

Brinzolamide %1/Timolol %0.5 Sabit Karışımı (Azarga) ve Literatür Araştırması

Brinzolamide %1/Timolol %0.5 Fixed-Combination (Azarga) and Review of Literature

Süleyman ÇİFTÇİ¹

ÖZ

Bu derlemedeki amaç göz içi basıncını (GİB) düşüren ve sabit karışım olan yeni bir ürün, brinzolamide %1/timolol %0.5, hakkında yapılan çalışmalarını irdelemektir.

Glokom görme alanı kaybıyla seyreden ilerleyici bir optik nöropati olup dünyada önde gelen körlük nedenlerinden biridir. Yaklaşık 60.5 milyon kişide glokom hastalığı olduğu tahmin edilmektedir. Artmış GİB hastalığının ilerlemesindeki anahtar risk unsurudur. Tedavi ile amaçlanan, devamlı ilerleyen optik sinir başı hasarına sebep olan artmış GİB'i düşürmektir. Sabit karışımlar, günlük damlatma sayısını ve washout etkiyi azaltarak reçetelendirilen ilaca uyumu artırır ve göz yüzeyinin koruyucu maddelerle tahrişini azaltır. Brinzolamide %1 ve timolol maleate %0.5 sabit karışımı yeni bir seçenektir ve bazı ülkelerde Azarga adı ile piyasada bulunmaktadır. Bu sabit karışım, dorzolamide veya timololün tek başına yaptıkları etkiden daha güçlü etki eder. Başka bir karbonik anhidraz inhibitörü içeren -dorzolamide %2/timolol %0.5 sabit karışımı ile karşılaştırıldığında GİB düşürücü etkisi aynı düzeyde ancak dorzolamide %2/timolol %0.5 sabit karışımına göre daha tahammül edilebilir bulunmuştur. Bu tercih brinzolamide/timolol'ün daha fizyolojik bir pH'ya sahip olmasıyla açıklanmaktadır.

Sonuç olarak brinzolamide/timolol sabit karışımı dorzolamide/timolol sabit karışımı kadar etkilidir ancak ondan daha rahattır. Rahat olması hasta uyumunu artırır ve hedef GİB sağlama şansı artar.

Anahtar Kelimeler: Brinzolamide, dorzolamide, güvenlik, hasta uyumu, sabit karışım, etki gücü, timolol.

ABSTRACT

The aim of this review is to provide a commentary on recent studies with the new IOP-lowering fixed-combination product brinzolamide 1%/timolol 0.5%.

Glaucoma is a progressive optic neuropathy leading to visual field loss and a major leading cause of blindness in the world. It is estimated that approximately 60.5 million suffer from glaucoma. Elevated intraocular pressure (IOP) is a key risk factor in disease progression. Treatment is aimed at reduction of IOP to minimize continued optic nerve head damage. The use of fixed combinations reduce the number of daily instillations and washout effect, which promotes adherence to the prescribed medication and diminishes the exposition of the ocular surface to preservatives. One option is the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol maleate 0.5%, which is commercially available in some countries as Azarga. It is more potent than either of its ingredients alone. Compared with another carbonic anhydrase inhibitor-containing product- dorzolamide 2%/timolol 0.5%- brinzolamide/timolol has similar IOP-lowering efficacy but better tolerated than the dorzolamide/timolol fixed combination. This is explained by the more physiologic pH of brinzolamide/timolol.

In conclusion, brinzolamide/timolol fixed-combination is equally effective and more comfortable than dorzolamide/timolol fixed-combination, a fact that may positively impact adherence, leading to an increased likelihood of reaching target IOP goal.

Key Words: Brinzolamide, dorzolamide, efficacy, fixed-combination, patient compliance, safety, timolol.

