1. Sanseau A, Sampaolesi J, Suzuki ER Jr, Lopes JF, Borel H. Preference for a fixed combination of brinzolamide/timolol versus dorzolamide/timolol among patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:357-62.
2. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701-713.
3. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd ed. 87-88.
4. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA. Ophthalmology A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology.* 1999;106:10-6.

5. Strohmaier K, Snyder E, DuBiner H, Adamsons I. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. Dorzolamide-Timolol Study Group. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1936-44.
6. Kaback M, Scoper SV, Arzeno G, et al. Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Study Group. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. *Ophthalmology*. 2008;115:1728–1734, 1734.
7. Vold SD, Evans RM, Stewart RH, Walters T, Mallick S. A one-week comfort study of BID-dosed brinzolamide 1%/timolol 0.5% ophthalmic suspension fixed combination compared to BID-dosed dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008 ;24:601-5.
8. Manni G, Denis P, Chew P, Sharpe ED, Orengo-Nania S, Coote MA, Laganovska G, Volkson L, Zeyen T, Filatori I, James J, Aung T. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009 ;18:293-300.
9. Barnebey H1, Kwok SY. Patients' acceptance of a switch from dorzolamide to brinzolamide for the treatment of glaucoma in a clinical practice setting. *Clin Ther*. 2000 ;22:1204-12.
10. Mulaney J, Sonty S, Ahmad A, Stewart JA, Stewart WC. Comparison of daytime efficacy and safety of dorzolamide/timolol maleate fixed combination versus latanoprost. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18:556–62.
11. Parmaksiz S, Yuksel N, Karabas VL, Ozkan B, Demirci G, Caglar Y. A comparison of travoprost, latanoprost, and the fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:73–80