

Derleme

Glokomda Sabit Kombine Tedaviler

Fixed Combination Therapy in Glaucoma

Murat Atabey ÖZER

Özel Sevgi Hastanesi, Göz Hastalıkları, Malatya

Özet

Glokomun başlangıç tedavisi göz içi basıncını düşürmek üzere bir veya daha fazla glokom ilacının topikal kullanılmasına dayanmaktadır. Tedavide bir topikal ilacın yeterli olmadığı durumlarda, ikili veya üçlü ilaç tedavileri uygulanmaktadır. İkili veya üçlü tedaviler ayrı ayrı uygulanabildiği gibi sabit kombine ilaçlar şeklinde de kullanılabilir. Sabit kombinasyon tedavilerinin, pozoloji, kullanım rahatlığı ve yan etkiler açısından birden çok ilacın bir arada kullanımına göre daha avantajlı olduğu gözükmektedir. Bu makalede glokomda ülkemizde halihazırda kullanılmakta olan sabit kombinasyon ilaçların temel özellikleri incelenmiş, etkinlik, tolerabilite gibi özellikleri araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Glokom, Göz İçi Basıncı, Sabit Kombine Tedavi.

Abstract

Initial treatment of glaucoma is based on the topical use of one or more of the glaucoma drugs to reduce intraocular pressure. Double or triple drug treatments are applied where a topical medicament for treatment does not suffice. Double or triple treatments can also be used separately as well as a fixed combination of them. Fixed combination therapies are more advantageous than the combination use of multiple drugs with respect to posology, ease of use and side effects. The basic features, efficacy, tolerability, etc. of fixed combination glaucoma drugs which have been currently used in our country were investigated in this article.

Key Words: Glaucoma, Intraocular Pressure, Fixed Combination Therapy.

Giriş

Glokom, optik sinir başında ilerleyici atrofi, retina gangliyon hücrelerinde dejenerasyon ve görme alanı kayıpları oluşturan; tedavi edilmediği zaman optik atrofi yaparak görme kaybına neden olan, kronik, ilerleyici, iskemik bir optik nöropatidir. Glokom dünyada ikinci en sık körlük nedenidir (1). Çeşitli glokom türleri için farklı sınıflamalar önerilmiştir; iridokorneal açının durumuna göre açık açılı ya da kapalı açılı, ilerleyici glokomatöz iskemik optik nöropatiye sebep olan başka faktörlerin varlığına göre primer ya da sekonder, glokomun başlangıç yaşına göre konjenital, çocukluk çağı ya da erişkin glokomu olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Primer açık açılı glokom güncel tedavisi, hastaya tanı konulduğu anda ömür boyu topikal ilaç kullanımını ve hasta takibini gerektirmektedir. Topikal tedavi ile göz içi basıncında düşüş ve optik sinir başı vasküler perfüzyonunda iyileşme sağlanıp; hastalığın etkileri önlenilmekte, azaltılabilmekte veya hastalığın progresyon hızı yavaşlatılabilmektedir.

Glokomda tedavinin amacı, hastanın yaşamı boyunca minimum yan etki ve maliyetle ihtiyaçlarını sağlayacak düzeyde görme fonksiyonunun korunmasıdır (3). Tanı konulduktan sonra ikinci aşama hastaya en uygun tedaviyi planlayabilmektir. Günümüzde glokomun progresyonunun önlenmesinde kanıtlanmış tek yöntem göz içi basıncının (GİB) düşürülmesidir. GİB'deki her 1 mmHg düşüşün glokom progresyonu riskini %10 azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (4).

Glokomun başlangıç tedavisi göz içi basıncını düşürmek üzere bir veya daha fazla glokom ilacının topikal kullanılmasına dayanmaktadır. Tedavide bir topikal ilacın yeterli olmadığı durumlarda, ikili veya üçlü ilaç tedavileri uygulanmaktadır. İkili veya üçlü tedaviler ayrı ayrı uygulanabildiği gibi sabit kombine ilaçlar şeklinde de kullanılabilir. Sabit kombinasyon tedavilerinin

pozoloji, kullanım rahatlığı ve yan etkiler açısından, birden çok ilacın bir arada kullanımına göre daha avantajlı olduğu gözükmektedir (5, 6).

Glokom tedavisinde genel kabul gören belirli basamaklar mevcuttur ve bu basamaklar bir algoritma dahilinde sıralanmaktadır. Bu algoritmaya göre özetle; başlangıç tedavide tek ilaç denir ve hedef GİB yakalanırsa hasta periyodik takibe alınmaktadır. Eğer GİB başta ya da takiplerde hedeflenen düzeyin üzerinde ise ilaç değişimi uygulanmaktadır. İlaç değişimi de yetersiz kalırsa ikinci ve/veya üçüncü ilaç eklenmektedir. Bu basamakta da başarılı olunmazsa cerrahi ya da lazer seçenekleri düşünülmektedir (3).