1- M.D., Diyarbakır Training and Research Hospital Eye Clinic,
Diyarbakır/TURKEY
ÇİFTÇİ S., ciftci1977@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 21.10.2011
Kabul Tarihi - Accepted: 15.11.2011
Glo-Kat 2012;7: 69-74

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Süleyman ÇİFTÇİ
Diyarbakır Training and Research Hospital Eye Clinic, Diyarbakır/
TURKEY
Phone: +90 412 257 02 06
E-Mail: ciftci1977@hotmail.com

GİRİŞ

Glokom en az bir gözde karakteristik yapısal ve işlevsel kusurların (optik sinirde hasar gelişmesi ve görme alanında bozukluk olması) bir arada olması şartıyla oluşan ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir optik nöropatidir.¹ Optik sinirde hasar iç retinal tabakada yeterli sayıda gangliyon hücrelerinin ölmesi ve bunlara ait aksonların optik sinirde kaybolması sonucu oluşur.²

Amerikan Oftalmoloji Akademisi orta derecede glokomu 5° fiksasyon içinde olmamak kaydı ile yarı alanlardan birinde görme alanı bozuklukları olarak tanımlamaktadır.

Şiddetli glokomu ise her iki yarı alanlarda görme alanı bozuklukları ya da 5° fiksasyon içinde görme alanı kayıpları olarak tanımlamaktadır.³ Quigley, yaptığı son çalışma 2010 yılında 60.5 milyon insanda açık açılı glokom (AAG) ve kapalı açılı glokom (KAG) hastalığı mevcut olduğunu bildirmektedir.⁴

Hem açık hem de kapalı açılı glokomu olan hastaların büyük kısmı Çin'de yaşamaktadır. Çin'den sonra ise en çok Avrupa ve Hindistan gelmektedir. Yetişkin nüfusta glokomun en fazla olduğu yer Afrika'dır. Daha sonra ise Japonya ve Latin Amerika gelmektedir. Açık açılı glokomun en sık olduğu toplum Avrupa toplumdur.

Tek başına Avrupa, dünya çapındaki açık açılı glokom olgularının %23.9'nu teşkil etmektedir. Maalesef, Türkiye'de glokom ile ilgili prevalans çalışması henüz yapılamamıştır. Glokom tedavisinin asıl amacı hastanın yaşamı süresince düşük göz içi basıncını (GİB) sağlamaktır.

Glokom hastalığı kronik ve çoğu kez sinsidir, tedavisi çoğu kez çoklu ve pahalı ilaçlar gerektirir ki bunların kullanılması beraberinde istenmeyen yan etkilere neden olur ya da riskli cerrahi yöntemler gerektirir.

Tedavi kararında hastanın yaşı, yaşam süresi, fiziksel ve sosyal durumu da göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle yöntemler hastalara göre değişir fakat en büyük evrensel amaç en önemli potansiyel faydayı sağlamak için en düşük risk, maliyet ve hasta uyumunu da düşünerek görmeyi korumaktır.

Glokom tedavisi kronik ve onlarca yıl sürer. Cerrahi yapılsa dahi ilave GİB düşüklüğü gerektirebilir. Hastalığın erken evrelerinde görme alanı kayıpları hastalar tarafından çoğu zaman fark edilmediğinden, tedavinin hastalık sürecini kontrol altına aldığına, hastaları inandırmak güç olmaktadır.

Yaşlı nüfus, hastaların büyük kısmını teşkil etmektedir. Bu hastalarda işitme sorunları, fiziksel ve anlama güçlüğü, sosyal ve ekonomik kısıtlılıklar, görme keskinliği, kontrast duyarlılık ve streopsis gibi görsel işlevlerinden bazıları da sıklıkla bozuk olur.

Yaşlılarda eşlik eden bu kısıtlılıklar el melekisinde ve görmeye bozulmaya sebep olduklarından uyum azalmaktadır. Bu yaş grubunda başka kronik hastalıklar da sıklıkla bulunmaktadır. Bu yüzden diğer kronik hastalıklarının tedavisi için de ilaç kullanmak zorundadırlar. Yaşlı insanların moral düzeyi genellikle düşük olur.⁵

Ayrıca birçok hastalık için ilaç kullanmak zorunda olmaları moral düzeyini daha çok düşürmektedir ve sonuç olarak ilaca uyum bozulmaktadır.

