



OKÜLER HİPERTANSİYON VE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM HASTALARINDA TİMOLOL VE LATANOPROSTUN KARŞILAŞTIRMASI

Burak ÖZDEMİR¹, Ekrem KURNAZ¹, Yusuf ÖZERTÜRK¹

Glokom irreversibl körlüğün en sık sebeplerindendir. Bu çalışmada oküler hipertansiyon (OHT) ve primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında timolol ve latanoprost monoterapilerinin göz içi basıncı (GİB) üzerine etkilerini karşılaştırma amaçlanmıştır. OHT ve PAAG teşhisli 44 hasta, 3 aylık prospektif çalışmaya alındı. Hastalar günde iki defa (saat 9:00, 21:00) %0,5 timolol ve günde tek doz (saat 21:00) %0,005 latanoprost gruplarına randomize edildi. 3 ay takip sonunda ilaçların bazal GİB'na kıyasla sağladıkları GİB düşüş değerleri karşılaştırıldı. Timolol monoterapisi başlanan 22 hastada başlangıç ortalama diurnal GİB değeri 25,0±1,8 mmHg iken, latanoprost monoterapisi başlanan 22 hastada 24,7±2,1 mmHg idi. Her iki ilaç da 3 aylık tedavi süresince GİB değerlerinde anlamlı derecede düşüş sağladı (p<0,01). Üç ay sonunda timolol kullanan hastalarda diurnal GİB değerlerinde ortalama 5,9±2,5 mmHg düşüş sağlanırken, %0,05 latanoprost kullanımı ile 7,8±3,0 mmHg düşüş elde edildi. 3 ay sonundaki ortalama diurnal GİB düşüş değerleri kıyaslandığında %0,05 latanoprost, %0,5 timololden anlamlı derecede üstün bulundu (p<0,05). Latanoprost timololden daha etkili bir oküler hipotansif ilaçtır.

Anahtar kelimeler: OHT, PAAG, timolol, latanoprost

COMPARISON OF TİMOLOL AND LATANOPROST IN PATIENTS WITH OCULAR HYPERTENSION AND PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

Glaucoma is one of the most important causes of irreversible blindness. We present this study to compare intraocular pressure (IOP)-lowering efficacy of timolol or latanoprost monotherapy in patients with primary open angle glaucoma (POAG) and ocular hypertension (OHT). In this 3 months prospective, randomized study 44 patients with PAOG or OHT received either 0,5% timolol twice daily (at 9:00 AM and 9:00 PM) or 0,05% latanoprost once daily (at 09:00 AM). Change in mean diurnal IOP after 3 months of treatment was compared with baseline measurements and between groups. The mean baseline IOP level was 25,0±1,8 mmHg in timolol group (22 patients) and was 24,7±2,1 mmHg in latanoprost group (22 patients). IOP was significantly (p<0,001) reduced and maintained by both medications throughout 3 months. Timolol monotherapy reduced mean diurnal IOP by 5,9±2,5 mmHg, whereas latanoprost monotherapy yielded an IOP reduction of 7,8±3,0 mmHg. Comparing the mean IOP reduction values, the IOP reduction achieved with latanoprost was significantly greater than reduced with timolol (p<0,05). Latanoprost once daily was found to be more effective hypotensive agent than timolol twice daily.

Keywords: OHT, POAG, timolol, latanoprost

Otuz yıldır glokom tedavisinde en yaygın şekilde kullanılan beta bloker ilaçlardan sonra, son 10 yılda glokom tedavisinde birçok yeni ilaç piyasaya girmiştir. Bu ilaçlar arasında en çok gelecek vaad ediyor görünen ilaç grubu prostoglandin F₂ analoglarıdır¹⁻⁵.

Latanoprost, prostoglandin FP agonisti olan sentetik bir prostoglandin F₂ analogudur. Uveoskleral yolla aköz akımını artırarak çalışır⁵⁻⁸ ve aköz üretimine etki etmez^{3,5,9}. Latanoprost iyi tolere edilebilen bir ilaçtır ve yan etkileri minimaldir¹⁰⁻¹³. Bugüne kadar primer açık açılı glokom (PAAG) ve oküler hipertansiyon (OHT) hastalarında monoterapi ve ikinci ilaç olarak latanoprostun göz içi basıncını (GİB) düşürmedeki etkinliğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır¹⁰⁻¹⁷. Bu çalışmada, GİB düşürme etkinlikleri açısından altın standart kabul edilen timolol ile latanoprostun karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Kliniği, Glokom Bölümünde 2002 Temmuz–2003 Nisan tarihleri arasında yeni PAAG veya OHT teşhisi konmuş ve daha önce glokom tedavisi almamış hastalar dahil edildi.

