

Timolol Maleat-Dorzolamid Sabit Kombinasyonu Kullanan Primer Açık Açılı Glokomlu Olgularda 0.2% Brimonidin ve 0.005% Latanoprost'un Aditif Etkinliğinin Karşılaştırılması*

Tülay Şimşek (*), M.Hakan Tırhuş (*), Ufuk Elgin (*), Aygen Batman (*), Mutlu Alper (*),
Orhan Zilelioğlu (**)

ÖZET

Amaç: Timolol maleat %0.5 ve dorzolamid %2 sabit kombinasyonu kullanmasına rağmen göz içi basıncı kontrol edilemeyen glokomlu olgularda 0.2%'lik brimonidin ve %0.005'lik latanoprost'un aditif etkinliklerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, randomize, paralel grup tek merkezli bu çalışmada, timolol maleat %0.5 ve dorzolamid %2 sabit kombinasyonu kullanmasına rağmen göz içi basınçları kontrol altına alınamayan primer açık açılı ve psödoeksfolyatif glokomlu 43 olgu çalışmaya alındı. Kullandıkları ilaca ilave olarak, olgular günde iki kez 0.2%'lik brimonidin veya günde bir kez %0.005'lik latanoprost alacak şekilde randomize edildi. Göz içi basıncında başlangıca göre %15 veya daha fazla düşme ve göz içi basıncının 20 mmHg altında olması klinik başarı kabul edildi.

Bulgular: Her iki çalışma grubunda demografik özellikler ve göz içi basıncı açısından belirgin farklılık yoktu. Birinci ayın sonunda brimonidin grubunda göz içi basıncında medyan 4mmHg (en az 1 en çok 36 mmHg, %19) ($p<0.01$) ek azalma olurken, latanoprost grubunda medyan 10mmHg (en az 3 en çok 28 mmHg, %37) ($p<0.01$) ek azalma oldu. Üçüncü ayın sonunda bu oranlar brimonidin grubu için medyan 5mmHg (en az 1, en çok 36 mmHg, %20) ($p<0.01$), latanoprost grubu için ise medyan 10 mmHg (en az 5 en çok 31 mmHg, %37) ($p<0.01$) idi. Üçüncü ayın sonunda klinik başarı oranları karşılaştırıldığında brimonidin grubunda bu oran %57.9 iken latanoprost grubunda %95.8 olduğu görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: Timolol maleat %0.5 ve dorzolamid %2 sabit kombinasyonu kullanmasına rağmen göz içi basıncı kontrol edilemeyen olgularda, 0.2%'lik brimonidin ve %0.005'lik latanoprost göz içi basıncında ilave düşme sağlamaktadır. Ancak latanoprost'un brimonidin'e göre göz içi basıncını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla düşürdüğü görülmüştür. Ayrıca günde bir kez uygulanıyor olması daha fazla tercih edilmesine neden olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Brimonidin, latanoprost, aditif etki, glokom.

(*) Uzm. Dr., Sağlık Bakanlığı Ulucanlar Eğitim Araştırma Göz Hastanesi, Ankara

(**) Klinik Şefi, Sağlık Bakanlığı Ulucanlar Eğitim Araştırma Göz Hastanesi, Ankara

♦ 3.Uluslararası Glokom Sempozyumu'nda (2003 Barselona İspanya) poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Tülay Şimşek, Turan Güneş Bulvarı, 41.Sokak 8/20, Oran Yolu 06550, Ankara
E-posta: tulaysimsek@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 23.06.2004

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 25.05.2005

Kabul Tarihi: 11.06.2005

SUMMARY

Comparison of Topical Latanoprost 0.005% and Brimonidine 0.2% Eye Drops in the Adjunctive Treatment of Patients with Primary Open Angle Glaucoma

Purpose: To compare intraocular pressure lowering effect of topical latanoprost 0.005% once daily with brimonidine 0.2% twice daily in patients with open angle glaucoma receiving fixed combination of dorzolamide and timolol twice daily.

Methods: Forty-three patients with open angle glaucoma not adequately controlled on timolol maleate plus dorzolamide were randomly assigned to receive either latanoprost 0.005% once daily or brimonidine 0.2% twice daily. Study visits were made at baseline, 1 month and 3 months of treatment. Success was defined as 15% or more reduction in IOP from baseline and intraocular pressure lower than 20 mmHg.

Results: At baseline mean intraocular pressures were similar in the two treatment groups. After 1 month of treatment, intraocular pressure was decreased minimum 1, maximum 36 mmHg (median 4 mmHg, %19) for brimonidine group ($p<0.01$), and minimum 3, maximum 28 mmHg (median 10 mmHg, %37) for latanoprost group ($p<0.01$). The median IOP reduction from baseline at 3 months was 10 mm Hg (minimum 5-maximum 31 mmHg, 37%) for the latanoprost group and 5 mm Hg (minimum 1- maximum 36mmHg, 20%) ($p<0.01$) for the brimonidine group. In the adjunctive treatment, rates of clinical success were 95.8% with latanoprost group versus 57.9% with brimonidine group ($p<0.05$) at the end of 3 months.