Bunun dışında hastalığın başında olmak, tedavinin sürdürülmesinde karşılaşılan mali külfet, eğitim seviyesindeki düşüklük, eğitici broşürlerin genellikle kullanılmıyor olması, herhangi bir nedenle kontrol muayenelerin aksaması uyumu bozmaktadır.⁶ Tedaviyi hasta dışında biri yapıyorsa unutkanlık daha sık olmaktadır. Bu yüzden hasta yakınlarının da eğitilmesi uyumu artırmaktadır.⁵

Sürekli ilaç kullanımı,⁶ kullanılmakta olan ilaçların günlük kullanım dozunun fazla olması⁷ ve tedavide birden fazla çeşit damla kullanımının gerekmesi⁸ hasta uyumunu daha fazla bozmaktadır.

Tedavideki mali külfet, ilacın uygulamasındaki bireysel güçlükler, damlaların içeriğindeki maddelerin sebep olduğu yan etkiler yukarıda bahsedilen uyum sorunlarıyla bir arada hastanın yaşam kalitesini bozmaktadır.

Bu açıdan bakıldığında ilaç tedavilerinde sabit birleşimler iyi bir seçenek olmaktadır. Glokom tedavisinde günümüzde beta blokerler, alfa adrenerjik agonistler, karbonik anhidraz inhibitörleri ve prostaglandin analogları kullanılmaktadır. Bu ilaçların çoğu kendi aralarında sabit birleşimler şeklinde piyasada bulunabilmektedir.

Bu derlemedeki amaç GİB'ni düşüren ve sabit karışım olan yeni bir ürün, brinzolamide %1/timolol %0.5, hakkında yapılan çalışmalarını irdelemektir.

FARMAKOLOJİ

Brinzolamide/timolol sabit birleşiminin farmakokinetiğini incelemiş çalışma henüz yapılmamıştır. Fakat birleşimlerden her birinin farmakokinetiği bilinmektedir.

Karbonik anhidraz (KA) enziminin 7 izoenzimi bulunmaktadır. Göz dokusunda KA I, II ve IV izoenzimleri bulunur. KA I kornea endotel hücrelerinde, lens hücrelerinde, silyer cisim ve koroid stromasındaki kapiller endotelde bulunur.

KA II göz dokusunda en yaygın olan izoenzim olup özellikle silyer cismin pigmentli ve pigmentless epitelinde yoğunlaşmıştır.

Ayrıca retinadaki müller hücrelerinde ve kon fotoreseptörlerinde de bulunmaktadır. KA IV ise silyer cisimdeki koryokapiller ağda yoğunlaşmıştır. Ön kamara sıvısının üretiminde KA II ve IV izoenzimleri görev alır.

Dorzolamide topikal KA inhibitörlerinden günlük tedavide ilk kullanıma giren ilaçtır*. Dorzolamide thienothiopyran-2-sulfonamide türevi olup suda eriyen, pH'sı 5.65 olan, solüsyon yapıda, kornea geçişi iyi olan KA enziminin genel inhibitörüdür.

Koruyucu madde olarak %0.0075 (0.075mg/ml) benzalkonyum klorür içerir.¹⁶ %0.7, %1.4 ve %2 derişimleri benzer GİB düşüşü (%14 ile %24 arasında) sağlar ancak %2 derişimde biraz daha etkili olduğu görülmüştür. Günde 2 ve 3 defa uygulama arasında ise etkinliğin günde 3 defa uygulama tarafına meylettiği bulunmuştur. Bu yüzden dorzolamide için önerilen doz %2 derişimde günde 3 defadır.