¹Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Göz Hastalıkları Kliniği

Bazal GİB 22 mmHg veya üzeri, PAAG veya OHT teşhisi almış, optik sinir hasarı ve görme alanı kaybı oluşmadan monoterapi ile GİB'nın kontrol edilebileceği düşünülen ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 0,1 veya daha iyi olan 40 yaş üzeri hastalar çalışma kapsamına alındı.

Daha önce antiglokom ilaç kullanan hastalar, glokom ilaçları dışında devam eden oküler tedavi alanlar, daha önce intraoküler cerrahi veya glokom cerrahisi geçirenler, kapalı ya da dar ön kamara açısı veya anemnezde glokom krizi hikayesi olanlar, güvenilir aplanasyon tonometresi ölçümlerini engelleyecek korneal bozuklukları bulunanlar, çalışılan ilaçlara bilinen allerjik duyarlılık ve özellikle beta blokerlere kontraendikasyonu bulunan hastalar ile gebe ve emziren kadınlar çalışma dışı tutuldu.

Hastaları tedavi gruplarına ayırmadan önce ilk muayenede her hastada rutin göz muayenesi yapıldı. Goldmann aplanasyon tonometresiyle GİB ölçümü, gonyoskopik muayene, çanaklaşma oranı kaydı ile beraber fundus muayenesi ve bilgisayarlı görme alanı içeren detaylı oküler muayeneleri yapılarak teşhisler doğrulandı.

Başlangıçta (bazal TO) ve çalışma süresince 2. hafta, 1. ay ve 3. ayda art arda yapılan 3 GİB ölçümlerinden en az bulunan değer GİB olarak kabul edildi. Her iki göz de çalışmaya uygunsa her iki gözün GİB değerlerinin ortalaması alındı. Tüm GİB ölçümleri, yeni kalibre edilmiş aynı aplanasyon tonometresi (Haag-Streit, Bern, Switzerland) ile yapıldı.



Çalışma grubundaki hastalara, randomize olarak günde iki kez %0,50'lik timolol (9:00 ve 21:00'de) veya günde bir kez %0,005'lik latanoprost (21:00'de) tedavisi başlandı (Tablo I).

Başlangıçta bütün hastaların saat 9:00, 11:00 ve 16:00 da bazal GİB ölçümleri yapıldı. İkinci hafta ve 1. aydaki takip ziyaretlerinde sabah saat 9:00 GİB değerleri ilaç damlatılmadan önce kaydedildi ve tedavi etkinliği ve güvenilirliği açısından GİB değerlendirildi. 3. ayda tekrar saat 9:00, 11:00 ve 16:00 da GİB ölçümleri kaydedildi. Diurnal GİB, gün içi ölçülen GİB değerlerinin ortalaması olarak tarif edildi.

Çalışma verilerini değerlendirirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra; niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki eş arasındaki farkın Student-t testi ve iki ortalama arasındaki farkın Student-t testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 2002 Temmuz-2003 Nisan tarihleri arasında yaşları 42-72 arasında toplam 44 hasta dahil edildi. Hastalar %0,5'lik timolol ve %0,005'lik latanoprost tedavi gruplarına ayrıldı.

Çalışmayı tamamlayan hastaların sayısı, yaşı, cinsiyeti ve primer teşhisi gibi demografik veriler (Tablo I) ve bazal GİB açısından gruplar arasında istatistiki fark saptanmadı.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

	Timolol grubu(n=27)	Latanoprost (n=28)
Çalışmayı tamamlayan hasta sayısı	22	22
Erkek	10	8
Kadın	12	14
Ortalama yaş (SD)	57,8±9,4	59,1±9,7
Yaş aralığı	42-68	43-72
İzleme süresi	3 ay	3 ay
PAAG	17	18
OHT	5	4

Timolol grubunda 12'si kadın, 10'ü erkek toplam 22 hasta çalışmayı tamamladı. Yaş ortalamaları 57,8±9,4 idi. Latanoprost grubunda, 14'ü kadın, 8'i erkek toplam 22 hasta çalışmayı tamamladı. Yaş ortalamaları 59,1±9,7 idi.