Bu çalışmada glokom hastalarında ikili yada üçlü tedavi gerektiği durumlarda sıklıkla kullanılan ve kullanımı daha da yaygınlaşan sabit kombine tedavi seçenekleri incelenecek ve kıyaslanacaktır.

Glokomda Medikal Tedavi

Günümüzde kullanılan topikal glokom ilaçları beş temel grupta toplanmaktadır.

- 1-Beta-blokörler (Adrenerjik Antagonistler, Sempatolitikler)
- 2-Adrenerjik agonistler (Sempatomimetikler)
- 3-Kolinerjikler (Parasempatomimetikler, miyotikler)
- 4-Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAI)
- 5-Prostaglandin Analogları

Glokom tedavisinde kullanılan ilaçların değişik etki mekanizmaları mevcuttur. Bu mekanizmaların iyi bilinmesi ve ilaç kombinasyonlarında birbirini tamamlayıcı mekanizmalara sahip grupların seçilmesi ile maksimum GİB düşüşü sağlanabilmektedir (3).

Kombine İlaç Tedavisinin Temel Özellikleri

Glokom tedavi sürecinde eğer GİB yüksek seyrediyorsa ilk olarak ilaç kombinasyonuna değil başka bir monoterapiye geçilmelidir. Kombine ilaç tedavisi ancak tekli ilaç

tedavisinde kullanılan ilaçların hiçbiri ile hedef GİB'e ulaşamazsa gündeme gelmelidir. Kombine tedavide, hasta uyumu açısından en fazla 3 ilaç içermeli ve varsa sabit kombine preparatlar tercih edilmelidir (5).

Glokomda Sabit Kombinasyon Tedavilerinde Kullanılan Ajanlar

Timolol: Timolol glokom tedavisinde kullanıma giren ilk beta blokördür. Nonselektif beta-1 ve 2 antagonistidir. Hümör aköz yapımını azaltarak etki gösterir. Beta blokörler içerisinde göz içi basıncını düşürücü etkisi en yüksek olan ajandır. Günde iki kez kullanılır. %0.25 ve %0.50' lik konsantrasyonları mevcuttur. %0.1' lik jel formu günde 1 kez kullanılır. Etkisi 2 saatte maksimuma ulaşır. Etki 12-24 saat sürer. Timolol tedavi başlangıcında hümör aköz yapımını %40 kadar azaltır. Bu etki zamanla azalır. Nadiren oküler yanma ve hiperemi gibi oküler yan etkileri vardır. Asıl yan etkileri sistemiktir. KOAH, astım, sinüs bradikardisi, 2.-3. derece kalp bloğu ve kalp yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır (7).

Dorzolamid: Hümör aköz yapımını azaltarak etki eden topikal bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Korneal penetrasyonu yüksektir. %2'lik dorzolamid günde 2-3 kez topikal olarak kullanılır. Göz içi basıncını yaklaşık %18 azaltmaktadır. İritasyon, yanma ve ağızda acı tat hissi gibi yan etkileri vardır. Steril müköpürülen konjonktivit yapılabilir (8,9).

Brinzolamid: Potent ve seçici bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. %1'lik konsantrasyonu günde 2 kez kullanılmaktadır. GİB'i yaklaşık % 16-18 azaltmaktadır. Ağızda acı tat ve oküler iritasyon gibi yan etkileri vardır (10).

Brimonidin: Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. Retina ganglion hücreleri ve iç retina tabakaları üzerinde nöron koruyucu etkinliği vardır. %0.2 konsantrasyonda bulunur ve günde 2 kez kullanılır. Apropolonidone göre daha az oküler alerji yapar. Kan basıncında düşme, baş dönmesi ve kuru ağız gibi yan etkileri vardır (11).

Latanoprost: Prostoglandin F-2 α analogudur. Bir ön ilaçtır. Korneadan penetre olurken hidrolize olur ve biyolojik olarak aktivite kazanır. Silyer kastaki reseptörlere bağlanarak uveo-skleral dışa akımı artırır. Genel olarak GİB'i 6-9 mmHg kadar düşürür. Önemli avantajları %0.005' lik solüsyonun günde tek doz uygulanması, düşük kardiyopulmoner etki ve yüksek konsantrasyonlu ajanlar hariç, diğer ilaçlarla kombinasyon yapılabilmesidir. Etkisini 1 saatte gösterir ve bu etki 24 saat devam eder. PAAG' lu olguların %44' ünde ilk göz içi basıncını %30 veya daha fazla azalttığı bildirilmiştir (12). Latanoprost damlatıldıktan yaklaşık 12 saat sonra en yüksek etki meydana gelir ve akşam kullanımı sabah kullanımına göre daha etkilidir. Latanoprostun bir avantajı da noktürmal hipertansiyonu önlemesidir. Uyku sırasında oküler perfüzyonun düşmesine bağlı glokomatöz hasar meydana gelir. Latanoprost normal tansiyonlu glokomda gece ilerleyen optik disk hasarını önleyebilir (13).

