

Glokom Tedavisinde Timolol + Dorzolamid (Cosopt) Monoterapisinin Uzun Dönemdeki Etkinliği ve Güvenilirliği*

Rana Sakarya (*), Selçuk Gözoğlu (**), Nur Sur (*), Feyza Önder (***)

ÖZET

Amaç: Daha önce ilaç kullanmamış veya antiglokomatöz monoterapi alan glokom hastalarında, timolol + dorzolamid'in (Cosopt) uzun dönemde göziçi basıncı (GİB) düşürmedeki etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Önceden ilaç kullanmayan veya monoterapi ile GİB'ları yeterli düşürülemeyen 33 hastanın 59 gözü çalışma kapsamına alındı. Gözlerin 30'u Primer açık açılı glokom, 17'si Oküler hipertansiyon, 10'u Psödoeksfoliyatif glokom, 2'si Pigmenter glokom'lu hastalardan oluşturuldu. Olgular ort. 13.9 ± 7.9 ay takip edildiler. (3-28 ay). Hastalara günde 2 kez olmak üzere Timolol + Dorzolamid kombinasyonu (Cosopt) uygulandı. GİB ölçümleri applanasyon tonometresi ile yapıldı. Ölçümlerde tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve son kontroldeki GİB esas alındı. Oküler ve sistemik yan etkiler araştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Başlangıç GİB değeri ort. 21.3 ± 4.7 mmHg, 1.ay GİB değeri ort. 15.5 ± 2.1 mmHg, son kontrol GİB değeri ise ort. 14.5 ± 1.7 mmHg olarak saptandı. Timolol + dorzolamid (Cosopt) tedavisi ile başlangıç GİB değerine göre 1. ayda %27.08 oranında, son kontrolde ise %31.8 oranında GİB düşüşü sağlandı. Bu sonuçlarla, başlangıç GİB ve sonraki GİB değerleri karşılaştırıldığında saptanan GİB düşüş miktarı, anlamlı idi. (Eşleştirilmiş T Testi, p< 0.005). En fazla görülen yan etki %22 ile hafif iritasyon oldu.

Yorum: Timolol + dorzolamid (Cosopt) monoterapisi ile GİB'da uzun dönemde de yeterli GİB düşüşü elde edildi. Tedavi süresince ciddi bir yan etkiyle karşılaşılmadığı gözlenerek timolol + dorzolamid kombinasyonunun glokom hastalarında etkili ve güvenli bir tedavi sağladığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Timolol, Dorzolamid, Glokom, Glokom Tedavisi.

SUMMARY

Efficacy and Safety of Longterm Monotherapy of Timolol+ Dorzolamide (Cosopt) in the Treatment of Glaucoma

Aims: To evaluate the intraocular pressure lowering efficacy and safety of longterm monotherapy of timolol + dorzolamide (Cosopt) in patients with glaucoma who have not received any antiglaucomatous treatment at first or received antiglaucomatous monotherapy.

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

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

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

♦ 37. Ulusal Oftalmoloji Kongresi, İstanbul, 2003'te poster olarak sunulmuştur.

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

Mecmuaya Geliş Tarihi: 06.01.2004

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 09.12.2004

Kabul Tarihi: 05.05.2005

Methods: Fifty-nine eyes of 33 patients who have not received any antiglaucomatous medication at first or inadequate intraocular pressure (IOP) control on monotherapy were included in the study. 30 eyes of 59 eyes were Primary open angle glaucoma, 17 eyes were Ocular hypertension, 10 eyes were Pseudoexfoliation glaucoma, 2 eyes were Pigmentary glaucoma. The follow up period was average of 13.9 ± 7.9 months. (3-28 months). Timolol + dorzolamide combination (Cosopt) was applied twice daily. IOP was measured by applanation tonometer. The IOP measurements were done on the last visit before medication, at first month after medication and on the last visit. Ocular and systemic adverse effects were investigated. The results were compared statistically.