Birinzolamid, karbonik anhidraz inhibitörü olan yeni bir moleküldür. Brinzolamid heterosiklik sulfonamid olup KA II izoenzimini hususi olarak engelleyen fizyolojik pH'a (7.2) sahip süspansiyon formunda bir ilaçtır. Koruyucu madde olarak %0.01 (0.10 mg/ml) benzalkonyum klorür içerir.⁹

GİB'ni düşüren nispeten güvenli ve rahat bir moleküldür. %0.3, %1, %2, %3 derişimleri günde 2 defa uygulandığında en verimli cevabın %1 derişimde olduğu bulunmuştur. Günde 2 ya da 3 doz kullanımı arasında da anlamlı fark bulunmamıştır. Bu yüzden brinzolamide için önerilen günlük doz %1 derişimde günde 2 defadır.^{10,11} Tek başına kullanıldığında %24 oranında GİB düşüşü sağlar.¹²

Timolol β 1 ve β 2 reseptörlerin ikisine etki eden beta adrenerjik bloker olup silyer cisimde beta adrenerjik reseptörleri engelleyerek ön kamara sıvısı oluşumunu kısıtlar. Timolol açık açılı glokom, ikincil glokom, afakik glokom ve glokom şüphesinde kullanılan bir ilaçtır.

Etki süresi uzun (12-24 saat), gözdeki yan etkileri az olan bir ilaç olduğu için günlük kullanımı günde bir ya da iki kez olup yaygın olarak kullanılmaktadır. Maksimum göz içi basıncını düşürücü etkisi %0.3-%0.5 derişimde olup %20-%30 arasındadır. Timolol KA inhibitörleriyle birlikte uygulandığında GİB üzerindeki etkisi artar. Pupil çapını, pupil reaksiyonunu, akomodasyonu ve görmeyi bozmadığından birçok hastada uyumu mükemmel düzeydedir.

ETKİNLİK ÇALIŞMALARI

KA inhibitörleri ya da timolol tek başına kullanıldığında GİB'da etkili bir düşüş sağlarlar. Çok merkezli, çift maskelenmiş, ileriye dönük, paralel gruplu 572 hastayı kapsayan bir çalışmada brinzolamide %1

günde 2 ve 3 defa, dorzolamide %2 günde 3 defa ve timolol %0.5 günde 2 defa ilaçlarının etkisi değerlendirilmiş 10. günde 2 defa kullanılan brinzolamide %1, günde 3 defa kullanılan kadar etkili bulunmuş ve bu etkinin

günde 3 defa kullanılan dorzolamide %2 ve günde 2 defa kullanılan timolol %0.5 kadar güçlü olduğu tespit edilmiştir. Bu halde brinzolamide'in hem derişimi daha düşük hem de damlatma sayısı daha az olduğundan, hasta uyumu açısından dorzolamide'ten daha avantajlı olduğu ortaya çıkmıştır.

Topikal KA inhibitörleri timolol ile beraber kullanıldıklarında ise %15-20 oranında ilave bir düşüş sağlarlar. Bu ilave düşüş dorzolamide ya da brinzolamide için de aynı miktardadır.¹²

Sabit karışımların etkinliğini araştıran çift maskelenmiş, rastgele seçilmiş, çok merkezli, paralel gruplu yapılan ve 6 ay süren 523 hastanın katıldığı bir çalışmada tek başına brinzolamide %1 ya da timolol %0.5 ile brinzolamide %1/timolol %0.5 sabit karışımının GİB düşürmedeki etkisi karşılaştırılmış.¹³

Timolol %0.5 günde 2 defa ile başlangıca göre 5.7-6.9 mmHg (%22.8-%26.1), brinzolamide %1 günde 2 defa ile başlangıca göre 5.1-5.6 mmHg (%18.9-%20.8) miktarında GİB düşüşü sağlanmış.

