

Primer Açık Açılı Glokom Tedavisinde Bimatoprost ve Latanoprostun Aditif Etkileri

Additivity of Bimatoprost to Latanoprost in the Treatment of Primary Open Angle Glaucoma

Tülay ŞİMŞEK,¹ Aygen BATMAN,¹ Ufuk ELGİN,¹ Orhan ZİLELİOĞLU²

ÖZ

Amaç: Primer açık açılı glokomlu (PAAG) olgularda, latanoprostta ilave edilen bimatoprostun göz içi basıncı (GİB) düşürücü etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Latanoprost tedavisi ile GİB kontrol altına alınamayan PAAG'lu 21 olgu çalışmaya alındı. Randomize olarak olguların bir gözüne bimatoprost ilave edildi. Muayeneler tedaviye başlarken ve tedavinin 1. ve 3. aylarında yapıldı. Göz içi basıncında başlangıca göre %15 ve üzeri düşme başarı olarak kabul edildi.

Bulgular: İlk muayenede GİB medyan 23 mmHg (21-35 mmHg) idi. Bimatoprost tedavisine başladıktan 1 ay sonra medyan GİB 20 mmHg (10-20 mmHg), 3 ay sonra ise medyan GİB 20 mmHg (10-38 mmHg) idi. Bimatoprost tedavisinden 1 ay sonra ortalama GİB düşme miktarı 3.7 ± 1.4 mmHg ($p < 0.05$), 3 ay sonra 2.7 ± 1.3 mmHg idi ($p > 0.05$). Ek tedavide 1. ayda klinik başarı %38 iken, 3. aydaki klinik başarı %9.5 idi.

Sonuç: Birinci ayda bimatoprostun latanoprostta aditif etkisi istatistiksel olarak anlamlı iken, aynı aditif etki 3. ayda görülemedi. Bu bulgu bimatoprost ile latanoprostun uzun dönemde aditif etkilerinin olmadığını desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Latanoprost, bimatoprost, aditif etki, primer açık açılı glokom.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the intraocular pressure (IOP) lowering effect of bimatoprost added to latanoprost in patients with primary open angle glaucoma.

Materials and Methods: Twenty one patients with primary open angle glaucoma inadequately controlled on latanoprost treatment regimen were included in this study. Bimatoprost was added to latanoprost in one randomly assigned eye of each patient. Control examinations were made at baseline, 1 month and 3 months of treatment. Success was defined as 15% or more reduction in IOP from baseline.

Results: At baseline examination, median IOP was 23.0 (range 21-35) mmHg. Median IOP was 20 (range 10-20) mmHg after 1 month of bimatoprost therapy and 20.0 (range 10-38) mmHg after 3 months. The mean decrease in IOP was 3.7 ± 1.4 mmHg after one month of bimatoprost therapy ($p < 0.05$), and 2.7 ± 1.3 mmHg after 3 months of bimatoprost therapy ($p > 0.05$). In the adjunctive treatment, rates of clinical success were 38% at 1 month and 9.5% at 3 months.

Conclusion: While, bimatoprost had statistically significant additive effect to latanoprost at one month, the same success was not seen at 3 months. This finding confirmed that the combination of latanoprost and bimatoprost does not have an additive intraocular pressure lowering effect through period.

Key Words: Latanoprost, bimatoprost, additive effect, primary open angle glaucoma.

Glo-Kat 2006;1:189-192

Geliş Tarihi : 30/01/2006

Kabul Tarihi : 13/06/2006

Received : January 30, 2006

Accepted: June 13, 2006

1- Uluçanlar Göz Eğitim ve Araş. Hast., II. Göz Kliniği, Glokom Birimi, Ankara, Op. Dr.
2- Uluçanlar Göz Eğitim ve Araş. Hast., II. Göz Klinik Şefi, Ankara, Op.Dr.

1- M.D. Uluçanlar Education and Research Hospital 2nd Eye Clinic Ankara / TURKEY
ŞİMŞEK T., tulaysimsek@hotmail.com
BATMAN A., aygen2002@yahoo.com
ELGİN U., ufukelgin@superonline.com
2. M.D., Uluçanlar Education and Research Hospital 2nd Eye Clinic Ankara / TURKEY
ZİLELİOĞLU O., orhanzilelioglu@hotmail.com

Correspondence: M.D. Tülay ŞİMŞEK
Turan Güneş Bulvarı 41. Sokak No:8/20 06450 Ankara / TURKEY