Travoprost: Prostoglandin F-2 α analogudur. Kimyasal yapı olarak latanoprostta benzer. Uveoskleral dışa akımı artırarak göz içi basıncını azaltır. Günde tek doz %0.004 konsantrasyonda kullanılır. Göz içi basıncında 7-8 mmHg düşüş sağlar. Latanoprostta göre konjonktiva hiperemisine daha çok neden olur. Soğuk zincire gerek duyulmaması ise latanoprostta üstünlüğüdür (13).

Bimatoprost: Bir prostamidir. Prostatidler de membran lipidlerinden köken alır, ancak biyosentetik öncüsü arasidonikası değil anadimidir. Günde 2 kez %0.3 konsantrasyonda kullanılırlar. Soğuk zincire ihtiyaç duymazlar. Latanoprosttan daha fazla hiperemi yaparlar. Korneal enzimler tarafından aktivasyon gerektirmeyen aktif bir ilaçtır. Dışa akımı artırarak etki ederler. Trabeküler dışa akımda %35, uveoskleral dışa akımda %50 artış sağlarlar (14).

Glokomda Sabit Kombine Tedavi

Yapılan çalışmalarda hedef GİB'e ulaşılabilmesi için çoğunlukla tek ilaç yeterli olmamaktadır. Tek ilacın yeterli olmadığı durumlarda çoklu ilaç tedavileri gerekmektedir (15-16). Glokom hastalığının progresyonunu kontrol altına almada tedaviye uyum çok önemlidir. Sabit kombine damlaların kullanımı tedaviye uyumda çok önemli bir yer tutmaktadır. Birden çok ilacın bir arada kullanılmasındansa sabit kombine damlaların kullanılması hem maliyet açısından hem de benzalkonyum klorid gibi prezervan maddelerin göze olan yan etkilerinden kısmen de olsa korunmasında avantaj sağlamaktadır (17). Sabit kombinasyonlar yaklaşık 40 yıldır kullanılmaktadır. Pilokarpin içeren çeşitli kombinasyonlar üretilmiştir. Bunlar; pilokarpin-epinefrin, timolol-pilokarpin, karteolol-pilokarpin ve betoksolol-pilokarpin sabit kombinasyonlarıdır, ancak günümüzde bu ilaçların hiçbirisi kullanılmamaktadır.

Güncel Topikal Sabit Kombinasyonlar

Dorzolamid ve Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu: Topikal karbonik anhidraz inhibitörü olan %2' lik dorzolamid -%0.5' lik timolol maleatın (DTSK) sabit kombinasyonudur. İlk sabit kombine ilaçtır ve 1998' de kullanıma girmiştir. Aköz hümör akımını azaltarak etki gösteren bu ilaç günde 2 kez kullanılmaktadır. DTSK'nın bradikardi, aritmi, bronkospazm, hava yolu obstrüksiyonu, hipotansiyon, depresyon gibi sistemik ve epitelyal keratopati, korneal sensitivitede önemsiz azalma gibi oküler yan etkileri mevcuttur. Bunlardan dolayı astım, KOAH, sinüs bradikardisi (<60 atım/dk), komplet AV blok, hiperkloremik asidoz ve bileşenlere karşı hipersensitivite durumlarında kontraendikedir. Obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü ise rölatif bir kontraendikasyondur.

