

Glokom Tedavisinde Fiks Kombinasyonlar

Fixed Combinations in Glaucoma Management

Mine ÖZTÜRK KURTULMUŞOĞLU¹, Merih ÖNOL²

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Glokom tedavisinde topikal ilaç kullanımı ilk tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Ancak yapılan klinik çalışmalar, glokom hastalarının çoğunda göz içi basıncının (GİB) yeterli oranda kontrol altına alınabilmesi için birden çok ilaç kullanımının gerekli olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle tedaviye uyum, prezervan madde toksisitesi ve maliyet gibi faktörler göz önünde tutulduğunda sık kullanılan ajanların oluşturduğu fiks kombinasyonlar geliştirilmiştir.

Bu makalede glokom yönetimi ve fiks kombinasyon tedavisinin temel özellikleri tartışılmış ve mevcut fiks kombinasyon ajanları incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Glokom, göz içi basıncı, glokom tedavisi, fiks kombinasyon tedavisi.

ABSTRACT

Topical medical therapy remains the first line of treatment in the management of glaucoma. However, clinical studies have demonstrated that many patients with glaucoma require multiple medications to achieve adequate control of intraocular pressure. For compliance, less toxicity of preservatives and cost effectiveness, combinations of commonly used drugs have been developed.

In this review we discuss the principles of glaucoma management and fixed combination therapy and examine the existing fixed combinations.

Key words: Glaucoma, intraocular pressure, glaucoma therapy, fixed combination therapy.

Glo-Kat 2007;2:149-156

Geliş Tarihi : 23/07/2007

Kabul Tarihi : 27/07/2007

Received : July 23, 2007

Accepted: July 27, 2007

- 1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Beşevler, Ankara, Dr.
- 2- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Beşevler, Ankara, Prof. Dr.

- 1- M.D. Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Beşevler Ankara/TURKEY
KURTULMUŞOĞLU M.Ö., dr_mine@yahoo.com
- 2- M.D. Professor, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Beşevler Ankara/TURKEY
ÖNOL M., meonol@gazi.edu.tr

Correspondence: M.D., Mine ÖZTÜRK KURTULMUŞOĞLU
Bosna Hersek Cadd. Başbakanlık Loj. A Blok D: 13 Emek Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Glokom, dünyada 2. en sık körlük nedenidir.¹ Progresif ganglion hücre ölümü, sinir lifi kayıpları ve görme alanı defektleri ile giden, optik sinirde karakteristik yapısal hasara yol açan bir optik nöropatidir. Sıklıkla glokomun öncüsü sayılan oküler hipertansiyon (OH) terimi ise optik sinir hasarının olmadığı ve göz içi basıncı (GİB)'nin 21 mmHg'nın üzerinde olduğu durumlar için kullanılmaktadır.

Glokomda optik nöropati patofizyolojisi net değildir. Patogeneze çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Bunlardan en önemlisi, ganglion hücre apoptozisidir. Apoptoziste etkili olan önemli bir neden lokal vasküler faktörlerdir. Optik sinir başındaki kapiller perfüzyon basıncında düşmeye yol açabilen hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), arterioskleroz, vazospazm gibi pek çok neden mevcuttur. Glokomda da otonöregülasyon bozulmuş oküler kan akımında azalma olmaktadır, dolayısıyla iskemi gelişmektedir. İskemi ile ekstraselüler ortamda salınımı artan glutamat ilk olarak NMDA reseptörlerini stimüle ederek kalsiyumun hücre içine geçişini tetikler, bu da apoptozis sürecini başlatır. Apoptoziste önemli olan bir diğer faktör de nöronların hayatta kalabilmesi için gerekli olan nörotropik faktörlerin varlığıdır. Bu faktörlerin başlıcaları BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ve NGF (Nerve Growth Factor)'dir. Glokomda hücre ölümünün nörotropik faktörlerin azalmasıyla olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.^{2,3} Artmış GİB, akson ve kapillerlerde kompresyona yol açmakta, bu da nörotropik faktörlerin (özellikle BDNF) aksoplazmik yolla akımını engelleyerek ganglion hücre ölümüne neden olmaktadır.

Glokomatöz optik nöropatinin patogenezi hakkında edinilen bilgiler doğrultusunda **GİB yüksekliği halen önlenebilen en önemli risk faktörü olarak görülmektedir.**

GİB'ni düşürmek için uygulanabilecek tedavi seçenekleri arasında, medikal tedavi, cerrahi ve lazer seçenekleri yer almaktadır.

Glokomun tedavisinde, monoterapi veya çoklu hipotansif ilaç kullanmak suretiyle tıbbi tedavi uygulanır. Glokomda tıbbi tedavinin hedefi, glokom sürecinin görme siniri ve ganglion hücre tabakası üzerinde meydana getirdiği tahribatı geciktirmek, durdurmak ve eğer mümkünse geriye çevirmektir. Bu hedefe ulaşmak için, glokom tahribatını kontrol edebilecek en önemli risk faktörlerinden birinin GİB olduğu göz önünde tutulmalı ve GİB optik sinir tahribatına neden olan düzeyin altına çekilmelidir. İdeal olarak sadece GİB'ni düşürmekle kalmayıp, optik sinir kan akımını arttıracak, ganglion hücreleri için koruma sağlayacak ve antiapoptotik etki gösterecek bir ilaca tıbbi tedavide gereksinim olmakla birlikte, henüz insanlarda bu özellikleri klinik anlamda bir arada taşıyan bir tedavi ajanı geliştirilememiştir.

