

Glokom Tedavisinde Latanoprost ve Timolol Sabit Kombinasyonunun (Xalacom) Etkinliği ve Yan Etkileri (İlk Sonuçlar)*

Rana Sakarya (*), Ekrem Kadioğlu (**), Nur Ayrancıoğlu (*)

ÖZET

Amaç: Daha önce ilaç kullanmamış veya antiglokomatöz mono terapi ile göziçi basıncı (GİB) yeterli kontrol edilemeyen glokom hastalarında, Latanoprost % 0,005 ve Timolol %0,5 sabit kombinasyonunun (Xalacom) GİB düşürmedeki etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Önceden ilaç kullanmayan veya mono terapi ile yeterli GİB düşüşü sağlanamamış 27 hastanın 49 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların 15'inde Primer açık açılı glokom (PAAG), 6'sında Psödoeksfoliyasyon glokomu (PEXG), 5'inde Oküler hipertansiyon (OHT), 1'inde Pigmenter glokom mevcuttu. Olgular ortalama 2 ay takip edildiler. Hastalara günde 1 kez (saat 20.00 de) olmak üzere Latanoprost + Timolol sabit kombinasyonu (Xalacom) uygulandı. GİB ölçümleri applanasyon tonometresi ile yapıldı. GİB ölçümünde tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 2. aydaki değerler saptandı. Oküler ve sistemik yan etkiler araştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Başlangıç GİB değeri ort. 21.02 ± 5.3 mmHg, 1. ay GİB değeri ort. 13.3 ± 3.1 mmHg, 2.ay GİB değeri ort. 12.9 ± 2.7 mmHg olarak saptandı. Latanoprost + Timolol kombinasyonu tedavisi ile başlangıç GİB değerine göre 1. ayda %36.7 oranında, 2.ayda ise %38.6 oranında GİB düşüşü sağlandı. Bu sonuçlarla başlangıç GİB ve sonraki GİB değerleri karşılaştırıldığında, GİB'da saptanan düşüş miktarı istatistiksel olarak anlamlıydı (Eşleştirilmiş t testi, $p < 0.01$). En fazla rastlanan oküler yan etki %7.4 ile iritasyon oldu.

Yorum: Tek başına Latanoprost + Timolol sabit kombinasyonu (Xalacom) kullanımı ile glokom tedavisinde, yeterli oranda GİB düşüşü elde edildi. İzleme süresi boyunca kombinasyona ait ciddi bir yan etkiye rastlanmadı ve iyi tolere edildiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Glokom, Latanoprost, Timolol, Sabit kombinasyon.

SUMMARY

Efficacy and Side Effects of the Fixed Combination of Latanoprost and Timolol (Xalacom) in Glaucoma Treatment (Preliminary Results)

Purpose: Investigating the efficacy and safety of the fixed combination of Latanoprost 0.005% and Timolol 0.5% (Xalacom) in lowering intraocular pressure (IOP) in glaucoma patients that are not treated previously or having IOP not adequately controlled with antiglaucomatous monotherapy.

(*). Uzman Dr., İst. Haseki E.A.H, Göz Kliniği

(**) Asistan Dr., İst. Haseki E.A.H, Göz Kliniği

♦ 40. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, Antalya, 2006'da poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Ataköy 4. kısım O blok 148 daire 8 İstanbul.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 15.01.2007

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 23.05.2007

Kabul Tarihi: 04.06.2007

Materials and Methods: 49 eyes of 27 patients that are not treated previously or having IOP not adequately lowered with monotherapy were included in the study. Study patients consisted of 15 patients with primary open angle glaucoma (POAG), 6 patients with pseudoexfoliative glaucoma (PEXG), 5 patients with ocular hypertension (OHT) and 1 patient with pigmentary glaucoma. The mean follow-up duration of the cases was 2 months. Patients were administered the fixed combination of Latanoprost and Timolol (Xalacom) once a day (at 08.00 pm). Applanation tonometer was used for IOP measurements. For IOP measurements, the values before treatment and at 1st and 2nd month after treatment were determined. Ocular and systemic side effects were investigated. The results were compared statistically.