Birçok çalışmada DTSK, sabit olmayan kombinasyonu ile kıyaslanmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada sabit kombinasyonun GİB'i daha fazla düşürdüğü görülmüştür (18). Başka bir çalışmada ise sabit kombinasyonun, sabit olmayan kombinasyonla aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir (19). Yapılan bazı güncel çalışmalarda DTSK'nın yeterli düzeyde GİB düşüşü sağladığı gösterilmiştir ve tolerabilitesinin kabul edilebilir sınırlarda olduğu bildirilmiştir (20,21). Yapılan bir başka çalışmada DTSK'nın günde 3 kez kullanımı ile, günde 2 kez kullanıma göre %10 daha fazla GİB düşüşü elde ettikleri bildirilmiştir. Yapılan iki çalışmada DTSK'nın yeterli miktarda GİB düşüşü sağladığı ve gün içi ölçülen GİB değerlerinde dalgalanma yapmadığı gösterilmiştir (22, 23). DTSK'nın yan etkileri ve tolerabilitesinin incelendiği bazı çalışmalarda ise; Auger ve ark. (24) DTSK'nın yanma, kızarıklık, kaşıntı ve bulanık görme gibi yan etkileri kaydedilmiştir. Ancak bu yan etkilerin tolere edilebilir düzeyde olduğu söylenmiştir. Nebbioso ve ark. (25) yaptığı çalışmada yine DTSK'nın konfor skorlaması yapılmış ve DTSK kullanımının güvenli ve tolere edilebilir olduğu söylenmiştir. Rossi ve ark. (26) yaptığı çalışmada ise DTSK kullanımını sonrası altıncı ayda göz yaşa filmi kırılma

zamanı, floresein ile korneal boyanma ve yüzeysel keratit gibi test ve bulgular kaydedilmiştir. Sonuç olarak DTSK güvenli bir ilaçtır denilmiştir.

Brinzolamid ve timolol sabit kombinasyonu: Topikal karbonik anhidraz inhibitörü olan %1'lik brinzolamid - %0.5'lik timolol maleatın (BRTSK) sabit kombinasyonudur. Günde 2 kez kullanılan bu ilaç aköz hüner akımını azaltarak etki göstermektedir. BRTSK'nın bradikardi, aritmi, hava yolu obstrüksiyonu, hipotansiyon, depresyon gibi sistemik ve epitelyal keratopati, korneal sensitivitede, blefarit, kızarıklık, yanma-batma gibi oküler yan etkileri mevcuttur. Bunlardan dolayı astım, KOAH, sinüs bradikardisi (<60 atım/dk), komplet AV blok, hiperkloremik asidoz ve bileşenlere karşı hipersensitivite durumlarında kontraendikedir.

Yapılan bir çalışmada BRTSK ve bu kombinasyonun bileşenlerinin beraber kullanıldığı grup kıyaslanmış, hem GİB düşüşünde hem de yan etkilerde elde edilen skorlar benzer bulunmuştur (27).

BRTSK'nın etkinliği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda glokom hastalarında hedeflenen GİB düşüşü sağlanmıştır (26, 28, 29). Başka bir çalışmada BRTSK ile DTSK GİB düşüşü ve oküler pulse amplitüdü (OPA) açısından karşılaştırılmıştır. Her iki ilacında etkin ve benzer ölçüde GİB ve OPA düşüşü sağladığı görülmüştür (30). BRTSK ve DTSK'nın yan etki ve tolerabilitelelerinin incelendiği bir başka çalışmada her iki ilaçta orta ve hafif düzeyde oküler yan etkiler göstermiştir. Ancak BRTSK, DTSK'ya göre oküler yan etkiler açısından daha konforlu bulunmuştur (31). Yine iki ilacın semptomlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada her iki ilaçta da tolere edilebilir düzeyde çeşitli şikayetler kaydedilmiştir. BRTSK kullanıp DTSK'ya geçen hastalarda batma şikayetinde azalma, bulanık görme şikayetlerinde artış olduğu gözlemlenmiştir (24).

Brimonidin ve Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu: Brimonidin tartrat %0.2/timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonudur (BTSK) ve günde 2 kez kullanılır. Bu ilaç etkisini aköz hüner yapımını azaltarak ve uveaskleral dışa akımı artırarak göstermektedir. BTSK yan etkileri arasında; ağız kuruluğu, başağrısı, gözde kaşıntı, kızarıklık, yanma ve yabancı cisim hissi, bradikardi, hipotansiyon, dispne, bronkospazm, bulantı, ishal, depresyon, anksiyete, hipoglisemi ve özellikle çocuklarda uyku hali ve yorgunluk yer almaktadır. Çocuklarda, MAO inhibitörü kullananlarda ve ciddi bronşial astımı, konjestif kalp yetmezliği, ciddi bradikardisi, komplet AV bloğu bulunan hastalarda kullanılması kontrendikedir. Sheerwood ve ark. (32) yaptığı çalışmada brimonidin/timolol maleat sabit kombinasyonu kendi bileşenleri ile karşılaştırılmış ve sabit kombinasyonun göz içi basıncını 4,4-7,6 mmHg arasında düşürürken; brimonidin tek başına 2,7-5,5 mmHg, timolol maleat ise 3,9-6,2 mmHg azaltmıştır. Diğer bir çalışmada hastalara BTSK başlanmış ve altı ay takip edilmiştir. Altıncı ayın sonunda PAAG grubunda %32.2 GİB düşüşü sağlanmıştır. Normal tansiyonlu glokom hastalarındaki gün içi GİB dalgalanmasında da %19.3 düşüş sağlanmıştır (33). Katz ve ark. (34) BTSK başlanan glokom hastalarını 12 hafta sonra değerlendirilmiş ve başlangıç GİB'e göre %20 düşüş sağlandığını belirtmişlerdir.