Görme fonksiyonunu korumada etkisi kanıtlanmış tek seçenek GİB'nin düşürülmesidir. GİB'ndeki her 1 mmHg düşüşün glokom progresyonu riskini %10 azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.⁴

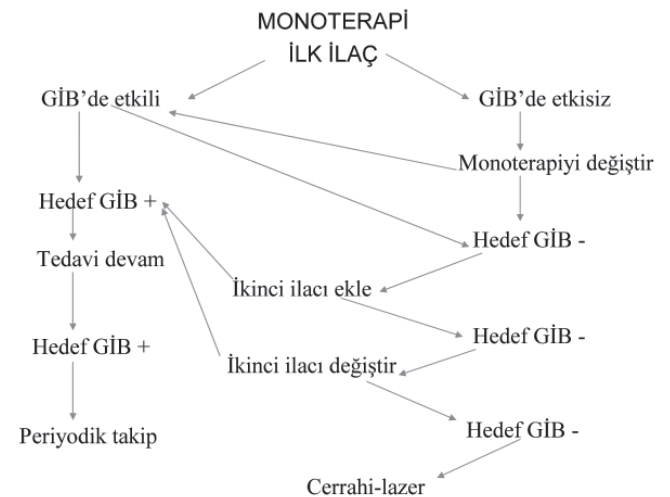
Günümüzde ilerlemiş glokomda ve bazen erken glokomda dahi fizyolojik olarak kabul edilen GİB değerlerinin tahribatı önlemek için yeterli olmadığı bilinmektedir. Tedavide amaçlanan 21 mmHg ve daha düşük basınç düzeyleri hastada glokomun ilerlemesini kontrol altına alamamaktadır. Güncel yaklaşıma göre her hasta için bireysel bir hedef GİB belirlenmelidir. Hedef GİB, glokom progresyonunu ve görme alanı kayıplarını geciktirecek veya durduracak basınç düzeyleridir. Hedef GİB kişiye özgü olup belirlenmesinde optik sinir hasarının başladığı GİB, optik sinir hasarı miktarı, DM, kardiyovasküler hastalık, uyku apnesi, vazospastik sendromlar, aile hikayesi gibi risk faktörleri, hasta yaşı ve tahmini yaşam süresi gibi faktörler rol oynamaktadır. Optik sinir hasarı olduğu andaki GİB ne kadar yüksekse, yaşam beklentisi ne kadar kısaysa ve optik sinirdeki hasar ne kadar azsa hedef GİB o kadar yüksek tutulabilir.⁵

Bazı örnekler vermek gerekirse:

Orta ciddiyette optik sinir hasarı olan olgularda (optik diskte çanaklaşma var, ancak görme alanı defekti yok) ilk hedef GİB, ilk hasarın olduğu bazal GİB'nden %20-30, belirgin hasar olan olgularda ise bazal GİB'nden en az %40 daha düşük olmalıdır. Normotansif glokom olgularında %30, oküler hipertansiyon grubunda ise %20 oranındaki düşüş gerekliliği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Sayısal değerler vermek gerekirse, hedef GİB, GİB'nin 24-29 mmHg olduğu açık açılı glokom olgularında 14-18 mmHg, ilerlemiş glokom olgularında 15 mmHg ve altı, GİB'nin 30 mmHg'nın üzerinde olduğu OHT olgularında ise 20-23 mmHg düzeylerinde olmalıdır.⁶

Hedef GİB, periodik olarak gözden geçirilmelidir. Takiplerde DM, HT gibi durumların ortaya çıkabilmesi ile glokom progresyonuna yatkınlık oluşabilmekte ve bu durum GİB değerini etkileyebilmektedir.⁶

Glokom tedavisinde genel kabul gören belirli basamaklar mevcuttur ve bu basamaklar bir algoritma dahilinde sıralanmaktadır.⁵ (Grafik 1)



Grafik 1: Avrupa Glokom Cemiyeti glokom tedavi algoritması.

Tablo 1: Glokom ilaçları etki mekanizmaları.

İLAÇ GRUBU	AKÖZ HÜMÖR↓	AKOZ DIŞA AKIMI↑
Kolinerjikler	-	+
Adrenerjik agonistler	+	+
Beta-blokörler	+	-
Karbonik anhidraz inhibitörleri	+	+
Prostoglandin analogları	-	+

Tablo 2: Farklı grup ilaçlarda oluşan additif etkiler.

Kombinasyon tedavisi-additif etki	EKLENEN İLAÇ					
	KULLANILMAKTA OLAN İLAÇ	Beta blokör	Topikal KAI	Prostoglandinler	Alfa 2 agonistler	Kolinerjikler
Beta blokör	-	+	+	+	+	+
Topikal KAI	+	-	+	+	+	+
Prostoglandinler	+	+	-	+	+	+/-
Alfa 2 agonistler	+	+	+	-	-	+
Kolinerjikler	+	+	+/-	+	+	-

GLOKOMDA MEDİKAL TEDAVİ

Glokomda medikal tedavinin gelişimi oldukça uzun bir süreçte olmuştur. 1877 yılında keşfedilen pilokarpin, 50 yıl kadar tek seçenek olarak kaldıktan sonra adrenalın, 1954'te asetazolamid ve 1972 yılında da beta-blokörlerin kullanımıyla medikal tedavi çeşitlilik kazanmıştır. 1990'lı yıllarda ilaç sektöründeki hızlı gelişmeyle; apraklonidin, brimonidin, dorzolamid (1995), brinzolamid (1998), latanoprost (1992), unoproston (1993), travoprost (1999) ve bimatoprost (1997) tedavi seçenekleri arasına girmiştir.