Conclusion: This study showed that additive intraocular pressure lowering effect of latanoprost is superior to brimonidine in patients receiving fixed combination of dorzolamide and timolol. It was preferred to brimonidine because once daily administration.

Key Words: Brimonidine, latanoprost, additive effect, glaucoma.

GİRİŞ

Göz içi basıncını (GİB) yeterli ve güvenli bir hedef seviyede tutmak, halen glukom tedavisinin esasını oluşturmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçlar GİB'ni düşürmenin yanında, önemli yan etkilere neden olmamalı, hastanın yaşam kalitesini değiştirmemelidir (1). Son yıllarda geliştirilen daha etkili ilaç seçenekleri ile hedef GİB'ni sağlamak daha kolay hale gelmiştir. Topikal β -adrenerjik reseptör blokörleri primer açık açılı glukom (PAAG) ve oküler hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek olma özelliklerini korumaya devam etmekle birlikte, uzun süreli kullanımda bu ilaçlar GİB'nin kontrol altına alınmasında tek başlarına yeterli olmamaktadırlar (2). Bu olgularda hedef GİB'na ulaşılması için ikinci, hatta üçüncü bir ilaç tedaviye eklenerek kombine tedavilere geçilmesi gerekmektedir (3). Son zamanlarda prostaglandin analogları, α_2 -adrenerjik agonistleri ve timolol maleat - dorzolamid sabit kombinasyonu (TDSK) gibi ilaçların kullanıma girmesi ile kombine tedavi daha etkin ve kolay uygulanabilir olmuştur (1,3).

Timolol maleat son yirmi yıldır glukom ve oküler hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilk tedavi seçeneklerinden biridir. Tek başına timolol maleat ile GİB kontrolü yetersiz kaldığında, tedaviye günde iki kez uygulanan %0.5 dorzolamid eklenirse GİB'da ilave düşme olmaktadır (4). Glukom tedavisinde büyük önemi olan bu

iki ilacın, sabit kombinasyon halinde tek ilaç olarak kullanılabilir hale gelmesi ile ilaç kullanımı kolaylaşmış, hastanın tedaviye uyumu artmıştır (5).

Latanoprost bir prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogu olup uveoskleral dışı akımı artırarak etki gösterir (3,4). Bu etki silier kas hücrelerinin etrafındaki hücre dışı matrikste, metalloproteinazlarla düzenlenen değişikliklerle birlikte, silier kasta gevşeme sonucu kas bandlarının arasında genişlemiş alanlar oluşmasına bağlıdır (6,7).

Brimonidin tartarat selektif α_2 -adrenerjik reseptör agonistidir ve hem hümör aköz yapımını azaltarak, hem de uveoskleral dışı akımı artırarak GİB'ni düşürmektedir (8,9). Bu ilaçların, birinci seçenek ve ikinci seçenek olarak kullanıldıklarında etkin olduklarını gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada TDSK uygulanmasına rağmen göz içi basıncı kontrol edilemeyen olgularda, üçüncü etken madde olarak, günde iki kez uygulanan %0.2'lik brimonidin'le günde bir kez uygulanan %0.005'lik latanoprost'un aditif etkinliği karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif, randomize, paralel grup, tek merkezli olan bu klinik çalışma, daha önceden günde iki kez timolol maleat %0.5 ve dorzolamid %2 sabit kombinasyon

yonu (Cosopt, Merck Sharp (Dohme, Ferrand-Fransa) kullanmasına rağmen GİB kontrol altına alınamayan PAAG veya psödoeksfoliatif glokomlu (PEG) olgular üzerinde yapıldı.

Çalışma kapsamına alınan olgular 21 yaşından büyük olup, GİB 21 mm Hg ve üzerinde, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ise en az 1/10 ve üzerindedir. Oküler cerrahi veya travma hikayesi, daha önceden kortikosteroid, kontakt lens kullanımı, kuru göz, güvenilir aplanasyon tonometreyi önleyen herhangi bir bozukluğu olan gözler ile üveit, herpetik keratit ya da son üç ay içinde herhangi bir inflamasyon geçirmiş, damlalardan herhangi birine karşı bilinen duyarlılığı olan gözler çalışmaya alınmadı. Hamileler, bradikardi, artioventriküler blok, kalp yetmezliği, aritmi, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgular da çalışma dışında tutuldu.

