

Göz içi basıncı yüksek glokom hastalarında başlangıç tedavisi olarak latanoprost ve dorzolamid/timolol fiks kombinasyon etkinliğinin değerlendirilmesi

To evaluate the effectiveness of latanoprost and dorsolamide/timolol fixed combination therapy as initial treatment for glaucoma patients with high intraocular pressure

Sinan Bilgin¹, Özcan Rasim Kayıkioğlu², Esin Başer²

ÖZET

Amaç: Önceden tedavi görmemiş olan yüksek basıncılı glokom olgularında başlangıç tedavisinde latanoprost ve dorzolamid/timolol sabit kombinasyonunun etkinliğinin değerlendirilmesi

Yöntemler: Çalışmaya yeni tanı almış ve daha önce glokom tedavisi uygulanmamış, göz içi basıncı ölçümü 30 mmHg ve üzerinde olan 25 hasta dahil edildi. On altı gözde primer açık açılı glokom, 9 gözde psödoekfoliasyon glokomu mevcuttu. Görme keskinliği, göz içi basıncı (GİB), bilgisayarlı görme alanı ölçümleri, iridokorneal açı ve optik sinir başını içeren oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Hastalar tedavinin 1. ve 3. ayında GİB düşüşü ve yan etki profili açısından değerlendirildi.

Bulgular: Başlangıç GİB değeri ortalama $38,4 \pm 7$ mmHg, 1. ay GİB değeri ortalama $16,3 \pm 3,7$ mmHg ve 3. ay GİB değeri ortalama $18,6 \pm 4,2$ mmHg olarak saptandı. Başlangıç GİB değerine göre 1. ayda $22,1 \pm 9$ mmHg (%55,7 \pm 14,5), üçüncü ayda $19,8 \pm 8,9$ mmHg (%49,6 \pm 15,9) düşüş sağlandı ($p=0,0001$). Hastaların hiçbirinde ciddi yan etki görülmedi. Beş (%20) hastada hafif hiperemi gözlenirken, iki (%8) hastada ağızda metalik tat şikayeti ile karşılaşıldı.

Sonuç: Göz içi basıncı 30 mmHg'nın üzerindeki hastalarda başlangıç tedavisi olarak latanoprost ve dorzolamid/timolol sabit kombinasyonun erken dönemde oldukça etkili olduğunu ve yan etki profili açısından tolere edilebilir olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Dorzolamid, latanoprost, timolol, psödoekfoliasyon glokomu, primer açık açılı glokom

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of latanoprost and dorsolamide-timolol fixed combination therapy as initial treatment for treatment naïve patients with intraocular pressure (IOP) values over 30 mm Hg.

Methods: Twenty-five eyes of 25 newly diagnosed patients whose IOP measurements were at least 30 mmHg and who did not receive any antiglaucomatous medication previously were included in the study. Sixteen eyes had primary open angle glaucoma and 9 eyes had pseudoexfoliation glaucoma. Visual acuity, iridocorneal angle, intraocular pressure, optic nerve head and computerized visual field test were evaluated in each patient. Patients were evaluated on the first and third months of therapy for IOP reduction and ocular side effects.

Results: The baseline average IOP was 38.4 ± 7.0 mmHg initially, at first month average IOP was 16.3 ± 3.7 mmHg and at third month average IOP was 18.6 ± 4.2 mmHg. IOP reduction from baseline was 22.1 ± 9.0 mmHg (55.7 \pm 14.5 %) for the first month, 19.8 ± 8.9 mmHg (49.6 \pm 15.9 %) for the third month ($p=0.0001$) None of the patients reported any serious side-effects about therapy. Five (20%) had moderate hyperemia, 2 (8%) reported metallic taste.

Conclusion: The combined therapy of latanoprost and dorsolamide/timolol fixed combination as initial treatment for intraocular pressure over 30 mmHg is highly efficient and well tolerated for treatment naïve glaucoma. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (4): 604-607

Key words: Dorsolamide, latanoprost, timolol, pseudoexfoliation glaucoma, primary open angle glaucoma

¹ Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Correspondence: Sinan Bilgin,

Dr. Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye Email: drsinanbilgin@yahoo.com

Received: 21.10.2014, Accepted: 22.11.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

GİRİŞ

Glokom, retina ganglion hücrelerinin hasarı sonucu gelişen ilerleyici bir optik sinir hastalığıdır. Glokom hastalarındaki optik sinir hasarından sorumlu tutulan başlıca risk faktörü göz içi basıncı (GİB) dir [1].