Günümüzde kullanılan oküler hipotansif ajanlar beş temel grupta toplanmaktadır.^{5,8}

1- Beta-blokörler (Adrenerjik Antagonistler, Sempatolitikler)

2- Adrenerjik agonistler (Sempatomimetikler)

3- Kolinerjikler (Parasempatomimetikler, miyotikler)

4- Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAI)

5- Prostoglandin 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 (Tablo 1). Belli ilaçların birlikte kullanımlarında additif etkiler ortaya çıkmaktadır (Tablo 2).

KOMBİNE İLAÇ TEDAVİSİNİN ÖZELLİKLERİ

Taşiflaksi geliştiği şüphe edilen durumlarda ilaç kombinasyonuna değil başka bir monoterapiye geçilmelidir. Kombine ilaç tedavisi ancak tekli ilaç tedavisinde kullanılan ilaçların hiçbiri ile hedef GİB'na ulaşamazsa gündeme gelmelidir. İdeal bir ilaç kombinasyonunda, yeni ilaç eklendiği zamana en az %15'lik ilave bir düşüş hedeflenmektedir.

Kombine tedavide farklı reseptörler üzerinden etki gösteren ya da farklı etki mekanizması olan ilaçlar tercih edilmelidir. Uygun özellikteki ilaçlar kombine edildiğinde de, hiçbir zaman tam bir additif etki elde edilemeyeceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca ilaçların yan etkilerinin de monoterapiden daha fazla olabileceği de bilinmelidir. İki ilaç kombinasyonu ile hedef GİB'na ulaşamayan hastalarda, bu kombinasyondaki ilaçlar teker teker değiştirilmeli

ve ilaç sayısının artırılmasından kaçınılmalıdır. Kombine tedavi, hasta uyumu açısından en fazla 3 ilaç içermeli ve varsa fiks kombine preparatlar tercih edilmelidir.

Aynı gruptan ilaçlar birlikte kullanıldığında ek bir GİB düşüşü beklenmemelidir.

GLOKOMDA KOMBİNASYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLAR

1- TİMOLOL (Timoptic, Timosol, Cusimolol, Nyolol)

1970'lerin sonunda kullanıma giren timolol, bir non-selektif beta-blokördür. Aköz hüme yapımını azaltarak GİB'nda %20-30 düzeyinde bir düşüş sağlar. 2X1 dozunda kullanılır. Bradikardi, bronkokonstriksiyon, kalp bloğu gibi ciddi yan etkilerinin dışında, lakrimal sekresyonda minimal azalma, yanma, batma gibi lokal yan etkiler mevcuttur. Kesin kontraendikasyonları ciddi bronşial astım, konjestif kalp yetmezliği, ciddi bradikardi ve komplet AV blok olmasıdır. Rölatif kontraendikasyonlar ise DM, kalp yetmezliği, 1. derece AV blok ve periferik vasküler yetmezliktir.

2- Latanopros (Xalatan)

Prostoglandin analogudur ve uvesküler dışı akımı artırarak GİB'nda %25-35'lik bir düşüş sağlar. Akşamları 1X1 dozda kullanılır.

Gözde yabancı cisim hissi, konjonktival hiperemi, iriste kalıcı pigmentasyon, anterior üveit, kistoid maküler ödem (afak ve arka kapsül açıklığı bulunan psödo-faklarda), hipertrikozis ve kirpiklerde koyulaşma ve herpes keratitinde reaktivasyon görülebilir. Üveit geçirmemiş hastalarda nadiren üveite yol açarken, daha önceden üveit geçirmiş olgularda ise yeni bir atak oluşabilir. Sistemik yan etkisi çok azdır.

3- Travopros (Travatan)

Prostoglandin analogudur ve uveaskleral dışa akımı arttırarak GİB'nda %25-35'lik bir düşüş sağlar. Akşamları 1X1 dozda kullanılır.

Oküler yan etkiler latanoprost ile benzerlik gösterir. En sık yan etkisi oküler hiperemidir (% 45). Ciddi sistemik yan etkisi bildirilmemiştir.