BTSK ve DTSK karşılaştırıldığı başka bir çalışmada GİB düşüş miktarı ve yan etkiler kıyaslanmıştır. DTSK ve BTSK gruplarında ortalama GİB sırası ile 24.1± 1.8 ve 24.6 ± 2.4 mmHg olarak bulunmuş, dördüncü hafta sonunda ölçülen

GİB ortalamaları sırası ile 17.1 ± 2.9 ve 16.9 ± 2.5 mmHg olarak bulunmuştur. Her iki grubun GİB düşüş miktarları istenilen düzeyde ve benzer olarak bulunmuştur. Her iki grupta da yan etki skorları benzer bulunmuştur (35). Yapılan başka bir çalışmada yine BTSK ile DTSK karşılaştırılmıştır. Altıncı haftanın sonunda her iki grupta da ortalama GİB düşüşü yeterli olarak değerlendirilmiştir. Ancak BTSK sabah 9.00'da ölçülen GİB ortalamasında ve genel GİB ortalamasında DTSK'ya göre daha başarılı olarak bulunmuştur (36).

Latanoprost ve Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu: Latanoprost %0.005 ve timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu (LTSK) 2001 yılında kullanıma girmiştir. Günde tek doz olarak kullanılmaktadır. Bu iki madde additif etkileşim içindedir. Uveaskleral dışa akımı artırarak ve aköz hüner yapımını azaltarak GİB'de %20-35'lik bir düşüş sağlamaktadır. En sık görülen yan etki gözde iritasyondur. Bunun yanı sıra gözde kızarıklık, ağrı, fotofobi, konjonktivit, iriste renk değişikliği, kirpiklerde uzama gibi yan etkiler de görülmektedir. KOAH, astım, 2.-3. derece AV-blok, kalp yetmezliği, kardiojenik şok ve içerdiği maddelere alerjisi olanlar tarafından kullanılmamalıdır. LTSK, latanoprost ve latanoprost-timololün sabit olmayan kombinasyonu kıyaslandığı iki çalışmada LTSK'nın latanoprostta göre GİB'de daha fazla düşüş yaptığı görülmüştür. LTSK'nın sabit olmayan kombinasyonu ile kıyaslandığı çalışmada ise GİB düşüş miktarları benzer bulunmuştur (37,38). LTSK ve DTSK'nın karşılaştırıldığı çalışmada ortalama GİB başlangıçta 25.09 mmHg olarak bulunmuş ve ilaçlar başlandıktan 6 hafta sonra GİB ortalamaları sırası ile 16.3 mmHg, 17.3 mmHg bulunmuş. Aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Her iki grupta da gün içi GİB dalgalanması ve pik değerler kaydedilmiştir. Buna göre LTSK pik GİB değeri 18.5 mmHg DTSK pik GİB değeri 19.9 mmHg bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenmiştir (22). Yine LTSK ile bileşenlerinin sabit olmayan kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada, sekizinci haftanın sonunda GİB düşüş miktarları sırası ile 8.6 ve 8.9 mmHg olarak bulunmuştur. Bu değerler istatistiksel açıdan benzer değerlendirilmiştir. Aynı zamanda her iki ilaç kombinasyonu da iyi tolerabilir düzeyde değerlendirilmiştir (39).

Travoprost, Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu: Travoprost %0.004 ve timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu (TTSK). TTSK uveaskleral dışa akımı ve trabeküler akımı artırıp, aköz hüner yapımını azaltarak GİB'de %25-30'luk düşüş sağlamaktadır. Sabit kombinasyon 1X1 dozda kullanılmaktadır. TTSK'nın etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada sabit kombinasyon ile bileşimindeki etken maddelerin monoterapide kullanımı karşılaştırılmıştır. GİB'in düşürülmesinde sabit kombinasyon, timolol monoterapisinden 1.9-3.3 mmHg, travoprost monoterapisinden ise 1.5-2.7 mmHg daha etkili bulunmuştur (40).