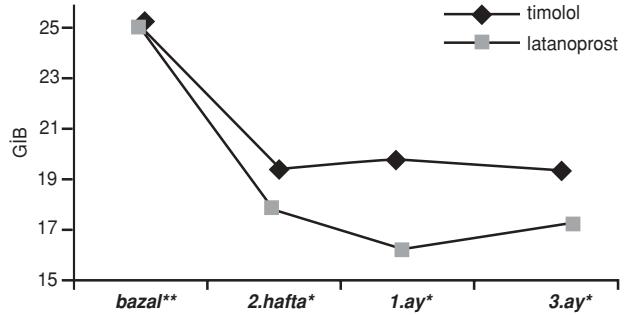
Bazal GİB ölçümlerine göre, timolol ve latanoprost çalışma süresince her GİB ölçüm zamanında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş sağladı ($p < 0,001$).

Tablo II. Gruplarda elde edilen ortalama GİB değerleri (\pm SD) mmHg

Zaman	Timolol	Latanoprost
Bazal GİB 9:00	25,6±2,1	25,3±2,5
11:00	24,9±1,8	24,6±2,2
16:00	24,5±1,8	24,3±1,8
Diurnal	25,0±1,8	24,7±2,1
2.hafta GİB*	19,4±1,8	17,8±1,4
1.ay GİB*	19,5±2,0	16,6±2,2
3.ay GİB 9:00	19,6±2,3	17,3±2,0
11:00	18,7±2,1	16,8±2,0
16:00	18,9±2,3	17,0±1,9
Diurnal	19,0±2,2	17,0±1,9

* Saat 9:00' daki GİB değerleri

Üç aylık tedavi sonunda, diurnal GİB'nı (ortalama \pm SD) timolol 25,0 \pm 1,8 mmHg'dan 19,0 \pm 2,2 mmHg'ya, latanoprost 24,7 \pm 2,1 mmHg'dan 17,0 \pm 1,9 mmHg'ya düşürdü (Tablo II). Çalışma süresince GİB her iki tedavi grubunda da stabil seyretti (Grafik 1).



Grafik 1. Tedavi süresince gruplarda ortalama GİB seyri
* saat 9:00 da ölçülen GİB
** diurnal GİB

Üç ay sonundaki ortalama diurnal GİB düşüş değerleri (ortalama \pm SD) timolol grubunda 5,9 \pm 2,7 mmHg ve latanoprost grubunda 7,8 \pm 3,0 mmHg olarak bulundu (Tablo III). İlaçlar, 3 aylık tedavi sonrası ortalama diurnal GİB düşürmedeki etkinlikleri açısından kıyas edildiğinde; günde tek doz kullanılan latanoprostun, timolole oranla GİB'nda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla düşüş sağladığı saptandı ($p < 0,05$).

Saat 09:00, 11:00 ve 16:00'da timolol grubunda sırasıyla 6,1 \pm 2,6 mmHg, 6,2 \pm 2,6 mmHg ve 5,6 \pm 2,7 mmHg; latanoprost grubunda sırasıyla 8,0 \pm 3,3 mmHg, 7,8 \pm 3,0 mmHg ve 7,4 \pm 2,7 mmHg GİB düşüşü elde edildi (Tablo III). Gün içi ölçülen değerler kıyas edildiğinde, saat 09:00 ve 16:00'da GİB düşürme etkinliği açısından latanoprost daha üstün bulundu ($p < 0,05$), saat 11:00'deki değerler kıyas edildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,06$).



Tablo III. Gruplarda bazal ölçümlere göre her ölçümde saptanan ortalama GİB düşüşleri \pm SD (mmHg)

Zaman	Timolol	Latanoprost
2.hafta GİB*	6,2 \pm 2,0	7,5 \pm 2,0
1.ay GİB*	6,1 \pm 2,5	8,7 \pm 3,5
3.ay GİB 9:00	6,1 \pm 2,6	8,0 \pm 3,3
11.00	6,2 \pm 2,4	7,8 \pm 3,0
16:00	5,6 \pm 2,7	7,4 \pm 2,7
Diurnal	5,9 \pm 2,5	7,8 \pm 3,0

*Saat 9:00 daki GİB düşüş değerleri

TARTIŞMA

Optik sinir hasarı ve görme alanı kaybı ile seyreden bir hastalık olan glokom irreversibl körlüğün en sık sebebidir ve dünyada yaklaşık 67 milyon kişi glokom hastasıdır. Bu hastaların 6,7 milyonu bilateral körlük ile sonuçlanmış evrededir¹⁸.