Brinzolamide /timolol sabit karışımı başlangıca göre 8.0-8.7 mmHg (%29.6-%33.5) arasında olmak üzere istatistiksel açıdan anlamlı ve klinik açıdan önemli GİB düşüşü sağlamış, bu düşüş istatistiksel ve klinik olarak tek başına brinzolamide %1 veya timolol %0.5 ile elde edilenlere üstün gelmiştir. Brinzolamide/timolol sabit karışımının GİB ölçülen bütün zamanlarda daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Brinzolamide %1/timolol %0.5 sabit karışımını inceleyen ve 523 hastayı kapsayan 6 ay süren çok merkezli, rastgele seçilmiş, faz 3 çalışmada da, brinzolamide/timolol sabit karışımını alan hastalarda GİB kontrolü, brinzolamide ya da timolol monoterapisi alan hastalara göre çok daha üstün bulunmuştur.¹⁴

Brinzolamide/timolol sabit karışımının GİB düşürücü etkisinin 12 aya kadar korunduğu ve bu etkinin dorzolamide /timolol sabit karışımından daha az olmadığı izlenmiştir.

Çok merkezli, çift maskelenmiş, ileriye dönük, rastgele seçilmiş, aktif kontrollü, paralel grup şeklinde yapılan, 1 yıl süren, 437 hastanın katıldığı klinik bir çalışmada brinzolamide %1/timolol %0.5 ve dorzolamide %2/timolol %0.5 sabit karışımları karşılaştırılmış.⁹ Brinzolamide /timolol sabit karışım grubunda ortalama olarak 7.2-9.1 mmHg (%28-%35) GİB düşüşü kaydedilmiş, dorzolamide /timolol sabit karışım grubunda ise 7.4-8.9 mmHg (%29-%34) GİB düşüşü kaydedilmiş.

GİB'ndeki dalgalanmaları engelleme açısından incelenen hastalarda 18 mmHg altında GİB kontrolü brinzolamide /timolol sabit karışım gurubunda %61 hastada sağlanabilmiştir, bu oran dorzolamide /timolol sabit karışım gurubunda ise %59 oranındadır. Bu çalışmaya göre brinzolamide/timolol sabit karışımının dorzolamide /timolol sabit karışımı kadar GİB'nda etkili düşüş sağladığı tespit edilmiştir.

Bin yüz atmış bir merkezdeki 14025 hastadan elde edilen gözlemsel verilere göre değişik grup ve sabit karışım tedavileri altındaki glokom hastalarının tedavileri brinzolamide/timolol ile değiştirilmiştir.¹⁵

Brinzolamide/timolol'e geçişten 4-6 hafta sonra hastalardaki ortalama GİB değerinde 3.9 ± 4.3 mmHg seviyesinde bir azalma tespit edilmiştir. Bütün gruplarda brinzolamide/timolol sabit karışımının daha iyi bir GİB kontrolü sağladığı belirtilmiştir. Bu gruplardan biri de dorzolamide /timolol sabit karışımını kullanan hastalardır.

GÜVENLİK

Kornea endotelinde KA I ve II bulunur. Bu yüzden topikal KA inhibitörlerin teorik olarak kornea endotel hücre işlevlerini bozduğu düşünülmektedir. Nitekim plasebo karşılaştırmalı dorzolamide çalışmasında endotel hücre miktarında değişim olmadığı ama kornea endotelindeki izoenzimleri engellediğinden kornea kalınlığında hafif artış izlendiği gözlenmiştir.¹⁶ Ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Brinzolamide ile yapılan incelemede ise endotel hücre sayımında ve kornea kalınlığında anlamlı değişiklik olmadığı belirlenmiştir.¹¹

Sistemik KA inhibitörlerin kullanımıyla gelişen kan diskrazileri, ekstremitelerde uyuşma, karın ağrısı, ishal topikal KA inhibitörlerinin kullanılmasında gelişmez. Yan etki gelişen hastalarda bile belirtiler topikal tedaviyle ortadan kalkmaktadır.

Topikal KA inhibitörleri sistemik olarak emilen ilaçlardır. Damla damlatılmasından hemen sonra sistemik emilimden dolayı acı bir tat alma duygusu oluşur ve birkaç dakika sonra da ortadan kalkar. Bu duygu disgozi olarak adlandırılmakta olup en sık rastlanan sistemik yan etkidir.