4- Brimonidin (Alphagan)

Alfa 2 reseptörlerine güçlü bir agonistik etki gösterir. Aköz hümmör yapımını azaltarak etki eder. Uveaskleral dışa akım üzerinde de etkisi vardır. Sistemik yan etki olarak uyusukluk ve mukozalarda kuruluk yapabilen brimonidin, çocuklarda ve MAO inhibitörü alanlarda kullanılmamalıdır. Topikal brimonidin vitreusa geçip retinadaki alfa 2 reseptörleri stimüle ederek yeterli seviyelere ulaştığı gösterilmiştir. Bu da brimonidin nörön koruyucu özelliğini açıklar niteliktedir.⁹

5-Dorzolamid (Trusopt)

Korpus siliarede karbonik anhidraz enzimi (KA II) inhibisyonu ile aköz hümmör oluşumunu azaltır. GİB'nda %15-20'lik bir azalma sağlar. Monoterapide 3X1, fiks kombinasyonlarda (%0.5 Timolol) ile 2X1 kullanılır. Gözde yanma, konjonktivit, ağızda acılık, yüzeysel punktat keratit, yaşarma, başağrısı, geçici myopi, ürtiker gibi yan etkileri mevcuttur. Sulfonamid alerjisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

6- Bimatoprost (Lumigan)

Prostoglandin analogudur ve uveaskleral dışa akımı arttırarak GİB'nda %25-%35 oranında bir düşüş sağlar. Akşamları 1X1 dozda kullanılır.

Konjonktival hiperemi, gözde yanma, batma, yabancı cisim hissi, kirpiklerde değişim, iriste pigmentasyon artışı, kistoid maküler ödem (afak ve arka kapsül açıklığı bulunan psödo-faklarda), herpetik keratit reaktivasyonu ve ön üveit gibi yan etkileri olabilmektedir.

GLOKOMDA FİKS KOMBİNE TEDAVİ

Yapılan birçok çalışmada hedef GİB'na ulaşılabilmesi için çoğunlukla çoklu ilaç kullanımlarının gerekli olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁻¹² Tedaviye uyum, özellikle glokom gibi kronik hastalıklarda tedavi başarısını etkileyen temel noktalardandır. Çoklu ilaç kullanımları ve komplike tarifler hastalar için zahmetli olmakta ve tedaviye uyumu azalmaktadır.¹³ Hastalar iki damla arasında beklemek için yeterli sabrı gösteremeyebilmekte, unutkanlık sonucu ilaçlarını eksik ya da fazla kullanabilmektedirler. Özellikle benzalkonyum klorid başta olmak üzere kullanılan prezervan maddelerin, ilerde glokom cerrahisini bile tehlikeye sokabilecek düzeyde konjonktival inflamasyon,¹⁴ punktat keratopati, keratit, sikka, katarakt progresyonu, katarakt cerrahisi sonrası kistoid makula ödemi gibi toksik etkileri gösterilmiştir.^{15,16} İki ilacı tek şişede birleştiren fiks kombinasyonların kullanımı daha konforlu olmakta, hasta uyumu ve çoklu tedavi etkinliği artmakta, prezervan maddelere bağlı yan etkiler azalmaktadır. Aynı zamanda hastalar iki ilaç parası yerine, tek ilaç parası ödeyerek

ekonomik yönden de daha rahat olmaktadır.

Fiks kombinasyonlar yaklaşık 30 yıldır kullanılmaktadır. Pilocarpin içeren çeşitli kombinasyonlar üretilmiş olmasına rağmen, bunlar artık kullanılmamaktadır. Fiks kombinasyonların gelişimine bakacak olursak:

E-Pilo: İlk üretilen fiks kombinasyon ilaçtır. Pilocarpin ile epinefrinin tek şişede birleştirilmesi ile 1970'lerin başında geliştirildi. Ancak çoğu hasta iki ilacın ayrı şişelerde birlikte kullanımından daha çok yarar gördü. Bunun nedeni ise pilokarpin için maksimum etkiye ulaşabilmek adına, kombinasyon tedavisinin günde 4 kez kullanılması ve bunun da hastada epinefrin açısından belirgin bir doz aşımı oluşturmaya idi. Bu fiks kombinasyon preparatı, doz uyumsuzlukları ve potansiyel yan etkileri nedeniyle FDA onayı alamamıştır.

Timpilo: 1978 yılında topikal timololun FDA onayı almasından ve GİB'nı pilokarpin kadar etkili azalttığından gösterilmesinden sonra, bu iki silahın timolol pilokarpin kombinasyonu olarak üretilmesi gündeme geldi. Ancak aynı doz uyumsuzluğu bu ilaçta da ortaya çıktı. Timolol maksimum etki için günde 1 veya 2 kez kullanılırken, pilokarpin için maksimum etki ancak 4 damla ile oluşabilmekteydi. Doz uyumsuzlukları nedeniyle bu fiks kombinasyon da FDA onayı alamamıştır.

Carpilo: 1980'lerde ve 1990'ların başında bilim adamları karteololu pilokarpine ekleyerek uygun bir fiks kombinasyon üretmeye çalıştılar. Bu kombinasyonun yanında pilokarpine dipivefrini de eklediler. Ancak her iki ilaç da GİB düşüşünde etkili olsa da, klinik olarak kullanıma girmedi.

Betoptic Pilo: Hiç piyasaya çıkmamasına rağmen betaksolol-pilocarpin fiks kombinasyonu, 1997 yılında FDA onayı almış ve klinik olarak etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.