Results: The mean IOP value was 21.02 ± 5.3 mmHg at baseline, 13.3 ± 3.1 mmHg at 1st month and 12.9 ± 2.7 mmHg at 2nd month after treatment. The rate of decline in baseline IOP value with the combination of Latanoprost and Timolol was 36.7% at 1st month and 38.6% at 2nd month. With these results the rate of decline in IOP was statistically significant when the baseline and following IOP values were compared. (Paired t test, $p < 0.01$). The most common ocular side effect was irritation with the rate of 7.4%.

Conclusion: Adequate IOP decline was achieved in glaucoma treatment by using the fixed combination of Latanoprost and Timolol (Xalacom) alone. No serious treatment-related side effect was observed with combination during the follow-up period and it was well tolerated.

Key Words: Glaucoma, Latanoprost, Timolol, Fixed combination.

GİRİŞ

Glokom tedavisinde amaç; optik sinir hasarını durduracak ve görme alanını stabil tutacak bir göziçi basıncı (GİB) düzeyi elde etmektir (1). Son yıllarda tedavide pek çok yeni ajan uygulanmaya başlanmış ve GİB düşüşü açısından yeterli sonuçlar alınmıştır.

Bu ajanlardan %0.5 Timolol maleat ve %0.005 Latanoprost'un kombine şekli (Xalacom), ülkemizde yeni kullanım alanına girmiştir. İçeriğindeki maddelerden Timolol; cAMP üretimi ve aktif iyon taşınımını azaltarak, ön kamara sıvısı üretiminin azalmasına neden olur. Latanoprost ise prostoglandin F2 α nın isopropil esteridir. Silyer kastaki reseptörlere bağlanarak uveoskleral dışakımı artırır ve GİB'ni düşürür. Diğer prostoglandinler içinde en iyi tolere edileni olup, günde tek doz şeklindeki kullanım avantajıyla da geniş uygulama alanı bulmuştur (2,3). İki ilacın tek şişede birleştirilmesi, hastaların tedaviye uyumunu artırabilir. Timolol'un günde 2 kez uygulanması standart yaklaşımdır ancak GİB düşürücü etkisi en az 24 saat sürdüğü için (4,5), fiks kombinasyon akşamları 1x1 kez kullanılmaktadır.

Çalışmamızdaki amaç; ülkemizde glokom tedavisinde kullanılmaya yeni başlanan ve her ikisi de etkili ajanlar olan Timolol ve Latanoprost sabit kombinasyonunun, GİB düşürme miktarı ve yan etkilerinin araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Glokom birimimizde izlenen, önceden ilaç kullan-

mayan veya monoterapi ile yeterli GİB düşüşü sağlanamamış 27 hastanın 49 gözü çalışma kapsamına alındı. Bu hastaların 15'inde Primer açık açılı glokom (PAAG), 6'sında Psödoeksfoliasyon glokomu (PEXG), 5'inde Oküler hipertansiyon (OHT), 1'inde Pigmenter glokom mevcuttu. Daha önce göziçi cerrahisi, laser uygulaması, travma, göziçi inflamasyon geçirmiş, 18 yaş altı, belirgin sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Olgular ort. 2 ay takip edildiler.

Tüm olguların görme keskinlikleri, biomikroskopik ve fundoskopik muayeneleri yapıldı. GİB ölçümleri aynı saatte Goldmann applanasyon tonometresiyle yapıldı. Monoterapi alan olgulara ilaçları kesilerek 2 haftalık washout süresinin ardından, diğer olgulara direkt olarak günde 1 kez (saat 20.00 de) olmak üzere Latanoprost + Timolol sabit kombinasyonu (Xalacom) uygulandı. GİB ölçümünde tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve 2. aydaki değerler saptandı. Oküler ve sistemik yan etkiler araştırıldı. Sonuçlar Eşleştirilmiş t testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Olguların 17'si kadın, 10'u erkekti. Yaş ort. 55.6 idi. GİB'leri karşılaştırıldığında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve 2.ay ort. GİB değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Başlangıç GİB değeri ort. 21.02 ± 5.3 mmHg, Latanoprost + Timolol (L + T) sabit kombinasyonu tedavisi sonrası 1.ay GİB ort. 13.3 ± 3.1 mmHg, 2.ay GİB ort. 12.9 ± 2.7 mmHg olarak saptandı.

