

Dorzolamid-Timolol ve Brinzolamid-Timolol Kombinasyonlarının Karşılaştırılması: Yan Etki Profili ve Hastaların Tercihleri

Mehmet BAYKARA, Ceren POROY, Berna AKOVA BUDAK, Vusala ASADOVA, Başak CAN, Serhat ÇİÇEK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çalışmanın amacı, glökom nedeniyle dorzolamid-timolol ya da brinzolamid-timolol fiks kombinasyonundan birini kullanmakta iken herhangi bir sebeple diğer kombinasyona geçilen hastalarda kombinasyonları yan etkiler açısından karşılaştırmak ve hastaların damla tercihini ve tedaviye uyumunu değerlendirmektir. Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı glökom polikliniğinde takip edilen ve dorzolamid-timolol ya da brinzolamid-timolol kombinasyonundan birini kullanırken diğerine geçilen 30 hastaya yan etkilerin ve tercih edilen damlanın sorgulandığı bir anket uygulanmıştır. Yaşları 14-81 arasında değişen 9 erkek, 21 kadın toplam 30 hastaya anket uygulanmıştır. Otuz hastanın % 66,7' si dorzolamid-timolol kullanımı sonrasında batma, % 46,6'sı ise kızarıklık tariflemiştir. Bu durum brinzolamid-timolol kullanımı sonrasında oranla daha siktir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. (p değerleri sırasıyla 0,002 ve 0,012) Bulanık görme ise brinzolamid-timolol sonrası daha sık görülmekle birlikte (% 43,3) istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p= 0,426) Hastalar genel izlenimleri ve tedaviye uyumları açısından sorgulandığında 30 hastanın 12'si (% 40) dorzolamid-timolol, 15'i (% 50) brinzolamid-timolol kombinasyonunu tercih etmiştir. Üç hasta (% 10) damlalar arasında fark olmadığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda brinzolamid-timolol kombinasyonu kullanımında daha az batma, kızarıklık ve daha fazla bulanık görme şikayeti görülmüştür. Her iki damla da etkinlik açısından kabul edilebilir tedavi seçenekleri olmakla beraber hastalar tercihlerini farklı yan etkilerden hangisini daha tolere edilebilir bulduğuna göre yapmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dorzolamid-timolol. Brinzolamid-timolol. Glökom. Yan etki. Uyum.

Comparison of Dorzolamide-Timolol and Brinzolamide-Timolol Fix Combinations: Side Effect Profile and Patients Preference

ABSTRACT

The aim of this study is to compare the side effects of dorzolamide-timolol and brinzolamide-timolol combinations in patients whose treatments were switched from one to the other for any reason and to evaluate patients preference and compliance. A questionnaire about side effects of dorzolamide-timolol and brinzolamide-timolol fix combinations and patients preference was performed to 30 patients followed in Uludağ University Ophthalmology Department whose treatment switched from to the other. Thirty patients (9 male, 21 female, aged 14-81 years) filled out the questionnaire. Of 30 patients 66,7 % experienced stinging, 46,7 % experienced redness after instillation dorzolamide-timolol, more frequent than brinzolamide-timolol instillation. (P<0,05) Blurred vision is experienced more frequently after brinzolamide-timolol instillation but it is not statistically significant. (p=0,426) Fifty percent of 30 patients preferred brinzolamide-timolol combination, 40 % preferred dorzolamide-timolol combination. Three patients expressed no difference between 2 combination. In our study we found that brinzolamide-timolol led to less stinging, less redness and more blurring compared with dorzolamide-timolol. As we believe both combination are suitable for glaucoma treatment. Patients may make their preference depending on which side effect they find more tolerable.

Key Words: Dorzolamide-timolol. Brinzolamide-timolol. Glaucoma. Side effect. Compliance.

Göz içi basıncının düşürülmesi oküler hipertansiyon ve açık açılı glökomda kanıtlanmış tek tedavidir. Glökomatöz optik nöropati riskini azaltan değiştirilebilir

tek risk faktörüdür. Topikal göz içi basıncını düşüren ilaçlar hastaların büyük çoğunluğunda primer tedavi seçeneğidir.