GİRİŞ

Prostaglandin analogları günümüzde glokomun tıbbi tedavisinde kullanılan en potent ilaçlardandır. Latanoprost bir prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogu olup, uveoskleral dışa akımı artırarak etki gösterir. Bu etkinin muhtemelen silier kas hücrelerinin etrafındaki hücre dışı matrikste, metalloproteinazlarla düzenlenen değişikliklerle birlikte, silier kasta gevşeme sonucu kas bantlarının arasında genişlemiş alanlar oluşmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir.^{1,2}

Bimatoprost bir prostamid olup etkisini, hümeör aközün hem uveoskleral dışa akımını hem de trabeküler ağdan dışa akımını artırarak gösterir.³ Yapılan çalışmalarda, bimatoprostun trabeküler dışa akımı %35, uveoskleral dışa akımı ise %50 artırdığı gösterilmiştir.⁴

Glokom tedavisinde çoğu zaman tek ilaç yeterli olmamakta, hedef basınca ulaşmak için genellikle ikinci, hatta çoğu zaman üçüncü bir ilaca gereksinim duyulmaktadır.^{5,6} Latanoprost ve bimatoprostun tek başlarına kullanıldıklarında göz içi basıncını (GİB) timolol maleat kadar veya daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir.⁷⁻¹⁰ Ancak bu ilaçların aditif etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.¹¹⁻¹³ Her iki ilaç da güçlü birer anti-glokomatöz ajan olmaları ve farklı mekanizmalarla etkinliklerini göstermeleri nedeniyle, beraber kullanıldıklarında aditif etki gösterebileceklerdir. Daha önce bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Glokomun tıbbi tedavisinde %0.005 latanoprost ve %0.03 bimatoprostun beraber kullanıldığında aditif etkisi olup olmadığına açıklık getirmek amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif, randomize, tek merkezli olan bu klinik çalışma, daha önceden günde bir kez latanoprost %0.005 (Xalatan, Pfizer) kullandığında GİB'ında düşüş kaydedilen ancak, hedef GİB'ı seviyesine ulaşamayan glokomlu olgular üzerinde yapıldı. Çalışma için Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayı alındı. Tüm olgulara kullanılacak ilaçlarla ilgili ayrıntılı bilgi verilerek onay belgesi alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri; 18 yaşından büyük, GİB ≥ 21 mmHg olan, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği en az 1/10 ve üzerinde olan olgular çalışmaya alındı. Çalışmaya alınmama kriterleri; travma öyküsü, daha önceden kortikosteroid, kontakt lens kullanımı, kuru göz, güvenilir applanasyon tonometreyi önleyen herhangi bir bozukluğun olması, üveit, herpetik keratit ya da son üç ay içinde herhangi bir inflamasyon geçirilmesi, damlalardan herhangi birine karşı bilinen duyarlılık öyküsü ve hamilelik idi. Her iki gözü de çalışma kriterlerine uyan olguların tek gözü çalışmaya dahil edildi.

Olgulara latanoprost ilave olarak, günde bir kez bimatoprost %0.03 (Lumigan, Allergan Inc. Waco, Texas, USA) verildi. Her iki ilacın da gece yatmadan saat 10'da

(latanoprost) ve 11'de (bimatoprost) bir saat ara ile damlatılması önerildi. Tüm olgular başlangıçta, birinci, üçüncü ve altıncı ayda görüldü. Olguların başlangıç muayeneleri sırasında sistemik hastalıklar yönünden öykü alındı. Her kontrolde görme keskinliği (Snellen Eşeli), GİB ölçümü (Goldmann Applanasyon 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. GİB ölçümleri, her iki ilacın etkilerinin zirveye ulaştığı zaman olan sabah saat 10'da yapıldı.

Başlangıç değere göre GİB'da %15 ya da daha fazla azalma, klinik başarı olarak kabul edildi.¹⁴ Her kontrolde, ayrıca olgulara yan etkiler sorularak ilaçların güvenirliliği değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 11.0 paket programı uygulandı. Verilerin normal dağılımında olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Verilerin hepsi normal dağılımadığı için, başlangıca göre GİB değişimlerini değerlendirmede non parametrik test olan Friedman çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda, chi-square ve Mann-Whitney testleri kullanıldı. Dağılımı normal olmayan verilerde medyan değerler verilirken, normal olanlarda ortalama değerler verildi. Göz içi basıncında başlangıca göre %15 ve daha fazla azalma olan veya olmayan olguların aylara göre karşılaştırılmasında McNemar testi uygulandı. Farklılıkların istatistiksel olarak anlamlılığını belirlemede p değeri 0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