Tablo 1. L+T kombinasyon tedavisi ile elde edilen ort. GİB değerleri

	GİB ort. (mmHg)	p değeri
Başlangıç	21.02 ± 5.3	P< 0.01
1.ay sonu	13.3 ± 3.1	P< 0.01
2.ay sonu	12.9 ± 2.7	P< 0.01

L+T tedavisi ile başlangıç GİB ort. değerlerine göre 1. ayda %36.7, 2. ayda ise %38.6 oranında GİB düşüşü elde edildi. Bu sonuçlarla, başlangıç GİB ve sonraki GİB değerleri karşılaştırıldığında, GİB da saptanan düşüş miktarı istatistiksel olarak anlamlıydı. (Eşleştirilmiş t testi, p < 0.01). Toplam GİB düşüş miktarı ve oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. L+T kombinasyon tedavisi ile elde edilen toplam GİB düşüş miktarları ve oranları

	Ortalama Düşüş miktarı (mmHg)	% Oranı	p değeri
1.ay sonu	7.72 ± 2.2	%36.7	P< 0.01
2.ay sonu	8.12 ± 2.6	%38.6	P< 0.01

L+T tedavisi sırasında en fazla rastlanan oküler yan etki %7.4 ile iritasyon oldu. Olası oküler yan etkilerden, blefarit, bulanık görme, kornea değişiklikleri, konjunktivit, göz kapağı derisinde koyulaşma, ağrı, iris rengi değişikliği, kirpik değişikliği, kistoid makula ödemi, üveit gözlenmedi. En sık rastlanabilecek bazı sistemik etkiler ise; bronkospazm ve anjina, konjestif kalp yetmezliği, bradikardi, hipotansiyon, başağrısı, deride kızarıklık, psoriasis, astım atağı, sindirim sistemi sorunları (bulantı, diyare, ağız kuruluğu), MSS belirtileri (baş dönmesi, parestezi, depresyon) gibi etkilerdir. Ancak tedavi sırasında sistemik yan etki görülmedi. L+T tedavisi sırasında karşılaşılan oküler yan etkiler ve oranları Tablo 3'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Glokom, süregen ve ilerleyici bir hastalık olduğundan, tıbbi tedavide hedef basınca ulaşabilmek için yeterli GİB düşüşüne sahip, yan etki oranı az, kullanımı güvenli bir ajana gerek vardır. Bu nitelikleri taşıyan 2 aja-

Tablo 3. L+T kombinasyon tedavisi sonucu görülen oküler yan etkiler

Oküler yan etkiler	Olgu sayısı	% Oranı
İritasyon (yanma, batma, rahatsızlık hissi)	2	%7.4
Konjunktival hiperemi	1	%3.7
Ağız kuruluğu	1	%3.7

nın (Latanoprost %0.005 ve Timolol %0.5) tek şişede birleştirilmesiyle oluşan sabit kombinasyon (Xalacom), damla uygulama süresini, sıklığını ya da toplam damla sayısını azaltacağından; tedaviye uyumu arttırabilir. Tedavi maliyeti de daha düşük olabilir.

Çalışmamızda önceden ilaç kullanmayan veya monoterapi ile yeterli GİB düşüşü sağlanamamış glokom hastalarında, L+T kombinasyonu kullanıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İlk 2 ay sonunda elde edilen GİB ort. 12.9 ± 2.7 mmHg oldu. Ort. GİB düşüş miktarı ise 8.12 ± 2.6 mmHg idi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. (Eşleştirilmiş t testi, p< 0.01). Bu değerler diğer çalışmalarla karşılaştırıldı, benzer sonuçlar olduğu görüldü (6,7,8,9,10,11,12,13). L+T kombinasyonu ile 2. ay sonunda başlangıç GİB ort. na göre %38.6 oranında GİB düşüşü sağlandı. Bu oran başlangıç GİB na göre istatistiksel olarak anlamlıydı. (Eşleştirilmiş t testi, p < 0.01). Çođu çalışmada L+T kombinasyonu ile GİB düşme oranları %18.2 - 37 şeklinde değişmektedir (6,7,8,9,10,11).