Tedavide ilk basamak monoterapidir. Farklı etki mekanizmaları ile etki gösteren antiglökomatözler mevcuttur. Beta blokörler ve topikal karbonik anhidraz inhibitörleri (2 %'lik dorzolamid, % 1'lik brinzolamid) aköz salgılanmasını azaltarak, prostaglandin analogları (latanoprost, travoprost, bimatoprost) üveoksleral ve trabeküler dışa akımı artırarak, alfa-2 agonistler (% 0,2'lik brimonidin, % 0,5-1'lik apraklonidin) ise hem aköz salınımını azaltarak hem de

Geliş Tarihi: 15 Ağustos 2014
Kabul Tarihi: 02 Aralık 2014

Dr. Mehmet BAYKARA
Uludağ Üniversitesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0224 29 52416
e-posta: mehmetbaykara@yahoo.com

üveoskleral akımı arttırarak göz içi basıncını (GİB) düşürürler.¹

Fakat oküler hipertansiyon ve açık açılı glokom hastalarının büyük bölümünde hedef göz içi basıncına ulaşmak için monoterapi yeterli olmaz ve glokomun kontrolü için birden fazla ilaç gerekir. OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) bulgularına göre hastaların yaklaşık % 40'ında göz içi basıncında yaklaşık % 20'lik düşüş elde etmek için 2 veya daha fazla ilaç gereklidir.²

Randomize kontrollü çalışmaların metaanalizleri timololün % 27, prostaglandin analoglarının % 31-33, topikal karbonik anhidraz inhibitörlerinin % 20, brimonidinin % 25 oranında GİB düşüşü sağladığını göstermiştir. Farklı etki mekanizmaları ile etki eden antiglokomatöz ilaçların birlikte kullanımı GİB da ilave düşüş sağlar. Örneğin timololün brimonidin veya topikal karbonik anhidraz inhibitörüyle birlikte kullanımı GİB da ilave % 15'lik düşüş, prostaglandin analogu ile birlikte kullanımı ise ilave % 20'lik düşüşe neden olur.¹

Çok sayıda damlanın kullanıldığı karmaşık tedavi rejimleri hem yıkanma etkisi ile terapötik etkinin azalmasına ve hem de artan damla sayısı ve yan etkiler nedeniyle hastaların tedaviye uyumunun azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle değişik farmakolojik ajanları bir arada içeren sabit kombinasyonlar geliştirilmiştir. Sabit kombinasyonların birçok avantajı vardır; tedavide kullanılan şişe sayısı, her gün dökülen damla sayısı azalır, prezervan maddelere (benzalkonyum klorid vb) maruziyet azalır, punktat keratopati gibi oküler yüzey problemleri ve alerjik reaksiyonlar azalır, yıkama etkisi ortadan kalkar ve en önemlisi ilaca uyum artar.

Glokom çoğu kez topikal tedavi ve düzenli takip gerektiren kronik, progresif bir hastalıktır. Bu nedenle başarılı bir hastalık yönetimi için hastanın doktoru ile sürekli işbirliği içinde olması gerekir. Tedavinin efektif olması için tedaviye uyum (tedavinin doğru dozda ve doğru zamanda kullanılması) ve devamlılık önemlidir. Tolerabilite yani oküler rahatlık da hastaların ilaca uyumunu etkileyen bir faktördür. Biz bu çalışmada dorzolamid % 2- timolol % 0,5 (Cosopt) sabit kombinasyonu ile brinzolamid % 1-timolol % 0,5 (Azarga) sabit kombinasyonunu kullanmış hastalarda yan etkiler açısından kombinasyonları birbiri ile karşılaştırdık ve hastaların tedaviye uyumlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı glokom polikliniğinde yürütülmüştür. Glokom nedeni ile dorzolamid-timolol kullanan ve ilaca yan etki gelişmesi, ilacın piyasada bulunamaması gibi sebeplerle brinzolamid-timolol sabit kombinasyonu kullanımına geçilen ya da brinzolamid-timolol

kullanan ve benzer sebeplerle dorzolamid-timolol sabit kombinasyonu kullanımına geçilen toplam 30 hastaya görülen yan etkilerin ve tercih edilen damlanın sorgulandığı bir anket uygulanmıştır. Batma, kızarıklık, bulanık görme ve tat değişikliği olacak şekilde dört spesifik yan etki hastalarda primer olarak evet/hayır şeklinde sorgulanmıştır. Her iki kombinasyonla da yan etkinin görülmesi durumunda hastadan iki ilacı yan etkinin şiddeti ve süresi bakımından birbiriyle karşılaştırması istenmiştir.