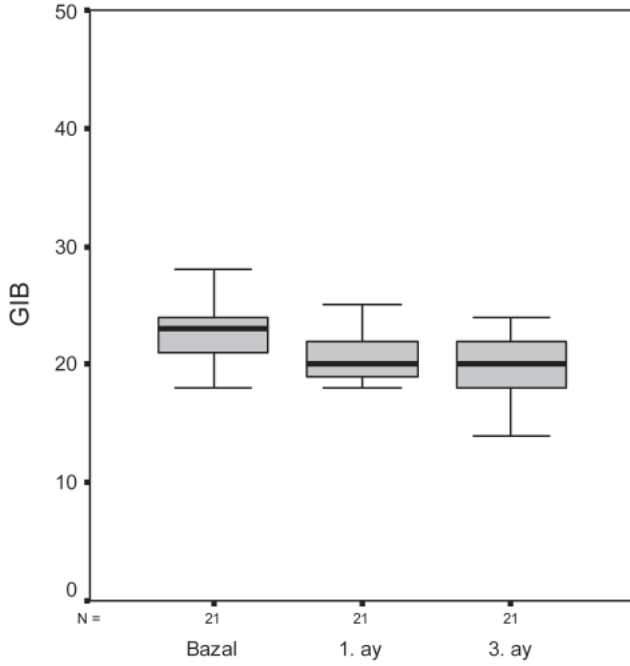
Çalışmaya 11 (%52.4) erkek 10 (%47.6) kadın toplam 21 olgu alındı. Yaş ortalaması 56.3 ± 21.5 (yıl) olup, izlem süresi 7.9 ± 2.6 ay idi (Tablo 1). Altıncı aydaki kontrole olgulardan sadece 8'i geldiği için bu aya ait veriler istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Olgular en az bir, en çok 4 aydan beri latanoprost kullanmaktaydı.

Bimatoprost ilavesine karar verildiğinde GİB medyan 23 (21-35) mmHg idi. Bimatoprost kullanımını takiben 1. ayda GİB medyan 20 (10-20) mmHg, 3. ayda ise medyan 20 (10-38) mmHg oldu (Şekil 1). Medyan GİB değerleri karşılaştırıldığında, bazal GİB değerleri ile 1. aydaki GİB değerleri arasında istatistiksel olarak

Tablo 1: Olguların klinik özellikleri.

Klinik Özellikler	
Yaş (yıl)	56.3±21.5
Cinsiyet	
Erkek	11 (%52.4)
Kadın	10 (%47.6)
İzlem (ay)	7.9±2.6
Bazal GİB (mmHg)	23 (21-35)

GİB: göz içi basıncı.



Şekil 1: Bimatoprost ilavesi sonrası aylara göre medyan GİB değişimi.

GİB: göz içi basıncı.

anlamli fark bulundu (Friedman çoklu karşılaştırma testi $p=0.036$). Bazal GİB değerleri ile 3. aydaki GİB değerleri arasında ($p>0.05$) ve 1. aydaki GİB değerleri ile 3. aydaki GİB değerleri arasında anlamli fark bulunmadı ($p>0.05$). Ortalama GİB düşme miktarlarına bakıldığında; GİB başlangıç değer ile 1. ay arası ortalama 3.7 mmHg, başlangıç ile 3. ay arası ortalama 2.7 mmHg düşüş gösterirken 2. ve 3. ay arasında ortalama 0.9 mmHg arttı.

Bimatoprost ilavesi ile 1. ayın sonunda GİB ortalama %13.8 mmHg azalmış, 3. ayın sonunda ise ortalama %5.4 mmHg artmıştı. Birinci ayın sonunda GİB 1 (%4.8) olguda değişmedi 4 (%19) olguda arttı. Üçüncü ayın sonunda ise GİB, 1 (%4.8) olguda değişmezken 7 (%33.3) olguda artış gösterdi.

Birinci ayın sonunda maksimum ilaç etki düzeyinde klinik başarı oranları değerlendirildiğinde GİB'da başlangıca göre %15 ve üzeri düşme toplam 8 (%38) olguda görülürken, 13 (%62) olguda görülmedi. Üçüncü ayın sonunda birinci aya göre GİB'nda %15 ve düşme 2 (%9.5) olguda görülürken 19 (%90.5) olguda görülmedi. Birinci ay ile 3. aydaki GİB'nda %15 ve üzerinde düşme olan ve olmayan olguların oranında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı (McNemar test $p=0.109$). GİB'nda %15 ve üzeri düşme olan olgularla, olmayan olgular arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Glokomun tıbbi tedavisinde, günümüzde tek ilaç tedavisi yaygın olarak uygulanmakla birlikte, bir çok olguda hedef basınca ulaşmak için çoğu zaman birden fazla ilaçla tedaviye gereksinim duyulmaktadır. İki güçlü glokom ilacı olan latanoprost ve bimatoprostun kombine kullanılması son zamanlarda araştırılmaya başlamıştır. Güçlü olmaları yanında günde tek doz uygulanmaları da kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