Bir diğer çalışmada, TTSK ile bileşenlerin sabit olmayan kombinasyonunun kullanımı karşılaştırılmış ve GİB üzerindeki etkileri benzer bulunmuştur. Bu çalışmaya göre sabit kombinasyon GİB'i 23.1-25.6 mmHg'dan 16.2-17.4 mmHg'ya düşürürken, birlikte kullanımda GİB 22.9-25.0 mmHg'dan 15.4- 16.8 mmHg'ya düşürülmüştür (41). TTSK ve LTSK'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada sırası ile GİB düşüş miktarı 1.6 ila 7.3 mmHg ve 1.5 ila 8.2 mmHg olarak bulunmuştur. Her iki kombinasyonunda yeterli ve benzer miktarda GİB düşüşü yaptığı saptanmıştır (42). Diğer bazı

çalışmalarda da TTSK'nın etkinliği incelenmiş ve yeterli miktarda GİB düşüşü yaptığı gözlemlenmiştir (43, 44).

Bimatoprost, timolol maleat sabit kombinasyonu:

Bimatoprost 0.03%-Timolol 0.5% sabit kombinasyonu(BİTSK). BİTSK uvea-skleral dışı akımı ve trabeküler akımı artırıp, aköz hümör yapımını azaltarak GİB'nda %20-25'lik düşüş sağlamaktadır. Sabit kombinasyon günde tek doz olarak kullanılır. Sabit kombinasyon, konjonktival hiperemi, kirpiklerde uzama, kapak derisinde koyulaşma, iriste pigmentasyon artışı gibi yan etkiler oluşturabilmektedir. Astım varlığı veya hikayesi, ciddi obstrüktif akciğer hastalığı gibi reaktif hava yolu hastalıklarında, sinüs bradikardisi, 2. ve 3. derece AV bloklarda ve kalp yetmezliği durumlarında kontraendikedir. Tüm prostoglandinler ve prostamidler maküler ödem açısından risk taşıyan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Sabit kombinasyon ve kombinasyon bileşenlerinin ayrı ayrı kullanımları karşılaştırıldığı zaman, GİB üzerindeki düşürücü etkilerinin benzer olduğu ancak sabit kombinasyonun ayrı kullanıma göre konjonktival hiperemiye daha az neden olduğu (sırasıyla %8.5, %18.9) bildirilmiştir (45). Yine BİTSK ve bimatoprostun tekli tedavisi kıyaslanmış ve tedavi öncesi GİB ortalama 24.8±5.4 mmHg tedavi sonrası sırası ile 14.9±3.1 ve 17.3±3.5 mmHg olarak bulunmuştur. Aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (46).

LTSK, TTSK ve BİTSK tedavilerinin kıyaslandığı 12 ay süren çalışmada her üç ilacında istenen düzeyde GİB düşüşü sağladığı görülmüştür. Ancak LTSK ve BİTSK, TTSK'ya göre daha fazla düşüş sağlamıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır denmiştir. Ayrıca 12. ayın sonunda LTSK, BİTSK'ya göre daha az hiperemi yaptığı gözlemlenmiştir (47). 20 çalışmanın incelenip meta analiz ile yorumlandığı bir çalışmada LTSK, TTSK ve BİTSK karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda her 3 ilaçta da belirgin düzeyde GİB düşüşü elde edilirken; ancak BİTSK diğer iki kombinasyondan daha etkindir denilmiştir. Üç ilaç da yan etkiler açısından benzer ve kabul edilebilir düzeyde değerlendirilmiştir (48).

Sonuç olarak, glokom hastalarında günümüzde sabit kombine tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların hem etkinlik hem de yan etkiler açısından tatmin edici düzeyde olduğu düşünülmektedir. Sabit kombine tedavinin gerekli olduğu durumlarda hastanın durumu göz önünde bulundurulmak şartı ile bu ilaçlardan yararlanılabileceği kanısına varılmıştır.

Bununla birlikte sabit kombine tedavilerin hasta uyumu, yan etkiler ve GİB üzerine etkilerinin incelendiği özellikle son dönemde yapılan çalışmaların sayısal verileri de kullanılarak yorumlanması da gerekmektedir. Bu incelemelerin çalışmalarda ulaşılan sayısal verilerinin istatistiksel yöntemlerle ve veri analiz programları ile yorumlanması ve kıyaslanmasına da ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Hollows FC, Graham PA. İntraocular pressure, glaucoma, and glaucoma suspects in a defined population. Br J Ophthalmol 1966; 50: 570-86.
- Göz hastalıkları. Bengisu Ü, editor. Glokom. Ankara: Palme Yayınları; 1998: p.139-58.
- European Glaucoma Society.: Terminology and Guidelines for Glaucoma, 3rd edition. 2008.
- Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al.: Factors of glaucoma progression and the effect of treatment: the