Olgular TDSK'na ilave olarak, günde iki kez 0.2% lik brimonidin (Alphagan, Allergan Pharm Ltd. Inc. Westport, İrlanda) veya günde bir kez %0.005'lik latanoprost (Xalatan, Pharmacia N.V/S.A.-Belçika) alacak şekilde randomize olarak iki gruba ayrıldı. Tüm olgular başlangıçta, birinci ayda ve üçüncü ayda görüldü. Olguların başlangıç muayenelerinde ayrıntılı göz muayenesi yapıldı ve sistemik hastalıklar yönünden öykü alındı. Her kontrolde görme keskinliği (Snellen Eşeli), GİB ölçümü (Goldmann Aplanasyon Tonometrisi), biyomikroskopik muayene (Haag-Streit), ve fundus muayenesi (90 D-Nikon) yapıldı. İlk muayene ve son kontrolde gonioskopik (Goldmann üç aynalı kontakt lens) muayene yapıldı. Göz içi basınç ölçümleri, her iki ilacın etkilerinin zirveye ulaştığı zaman olan sabah saat 10'da yapıldı.

Başlangıç GİB'na göre %15 ya da daha fazla düşme, en son ölçümdeki GİB'nın 20 mmHg altında olması klinik başarı kabul edildi (2,3,10). Her kontrolde olgulara yan etkiler sorularak ilaçların güvenilirliği değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 11.0 paket programı uygulandı. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Grup içinde ve gruplar arası başlangıça göre GİB değişimlerini değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Demografik verilerin ve klinik başarı oranlarının karşılaştırılması

da Chi-Square testi uygulandı. Farklılıkların istatistiksel olarak anlamlılığını belirlemede p değeri 0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Tek bir klinikte takibi yapılan 43 olgu çalışma kapsamına alındı. Randomize olarak 19 olguya (%44.2) 0.2%'lik brimonidin ve 24 olguya (%55.8) %0.005'lik latanoprost verildi. Olguların diğer özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Demografik veriler karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Olguların başlangıç GİB değerleri brimonidin grubunda medyan 26 mmHg (minimum 21 mmHg, maksimum 50 mmHg), latanoprost grubunda ise medyan 28 mmHg (minimum 21 mmHg, maksimum 50 mmHg) idi. İstatistiksel olarak başlangıç GİB değerleri yönünden iki grup arasında fark yoktu (Mann-Whitney, p=0.239). Birinci ayda sabah 10.00 da yapılan ölçümlerde elde edilen değerler başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında brimonidin grubunda ortalama GİB düşüş miktarı medyan 4 mmHg (1-36 mmHg), latanoprost grubunda ise medyan 10 mmHg (3-28mmHg) olarak saptandı. İki grup arasında GİB düşüşü arasındaki fark 6mmHg olarak bulundu (Mann-Whitney, p=0.002). Birinci ayın sonunda brimonidin grubunda 4 olguda GİB düşüşü olmadığı halde latanoprost grubundaki tüm olgularda GİB düşüşü gözlemlendi. Birinci ayın sonunda medyan GİB değerleri ise brimonidin grubunda 20 mm Hg (13-50 mmHg), latanoprost grubunda ise 18 mm Hg (13-23 mmHg) idi (p=0.088). Birinci ayda maksimum ilaç etki düzeyinde klinik başarı oranları değerlendirildiğinde brimonidin grubunda 19 gözden 12'sinde (%63.2), latanoprost gru-

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	Brimonidin (n=19)	Latanoprost (n=24)	p=
Yaş medyan (min.-max.)	63 (37-77 yıl)	63 (33-88 yıl)	0.731
Cinsiyet			0.321
Erkek n (%)	10 (52.6)	9 (47.4)	
Kadın n (%)	9 (37.5)	15 (62.5)	
Tanı			0.555
PAAG n (%)	11 (58)	16 (59.3)	
PEG n (%)	8 (42)	8 (33.3)	
Başlangıç GİB medyan (min.-max.)	26 (21-50mmHg)	28 (21-50mmHg)	0.239

PAAG, primer açık açılı glokom; PEG, psödoeksfoliatif glokom; GİB, göz içi basıncı; n, sayı; min., minimum; max., maksimum;

bunda ise 24 gözden 23'ünde (%95.8) %15 ve daha üzeri GİB düşüşü sağlandığı ($p<0.05$) görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup latanoprost grubundaki klinik başarı oranı daha yüksek olarak değerlendirildi.

Üçüncü aydaki maksimum ilaç etki düzeyinde elde edilen GİB değerleri başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında GİB düşüşü brimonidin grubunda medyan 5 mm Hg (1-36 mmHg, %20) ($p<0.001$), latanoprost grubunda ise 10 mm Hg (5-31 mmHg, %37) ($p<0.01$) olarak saptandı. İki grup arasındaki GİB düşüşü farkı 5 mm Hg olarak bulundu ($p<0.05$). Üçüncü ayın sonunda medyan GİB değerleri ise brimonidin grubunda 19 mm Hg (11-30 mmHg), latanoprost grubunda ise 16.5 mm Hg (11-30 mmHg) idi. Üçüncü ayda maksimum ilaç etki düzeyinde klinik başarı oranları değerlendirildiğinde brimonidin grubunda 19 gözden 11'inde (%57.9), latanoprost grubunda ise 24 gözden 23'ünde (%95.8) %15 ve daha üzeri GİB düşüşü sağlandığı görüldü (Chi-Square testi, $p=0.06$) (Şekil 1). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup, latanoprost grubunda klinik başarı oranı daha yüksek olarak değerlendirildi.