Beta blokerler, prostaglandin analogları ve karbonik anhidraz inhibitörleri, ilk basamak tedavide tercih edilen ilaçlardır [2-3]. Bu ilaçlar GİB üzerine farklı mekanizmalarla etki ederler. Yaygın biçimde kullanılan ilaç sınıflarından biri olan prostaglandin analogları GİB'i %30' a varan oranlarda düşürebilir [4]. GİB' in çok yüksek olduğu durumlarda tek bir ajan basınçta yeterli düşüş sağlayamaz. Bu durumda iki veya daha fazla ajanın tedavide kullanılması gerekebilir. Timolol %0,5 ve dorzolamid %2 sabit kombinasyonunun (Cosopt®, Merck Sharp & Dohme Corp.) GİB'i prostaglandin analogları ile benzer oranda düşürdüğü gösterilmiştir [5]. Prostaglandin analogu latanoprost ile timolol-dorzolamid kombinasyonun birebir karşılaştırıldığı çalışmalarda bu iki tedavi seçeneğinin genellikle eşit etkinlikte görülmesine karşın nadiren latanoprostun daha etkili olduğu gösterilmiştir [5-8].

Bu çalışmada düşük hedef GİB'e ulaşmada tek ilaç tedavisinin yetersiz olacağını düşündüğümüz, GİB değeri 30 mmHg üzerinde olan yüksek göziçi basınçlı glokom hastalarında, latanoprost ve dorzolamid/timolol kombinasyonun başlangıç tedavisi olarak kullanılmasının, GİB üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir.

YÖNTEMLER

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Birimi'nde izlenen 25 hastanın 25 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 16'sında primer açık açılı glokom (PAAG), 9'unda psödoeksfolyasyon glokomu (PEG) mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, GİB'in 30 mmHg veya üzerinde olması ve daha önce antiglokوماتoz ilaç kullanmamış olması şartı arandı. Dar açılı veya açı kapanması glokomu hastaları, açıda membran, neovaskülarizasyon ile seyreden sekonder açık açılı glokom hastaları, inflamatuvar göz hastalığı veya retina patolojisi olan hastalar, geçirilmiş glokom cerrahisi, laser tedavisi, oküler travma öyküsü ya da sistemik hastalık (kalp-akciğer hastalığı, sistemik beta bloker kullanımı) öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı öyküleri alındı. Snellen eşeli ile görme keskinliği ölçümleri, aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü,

iridokorneal açı ve optik sinir başını içeren oftalmolojik muayeneleri ve bilgisayarlı görme alanı ölçümleri yapıldı.

Bu hastalar ileri glokomlu hastalar olduğu için GİB'i ilk aşamada 22 mmHg altına çekmeyi uzun vadede 18 mmHg altına indirmeyi planladık. Tek ilaç tedavisinin literatürde belirtilen oranlardaki etkinlik derecelerinin bu hasta grubu için yeterli gelmeyeceği değerlendirilerek üç etken madde ile agresif tedavi başlamayı tercih ettik.

Hastalara günde iki kez (sabah ve akşam saat 8.00'de) olmak üzere timolol + dorzolamid sabit kombinasyonu ve günde bir kez (gece 10.00'da) olmak üzere latanoprost (Xalatan® , Pfizer, New York) uygulandı.

Sonuçlar eşleştirilmiş t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların 13'ü erkek, 12'si kadındı. Yaş ortalamaları $66,4 \pm 8,2$ yıl olan hastaların ortalama görme keskinlikleri $0,3 \pm 0,2$ düzeyindeydi. Ortalama çukurluk/disk alanı oranı(c/d) $0,7 \pm 0,2$ idi. İleri düzeyde görme kaybı olan 12 hastada görme alanı değerlendirilemedi. Hastaların 6'sında çift arkuat, 2'sinde konantrik daralma, 3'ünde üst arkuat ve 2'sinde nazal defekt tarzında görme alanı hasarı izlendi. Başlangıç GİB değeri çalışmaya dahil edilen gözlerde ortalama $38,4 \pm 7$ mmHg, çalışma dışı bırakılan gözlerde ortalama $24,2 \pm 4,6$ mmHg düzeyindeydi. Tedavi edilen gözlerde ortalama GİB değeri 1. ay $16,3 \pm 3,7$ mmHg iken 3. ay $18,6 \pm 4,2$ mmHg olarak saptandı. Başlangıç GİB değerine göre 1. ayda $22,1 \pm 9$ mmHg (%55,7 \pm 14,5), üçüncü ayda $19,8 \pm 8,9$ mmHg (%49,6 \pm 15,9) GİB düşüşü sağlandı (Tablo 1) (p=0,0001). Tedavi sonrası 1. ve 3. ayda GİB'lerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p=0,001).