Sistemik emilimden dolayı kaynaklanan diğer yan etkiler baş ağrısı, dermatit, alerjik reaksiyonlar, sersemlik, kuru ağız, nefes darlığı, mide bulantısıdır. Topikal yan etkileri olarak blefarit, konjonktivit, göz kuruluğu gelişebilir ve bunlara bağlı olarak bulanık görme, gözde orta düzeyde hissedilen batma ile yanma ve ağrı hissi, kızarıklık, sulanma, kaşıntı, fotofobi, konjonktival ödem ve akıntı gözlenebilir.¹⁷

Brinzolamide %1 ve dorzolamide %2 kullanımının karşılaştırıldığı çalışmalarda gözdeki rahatsızlığın dorzolamide grubunda daha fazla olduğu görülmüştür.^{10,18}

Brinzolamide/timolol sabit karışımının diğer bileşeni olan timolol'un yan etkileri sistemik beta blokerlerle aynıdır. Topikal olarak uygulanan timolol gözde metabolize olmaz, sistemik dolaşıma katılır ve karaciğer tarafından metabolize edilir.

Sistemik dolaşıma katıldığı için bradikardi, aritmi, kalp yetmezliği, kalpte iletim bloğu, senkop, bronkospazm ve solunum yetmezliği gelişebilir. Melankolinin artması, cinsel istekte azalma yan etkiler arasındadır.

Açık açılı glokom hastalarında timolol kullanılırken, kısa dönemde kaçış ve uzun dönemde yığılma denilen iki farklı etki oluşur. Bu yüzden GİB üzerindeki etkisinde zayıflama olur.

Kısa dönemde kaçış denilen etki, göz dokularında β -reseptörlerin artmasına bağlanmaktadır. Uzun dönemde yığılma denilen etkinin belli bir izahı yapılamamıştır ve timololün etkisinde %25'e varan miktarda azalma olabilmektedir. Bu etki ilacın uzun dönemde gözdeki etkisini yetirmesine bağlı olabileceği gibi glokomun ilerlemesine de bağlı olabilir.

Timololün gözde oluşan en sık yan etkisi damlatmadan sonra gelişen hafif bir yanma ve batma duygusudur. Alerjik blefarokonjonktivit, konjonktival hipermi, süperfişyal punktata keratit ve görmede kamaşma görülebilir.¹⁹

Alerjik blefarokonjonktivit uzun süre timolol kullanan bazı hastalarda gelişebilmektedir ve timololün kimyasal yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir. Gözyaşı üretiminde azalma da rapor edilmiş ancak kuru göz hastalığı yoksa klinik olarak bulgu verecek düzeyde değildir.²⁰

Timolol %0.5 tedavisi altındayken brinzolamide %1 ya da dorzolamide %2 tedavisi başlanan primer açık açılı glokom veya oküler hipertansiyon olan hastalar üzerindeki gözlemde dorzolamide kullanılırken daha fazla yan etki oluştuğu ve bu yüzden tedaviyi kesen hastalar olduğu halde brinzolamide tedavisinin hastalar tarafından daha rahat karşılandığı ve tedaviyi bırakan hasta olmadığı belirtilmiştir.¹²

Brinzolamide/timolol sabit karışımının kullanılmasıyla ortaya çıkan yan etkiler karışımdaki ilaçların her birisi ile ortaya çıkabilecek yan etkilerdir. Bulanık görme en sık rapor edilmiş oküler yan etkidir ve %3.4 oranında bildirilmiştir. Yanma/tahriş %2.9, punktata keratit %1.7, gözde batma tarzında ağrı %1.1, konjonktiva hiperemisi %1.1, kaşıntı %1.1, yabancı cisim hissi %0.6, kornea epitelyum bozukluğu %0.6, gözde yaygın kızarıklık %0.6 oranında bildirilmiştir.