Glukomda ilk basamak tedavi genellikle GiB'ni güvenli sınırlarda tutmak için oküler hipotansif ajanların topikal uygulanmasıdır. GİB'ni düşürme, OHT ve PAAG hastalarında optik sinir hasarını engelleyerek görme alanı kaybı riskini azaltmaktadır¹⁹⁻²². Birden fazla ilaç kullanılan rejimlere hastaların uyumu zayıftır ve dozaj rejimini basitleştirmek hasta uyumunu artıracaktır. Özellikle tek dozluk rejimler hasta uyumunu ve tedavinin etkinliğini belirgin şekilde artırabilir.

Bu çalışmada akşam tek doz uygulanan %0,005'lik latanoprost ile sabah ve akşam uygulanan %0,5'lik timolol meletin 3 ay sonundaki GİB düşürmedeki etkinliği kıyaslanmıştır. Çalışmada latanoprost dozundan 12,14 ve 19 saat sonra ve timolol son dozundan 2, 7 ve 12 saat sonra GiB ölçümleri alınmıştır. 3 aylık çalışma sonunda, her iki ilaç minimal diurnal flüktüasyonla beraber GİB'ni etkin olarak düşürmüşlerdir. İlaçlar gün içi saatleri ve diurnal GİB açısından kıyaslandığında, saat 09:00 ve 16:00'da günde tek doz %0,005 latanoprost, günde iki doz %0,5 timololden daha fazla oküler hipotansif etkiye sahip bulunmuştur (p<0,05). Saat 11:00'de anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,06).

Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla da uyumludur. Alm ve ark¹⁵, Camras ve ark¹³ ve Misihima ve ark¹⁴ tarafından yapılan çalışmalarda da latanoprostun GİB'ni düşürmede timololden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalardaki anlamlılık dereceleri bizim çalışmamızdan daha yüksektir; çünkü olgu sayısı bizim çalışmamızdakinden oldukça fazladır. Watson ve ark¹⁵ latanoprostun etkinliğini timolole eş bulmuştur.

Latanoprostun piyasadaki diğer farmakolojik gruplara ait antiglukom ilaçlara kıyasla potansiyel avantajları vardır.

Beta blokerlerin, karbonik anhidraz inhibitörlerinin ve alfa 2 agonistlerin aksine aköz formasyonuna değil^{3,5,9}, aköz dışı akımına etki eder³⁻⁸ ve böylece aközle metabolik gereksinimlerini karşılayan avasküler yapıların zarar görebileceği²³ aköz salgılanmasında azalma durumu olmayacaktır. Teorik olarak, dışı akımı uveoskleral yolla artırdığından GİB episkleral venöz basıncın altına inebilecektir. Bu durum aköz salgılanmasını baskılayan ilaçlarla mümkün değildir. Böyle bir etki özellikle normotansif glukom hastalarında yararlı olabilir.

Bu çalışmada her iki grupta da tedavinin kesilmesini gerektirecek yan etki saptanmamıştır; fakat beta bloker kontraendikasyonu olabilecek hastalar çalışmaya alınmamıştır. Bugüne dek altın standart olarak kabul edilen timololün kardiyovasküler, pulmoner ve diğer sistemik yan etkileri iyi bilinmektedir²⁴. Glukom ve kardiyovasküler hastalıkların yaşlanma ile insidansı arttığı bilinmektedir. Topikal beta bloker tedavisine kontraendikasyon hastaların %12'sinde zaten vardır ve ek bir %10 hastada da tedavinin kesilmesini gerektiren yan etki bildirilmiştir²⁵. Klinik çalışmalarda latanoprostun iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir¹⁰⁻¹³. En sık rastlanan yan etkisi oküler rahatsızlık, görme bulanıklığı ve korneal punktat erozyonlardır^{11,12}. Kaydedilmesi gereken oküler yan etki, uzun süre kullanımda heterokromik irislerde görülen irreversibl pigmentasyon artışı ve kirpiklerde reversibl bir uzamadır; fakat bu bulgular sadece kozmetik öneme haiz görünmektedir²⁶. Kistoid maküler ödem²⁷ ve herpetik epitelyal değişiklikler^{28,29} yatkın kişilerde görülen nadir bildirilmiş durumlardır. Sistemik yan etkiler minimaldir¹⁰⁻¹³.