Günümüz uygulamaları ise daha çok bir beta blokör ajanla, prostoglandinler, topikal KAİ'ler veya alfa agonistlerden bir grubu birleştirmek şeklindedir. Günümüz pratiğinde kullanılan ilaçlara bakacak olursak:

1-Timolol 0.5%- Dorzolamid 2%

(Cosopt)

1990'ların ortalarında beta blokörler GİB düşürülmesinde birinci basamak tedaviydi. Beta blokörlerin yanına ek olarak pilokarpin, dipivefrin ve yeni KAİ olan dorzolamid kullanıldı. Güvenilirliği, etkinliği, ve doz rahatlığı bakımından dorzolamid popüler bir ikinci basamak tedavi oldu ve bu iki ilacın fiks kombinasyonu doğdu. Timolol-dorzolamid fiks kombinasyonu, 1998 yılında FDA onayı aldı ve kullanıma sunuldu.

Aköz hümmör akımını azaltarak etki gösteren bu ilaç, 2X1 dozda kullanılmaktadır. GİB'nda %30-35 oranında düşüş sağladığı gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda timolol-dorzolamid fiks kombinasyonu, bileşenlerinin monoterapide kullanımlarından daha etkili bulunmuştur.¹⁷

Fiks kombinasyonun, bileşenlerinin ayrı ayrı şişelerde birlikte kullanımıyla aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir.¹⁸

Yapılan 3 ayrı çalışmada, birlikte kullanıma kıyasla fiks kombinasyonda 1.3-1.5 mmHg arasında değişen değerlerde ek bir GİB düşüşü olduğu izlenmiştir.¹⁹⁻²¹

Timolol-dorzolamid fiks kombinasyonu, latanoprost monoterapisi, timolol-unoprostone birlikte kullanımı, ve timolol-brimonidin birlikte kullanımı ile eşit etkinlik göstermiştir.²²⁻²⁴

Timolol-dorzolamid fiks kombinasyonunun 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 AC hastalığı öyküsü ise rölatif bir kontraendikasyondur.

2- Latanopros 0.005%-Timolol 0.5%

(Xalacom)

Prostaglandin analoglarının fiks kombinasyonlarda kullanılması ilk kez latanoprost ile olmuştur. Latanoprost uveaskleral dışa akımı artırırken, timolol aköz hümör yapımını azaltarak fiks kombinasyonda görev alır ve birlikte GİB'nda %20-35'lik bir düşüş sağlarlar. Fiks kombinasyon tedavisi sabah 1X1 dozda kullanılır.

Latanoprost-timolol fiks kombinasyonunun, bileşenlerinin monoterapileri ile karşılaştırıldığı iki çalışmada, fiks kombinasyonunun latanoprost monoterapisine kıyasla 1mmHg ve 1.2 mmHg ekstra bir GİB düşüşü sağladığı gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olsa da timolol yan etkileri göz önünde tutulduğunda bu çalışma klinik olarak çok anlamlı bulunmamış. Ancak aynı çalışmalarda fiks kombinasyonun GİB'nda timolol monoterapisine kıyasla belirgin oranda ek düşüş (2.9 mmHg ve 1.9 mmHg) sağladığı gösterilmiştir.²⁵⁻²⁶

Latanoprost-timolol fiks kombinasyonunun, timolol-brimonidin birlikte kullanımıyla karşılaştırıldığı bir başka çalışmada fiks kombinasyonun yarattığı 3.0 mmHg'lık düşüşe karşın timolol-brimonidin birlikte kullanımı, sadece 1.9 mmHg'lık bir düşüş sağlayabilmiştir.²⁷

Fiks kombinasyonun sistemik yan etkileri arasında bradikardi, aritmi, kalp yetmezliği, senkop, bronkospazm, hava yolu obstrüksiyonu, depresyon yer alırken, oküler yan etkiler olarak konjonktival hiperemi, yanma, batma, yabancı cisim hissi, kirpiklerde değişiklikler, iriste pigmentasyon artışı, epitelyal keratopati, ön üveit, herpetik keratit reaktivasyonu, maküler ödem (afak veya arka kapsül açıklığı olan psödo faklarda) sayılabilir.

Latanoprost-timolol fiks kombinasyonun kontraendikasyonları ise astım, KOAH, sinüs bradikardisi(<60 atım/dk), komplet AV blok, hiperkloremik asidoz ve bileşenlere karşı hipersensitivite durumlarıdır.

3- Brimonidine 0.2%-Timolol 0.5%

(Combigan)

Brimonidin, aköz hümör yapımını azaltarak ve uveaskleral dışa akımı artırarak, timolol ise aköz hümör yapımını azaltarak etki etmekte ve fiks kombinasyonda kullanımları ile GİB'nda %20-25'lik bir düşüşe neden ol-

maktadırlar. Brimonidin-timolol fiks kombinasyonunun, bileşenlerinin monoterapide kullanımlarıyla karşılaştırıldığı çalışmada, fiks kombinasyonun GİB'nda daha büyük düşüşler ortaya koyduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre fiks kombinasyonda 4.9-7.6 mmHg'lık bir düşüş elde edilmiş ve bu düşüşün brimonidin monoterapisindeki etkiden 2-3 mmHg, timolol monoterapisindeki etkiden ise 1-2 mmHg daha fazla olduğu ortaya konmuştur.²⁸