Sistemik yan etkiler arasında en sık bildirilen disgozi olmuştur ancak sadece brinzolamid alan hastalarda %4.6 oranında rapor edilmişken brinzolamide/timolol sabit karışım alanlarda %1.1 oranında daha düşük olarak bildirilmiştir. Kan basıncında düşme ve kronik tıkaçıcı akciğer hastalığında kötüleşme de %1.1 oranında bildirilmiştir.¹³

Brinzolamide/timolol sabit karışımının dorzolamide/timolol sabit karışımı ile karşılaştırıldığı çalışmada, bulanık görme en sık karşılaşılan yan etki olmuş (%3.6'ya karşılık %0.5) ve bu bariz fark brinzolamide/timolol sabit karışımının süspansiyon formunda oluşuna bağlanmıştır.

Buna karşılık gözde ağrı (%2.7'ye karşılık %6.5) ve tahriş (%2.7'ye karşılık %10.6) dorzolamide/timolol sabit karışımında çok daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Gözde yaygın kızarıklık da yine dorzolamide/timolol sabit karışımında daha sık olarak karşımıza (%0.5'e karşılık %1.4) çıkmaktadır.

Disgozi ise her iki grupta da en sık ortaya çıkan sistemik yan etkidir (%3.2-%2.8) ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak bariz değildir.

Ancak şikayet edilen yan etkiler açısından brinzolamide/timolol sabit karışımı dorzolamide/timolol sabit karışımına göre belirgin olarak daha avantajlı olduğu ortaya çıkmıştır (%14.1'e karşılık %23).⁹

KONFOR VE HASTA TERCİHİ

Brinzolamide/timolol sabit karışımı ile dorzolamide/timolol sabit karışımını karşılaştıran ileriye dönük, çift maskeli, aktif kontrollü, çapraz geçişli, çok merkezli, 127 hastayı kapsayan bir çalışmada, hastalara ardışık günlerde her iki göze birer damla olmak üzere rastgele şekilde brinzolamide/timolol ve dorzolamide/timolol damlatılmış.²¹

Gözde oluşan rahatsızlık her bir ilacın damlatılmasından 1 dakika sonra değerlendirilmiş, 2. gün hangisini tercih ettikleri sorgulanmış.

Hastaların %80'i brinzolamide/timolol sabit karışımını tercih ederken %20'si dorzolamide/timolol sabit karışımını tercih etmişlerdir. Disgozi ise bu çalışmada çok daha az oranda (%0.8) oranında bildirilmiştir.

Brinzolamide/timolol sabit karışımı ile dorzolamide/timolol sabit karışımını konfor açısından karşılaştıran bir çalışmada gözdeki lokal rahatsızlıklar (yanma, batma, sıcaklık veya ısı hissi, keskin acı veya yakıcı ağrı şeklinde) kriter alınmış.²²

Çalışma ileriye dönük, çift maskeli, paralel gruplu, rastgele yapılan bir klinik çalışma olup gözde oluşan rahatsızlık skoru ortalaması brinzolamide/timolol lehine çok daha düşük bulunmuştur.

Kullandığı karışımdan rahatsız olmayan/ daha tahammül edilebilir bulan ve dolayısıyla ilaca daha iyi uyum sağlayan hastaların sayısı brinzolamide/timolol grubunda dorzolamide/timolol grubundan çok daha fazla olmuştur (%49'a karşılık %15).

Anket şeklinde 76 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada brinzolamide/timolol sabit karışımına hastaların daha rahat tahammül ettiği ve yaşam kalitesini asgari düzeyde bozduğu rapor edilmiştir.²³

SONUÇ

Kombine tedavide hastaların her bir ilacı ayrı ayrı damlatmak zorunda olmaları, gözün mükerrer olarak koruyucu maddelerin etkisinde kalması, washout etkinin fazla olması ve bu ilaçların GİB kontrolü açısından sabit karışımlardan üstün olmaları gibi nedenlerle sabit karışımlar glokom pratiğinde daha çok kullanılır, tercih ve devam edilir olmuştur. Bu yüzden glokom kontrolü daha sağlanabilir olmuştur.