L+T kombinasyonu tedavisi sırasında en fazla görülen oküler yan etki, %7.4 ile iritasyon idi.İritasyon geçen süre içinde azaldı ve yok oldu. İritasyon oranları değişik çalışmalarda %1.5–5.5 arasındadır (6,7,8,9,10, 11,12,13). Bunun dışında konjunktival hiperemi (%3.7), ağız kuruluğu (%3.7) gibi yan etkilere rastlandı. Çalışmamız ilk 2 ayı kapsadığı için iris pigmentasyonu, kirpik değişiklikleri gibi uzun sürede oluşan yan etkiler görülmüdü.

Bazı çalışmalarda az sayıda (%1–3) sistemik yan etki görüldüğü belirtilmiştir (6,7,8,10,12,13). Çalışmamızda sistemik bir yan etki saptanmadı (9,11).

L+T kombinasyon tedavisinin, her 2 ilacın tek başına uygulamasına göre daha fazla GİB azalması sağladığı gösterilmiştir. Bu durum, ilaçların ayrı ayrı etki mekanizmalarının ilave etki yapmasına bağlıdır (6,7,8,9,11, 13). L+T kombinasyonunun kullanımıyla, GİB da Timolol + Dorzolamid kombinasyonundan 1 mmHg daha fazla düşüş saptandığı bildirilmiştir (6). Bir monoterapi ya

da kombine tedaviden L+T kombinasyonuna geçişte GİB da anlamlı düşüş, iyi tolerabilite sağlanmıştır (12).

Sonuç olarak; tek başına Latanoprost + Timolol sabit kombinasyonu (Xalacom) kullanımı ile glokom tedavisinde, yeterli oranda GİB düşüşü elde edildi. Takip süresi boyunca kombinasyona ait ciddi bir yan etkiye rastlanmadı ve iyi tolere edildiği görüldü. İlacın uzun vadeli etkinlik ve yan etkilerinin saptanması için daha uzun izleme süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Shields MB: The textbook of glaucoma. Baltimore, Maryland, Willams and Wilkins. 1992; 500-510.
2. Camras CB, Alm A: Initial clinical studies with prostaglandin and their analogues. *Surv Ophthalmol.*, 1997; 41 (suppl 2): 61-68.
3. Turaçlı ME: Prostaglandin analogları Glokom. Turaçlı ME, Önol M, Yalvaç I (eds), Ankara, SFN basım, 2003; 178.
4. Soll DB: Evaluation of timolol in chronic open angle glaucoma. Once a day vs twice a day. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 2178-81.
5. Zimmerman TJ, Harbin R, Pett M, Kaufman HE: Timolol and facility of outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 623-4.
6. Shin DH, Feldman RM, Sheu WP: Efficacy and safety of the fixed combinations Latanoprost/ Timolol versus Dorzolamide/ Timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2004; 111: 276-82.
7. Higginbotham EJ, Diestelhorst M, Pfeiffer N, Rouland JF, Alm A: The efficacy and safety of unfixed and fixed combinations of latanoprost and other antiglaucoma medications. *Surv Ophthalmol* 2002; 47 (suppl 1): 133- 140.
8. Pfeiffer N: A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 893-99.
9. Diestelhorst M, Larsson LI: A 12 week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 199-203.
10. Sanchez JG, Rouland JF, Spiegel D, Pajic B, Cunliffe I, Traverso C, Landry J: A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with the unfixed combination of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. A six month, evaluator masked, multicenter study in Europe. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 877-83.
11. Petounis A et al: Comparison of the additive intraocular pressure- lowering effect of latanoprost and dorzolamide when added to timolol in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension: A randomised, open label, multicenter study in Greece. *Journal of Glaucoma* 2001; 10: 316-24.
12. Hamacher T, Shinzel M, Schölzel- Klatt A, Meff HM, Maier H, Schlafler G, Beausencourt E, Jütte M, Scholz R, Longer C, Stewart WC: Short term efficacy and safety in glaucoma patients changed to the latanoprost 0.005% / timolol maleate 0.5% fixed combination from monotherapies and adjunctive therapies. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1295-98.
13. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H et al: Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 915-22.