Birinci ayla üçüncü ay GİB değerleri karşılaştırıldığında ise brimonidin grubunda birinci ayda 4 mm Hg (%19) GİB düşüşü sağlanırken üçüncü ayda bu düşme miktarının 5 (%20)'e yükseldiği görüldü. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p<0.05$). Latanoprost grubunda ise birinci ayda 10 mmHg (%37) olan GİB düşme miktarının üçüncü ayda da aynen devam ettiği görüldü (Şekil 2).

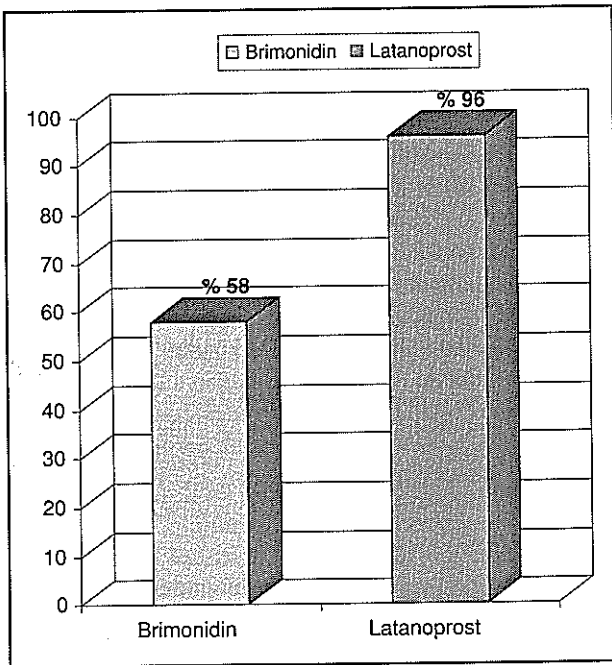
Üçüncü ayda başlangıca göre GİB düşme yüzdelere-rinin frekans dağılımına bakıldığında (Tablo 3) %10 dan daha az GİB düşüşü sağlanan göz oranı brimonidin grubunda %31 (6/19), latanoprost grubunda %4.2(1/24) bulundu ($p<0.05$). %30'dan daha fazla GİB düşüşü sağlanan göz oranı brimonidin grubunda %37(7/19), latanoprost grubunda %71 (17/24) bulundu ($p<0.05$).

Çalışma süresince ciddi yan etkiye rastlanmadı. Toplam 5 olguda ağızda acı tat hissi (dorzolamide bağlı), brimonidin grubunda dört olguda ağız kuruluğu, latanoprost grubunda ise üç olguda gözde irritasyon hissi görüldü. Bu yan etkiler nedeniyle çalışmadan ayrılan olgu olmadı.

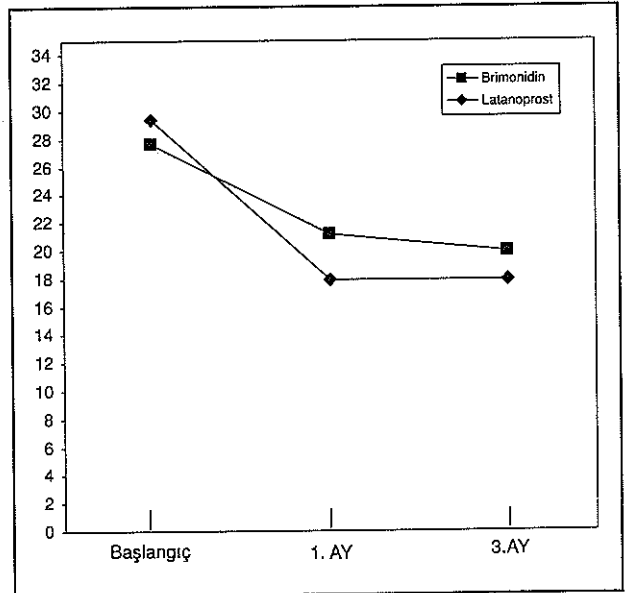
TARTIŞMA

Glokomatöz optik nöropati ilerleyici bir tablodur ve yapılan tüm tedaviler bu ilerlemeyi durdurmak, durdurulamayan olgularda da en azından yavaşlatmak amacına yöneliktir (1). Günümüz glokom tedavisinde optik sinir kan akımının artırılması, apoptozisin engellenmesi, optik sinir rejenerasyonunun sağlanması, gen tedavisi, güncel kavramlardır ve bu alanlardaki çalışmalar devam etmektedir (1,11). Ancak GİB'nin düşürülmesi glokom tedavisinde en temel basamak olma özelliğini korumaktadır ve gelecekte de önemini kaybetmeyecek gibi görünmektedir. Geliştirilen medikal tedavi seçenekleri ve cerrahi yöntemlerin hepsinde temel amaç GİB'nı etkili ve uzun süreli bir biçimde kontrol altına almaktır (1,12). Özellikle tek ilaçla kontrol altına alınmayacak kadar