Results: The baseline average IOP was 21.3 ± 4.7 mmHg, at first month average IOP was 15.5 ± 2.1 mmHg (reduced 27.08%), on the last control average IOP was 14.5 ± 1.7 mmHg (reduced 31.8%). Reduction of measure of IOP was statistically significant. (Paired T Test, $p < 0.005$). The most common adverse effect was mild irritation (22%).

Conclusion: Longterm monotherapy of timolol + dorzolamide was provided adequate IOP reduction. There was no serious adverse effect was observed during the treatment period. Therefore, in the glaucoma patients, timolol + dorzolamide combination (Cosopt) was concluded as a safe and effective treatment.

Key Words: Timolol, Dorzolamide, Glaucoma, Glaucoma Treatment.

GİRİŞ

Glokom tedavisinde amaç; optik sinir hasarını durduracak ve görme alanını koruyacak bir göziçi basıncı (GİB) düzeyi elde etmektir (1). Tedavide kullanılan antiglokomatöz ilaçlar arasında, timolol maleat (%0.5) + dorzolamid hidroklorürün (%2) kombine şekli (Cosopt) yaygın bir kullanım alanı bulmuştur (2).

Çalışmamızdaki amaç; daha önce ilaç kullanmamış veya antiglokomatöz monoterapi alan hastalarda, timolol + dorzolamid kombinasyonunun uzun dönemde GİB düşürmedeki etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Glokom Biriminde izlenen, önceden ilaç kullanmayan veya monoterapi ile GİB'ları yeterli düşürülemeyen, beraberinde görme alanı ve/veya optik disk hasarı olan 33 hastanın 59 gözü çalışma kapsamına alındı. Bu 59 gözün 30'u Primer açık açılı glokom (PAAG), 17'si Oküler hipertansiyon (OHT), 10'u Psödoeksfolyatif glokom (PEXG), 2'si Pigmenter glokom (PG)'lu hastalardan oluşturuldu. Daha önce göziçi cerrahisi, laser uygulaması, travma, göziçi inflamasyon geçirmiş olanlarla, sistemik β bloker ve karbonik anhidraz inhibitörü (KAİ) kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Monoterapi alan olgulara, aldıkları β blokerler kesilerek 2 haftalık washout uygulandı.

Bütün olguların görme keskinlikleri, biomikroskopik ve fundoskopik muayeneleri yapıldı. Timolol + Dor-

zolamid kombinasyonundan önceki GİB'ları saptandı. (applanasyon tonometresi ile). Hastalara günde 2 kez (sabah ve akşam saat 8.00 de) olmak üzere timolol + dorzolamid kombinasyonu (Cosopt, MSD) uygulandı. Ölçümlerde tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve son kontroldeki GİB esas alındı. Olgular ort. 13.9 ± 7.9 ay takip edildiler. Olgulara her muayenede oküler ve sistemik şikayetler soruldu ve değerlendirildi.

Sonuçlar, Eşleştirilmiş T Testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Olguların 23'ü kadın, 10'u erkekti. Yaş ort. 66.3 ± 9.6 dı. GİB'ları karşılaştırıldığında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ay ve son kontroldeki GİB değerleri ortalamaları tablo 1'de gösterilmiştir. Başlangıç GİB değeri ort. 21.3 ± 4.7 mmHg iken, timolol + dorzolamid (Cosopt) tedavisi sonrası 1. ay GİB değeri ort. 15.5 ± 2.1 mmHg ve son kontrol GİB değeri ise ort. 14.5 ± 1.7 mmHg olarak saptandı. Timolol + dorzolamid tedavisi ile başlangıç GİB değerine göre 1. ayda %27.8 oranında, son kontrolde ise %31.8 oranında GİB düşüşü sağlandı. Bu sonuçlarla, başlangıç GİB ve sonraki GİB değerleri karşılaştırıldığında saptanan GİB düşüş miktarı, anlamlı idi ($p < 0.005$).

Timolol + dorzolamid tedavisi sırasında karşılaşılan oküler yan etkiler tablo 2'de gösterilmiştir. Bu yan etkilerden en çok görülen 13 gözdeki hafif irritasyon (%22) oldu. Bunun dışında 3 gözde (%5) hafif hiperemi, 1 gözde punktat keratit (%1.7), 3 gözde belirgin irritasyon (%5) görüldü.