Brimonidin-timolol fiks kombinasyonu ile kombinasyon bileşenlerinin monoterapisinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, GİB'nda brimonidin-timolol fiks kombinasyonu ile 4.4-7.6 mmHg, brimonidin monoterapisi ile 2.7-5.5 mmHg, timolol monoterapisi ile ise 3.9-6.2 mmHg düşüş olduğu izlenmiş ve aralarındaki farklar anlamlı olarak kabul edilmiştir. Yine bu çalışmada yan etkilere bakıldığında ise fiks kombinasyonda brimonidin monoterapisine kıyasla alerjik konjonktivit insidansı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla %5.2, %9.4, p<0.001).²⁹ Bu düşüşün fiks kombinasyonda bulunan timolol komponentinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Brimonidine gibi adrenerjik ajanlar konjonktival hücre hacmini azaltmakta, hücreler arası mesafede genişlemeye neden olmakta ve böylelikle potansiyel allerjenlerin geçişine izin vererek alerjik reaksiyonlara zemin hazırlamaktadır.³⁰ Timololün ise, bu genişleme etkisini bloke ettiği ve bazı damar yataklarındaki vazokonstrüktif etkisi ile inflamasyon semptomlarını azalttığı gösterilmiştir.^{31,32}

Brimonidin-timolol fiks kombinasyonu ile brimonidin-timolol birlikte kullanımının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise, GİB düşürülmesi açısından fiks kombinasyonun, birlikte kullanım kadar etkili olduğu (fark <1mmHg) gösterilmiştir. GİB'nda fiks kombinasyon 4.9-5.3 mmHg, birlikte kullanım ise 4.7-5.3 mmHg'lık bir düşüş sağlamıştır.³³

Brimonidin-timolol fiks kombinasyonunun yan etkileri arasında ağız kuruluğu, baş ağrısı, gözde kaşıntı, yanma, kızarıklık 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 kontraendikedir.

4- Travopros 0.004%-Timolol 0.5%

(Duotrav)

Travoprost, uveaskleral dışa akımı ve trabeküler akımı artırarak, timolol ise aköz hümör yapımını azaltarak, fiks kombinasyon tedavisinde birlikte kullanıldıkları zaman GİB'nda %25-30'luk düşüş sağlarlar. Fiks kombinasyon 1X1 dozda kullanılır.

Travoprost-timolol fiks kombinasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, fiks kombinasyon ile bileşimindeki etken maddelerin monoterapide kullanımı karşılaştırılmış. GİB'nın düşürülmesinde fiks kombinasyon, timolol monoterapisinden 1.9-3.3 mmHg, travoprost monoterapisinden ise 1.5-2.7 mmHg daha etkili bulunmuş. Ortalama GİB, fiks kombinasyonda 17.3-18.9 mmHg, travatan

monoterapisinde 18.7-20.5 mmHg, timolol monoterapisinde ise 19.8-21.3 mmHg olarak bulunmuş ve aralarındaki farklar anlamlı olarak kabul edilmiştir.³⁴

Bir diğer çalışmada, travoprost-timolol fiks kombinasyonu ile bileşenlerin ayrı şişelerde birlikte kullanımı karşılaştırılmış ve GİB üzerindeki etkileri benzer bulunmuştur. Bu çalışmaya göre fiks kombinasyon GİB'ni 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. Bu çalışmada ayrıca en sık yan etki hiperemi olarak bulunmuş ve oran olarak bakıldığında, fiks kombinasyon grubunda %14.3, birlikte kullanım grubunda ise %23.4 olarak saptanmıştır.³⁵

Yine fiks kombinasyon ile bileşenlerinin ayrı şişelerde birlikte kullanımının kıyaslandığı başka bir çalışmada ise, GİB üzerine iki grubun etkileri benzer bulunmuştur. Fiks kombinasyon grubunda 7.4-9.4 mmHg'lık, birleşenlerin birlikte kullanıldığı grupta ise 8.4- 9.4 mmHg'lık bir düşüş izlenmiştir. Her iki grup, ilaçların tolere edilebilirliği yönünden benzer olarak bulunmuştur.³⁶

Travoprost-timolol fiks kombinasyonu bradikardi, bronkokonstriksiyon, kalp bloğu gibi ciddi yan etkilerinin dışında, lakrimal sekresyonda minimal azalma, yanma, batma gibi lokal yan etkiler oluşturabilmektedir. Kesin kontraendikasyonları ise ciddi bronşial astım, konjestif kalp yetmezliği, ciddi bradikardi ve komplet AV bloğudur.

5- Bimatopros 0.03%-Timolol 0.5% (Ganfort)

Bimatoprost, trabeküler ağ ve uveaskleral yolla aköz hümmör dışı akımını artırarak, timolol ise aköz hümmör yapımını azaltarak fiks kombinasyon tedavisinde birlikte kullanıldıkları zaman, GİB'nda %20'den fazla bir düşüş sağlamaktadırlar. Fiks kombinasyon 1X1 dozda sabahları kullanılmaktadır.

Fiks kombinasyon, konjonktival hiperemi, kirpiklerde uzama, kapak derisinde koyulaşma, iriste pigmentasyon artışı gibi yan etkiler oluşturabilmektedir. Kistoid maküler ödem bimatoprost-timolol fiks kombinasyonu ile tedavide bildirilmemiş olmakla birlikte bimatoprost tedavisi ardından ender(>0.1%-<1%) de olsa bildirilmiştir. Bundan dolayı fiks kombinasyon maküler ödem açısından risk faktörü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. 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.