- early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol 2002; 121: 48-56.
- Choudhri S, Wand M, Shields MB. A comparison of dorzolamid-timolol combination versus the concomitant drugs. Am J Ophthalmology 2000; 130: 832-3.
- Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one- year randomized trial. Arch Ophthalmol 2002; 120: 915-22.
- Lee PS, Gagliuso DJ, Serle JB. Medical therapy for glaucoma. Choplin NT, Lundy DC, editors. Atlas of Glaucoma. 2nd edition London: Informa Healthcare; 2007: p.228-30.
- Lippo EA, Carlson LE, Ehinger B, Eriksson LO, Finnström K, Holmin C, et al.Dose response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. Arch Ophthalmol 1992; 100: 495.
- Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. International Dorzolamide Study Group. Arch Ophthalmol 1995; 113: 985-6.
- Shields BM. Carbonic anhydrase inhibitors. Williams and Wilkins Texbook of Glaucoma. 1st editon. Baltimore; 1998. p. 431-9.
- Shields MB. Adrenergic stimulators. Williams and Wilkins Texbook of Glaucoma. 1st editon. Baltimore; Choplin NT, Lundy DC, editors. Atlas of Glaucoma. 2nd edition London: Informa Healthcare; 2007: p.228-30.
- Hejkal TW, Camras CB. Prostaglandine analogs in the treatment of glaucoma. Semin Ophthalmol 1999; 14: 114-23.
- Woodward DF, Kraus AH, Chen J Chen J, Lai RK, Spada CS, Burk RM, et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). Surv Ophthalmol 2001; 45: 337-45.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al.: 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: 701-13.
- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al.: Interm clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma treatment Study comparing inital treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmol 2001; 108: 1943-53.
- Clineschmidt CM, Wiliams RD, Snyder E, et al.: A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Dorzolamide –Timolol Combination Study Group. Ophthalmology 1998; 105: 1952-9.
- Boyle JE, Ghosh K, Greser DK, Adamsons IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. Ophthalmol 1998; 105: 1945-51.
- Inoue K, Shiokawa M, Sugahara M, Wakakura M, Soeda S, Tomita G. Three-month evaluation of dorzolamide hydrochloride/timolol maleate fixed-combination eye drops versus the separate use of both drugs. Jpn J Ophthalmol 2012; 56 (6): 559-63.
- Budengeri P, Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Efficacy and tolerability of fixed combination of brimonidine 0.2%/timolol 0.5% compared with fixed combination of dorzolamide 2%/timolol 0.5% in the treatment of patients with elevated intraocular pressure: a meta-