Tablo 1. Latanoprost ve dorzolamid/timolol sabit kombinasyonun birlikte kullanımı ile elde edilen ortalama göz içi basınç değerleri ve düşüş miktarları

	GİB ortalaması (mmHg)	Ortalama Düşüş (mmHg)	% değişim
Başlangıç	$38,4 \pm 7$	-	-
1.ay	$16,3 \pm 3,7$	$22,1 \pm 9$	$55,7 \pm 14,5$
3.ay	$18,6 \pm 4,2$	$19,8 \pm 8,9$	$49,6 \pm 15,9$

GİB: Göz içi basınç

Hastaların hiçbirinde ciddi yan etki görülmedi. 5 (%20) hastada hafif hiperemi, 2 (%8) hastada metalik tat alma şikayeti oldu. Fakat yanma, batma ve oküler iritasyon bulguları gözlenmedi. İriste ve kirpiklerde renk değişikliği görülmedi. Çalışma süresince hastalar tedavinin etkinliği konusunda bilgilendirildi. Üç aylık dönem sonunda ilaç tedavisi ile yeterli GİB düşüşü sağlanmasına rağmen başlangıçta belirgin düzeyde optik sinir hasarı olan 3 PAAG ve 3 PEG hastasında medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri tekrar değerlendirildi. Özellikle ilaç kullanımına bağlı yaşanan zorluklar nedeniyle bu hastalarda cerrahiye karar verildi.

TARTIŞMA

Glokom hastalığına yönelik medikal ve cerrahi tedavi yöntemlerinin hepsinde temel amaç GİB'i etkili ve uzun süreli kontrol altına almaktır. Tek ilaçla kontrol altına alınamayan yüksek GİB'e sahip ve hedef GİB oldukça düşük tutulması gereken hastalarda kombine tedavi cerrahiden önceki son seçenektir [9].

Pajic ve ark. çalışmalarında daha önce ilaç tedavisi almamış yüksek GİB'na sahip 5 hastada başlangıç tedavisi olarak kombine dorzolamid/timolol ve latanoprost kullanımının GİB'de ortalama 27 mmHg düşüşe neden olduğunu göstermişlerdir [10]. Bu hasta grubundaki GİB azalması başlangıç tedavi rejimi olarak monoterapi, beta bloker ve karbonik anhidraz inhibitörü içeren serbest kombinasyon tedavisi veya beta bloker ve latanoprost serbest kombinasyonu şeklinde başlanıp dorzolamid/timolol ve latanoprost kombinasyon tedavisine geçen hastalara göre daha fazla olmuştur. Jeffrey ve ark. yaptıkları çalışmada başlangıç GİB 30 mmHg üzeri olan hastalarda timolol/dorzolamid sabit kombinasyonun güçlü bir başlangıç tedavisi olduğunu göstermişlerdir [11]. Bu çalışmada ikinci ayda ortalama GİB başlangıça göre yaklaşık %50 oranında düşük bulunmuştur. Gözlerin %17'sinde GİB'inde istenilen düşüş sağlanamamış ve ek ilaç tedavisine geçilmiştir. Çalışmamızda üçüncü ayda ortalama %49,6 oranında yüksek düzeyde GİB azalması görüldü. Buna rağmen belirgin glokomatöz optik sinir hasarı olan altı hastaya üçüncü ayın sonunda trabekülektomi cerrahisi uygulandı.