Fiks kombinasyon ve kombinasyon bileşenlerinin ayrı ayrı kullanımları karşılaştırıldığı zaman, GİB üzerindeki düşürücü etkilerinin benzer olduğu ancak fiks kombinasyonun ayrı kullanıma göre konjonktival hiperemiye daha az neden olduğu (sırasıyla %8.5, %18.9) ve bunun ayrı kullanıma göre bir üstünlük sağladığı bildirilmiştir.³⁷

Fiks kombinasyon tedavileri henüz geliştirilme aşamasında oldukları için fiks kombinasyonların kendi içlerinde karşılaştırılması konusunda çok az yayın mevcuttur. Latanoprost-timolol ve dorzolamid-timolol fiks kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada, latanoprost-timolol grubunda GİB'nda 27.9 ± 3.6 mmHg değerleri üzerinden 9.4 ± 0.27 mmHg'lık bir düşüş görülmüş (%33.5), dorzolamid-timolol grubuna ise GİB'nda 27.5 ± 3.1 mmHg değerleri üzerinden 8.4 ± 0.26 mmHg'lık bir düşüş gösterilmiştir (%30.3). İki grubun sağladığı GİB düşüşleri kıyaslandığında, latanoprost-timolol tedavisinin anlamlı olarak ($p=0.017$) daha etkin olduğu gözlenmiştir. Yan etkiler değerlendirildiğinde ise tek anlamlı fark, göz ağrısı şikayetinde bulunmuştur. Göz ağrısı, latanoprost-timolol grubunda %11.7, dorzolamid-timolol grubunda ise %4.0 olarak bulunmuş ve aradaki fark anlamlı olarak kabul edilmiştir ($p=0.034$).³⁸

Yine latanoprost-timolol ve dorzolamid-timolol fiks kombinasyonlarının karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, benzer başlangıç GİB olan olgular incelenmiş. Latanoprost-timolol tedavisi uygulanan grupta ulaşılan GİB değeri 17.3 ± 2.2 mmHg iken, dorzolamid-timolol grubunda bu değer 17.0 ± 2.0 mmHg olarak bulunmuş ve aralarında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Yan etkilere bakıldığında ise latanoprost-timolol grubunda konjonktival hiperemi, dorzolamid-timolol grubunda ise ağızda acı tat şikayeti anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.³⁹

Almanya'da yapılan ve latanoprost-timolol fiks kombinasyonu ile travoprost-timolol fiks kombinasyonunun kıyaslandığı bir diğer çalışmada, 12 aylık tedavi süreci sonunda GİB'ndaki düşüşler benzer bulunmuştur.⁴⁰

Prostaglandin analogları ile uygulanan monoterapiye yeterli cevap alınamayan açık açılı glokom olgularına, akşamları tek doz olarak uygulanan latanoprost-timolol fiks kombinasyonu ile bimatoprost-timolol fiks kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise sonuçlar şu şekilde bulunmuştur: Ortalama diüurnal basınçta latanoprost-timolol kombinasyonu 2.1 mmHg, bimatoprost-timolol kombinasyonu ise 2.8 mmHg'lık bir düşüş sağlamış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.0214$). Yan etkilere bakıldığında ise, en sık kaşıntı (%18.8 latanoprost-timolol, %25.0 bimatoprost-timolol), yabancı cisim hissi (%31.3 latanoprost-timolol, %25 bimatoprost-timolol) ve konjonktival hiperemi tespit edilmiş ancak yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.⁴¹

Oküler hipertansiyon veya primer açık açılı glokom olgularında yapılan ve brimonidin-timolol ve dorzolamid-timolol fiks kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada, 4 haftalık tedavi süreci sonunda GİB'nda ortalama düşüş, brimonidine-timolol grubunda 7.8 ± 1.9 mmHg, dorzolamid-timolol grubunda ise 7.4 ± 1.8 mmHg olarak bulunmuştur ($p=0.430$). Oküler yan etkiler karşılaştırıldığında ise gözde yanma, batma şikayetinin, dorzolamid-timolol grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır ($p=0.027$).⁴²

Monoterapide yaşanan tercih karışıklığı, kombine tedavilerin çoğalması ve yeterli çalışmaların henüz tamamlanamamış olması nedeniyle günümüzde kombinasyon tedavileri için de yaşanmaya başlamıştır. Bu sorunun çözülebilmesi için, bu alanda daha birçok çalışmanın yapılması gereklidir. Ancak yine de sonuç olarak, mono-