- analysis of randomized controlled trials. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29 (5): 474-9.
20. Kovaić Z, Stanić R, Bojić L, Rogosić V, Ivanisević M, Jurasin KS, Capkun V. The efficacy of the fixed drug combination dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with primary open angle glaucoma. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (13): 1829-35.
 21. Eren MH, Gungel H, Altan C, Pasaoglu IB, Sabanci S. Comparison of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations on diurnal intraocular pressure control in primary open-angle glaucoma. *Int Ophthalmol* 2011; 31 (6): 447-51.
 22. Yüksel N, Gök M, Altıntaş O, Çağlar Y. Diurnal intraocular pressure efficacy of the timolol-brimonidine fixed combination and the timolol-dorzolamide fixed combination as a first choice therapy in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12 (16): 2425-31.
 23. Auger GA, Raynor M, Longstaff S. Patient perspectives when switching from Cosopt (®) (dorzolamide-timolol) to Azarga™ (brinzolamide-timolol) for glaucoma requiring multiple drug therapy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 2059-62.
 24. Nebbioso M, Evangelista M, Librando A, Di Blasio D, Pescosolido N. Fixed topical combinations in glaucomatous patients and ocular discomfort. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (13): 1829-35.
 25. Rossi GC, Pasinetti GM, Sandolo F, Bordin M, Bianchi PE. From dorzolamide 2%/timolol 0.5% to brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination: a 6-month, multicenter, open-label tolerability switch study. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86 (5): 149-53.
 26. Whitson JT, Realini T, Nguyen QH, McMenemy MG, Goode SM. Six-month results from a Phase III randomized trial of fixed-combination brinzolamide 1%+brimonidine 0.2% versus brinzolamide or brimonidine monotherapy in glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 1053-60.
 27. Beckers HJ, Schouten JS, Webers CA. Role of fixed-combination brinzolamide 1%/timolol 0.5% in the treatment of elevated intraocular pressure in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 593-9.
 28. Mundorf TK, Rauchman SH, Williams RD, Notivol R; Brinzolamide/Timolol Preference Study Group. A patient preference comparison of Azarga (brinzolamide/timolol fixed combination) vs Cosopt (dorzolamide/timolol fixed combination) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2008; 2 (3): 623-8.
 29. Sánchez-Pulgarín M, Martínez-de-la-Casa JM, García-Feijoó J, Sáenz-Francés F, Santos-Bueso E, Herrero-Vanrell R, García Sánchez J. Comparative study of the pressure lowering efficacy and variations in the ocular pulse amplitude between fixed combinations of dorzolamide/timolol and brinzolamide/timolol. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011; 86 (5): 149-53.
 30. 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.
 31. Sheerwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM et al. Twice-daily 0.2% brimonidine/0.5% timolol fixed combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: A 12-month randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1230-8.
 32. Cho SW, Kim JM, Park KH, Choi CY. Effects of brimonidine 0.2%-timolol 0.5% fixed-combination therapy for glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2010; 54 (5): 407-13.
 33. Katz LJ, Rauchman SH, Cottingham AJ Jr, Simmons ST, Williams JM, Schiffman RM, Hollander DA. Fixed-combination brimonidine-timolol versus latanoprost in glaucoma and ocular hypertension: a 12-week, randomized, comparison study. *Curr Med Res Opin*. 2012 May; 28 (5): 781-8.
 34. Gulkilik G, Oba E, Odabası M. Comparison of fixed combinations of dorzolamide/timolol and brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma. *Int Ophthalmol* 2011; 31 (6): 447-51.
 35. García-Feijoó J, Sáenz-Francés F, Martínez-de-la-Casa JM, Méndez-Hernández C, Fernández-Vidal A, Calvo-González C, García-Sánchez J. Comparison of ocular hypotensive actions of fixed combinations of brimonidine/timolol and dorzolamide/timolol. *Curr Med Res Opin* 2010; 26 (7): 1599-606.
 36. Inoue K, Fujimoto T, Higa R, Moriyama R, Kohmoto H, Nagumo H, Wakakura M, Tomita G. Efficacy and safety of a switch to latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination eyedrops from latanoprost 0.005% monotherapy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 771-5.
 37. Inoue K, Okayama R, Higa R, Wakakura M, Tomita G. Assessment of ocular hypotensive effect and safety 12 months after changing from an unfixed combination to a latanoprost 0.005% + timolol maleate 0.5% fixed combination. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 607-12.
 38. Zhao JL, Ge J, Li XX, Li YM, Sheng YH, Sun NX, Sun XH, Yao K, Zhong Z; Xalacom Study Group in China. Comparative efficacy and safety of the fixed versus unfixed combination of latanoprost and timolol in Chinese patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *BMC Ophthalmol*. 2011; 19 (11): 23.
 39. Barnebey HS, Orengo-Nania S, Flowers BE, et al.: The safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 1-7.
 40. Schuman JS, Katz GJ, Lewis RA, et al.: Efficacy and safety of a fixed combination of travoprost 0.004% timolol 0.5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 242-50.
 41. Pachimkul P, Yuttitham K, Thoophom P. 24-Hour intraocular pressure control between travoprost/timolol fixed combination, latanoprost/ timolol fixed combination and standard timolol in primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 (2): 81-7.
 42. Inoue K, Setogawa A, Higa R, Moriyama R, Wakakura M, Tomita G. Ocular hypotensive effect and safety of travoprost 0.004%/timolol maleate 0.5% fixed combination after change of treatment regimen from β -blockers and prostaglandin analogs. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 231-5.
 43. Kashiwagi K. Efficacy and safety of switching to travoprost/timolol fixed-combination therapy from latanoprost monotherapy. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56 (4): 339-45.
 44. Homer A; Ganfort Investigators Group I: A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% with non-fixed combination use inpatients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17: 53-62.
 45. Katsanos A, Dastiridou AI, Fanariotis M, Kotoula M, Tsironi EE. Bimatoprost and bimatoprost/timolol fixed

- combination in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. J Ocul Pharmacol Ther 2011; 27 (1): 67-71.
46. Rigollet JP, Ondategui JA, Pasto A, Lop L. Randomized trial comparing three fixed combinations of prostaglandins/prostamide with timolol maleate. Clin Ophthalmol 2011; 5: 187-91.
47. Macky TA. Bimatoprost/Timolol Versus Travoprost/Timolol Fixed Combinations in an Egyptian Population: A Hospital-based Prospective Randomized Study. J Glaucoma. 2013 Feb 19. (Epub ahead of print)
48. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Ophthalmol 2012; 22 (1): 5-18.

Sorumlu Yazar:

Murat Atabey ÖZER

Özel Sevgi Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği,
MALATYA