Timolol - dorzolamid tedavisi sırasında fazla olmamakla beraber oküler ve sistemik yan etkilere rastlanabilir. Hiperemi, gözde iritasyon, puntat keratit, dispne, kötü tat bu yan etkilerden bazılarıdır [12]. Çalışmalarda latanoprost kullanımına bağlı konjunktival hiperemi, iriste pigmentasyon, kist ve maküla ödemi bildirilmiştir [13,14]. Susanne ve

ark.'nın yaptıkları çalışmada dorzolamid/timolol ve latanoprost kombine tedavisi alan hastaların %9,6' sında yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmiştir [15]. Çalışmamızda hastaların %8'sinde metalik tat şikayeti ile karşılaşılmamasına rağmen ve %20' sinde hafif orta şiddette hiperemi görülmesine rağmen tedavinin kesilmesine neden olabilecek ciddi bir oküler ve sistemik yan etki izlenmedi.

Kontrol grubunun olmaması, hasta sayısının azlığı, hastaların tamamında optik koherens tomografi, Heidelberg retinal tomografi gibi sofistike cihazlarla optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakası analizi yapılmamış olması çalışmanın sınırlayıcı özelliklerindedir.

Sonuç olarak latanoprost ve dorzolamid/timolol sabit kombinasyonun GİB üzerine erken dönemde oldukça etkili olduğunu ve yan etki profili açısından tolere edilebilir olduğunu söyleyebiliriz. Fakat etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat bu tür olumlu sonuçlar yüksek basınçlı glokom olgularında latanoprost ve dorzolamid/timolol kombinasyonunun birincil tedavi olarak kullanılmasına yönelik çalışmalara öncülük edebilir.

KAYNAKLAR

1. Rosenberg LF, Krupin T. Primary Open Angle Glaucoma. In: Yanoff M, Duker SJ, eds. Ophthalmology. 1st ed. St. Louis: Mosby, 1999.
2. O'Connor DJ, Martone JF, Mead A. Additive intraocular pressure lowering effect of various medications with latanoprost. Am J Ophthalmol 2002;133:836-837.
3. Fechtner RD, Airaksinen PJ, Getson AJ, et al. Cosopt versus Xalatan Study Groups Efficacy and tolerability of the dorzolamide 2%/timolol 0.5% combination (Cosopt) versus 0.005% (Xalatan) in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: results from two randomized clinical trials. Acta Ophthalmol Scand 2004;82:42-48.
4. Camras CB, Alm A, Watson P, et al. Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. Ophthalmology 1996;103:1916-1924.
5. García Sanchez J. Efficacy and side effects of latanoprost monotherapy compared to adding dorzolamide to timolol in patients with glaucoma and ocular hypertension-a three-month randomised study. Spanish Latanoprost Study Group. Eur J Ophthalmol 2000;10:198-204.
6. Konstas AG, Kozobolis VP, Tersis I, et al. The efficacy and safety of the timolol/dorzolamide fixed combination vs latanoprost in exfoliation glaucoma. Eye (Lond) 2003;17:41-46.

7. Bron AM, Emmerich KH. Latanoprost versus combined timolol and dorzolamide. *Surv Ophthalmol* 2002;47:148-154.
8. Emmerich KH. Comparison of latanoprost monotherapy to dorzolamide combined with timolol in patients with glaucoma and ocular hypertension. A 3-month randomised study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:19-23.
9. Simmons ST, Earl ML. Three month comparison of brimonidine and latanoprost as adjunctive therapy in glaucoma and ocular hypertension patients uncontrolled on beta blockers. *Ophthalmology* 2002; 109:307-315.
10. Pajic B. Conductors of the Swiss Cosopt Survey (CSCS). Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, gained in Swiss ophthalmologists' offices. *Curr Med Res Opin* 2003; 19:95-101.
11. Henderer JD, Wilson RP, Moster MR, et al. Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30 mm Hg. *J Glaucoma* 2005; 14:267-270.
12. Sakarya R, Gozoglu S, Sur N et al. Efficacy and safety of long-term monotherapy of timolol + dorzolamide (cosopt) in the treatment of glaucoma. *Turk J Ophthalmol* 2005; 35: 401-405.
13. Yaycioglu AR, Turker G, Izgi B, et al. The Effects of latanoprost 0.005% and timolol maleate 0.50% on daily intraocular pressure. *Turk J Ophthalmol* 2000; 30: 725-729.
14. Uzun I, Cetinkaya K. Comparison of the effects of antiglaucomatous fixed combinations and patients compliance: Dorzolamide-timolol maleate and latanoprost-timolol maleate. *Dicle Med J* 2012;39:61-69.
15. Susanna R Jr, Nicoleta MT, Oga E. Additive effect of latanoprost to the combination of timolol and dorzolamide. *J Glaucoma* 2000; 9:183-186.