Şekil 1. Üçüncü ayın sonunda klinik başarı yüzdeleri



Şekil 2. Takip süresince ortalama GİB değişimlerinin karşılaştırılması



Tablo 2. Başlangıca göre 1. ve 3. aydaki GİB düşme miktarları

	Brimonidin (n=19)		Latanoprost (n=24)		İki grup arasındaki fark		p
	mmHg	%	mmHg	%	mmHg	%	
1. ay medyan (min-max)	4 (1-36)	%19	10 (3-28)	%37	6	%18	<0.05
3. ay medyan (min-max)	5 (1-36)	%20	10 (5-31)	%37	5	%17	<0.05

GİB, göz içi basıncı; n, sayı; min, minimum; max, maksimum

yüksek GİB ile giden, veya hedef GİB oldukça düşük tutulması gereken olgularda kombine tedavi cerrahiden önceki son şansımız olmaktadır (2). Hangi kombinasyonların daha etkin olduğunu anlayabilmek için, özellikle yeni geliştirilen ilaçlarla ilgili çalışmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir. Biz de bu çalışmada brimonidin ve latanoprostun üçüncü ilaç olarak tedaviye eklendiğinde, aditif etkinliklerini değerlendirdik.

Timolol maleat %0.5 ve dorzolamid %2 sabit kombinasyonunun içerdiği ilaçlar eskiden beri bilinen ve kombine tedavide de birlikte kullanılan ilaçlardır. Sabit kombinasyon olarak üretilmesi ile, ayrı preparatlar şeklinde kullanıldıklarında günde dört kez uygulamak yerine, günde iki kez uygulanarak hasta uyumunu kolaylaştırmış ve iki ilacın additif etkisini aynı dozda elde etme avantajını sağlamıştır. Günde iki kez uygulanan bu ila-

cın tek başına timolol uygulamasına göre ek GİB kontrolü sağladığı gösterilmiştir (4). Yapılan bir çalışmada timolol maleat %0.5 ve dorzolamid %2 sabit kombinasyonunun bu ajanların ayrı ayrı kullanımına göre ortalama 1.5 mm Hg daha fazla GİB düşüşü sağladığı görülmüştür (9). Bu etki olgu uyumunun timolol maleat %0.5 ve dorzolamid %2 sabit kombinasyonu kullanımında daha iyi olmasına bağlanmıştır. Kullanım kolaylığı ve daha iyi etki etmesi nedeniyle biz de çalışmamızda sabit kombinasyonu kullandık.

Latanoprostla ilgili yapılan uzun süreli çalışmalarda günde bir kez uygulanan %0.005'lik latanoprostun GİB'ni timolol kadar hatta daha da etkili bir şekilde düşürdüğü bildirilmektedir (13,14). Bazı çalışmalarda tedavi başladıktan bir iki yıl sonrasında bile tolerans gelişmediği bildirilmiştir (4,15). Yapılan çalışmalarda latanoprost'un TDSK ile aynı oranda GİB'ni düşürdüğü ancak saat 22.00'daki değerlerde aralarında belirgin fark olduğu ve TDSK'nın bu saatte daha düşük GİB sağladığı bildirilmiştir (3,16). Bilinen yan etkileri ise iriste renk değişikliği, kirpiklerde büyüme, konjonktival hiperemidir (6). Bazı olgularda üveit atağı, herpetik keratit nüksü ve kistoid maküler ödeme neden olabilir (17,18,19).

Brimonidinle ilgili yapılan çalışmalarda günde iki kez uygulanan 0.2%'lik brimonidin'in okuler hipertansiyonlu ve glokomlu olgularda GİB'ni etkili bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (20,21). Monoterapide kullanıldığında maksimum etkili olduğu (uygulamadan iki saat sonra) zamandaki GİB düşürücü etkisinin %0,5'lik timolol ile aynı olduğu ancak uygulamadan 12 saat sonra timololün daha etkin olduğu bildirilmektedir (22). Brimonidin'in diğer ajanlardan farklı olarak nöron koruma sağladığı da bildirilmiştir (11). Bilinen yan etkileri okuler allerji, ağız kuruluğu, halsizlik ve nadiren kan basıncı değişiklikleridir (11,23).