terapinin yeterli olmadığı hastalarda, hasta uyumunun ve memnuniyetinin daha üstün olması, ilaç etkinliğinin daha yüksek ve maliyetin düşük olması gibi avantajları göz önünde tutulduğunda, fiks kombinasyonlar ikili kullanımlar karşısında günümüz glokom tedavisinde yerlerini almışlardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Quigley HA: Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1999;80:389-393.
2. Sawada A, Kitazawa Y, Yamamoto T, et al.: Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology.* 1996;103:283-288.
3. Huang X, Wu DY, Chen G, et al.: Support of retinal ganglion cell survival and axon regeneration by lithium through a Bcl-2-dependent mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:347-354.
4. 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.
5. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 2nd Edition 2003.
6. American Academy of Ophthalmology: Preferred Practice Patterns™: Open Angle Glaucoma. 2000;38.
7. Goldberg I: Relationship between intraocular pressure and preservation of visual field in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:1:3-7.
8. Shields' Textbook of Glaucoma fifth edition. 2005.
9. Kent RA, Nussdorf JD, David R: Vitreous concentration of topically applied Brimonidine tartarate 0.2%. *Ophthalmology.* 2001;108:784-787.
10. Collaborative Normal Tension Glaucoma Study Group: The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:498-505.
11. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al.: Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108:1943-1953.
12. 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;120:701-713.
13. Patel SC, Spaeth GL: Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995;26:233-236.
14. Levin MJ, Wormald RP, Migdal CS, et al.: The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:1543-1548.
15. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R: Corneal and conjunctival changes caused by commonly use glaucoma medications. *Cornea.* 2004;23:490-496.
16. Miyake K, Ota I, Ibaraki N, et al.: Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:387-395.
17. Clineschmidt CM, Williams 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;105:1952-1959.
18. Strohmaier K, Snyder E, Dubiner H, et al.: The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. Dorzolamide-Timolol Study Group. *Ophthalmology.* 1998;105:1936-1944.
19. Choudhri S, Wand M, Shields MB: A comparison of dorzolamide-timolol combination versus the concomitant drugs. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:832-833.
20. Gugleta K, Orgul S, Flammer J.: Experience with Cosopt, the fixed combination of timolol and dorzolamide, after switch from free combination of timolol and dorzolamide, in Swiss ophthalmologists' offices. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:330-335.
21. Bacharach J, Delgado MF, Iwach AG: Comparison of the efficacy of the fixed combination timolol/dorzolamide versus concomitant administration of timolol and dorzolamide. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2003;9:93-96.
22. Konstas AG, Papapanos P, Tersis I, et al.: Twenty four hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005% versus the timolol and dorzolamide fixed combination. *Ophthalmology.* 2003;110:1357-1360.
23. Day DG, Schacknow PN, Wand M, et al.: Timolol 0.5%/dorzolamide 2% fixed combination vs timolol maleate 0.5% and unoprostone 0.15% given twice daily to patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Am Journal Ophthalmol.* 2003;135:138-143.
24. Sall KN, Greff LJ, Johnson-Pratt LR, et al.: Dorzolamide/Timolol combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol: six months comparison of efficacy and tolerability. *Ophthalmology.* 2003;110:615-624.
25. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, et al.: Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one year randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:915-922.
26. Pfeiffer N: A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:893-899.
27. Stewart WC, Stewart JA, Day D, et al.: Efficacy and safety of timolol maleate/latanoprost fixed combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81:242-246.
28. Craven ER, Walters TR, Williams R, et al.: Brimonidine and timolol fixed-combination therapy versus monotherapy: a 3-month randomized trial in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005;21:337-348.
29. Sherwood MB, Craven ER, Chou C, 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;124:1230-1238.
30. Butler P, Mannschreck M, Lin S, et al.: Clinical experience with the long-term use of 1% apraclonidine. Incidence of allergic reactions. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:293-296.
31. Alvarado JA, Franse-Carman L, McHolm G, et al.: Epinephrine effects on major cell types of the aqueous outflow pathway: in vitro studies/clinical implications. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1990;88:267-282.
32. Van Buskirk EM, Bacon DR, Fahrenbach WH: Ciliary vasoconstriction after topical adrenergic drugs. *Am J Ophthalmol.* 1990;109:511-517.
33. Goni FJ; Brimonidine/Timolol Fixed Combination Study Group: 12-week study comparing the fixed combination of brimonidine and timolol with concomitant use of the individual components in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15:581-590.
34. 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.

35. 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;140:242-250.
36. Hughes BA, Bacharach J, Craven ER, et al.: A three-month, multicenter, double-masked study of the safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution compared to travoprost 0.004% ophthalmic solution and timolol 0.5% dosed concomitantly in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2005;14:392-399.
37. 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 in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:53-62.
38. Shin DH, Feldman RM, Sheu WP: Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study Group. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2004;111:276-282.
39. Konstas AG, Kozobolis VP, Lallios N, et al.: Daytime diurnal curve comparison between the fixed combinations of latanoprost 0.005%/timolol maleate 0.5% and dorzolamide 2%/timolol maleate 0.5%. *Eye.* 2004;18:1264-1269.
40. Danesh-Mayer H, Wells A, Wieland H, and the Trav/Tim 1-year study group: A one-year study to compare the efficacy and safety of once-daily travoprost 0.004%/timolol 0.5% to once-daily latanoprost 0.005%/timolol 0.5% in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. Presented at: Conjoint Meeting of the Asian Oceanic Glaucoma Society and the Australian New Zealand Glaucoma Club; September 1-3, 2005; Cairns, Australia.
41. Martinez A, Sandez M: A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. *Current Medical Research and Opinion.* 2007;23:1025-1032.
42. Arcieri ES, Arcieri RS, Pereira AC, et al.: Comparing the fixed combination brimonidine-timolol versus fixed combination dorzolamide-timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:683-689.

**TOD 2007 Kış Sempozyumu sunularından derlenen
"VITREORETİNAL CERRAHİDE YENİLİKLER"
Retina-Vitreus dergisi özel sayısı olarak yayınlanmıştır.**