Bu çalışmada latanoprost tedavisi almakta olan olgularda bimatoprostun aditif etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda bimatoprost ilavesi sonrası birinci aydaki aditif etki istatistiksel olarak anlamli bulunduğu halde bu etki uzun dönemde devamlılık göstermemiştir. Bu konuda henüz sınırlı sayıda çalışma vardır ve sonuçları farklıdır. Doi ve ark.yaptığı bir çalışmada latanoprost kullanan olgulara bimatoprost ilavesi sonrası GİB'nda 4. haftanın sonunda en az 0.4, en çok 11 mmHg artış saptanmıştır.¹¹ Bu çalışmada bimatoprost kesildikten sonra GİB bazal değerlere düşmüştür. Bizim çalışmamızda da 3. ayın sonunda 14 olguda GİB'nda 14 mmHg'ya kadar ilave artma saptandı. Herndon ve ark.¹² yaptığı bir çalışmada, latanoprost kullanan olgulara bimatoprost ilave edildikten sonra GİB'nda 23 mmHg kadar tezat artma saptanmıştır.

Gagliuso ve ark. ise, maymun gözlerinde 2 haftalık sürede yaptıkları bir çalışmada bimatoprost ve travoprostun latanoprostta olan aditif etkisini araştırmışlar. Bimatoprostta daha fazla olmak üzere her iki ilacın da latanoprost ile kullanıldığında ilave GİB düşüşü sağladığını göstermişlerdir.¹³ Bu çalışma sadece 4 maymun gözünde yapıldığı için sonuçlarının güvenilirliği tartışmalıdır ve insanlarda yapılan çalışmalarla karşılaştırmak doğru olmayabilir. Bu çalışmada en önemli sınırlayıcı faktör çalışma süresinin kısalığıdır. Çünkü PG analoglarının maksimum etkisi bir ay sonra ortaya çıkmaktadır. Eğer çalışma bizim çalışmamızda olduğu gibi 3 ay gibi bir sürede yapılabilsen, ilk 2 haftada saptanan GİB'daki düşmenin devam etmediği görülebilirdi. Ayrıca maymun gözlerinde elde edilen cevap, insan gözüne göre farklılık gösterebilir.

Bimatoprost ile latanoprostun birlikte kullanıldığında GİB'nı artırmasının nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bunlardan bir tanesi reseptörlerin blokajıdır. Bimatoprostun serbest asidinin FP reseptörlerine yüksek afinitesi vardır. Memeli göz dokularında bulunan enzimler bimatoprostu serbest asit formuna hidroliz ederler. İki ilacın ortak reseptörlerinin bloke olması sonucu latanoprost ve bimatoprost kombinasyonu GİB'nda ilave düşüş sağlayacağı yerde artmaya neden olabilir.¹⁵ Ayrıca yapılan çalışmalarda latanoprost ve bimatoprostun günde tek doz uygulandığında, günde iki kez uygulamaya göre GİB'nı daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir. Günde iki kez uygulandığında ilaç konsantrasyonu doz cevap eğrisi pik seviyesini aşmaktadır. İki ilacın beraber kullanılması, ilaç konsantras-

yonunda artmaya ve reseptörlerin blokajına dolayısı ile etkinin azalmasına neden olabilecektir. Çalışmamızda görülen GİB değişimi de bu hipotezi destekler niteliktedir. Çünkü bimatoprost ilavesi sonrası GİB ilk bir ayda düşme göstermiş, daha sonra reseptörlerin doygunluğa ulaşması ile GİB'da artış başlamıştır. Maksimum ilaç etki düzeylerindeki klinik başarı oranlarına bakıldığında, birinci ayın sonunda 8 (%38) olguda klinik başarı elde edilirken, üçüncü ayın sonunda ise 2 (%9.5) olguda klinik başarı elde edilmiştir. Bu oranlar da yukardaki hipotezi açıklamaktadır.