Kategorik değişkenler frekans ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmiş ve gruplar arası karşılaştırmalar kıkare testi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS²¹ programında yapılmış olup, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Bulgular

Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı glokom polikliniğinde takip edilen yaşları 14-81 arasında değişen 9 erkek, 21 kadın toplam 30 hastaya anket uygulanmıştır.

Sadece brinzolamid-timolol ile, sadece dorzolamid-timolol ile ve her iki sabit kombinasyon ile yan etki görülen hastaların sayısı ve yüzdeleri Tablo-I'de, her iki sabit kombinasyonun karşılaştırılması ise Tablo-II'de verilmiştir. Anket uygulanan 30 hastanın 20'si (% 66,7) dorzolamid-timolol kullanımı sonrasında batma, 14'ü (% 46,6) ise kızarıklık tariflemiştir. Bu durum brinzolamid-timolol kullanımı sonrasında oranla (batma 8 (%26,7), kızarıklık 5 (%16,7) olguda) daha siktir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. (p değerleri sırasıyla 0,002 ve 0,012) Bulanık görme ise brinzolamid-timolol sonrası (13 (% 43,3)) olguya karşılık dorzolamid-timolol grubunda 10 olgu (%33,3)) daha sık görülmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($P = 0,426$)

Tablo I. Brinzolamid-timolol ve dorzolamid-timolol sabit kombinasyonlarının yan etkileri ve yan etki görülen hastaların yüzdesi

Yan Etki	Sadece Brinzolamid-Timolol ile	Sadece Dorzolamid-Timolol ile	Her ikisi ile de yan etki(+)	Her ikisi ile de yan etki(-)
Batma	4 (% 13,3)	16 (% 53,3)	4 (% 13,3)	6 (% 20)
Kızarıklık	1 (% 3,3)	10 (% 33,3)	4 (% 13,3)	15 (% 50)
Bulanık görme	9 (% 30)	6 (% 20)	4 (% 13,3)	11 (% 36,7)
Tat değişikliği	1 (% 3,3)	3 (% 10)	8 (% 26,7)	18 (% 60)

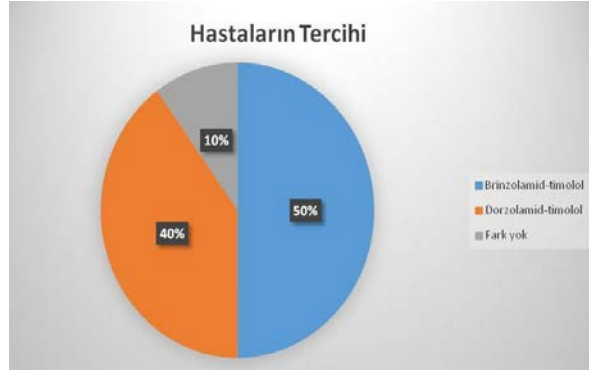
Dorzolamid-Timolol ve Brinzolamid-Timolol Karşılaştırılması

Tablo 2. Brinzolamid-timolol sabit kombinasyonunun dorzolamid-timolol sabit kombinasyonu ile karşılaştırılması

Yan Etki	Brinzolamid-Timolol İle Görülen Yan Etki Sayısı (n=30)	Dorzolamid-Timolol İle Görülen Yan Etki Sayısı (n=30)	P değeri
Batma	8 (4+4) (% 26,7)	20 (16+4) (% 66,7)	0,002
Kızarıklık	5 (1+4) (% 16,7)	14 (10+4) (% 46,7)	0,012
Bulanık görme	13 (9+4) (% 43,3)	10 (6+4) (% 33,3)	0,426
Tat değişikliği	9 (1+8) (% 30)	11 (3+8) (% 36,7)	0,584

Hastalar genel izlenimleri ve tedaviye uyumları açısından sorgulandığında 30 hastanın 12'si (% 40) dorzolamid-timolol, 15'i (% 50) brinzolamid-timolol sabit kombinasyonunu tercih etmiştir.