Latanoprost ve brimonidin'in monoterapideki etkinliğini karşılaştırmak için değişik çalışmalar yapılmıştır. Dubiner ve arkadaşlarının (24) 127 gözle yaptığı bir ça-

Tablo 3. Üçüncü ayın sonunda ortalama GİB düşme değerlerinin frekans dağılımı

GİB düşme oranı	Brimonidin		Latanoprost	
	sayı	%	sayı	%
<10	6	31.6	1	4.2
10-14.9	2	10.5	-	0
15-19.9	1	5.3	1	4.2
20-24.9	1	5.3	3	12.5
25-29.9	2	10.5	2	8.3
≥30	7	36.8	17	70.8
Toplam	19	100	24	100

GİB, göz içi basıncı

ışmada, başlangıç GİB'a göre brimonidin grubunda 6.8 mm Hg (%27.8), latanoprost grubunda 6.5 mm Hg (%27) azalma sağlamışlardır. GİB'da %20 ve üzerinde azalma sağlanan göz oranı brimonidin grubunda %80, latanoprost grubunda ise %74 olarak bildirilmektedir. Einarson ve arkadaşlarının 1168 göz üzerinde yaptığı altı aylık bir çalışmada başlangıç GİB'a göre brimonidin grubunda 6.2 mm Hg(%25), latanoprost grubunda 8 mm Hg (%31) azalma olduğunu bildirmişlerdir (25). Anselm ve arkadaşlarının 375 göz üzerinde yaptığı bir çalışmada başlangıç GİB'a göre brimonidin grubunda 5.2 mm Hg(%21), latanoprost grubunda 7.1 mm Hg (%28) azalma olduğunu bildirmişlerdir (26).

Latanoprost ve brimonidin kombinasyonunun tedavideki aditif etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Simmons ve arkadaşlarının 107 göz üzerinde yaptığı üç aylık bir çalışmada latanoprost ve brimonidin'in β -blokörlere eklendiğinde başlangıç GİB'a göre brimonidin grubunda 4.55 mm Hg(%21), latanoprost grubunda 5.49 mm Hg (%25) ek azalma olduğu görülmüştür (2). Klinik başarı oranları ise sırasıyla %73.7 ve %83.3 olarak bulunmuştur. Stewart ve arkadaşlarının 32 göz üzerinde yaptıkları altı haftalık bir çalışmada timolol maleat/latanoprost sabit kombinasyonu (TLSK) ile timolol maleat ve brimonidin kombinasyonu karşılaştırılmış, TLSK ile diurnal GİB da daha fazla düşme sağlanmıştır (27). Stewart ve arkadaşlarının 141 göz üzerinde yaptıkları üç aylık başka bir çalışmada latanoprost ve brimonidin'in topikal β -blokörler ile kombine edildiklerindeki etkinliği karşılaştırılmıştır (28). Başlangıçta göre GİB'da brimonidin grubunda 4.2 mm Hg(%19,4), latanoprost grubunda 6.3 mm Hg (%27) ek azalma olduğu görülmüştür. Klinik başarı oranları ise sırasıyla %58 ve %70 olarak bulunmuştur. Simmons ve arkadaşlarının 69 göz üzerinde yaptığı altı aylık başka bir çalışmada latanoprost ve brimonidin'in TDSK eklendiğinde kombine tedavideki etkinlikleri karşılaştırılmıştır (29). Başlangıç GİB'a göre brimonidin grubunda 4.6 mm Hg(%22.8), latanoprost grubunda 3.43 mm Hg (%17.2) ek azalma görülmüştür. Klinik başarı oranları ise sırasıyla %85 ve %65 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada diğer çalışmaların tersine brimonidin grubundaki GİB düşme oranı ve klinik başarı latanoprost grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

Kombine tedavide üç ilaçtan fazlasının etkili olmadığı yaygın kabul görmektedir. Çalışmamızda TDSK'nın tek preparatla iki ayrı ilacı uygulama kolaylığından faydalanarak en fazla GİB düşüşü sağlamayı hedefledik. Pajic ve arkadaşlarının 733 göz üzerinde yaptığı bir çalışmada TDSK kullanan olguların tedavi protokolüne latanoprost eklenmiş ve GİB'da 7.6 mm Hg ek azalma sağlanmıştır (30). Başka bir çalışmada latanoprost'un tedaviye eklenmesiyle olguların %63 inde GİB da %16,

%37 sinde ise %20 ve üzerinde ek azalma sağlanmıştır (31). Bizim çalışmamızda ise latanoprost grubunda üç ayın sonunda başlangıç GİB'na göre %37 ek azalma sağlanmıştır.