Diğer bir hipotez ise FP reseptörlerindeki duyarlılığın azalmasıdır.¹⁶⁻¹⁸ Linden ve ark. latanoprostun günde iki doz uygulandığında GİB düşürücü etkisinin tek doz uygulamaya göre daha az olmasını, FP reseptörlerinin desensitizasyonuna bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.¹⁸

Doi ve ark.¹¹ Herndon ve ark.¹² çalışmalarında, bimatoprost ve latanoprostun birlikte kullanıldığında GİB'da meydana gelen tezat artmanın yukarda bahsedilen hipotezlere bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada bimatoprostun hüümör aköz yapımını %14 oranında artırdığı gösterilmiştir.⁴ Bu artış, latanoprost ve bimatoprostun kombine kullanılması sırasında GİB'nın tezat olarak yükselmesini açıklayabilir.

Latanoprost ve bimatoprost farklı reseptörler üzerinden etkilerini göstermesine rağmen, her ikisi de uvoskleral dışı akımı artırır. Kombine tedavide farklı mekanizmalarla GİB düşüren ilaçların, GİB'nı aynı mekanizmalarla etkili ilaçlara göre daha fazla düşürdüğü bildirilmektedir.¹⁹ Bu nedenle latanoprost ve bimatoprost kombine tedavi için iyi bir seçim değildir.

Sonuç olarak latanoprost ve bimatoprost güçlü oküler hipotensif ajan olmalarına rağmen, kombine kullanıldıklarında aditif etkileri bulunmamaktadır. Bazı olgularda bu ilaçların birlikte kullanılması GİB'nda artmaya neden olabilir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. 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;48:707-716.
2. Weinreb RN, Toris CB, Gabelt BT et al.: Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:53-64.
3. Christiansen GA, Nau CB, McLaren JW, et al.: Mechanism of ocular hypotensive action of bimatoprost (Lumigan) in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Ophthalmology.* 2004;111:1658-1662.
4. Brubaker RF, Schoff EO, Nau CB et al.: Effects of AGN192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:19-24.
5. Strahlman ER, Vogel R, Tipping R et al.: The use of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology.* 1996;103:1283-1293.
6. Shin DH, McCracken MS, Bendel RE et al.: The additive effect of latanoprost to maximum-tolerated medications with low dose, high-dose, or no pilocarpine therapy. *Ophthalmology.* 1999;106:386-390.
7. Camras CB, for 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;103:138-147.
8. Whitcup SM, Cantor LB, Van Denburgh AM, et al.: Bimatoprost study group II. A randomised, double masked, multicentre clinical trial comparing bimatoprost and timolol for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:57-62.
9. Arıcı MK, Güler C, Topaklara A, ve ark.: Latanoprostun oküler hipertansif ve normotensif hastalarda göziçi basıncına etkisi. *T Oft Gaz.* 1998;28:97-100.
10. Yaycıoğlu RA, Türker G, İzgi B, ve ark.: Latanoprost %0.005 ile timolol maleat %0.50 nin günlük göz içi basıncına etkileri. *T Oft Gaz.* 2000;30:725-729.
11. Doi LM, Melo Jr LAS, Prata Jr JA: Effects of the combination of bimatoprost and latanoprost on intraocular pressure in primary open angle glaucoma: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:547-549.
12. Herndon LW, Asrani SG, Williams GH, et al.: Paradoxical intraocular pressure elevation after combined therapy with latanoprost and bimatoprost. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:847-849.
13. Gagliuso DJ, Wang RF, Mittag TW, et al.: Additivity of bimatoprost or travoprost to latanoprost in glaucomatous monkey eyes. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:1342-1347.
14. 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;109:307-315.
15. Maxey KM, Johnson J, LaBrecque J.: The hydrolysis of bimatoprost in corneal tissue generates a potent prostanoïd FP receptor agonist. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:34-40.
16. Diesteldorst M, Krieglstein GK, Lusky M, et al.: Clinical dose regimen studies with latanoprost, a new ocular hypotensive PGF₂ alpha analogue. *Surv Ophthalmol.* 1997;41:77-81.
17. Brandt JD, Van Denburgh AM, Chen K: for the Bimatoprost Study Group. Comparison of once or twice daily bimatoprost with twice daily timolol in patients with elevated IOP: a 3 month clinical trial. *Ophthalmology.* 2001;108:1023-1032.
18. Linden C, Alm A: Latanoprost twice daily is less effective than once daily: indication of receptor subsensitivity. *Curr Eye Res.* 1998;17:567-572.
19. Hoyng PFJ, Rulo A, Greve E, et al.: The additive intraocular pressure lowering effect of latanoprost in combined therapy with other ocular hypotensive agents. *Surv Ophthalmol.* 1997;41:93-98.