Tablo 1. Timolol + dorzolamid (Cosopt) tedavisi ile elde edilen ort. GİB değerleri ve GİB'daki düşüş miktarı

	GİB ort. (mmHg)	Ort. düşüş miktarı (mmHg)	% Değişim
Başlangıç	21.3 ± 4.7	--	--
1. ay	15.5 ± 2.1	5.8 ± 2.6	%27.08
Son kontrol	14.5 ± 1.7	6.8 ± 3	%31.84

Tablo 2. Timolol + dorzolamid (Cosopt) tedavisi sonucu görülen oküler yan etkiler

Oküler yan etkiler	Olgu sayısı	% oranı
Hiperemi (hafif)	3	%5
(belirgin)	--	--
Gözde İrritasyon (Fotofobi, batma, yanma, y.c hissi, kaşıntı)		
(hafif)	13	%22
(belirgin)	3	%5
Punktat keratit (Epiteliopati)	1	%1.7
Konjonktivit	--	--
Ağrı	--	--
Blefarit	--	--
Bulanık görme	--	--
Konjonktival hemoraji	--	--
Diğer (Epifora, şalazyon, kuru göz, üveit, diplopi v.s)	--	--

Timolol + dorzolamid tedavisi sırasında karşılaşılan sistemik yan etkiler tablo 3'te gösterilmiştir. Sistemik yan etki sadece 1 olguda gözlemlendi. Bunlar palpitasyon (%1.7), dispne (%1.7), baş ağrısı (%1.7) şeklindeydi. Bu olgu yan etkiler nedeniyle çalışma kapsamından çıkarıldı. (Bu olgu önceden Carteol %2 kullanıyordu ve bilinen bir rahatsızlığı da yoktu).

TARTIŞMA

Glokom, kronik ve progressif bir hastalık olduğu için zamanla, tıbbi tedavide tek bir ajan yeterli olmayabilir. Son yıllarda %0.5 timolol maleat ve %2 dorzolamid hidroklorürün fiks kombinasyonu olan Cosopt ge-

Tablo 3. Timolol + dorzolamid (Cosopt) tedavisi sonucu görülen sistemik yan etkiler

Sistemik yan etkiler	Olgu sayısı	% Oranı
Grip benzeri rahatsızlık	--	--
Baş ağrısı	1	%1.7
Depresyon, anksiyete	--	--
Ağrı	--	--
Palpitasyon	1	%1.7
Dispne	1	%1.7
Solunum yolu enfeksiyonu	--	--
Kuru ağız, kötü tat	--	--
İnflamasyon	--	--
Diğer (Alopesi, Diabetes mellitus, İnsomnia v.s)	--	--

liştirilmiştir. İlacın GİB düşürücü etkisinin, içeriğindeki her 2 maddenin monoterapi olarak kullanımındaki etkisinden üstün olduğu gösterilmiştir (3,4,10). En önemli klinik avantajlarından biri pilokarpin ve sistemik KAI'ne göre yan etkilerinin ve gün içindeki doz sayısının daha az olması; böylece daha az hasta uyumsuzluğuna neden olmasıdır (9).

Timolol ve dorzolamid ön kamara sıvısı yapımını farklı mekanizmalarla etkilerler. Dorzolamid, KAI-2'yi inhibe ederek, siliyer proseslerde bikarbonat iyonlarının oluşumunu ve arka kamaraya Na- sıvı transportunu yavaşlatır. Timolol ise cAMP üretimi ve aktif iyon taşımını azaltarak, ön kamara sıvısı üretiminin azalmasına neden olur (10). Bu sayede 2 maddeden oluşan ilacın kombine etkisi ortaya çıkar. Ayrıca fiks kombinasyondaki dorzolamid'in optik sinir kan akımını olumlu etkilediği de gösterilmiştir (8).