Sonuç olarak; gerek GİB düşürmedeki etkinliği, gerek kabul edilebilir yan etki profili ve gerekse tek doz kullanım kolaylığı göz önüne alındığında, latanoprost ilk basamak tedavide kullanım için timolole iyi bir alternatif ajan olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Camras CB, Schumer RA, Marsk A, et al. Intraocular pressure reduction with PhXA34, a new prostoglandin analogue, in patients with ocular hipertension. Arch Ophthalmolog 1992; 110: 1733-8.
2. Villumsen J, Alm A. PhXA34-a prostaglandin F₂ analogue. Effects on intraocular pressure in patients with ocular hypertension. Br J Ophthalmol 1992; 76: 214-7.
3. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Effects of PhXA41, a new prostoglandin F₂ analogue, on aqueous humour dynamics in human eyes. Ophthalmology 1993; 100: 1297-304.
4. Strernschantz J, Resul B. Phenyl substituted prostoglandin analogs for glaucoma treatment. Drugs Future 1992; 17: 691-704.
5. Alm A, Villumsen J. PhXA41 a new potent ocular hypotensive drug. A study on dose response relationship and on aqueous humor dynamics in healthy volunteers. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1564-8.
6. Nilsson SFE, Samuelson M, Bill A, Stjernschantz J. Increased uveoscleral outflow as possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F₂ 1-isopropylester in cynomolgus monkey. Exp Eye Res 1989; 48: 707-16.



7. Crawford K, Kaufman PL. Pilocarpine antagonizes prostaglandin F₂ induced ocular hypotension in monkeys. Evidence for enhancement of uveoscleral outflow by prostaglandin F₂. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1112-6.
8. Gabelt BT, Kaufman PL. Prostaglandin F₂ increases uveoscleral outflow in cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 1989; 49: 389-402.
9. Ziai N, Dolan JW, Kacere RD, Brubaker RF. The effects on aqueous humor dynamics of PhXA41, a new prostaglandin F₂ analogue, after topical application in normal and ocular hypertensive human eyes. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1351-8.
10. Camras CB, Wax MB, Ritch R, et al. Latanoprost treatment for glaucoma: Effects of treating for 1 year and of switching from timolol. United States Latanoprost Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 390-9.
11. Camras CB, Alm A, Watson P, Sternjschantz J. Latanoprost, a prostaglandin analogue, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after a year treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. *Ophthalmology* 1996; 103: 1916-24.
12. Alm A, Strenschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of %0,005 latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandanavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1995; 102: 1743-52.
13. Camras CB. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 1996; 103: 138-47.
14. Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, et al. A comparison of latanoprost and timolol in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 929-32.
15. Watson P, Strenjantz J. A six months, randomized double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1996; 103: 126-37.
16. Racz P, Ruzsonyi MR, et al. Around-the-clock intraocular pressure reduction with once daily application of latanoprost by itself or in combination with timolol. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 268-73.
17. Rulo A, Greeve EL, et al. Additive effect of latanoprost and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 899-902.
18. Alward WLM. Medical management of glaucoma. *N Eng J Med* 1998; 339: 1298-360.
19. Hattenbauer MG, Johnson DH, Ing HH, et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1998; 105: 2099-104.
20. Kass MA. Timolol treatment prevents or delays glaucomatous visual field loss in individuals with ocular hypertension: A five years randomized double-masked, clinical trial. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990; 87: 598-618.
21. Ontoso IA, Grima FG, Ontoso EA, et al. Does medical treatment of mild intraocular hypertension prevent glaucoma. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 19-23.
22. Collobarative Normal-Tension Study Group. Comparison of glaucomas between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 487-96.
23. Bito LZ. Glaucoma: a physiologic perspective with Darwinian overtones. *J Glaucoma* 1992; 1: 193-205.
24. Diamond IP. Systemic adverse effects of topical ophthalmic agents. Implications for older patients. *Drugs Aging* 1997; 11(5): 352-60.
25. Kolker AM, May ME, Day SE. Frequency of contraindications to topical beta blockers in a glaucoma population. *Invest Ophthalmol Vis. Sci.* 1999; 40: 514 (Abstract).
26. Watson PG. Latanoprost. Two years' experience of its use in United Kingdom. Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1998; 105: 82-7.
27. Moroi SE, Gotterfredsiddottir MS, Scheingart MT, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology*. 1999; 106: 1024-9.
28. Sudesh S, Cohen EJ, Rapuano CJ, Wilson RP. Corneal toxicity associated with latanoprost. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 539-40.
29. Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 602-4.