Çalışmamızda birinci ayın sonunda brimonidin grubunda başlangıca göre GİB'da azalma miktarı 4 mmHg (%19) iken latanoprost grubunda bu miktar 10 mmHg (%37) olarak bulunmuştur. Üçüncü ayın sonunda brimonidin'in GİB düşürme miktarının 5 mm Hg (%20) yükseldiği ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Latanoprost'un ise üçüncü aydaki etkinliği birinci aya göre artış göstermemiştir (10mmHg, %37). Bu bulgulardan latanoprost'un maksimum etkinliğe birinci ayın sonunda ulaştığı, brimonidin'in ise daha uzun dönemde maksimum etkinliğe ulaştığı sonucu çıkarılmıştır. Hem birinci ayda (latanoprost %37, brimonidin %19) hem de üçüncü aydaki etkinlikleri karşılaştırıldığında (latanoprost %37, brimonidin %20) latanoprost'un GİB'ını brimonidin'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla düşürdüğü görülmüştür. Üç ayın sonunda klinik başarı oranları karşılaştırıldığında brimonidin gözlerin %57.9'unda GİB'da başlangıca göre %15 ve daha fazla düşüş sağlarken latanoprost'un gözlerin %95.8'inde başlangıca göre %15 ve daha fazla düşüş sağladığı görülmüştür. Latanoprost'un istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda klinik başarı sağladığı görülmüştür. Bizim çalışmamızdaki sonuçların, önceki klinik çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür ancak gerek elde edilen GİB düşme miktarlarının, gerekse klinik başarı oranlarının önceki çalışmalara göre daha yüksek olduğu fark edilmiştir. Sonuçların bu şekilde çıkması başlangıç GİB'larının diğer çalışmalara göre daha yüksek olmasına bağlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda, farklı mekanizmalarla GİB'ını düşüren ilaçların aditif etkilerinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (1,10). β blokerler, karbonik anhidraz inhibitörleri, α -agonistler hüner aköz yapımını azaltarak etki gösterirken, prostaglandin analogları dışa akımı artırarak etki gösterirler (1,11). Kombine tedavide kullanılan üç ilacın da aynı etki mekanizmasına sahip olması aditif etkiyi azaltırken, farklı etki mekanizmasına sahip ilacın kullanılması aditif etkiyi artıracaktır. Bizim çalışmamızda da bu görüşü destekler şekilde TDSK'daki ilaçlardan farklı etki mekanizmasına sahip olan latanoprost GİB'ını brimonidinden daha fazla düşürmüştür.

Çalışmamızda her iki ilacın da ciddi yan etkisi görülmemiş, brimonidin grubunda dört olguda ağız kuruluğu latanoprost grubunda ise üç olguda okuler iritasyon dışında başka yan etkiye rastlanmamış ve olgular tarafından oldukça iyi tolere edilmiştir. Her iki ilaç güvenilir bulunmuş, ancak latanoprost'un tek doz olması nedeniy-