Çalışmada saptanan timolol + dorzolamid tedavisi sonrası 1. ay ve son kontrol GİB değerleri ort., diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildiği görüldü (5,6). Yine saptanan başlangıç GİB değerine göre, 1. ayda saptanan %27.8'lik ve son kontrolde saptanan %31.8 oranındaki GİB düşüş yüzdeleri, yapılmış diğer çalışmalarla paralellik sağladı. Bu durum, timolol + dorzolamid tedavisinin GİB düşürmedeki etkinliğini, uzun dönemde de devam ettirdiğini kanıtladı (3,7,11).

Timolol + dorzolamid tedavisi sırasında, fazla olmamakla beraber oküler yan etkilere rastlanabilir. Bunlar çeşitli çalışmalarda, farklı oranlarda bildirilmesine rağmen genelde tedaviyi bıraktıracak ciddilikte değildir. Çalışmamızda %22 oranında hafif iritasyon, %5 hafif hiperemi, %5 belirgin iritasyon, %1.7 punktat keratit görüldü. Sistemik yan etki insidansı ise çok az olmakla birlikte, çalışmamızda 1 olguda belirlendi. (%1.7 palpasyon, %1.7 dispne, %1.7 başağrısı). Bu nedenle olgumuz, tedavisini tamamlamadı (3,5,7).

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde; timolol + dorzolamid (Cosopt) monoterapisi ile uzun dönemde yeterli GİB düşüşü elde edildiği, tedavi süresince ciddi bir yan etkiyle karşılaşmadığı gözlemlendi. Böylece timolol + dorzolamid (Cosopt) monoterapisinin, glokom hastalarında uzun dönem kullanımında da, etkili ve güvenli bir seçenek olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Shields MB: The Textbook of Glaucoma.3. Baskı,Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins. 1992;500-510.
2. Heijl A, Strahlman E, Sverrisso T, Brichman-Hansen O, Puustjavri T, Tipping R: A comparison of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation and glaucoma or ocular hypertension.Ophthalmology 1997; 104: 137-142.
3. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA: The Dorzolamide - Timolol Study Group: A randomized trial comparing the dorzolamide- timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. Ophthalmology 1998; 105: 1945-51.
4. Hutzelman J, Owens S, Shedden A, Adamsons IA, Vargas E and The International Clinical Equivalence Study Group: Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide / timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. Br J Ophthalmol 1998; 82: 1249-53.
5. Sanchez JG and The Spanish Latanoprost Study Group: 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). The European Journal of Ophthalmol 2000; 10: 3,198-204.
6. Emmerich KH: Comparison of latanoprost monotherapy to dorzolamide combined with timolol in patients with glaucoma and ocular hypertension. (A3 month randomised study.) Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2000; 238: 19-23.
7. Fetchner R, Clineschmidt C, Getson A, Adamsons IA: A three month, parallel, randomised, observer- masked, multicenter study comparing cosopt to xalatan in patients with elevated IOP. Invest Ophthalmol Vis Sci 40 (Suppl) 1999; 665.
8. Turaçlı ME, Özcan H, Tekeli O, Aytaç S, Doğan S, Karel F: Normal tansiyonlu glokomda dorzolamidin oküler kan akımı ve görme alanı üzerine uzun dönem etkisi. Türk Oftalmoloji Gazetesi 2003; 33: 524-529.
9. Akyol N, Demir T: Yüksek basınçlı glokomun kombine tedavisinde %2 dorzolamid ile ilk sonuçlarımız. MN Oftalmoloji 2000; 7: 31-34.
10. Yayıncıoğlu RA, Türker G, İzgi B, Seidu YA: Primer açık açılı glokom tedavisinde timolol maleat %0.50 ve dorzolamid hidroklorid %2 nin birlikte kullanımının günlük göz içi basıncı düzenlemedeki etkinliği. T. Oft. Gaz 2000; 30: 36-40.
11. Alp BN, Altıntaş Ö, Karabaş L, Yüksel N, Çağlar Y: Dorzolamid ile timololün kombinasyon ve konkomitan uygulamalarının göz içi basıncı üzerindeki etkilerinin incelenmesi. T. Oft. Gaz 2002; 32: 94-99.