Brinzolamide/timolol sabit karışımının dorzolamide/timolol sabit karışımına göre daha çok tercih edilmesinin nedeni karışımların pH'ındaki farklılığa bağlanmaktadır.

Dorzolamide/timolol sabit karışımının pH'sı 5.65 olup karışım asidik yapıda iken brinzolamide/timolol sabit karışımının pH'sı 7.218 olup karışım gözyaşı pH'sına (ortalama pH'ı 7.0) daha yakındır.

Brinzolamide/timolol sabit karışımının damlatılmasından sonra gözde bulanıklık daha çok oluşmasına rağmen bu karışımın hastalar tarafından daha çok tercih edilmesi, gözde oluşan ağrı ve rahatsızlık duygusunun hastalar tarafından daha çok önemsendiğini göstermektedir.

Brinzolamide/timolol sabit karışımının daha rahat oluşu hasta uyumunu artırır ve böylece GİB kontrolünü de kolaylaştırır. Yan etkilerinin daha az olması, etkinliğinin denk olması, hasta uyumunun daha çok olması gibi unsurlar brinzolamide/timolol sabit karışımını dorzolamide/timolol sabit karışımına göre daha güçlü kılmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, et al. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:238-242.
2. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet.* 2011;377:1367-1377.
3. American Academy of Ophthalmology. preferred practice pattern: open angle glaucoma. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. 2000.
4. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:262-267.
5. Tsai JC. A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. *Ophthalmology.* 2009;116:30-36.

6. Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, et al. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:598-606.
7. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eye-drops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995;26:233-236.
8. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology.* 2005;112:863-868.
9. Manni G, Denis P, Chew P, et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2009;18:293-300.
10. Silver LH. Clinical efficacy and safety of brinzolamide (Azopt), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:400-408.
11. March WF, Ochsner KI. The long-term safety and efficacy of brinzolamide 1.0% (azopt) in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. The Brinzolamide Long-Term Therapy Study Group. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:136-143.
12. Michaud JE, Friren B. International Brinzolamide Adjunctive Study Group. Comparison of topical brinzolamide 1% and dorzolamide 2% eye drops given twice daily in addition to timolol 0.5% in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:235-243.
13. Kaback M, Scoper SV, Arzeno G, et al. Intraocular pressure-lowering efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination compared with brinzolamide 1% and timolol 0.5%. *Ophthalmology.* 2008;115:1728-1734.
14. Croxtall JD, Scott LJ. Brinzolamide/timolol: in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging.* 2009;26:437-446.
15. Lanzl I, Raber T. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:291-298.
16. Wilkerson M, Cyrlin M, Lippa EA, et al. Four-week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:1343-1350.
17. Kanner E, Tsai JC. Glaucoma medications: use and safety in the elderly population. *Drugs Aging.* 2006;23:321-332.
18. Sall K. The efficacy and safety of brinzolamide 1% ophthalmic suspension (Azopt) as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group. *Surv Ophthalmol.* 2000;44:155-162.
19. Zimmerman TJ, Baumann JD, Hetherington J JR. Side effects of timolol. *Surv Ophthalmol.* 1983;28:243-251,
20. Bonomi L, Zavarise G, Noya E, et al. Effects of timolol maleate on tear flow in human eyes. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1980;213:19-22.
21. Mundorf TK, Rauchman SH, Williams RD, et al. Brinzolamide/Timolol Preference Study Group. A patient preference comparison of Azarga (brinzolamide/timolol fixed combination) vs Cosopt (dorzolamide/timolol fixed combination) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2008;2:623-628.
22. Vold SD, Evans RM, Stewart RH, et al. A one-week comfort study of BID-dosed brinzolamide 1%/timolol 0.5% ophthalmic suspension fixed combination compared to BID-dosed dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24:601-605.
23. Doherty M, Fraser S, Phelan P. Brinzolamide-timolol suspension: acceptability and side effect profile. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:419-423.