le hastalar tarafından daha fazla tercih edildiği saptanmıştır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda, TDSK kullanılması rağmen GİB hedeflenen seviyeye inmeyen hastaların %0.005'lik latanoprost ya da %0.2'lik brimonidin'den fayda görebilecekleri gösterilmiştir. Latanoprost tedavisiyle %95.8, brimonidin tedavisiyle %57.9 klinik başarı sağlanmıştır. Her iki ilacın da üçüncü ilaç olarak tedaviye eklendiğinde GİB'da ek düşme sağladığı ve iyi tolere edildiği ancak günde bir kez uygulanan %0.005 lik latanoprost'un günde iki kez uygulanan %0.2'lik brimonidin'den istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha etkili olduğu ve olgular tarafından daha çok tercih edildiği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Migdal C: Glaucoma medical treatment, philosophy, principles and practice. *Eye* 2000;14:515-18.
2. Simmons ST, Earl ML: Three-month comparison of brimonidine and latanoprost as adjunctive therapy in glaucoma and ocular hypertension patients uncontrolled on β -blockers. *Ophthalmology* 2002;109:307-15.
3. Polo V, Larrosa JM, Gomez ML, Pablo L, Honrubia FM: Latanoprost versus combined therapy with timolol plus dorzolamide: IOP-lowering effect in open angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:6-9.
4. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA: A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmology* 1999;106 (12 suppl): 10-6.
5. Gugleta K, Orgul S, Flammer J: Experience with Cosopt, fixed combination of timolol and dorzolamide, after switch from free combination of timolol and dorzolamide, in Swiss ophthalmologists' offices. *Curr Med Res Opin* 2003;19:330-5.
6. Watson PG, the Latanoprost Study Group. Latanoprost two years experience of its use in the United Kingdom. *Ophthalmology* 1998;105:82-7.
7. Nilsson SFE, Samuelson M, Bill A, Stjernschantz J: Increased uveascleral outflow as a possible mechanism of ocular hypertension caused by prostaglandin F 2α -1 isopropyl ester in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 1989;48:707-16.
8. Toris CB, Cleason ML, Camras CB, Yablonski ME: Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmology* 1995;113:1514-17.
9. Walters TR: Development and use of brimonidine in treating acute and chronic elevations of intraocular pressure: a review of safety, efficacy, dose response, and dosing studies. *Surv Ophthalmol* 1996;41(Suppl 1):19-26.
10. Shin DH, Mc Cracken MS, Bendel RE, Pearlman R, Juzych MS, Hughes BA et al: The additive effect of latanoprost to maximum-tolerated medications with low dose, high dose or no pilocarpine therapy. *Ophthalmology* 1999;106:386-90.
11. Cantor LB: The evolving pharmacotherapeutic profile of brimonidine, an α -adrenergic agonist, after four years of continuous use. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1:815-34.
12. Hoyng PF, Van Beek LM: Pharmacological therapy for glaucoma: a review. *Drugs* 2000;59:411-34.
13. Alm A, Stjernschantz J, and the Scandinavian Latanoprost Study Group. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% Latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Ophthalmology* 1995;102:1743-52.
14. Camras CB and the United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. A six month masked, multicenter trial in the United States. *Ophthalmology* 1996;103:138-47.
15. Camras CB, Alm A, Watson P, Stjernschantz J, and the Latanoprost Study Group. Latanoprost, a prostoglandin analogue for glaucoma treatment. Efficacy and safety after one year of treatment in 198 patients. *Ophthalmology* 1996;103:1916-24.
16. Fechtner RD, Airaksinen PJ, Getson AJ, Lines CR, Adamsons IA. Cosopt versus xalatan study groups. Efficacy and tolerability of the dorzolamide %2/timolol %0.5 combination cosopt versus %0.005 latanoprost (Xalatan) in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: results from two randomized clinical trials. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:42-8.
17. Smith SL, Pruitt CA, Sine CS, Hudgins AC, Stewart WC: Latanoprost 0.005% and anterior segment uveitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77:668-72.
18. Moroi SE, Gottfredsdottir MS, Scheingart MT, Elner SG, Lee CM, Schertzer RM, et al: Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1999;106:1024-9.
19. Kaufman HE, Vamell ED, Thompson HW: Latanoprost increases the severity and recurrence of herpetic keratitis in the rabbit. *Am J Ophthalmol* 1999;127:531-6.
20. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, David R, Albracht D, Chen K: Chronic Brimonidine Study Group. A 1 year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled randomized, multicenter clinical trial. *Arch Ophthalmology* 1997;115:847-52.
21. Melamed S, David R, for the Brimonidine Study Group 2. Ongoing clinical assesment of the safety profile and efficacy of brimonidine compared with timolol: year-three results. *Clin Ther* 2000;22:103-11.
22. Schuman JS: Clinical experience with brimonidine 0.2% and timolol 0.5% in glaucoma and ocular hypertension. *Surv Ophthalmol* 1996;41(suppl)27-37.
23. Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL, Rudikoff MT, Ordman J, Chen KS, et al: The cardiovascular, pulmonary, and ocular hypotensive effects of 0.2% brimonidine. *Arch Ophthalmology* 1995;113:77-83.

24. Dubiner HB, Mroz M, Shapiro AM, Dirks MS; Brimonidine vs. Latanoprost Study Group. A comparison of the efficacy and tolerability of brimonidine and latanoprost in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ther* 2001;23:1969-83.
25. Einarson Tr, Kulin NA, Tingey D, Iskedjian M: Meta-analysis of the effect of latanoprost and brimonidine on intraocular pressure in the treatment of glaucoma. *Clin Ther*. 2000;22:1502-15.
26. Kampik A, Arias-Puente A, David O'Brart PS, and The European Latanoprost study Group. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and brimonidine therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized observer-masked multicenter study *J Glaucoma* 2002;11:90-6.
27. Stewart WC, Stewart JA, Day D, Sharpe ED: Efficacy and safety of timolol maleate/latanoprost fixed combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol. Scand* 2003;81:242-6.
28. Stewart WC, Sharpe ED, Day DG, Kolker AE, Konstas AG, Lee WH, Rieser JC, Chopra H, Holmes KT: Comparison of the efficacy and safety of latanoprost 0.005% compared to brimonidine 0.2% or dorzolamide 2% when added to a topical beta-adrenergic blocker in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2000;16:251-9.
29. Simmons ST, and Thomas W: Samuelson, for the Alphagan / Xalatan Study Group. Comparison of Brimonidine with Latanoprost in the Adjunctive Treatment of Glaucoma. *Clin Ther*. 2000;22:389-99.
30. 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.
31. Susanna RJr, Nicolela MT, Oga E: Additive effect of latanoprost to the combination of timolol and dorzolamide. *J Glaucoma*. 2000;9:183-6.