Üç hasta (% 10) iki damla arasında fark olmadığını belirtmiştir. (Şekil-1)



Şekil 1:

Hastaların genel izlenimlerine ve tedaviye uyumlarına göre tercih ettikleri sabit kombinasyon.

Tartışma

Glokom düzenli tedavi ve düzenli takip gerektiren kronik bir hastalıktır. Tedavinin etkinliği hastanın tedaviye uyumu ve devamlılığı ile doğru orantılıdır. Hastaların glokom ilaçlarını reçete edildiği şekilde kullanmamalarının nedenlerini araştıran Tsai ve arkadaşları yan etkilerin uyum için potansiyel bir engel olduğunu göstermiştir.³ Nordmann ve arkadaşları ise yanma batma ve bulanık görme gibi yan etkiler görülen hastalarda antiglokomatöz damlaların damlatılmasının daha sık unutulduğunu göstermiştir.⁴

Bizim çalışmamızda önceki çalışmalarla uyumlu olarak brinzolamid-timolol kombinasyonu ile daha az kızarıklık ve batma görülmüştür.^{2,5,6} Brinzolamid içeren sabit kombinasyonun pH değeri dorzolamid-timolol sabit kombinasyonuna göre daha nötraldir. (sırasıyla pH 7,5 ve pH 5,6) Ayrıca dorzolamid içere göz damlaları tampon olarak sodyum sitratı kullanır.² Bu farklılıklar brinzolamid sabit kombinasyonlarında daha az batma ve yanma şikayeti olmasını sağlar.^{2,5,6}

Süspansiyon olarak formüle edilmiş visköz yapıdaki brinzolamid-timolol sabit kombinasyonunun solüsyon olarak formüle edilmiş dorzolamid-timolol kombinasyonuna göre daha fazla ve daha uzun bulanık görmeye neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{2,5,6} Bizim çalışmamızda da sayısal olarak bulanık görme brinzolamid sabit kombinasyonunda daha sık saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bulanıklık geçicidir ve günlük yaşam aktivitelerini genel olarak etkilememektedir. Fakat bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz tek gözlü bir hasta damladan sonra bulanık görme şikayetinden dolayı tercihini dorzolamid-timolol sabit kombinasyonundan yana kullanmıştır.

Brinzolamid kombinasyonunun daha visköz, daha kalın olması aynı zamanda damlanın hastalar tarafından uygulanmasını da zorlaştırmaktadır.⁵

Tat değişikliği açısından brinzolamid timolol ve dorzolamid timolol kombinasyonlarını karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir.² Bizim çalışmamızda sayısal olarak dorzolamid-timolol kombinasyonunda tat değişikliği daha sık olarak görülmüştür; fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak brinzolamid-timolol kombinasyonu kullanımında daha az batma, kızarıklık ve daha fazla bulanık görme şikayeti görülmüştür. Hastaların % 50'sinde tercih brinzolamid-timolol kombinasyonu,% 40'ında ise dorzolamid-timolol kombinasyonu tercih edilen ilaç olmuştur. Her iki damla da etkinlik açısından kabul edilebilir ve birbiri ile değiştirilebilir tedavi seçenekleridir. Fakat hastalar çalışmamızda olduğu gibi damla kullanım tercihini farklı yan etkilerden hangisini daha tolere edilebilir bulduğuna göre yapmaktadır.

Kaynaklar

1. Terminology and Guidelines for Glaucoma, European Glaucoma Society. Chapter 3; Treatment Principles and Options; 117-57.
2. Auger GA, Raynor M, Longstaff S, et al. 2012. Patient perspectives when switching from Cosopt to Azarga for glaucoma requiring multiple drug therapy. Clinical Ophthalmology; 6: 2059-62.
3. Tsai JC, McClure CA, Ramos SE, et al. 2003. Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. J Glaucoma, 12: 393-8.
4. Nordmann JP, Auzaneau N, Ricard S, et al.2003. Vision related quality of life and topical glaucoma Treatment side effects. Health Qual Life Outcomes, 1: 75.
5. Doherty MD, Fraser SG, Phelan PS Brinzolamide-timolol suspension: acceptability and side effect profile. Clin Ophthalmol. 2011; 5: 419-23.
6. Mundorf TK, Rauchman SH, Williams RD, et al.2008. A patient preference comparison of Azarga vs Cosopt in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clinical Ophthalmology; 2 (3):623-8.

