

FIXED COMBINATIONS IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA

Strahil Gazepov

Clinical Hospital Stip, Stip, Republic of Macedonia, gazepovstrahil@gmail.com

Marija Hubreva

Clinical Hospital Stip, Stip, Republic of Macedonia

Radmila Zendelska

Clinical Hospital Stip, Stip, Republic of Macedonia

Elena Lichkova

Clinical Hospital Stip, Stip, Republic of Macedonia

Verica Stojmenova

Clinical Hospital Stip, Stip, Republic of Macedonia

Abstract: Glaucoma is a slowly progressive neuropathy with changes in the optic nerve, the retinal neurofibrillar layer, and the field of vision.

The aim of the paper is to present the significance of detecting elevated intra ocular pressure in early glaucoma detection.

Glaucoma is one of the leading causes of blindness in the world. According to the latest WHO estimates, as a challenge to global level resolution - carcinomas are in the first place, cardiovascular diseases in second, and blindness in third place. The glaucoma accounts for about 9-12% of all blind people in the world, that is, this disease is diagnosed in about 2.5 million people each year. WHO predicts that the percentage will increase to 30% by 2020. The definition of the 2014 European Glaucoma Association (EEC 2014) reads: "Glaucoma is a chronic progressive optic neuropathy with characteristic morphological changes on the optic nerve disc and the retinal neurofibrillar layer as well as the progressive death of ganglia cells with visual field loss in the absence other eye diseases and congenital anomalies. " Hence, in addition to the standard methods available to us, such as measuring the height of the intraocular pressure (IOP), gonioscopy, eyelid examination, as well as determining and monitoring visual acuity, the necessity of the standard computerized perimetry and optic coherent tomography of back eye segment.

Timely diagnosis of glaucoma is the only mechanism to combat this disease. The new methods offer a variety of new possibilities for investigating the earliest changes in the optic nerve disc and the retinal neurofibrillar layer. Their use should be combined with the classic glaucoma testing methods, such as standard computerized perimeter. But the basis is the early detection of an increased IOP by means of mass measurements with screening programs in risky or general groups. According to modern ophthalmic protocols, all patients with an increased IOP must be computed perimetrically once a year. In patients with significant changes in the field of vision, more often, for six months, the findings of the visible fields are compared. The new methods provide a quick, precise and timely diagnosis of this severe disease, which, if not detected, leads to safe blindness in time. Early combination therapy may be appropriate in patients with advanced glaucoma, patients with a high progression rate in patients with high IOP and / or severe visual field impairment, as well as in younger patients. Fixed combination therapy should be considered when patients fail to achieve their individualized IOP targets with monotherapy when 2 special applications of drops are preferred

Keywords: glaucoma, Azarga. IOP. Fixed combinations

ФИКСНИ КОМБИНАЦИИ ВО ЛЕКУВАЊЕТО НА ГЛАУКОМ

Страхил Газепов

Клиничка болница Штип, Штип, Република Македонија, gazepovstrahil@gmail.com

Марија Хубрева

Клиничка болница Штип, Штип, Република Македонија, gazepovstrahil@gmail.com

Радмила Зенделска

Клиничка болница Штип, Штип, Република Македонија, gazepovstrahil@gmail.com

Елена Личкова

Клиничка болница Штип, Штип, Република Македонија, gazepovstrahil@gmail.com

Верица Стојменова

Клиничка болница Штип, Штип, Република Македонија, gazepovstrahil@gmail.com

Абстракт: Глауком претставува бавно прогресираща невропатија со промени во очниот нерв, ретиналниот неврофбриларен слој и видното поле.

Цел на трудот е презентирање на значајноста на откривање на покачен интра окуларен притисок во раното откривање на глауком.

Глаукомот е една од водечките причини за слепило во светот. Според најновите проценки на СЗО, како предизвик за решавање на глобално ниво - карциномите се на прво место, кардиоваскуларните заболувања на второ, а слепилото на трето место. На глаукомот отпаѓа околу 9-12% од сите слепи лица во светот, односно ова заболување се дијагностицира кај околу 2,5 милиони луѓе секоја година. Прогнозите на СЗО се дека процентот ќе се зголеми дури на 30% до 2020 година.

Дефиницијата на Европското глаукомско здружение промовирана во 2014 година (EGS 2014) гласи: „Глаукомот е хронична прогресивна оптичка невропатија со карактерни морфолошки промени на дискот на оптичкиот нерв и ретиналниот неврофбриларен слој како и прогресираща смрт на ганглиските клетки со загуба во видното поле, при отсуство на други очни болести и конгенитални аномалии“. Оттука покрај стандардните методи кои досега ни беа на располагање, како мерење на висината на интраокуларниот притисок (ИОП), гониоскопија, преглед на очното дно, како и одредување и следење на видната острина, неопходна стана потребата од стандардната компјутериизирана периметрија и оптичката кохерентна томографија на задниот очен сегмент.

Навременото дијагностицирање на глаукомот е единствен механизам за борба против ова заболување. Новите методи нудат низа нови можности за иследување на најраните промени на дискот на очниот нерв и ретиналниот неврофбриларен слој. Нивното користење треба да биде искombинирано со класичните методи на испитување на глаукомот, како што е стандардна компјутериизирана периметрија. Но основата е рано откривање на зголемен ИОП со помош на масовни мерења со скрининг програми кај ризични или општи групи. Според современите офталмолошки протоколи кај сите пациенти со зголемен ИОП задолжително се прави компјутериизирана периметрија еднаш годишно. Кај пациенти со значителни промени во видното поле се прави и почесто, на шест месеци и се споредуваат наодите на видните полиња. Новите методи овозможуваат брза, прецизна и навремена дијагноза на оваа тешка болест, која ако не се открие навреме води кон сигурно слепило. Раната употреба на комбинирана терапија може да биде соодветна кај пациенти со напреднат глауком, пациенти со висока стапка на прогресија кај пациенти со висока вредност на ИОП и/или потешки оштетувања на видното поле како и кај помлади пациенти. Терапија со фиксна комбинација треба да се земе во предвид кога пациентите не успеваат да ги постигнат своите индивидуализирани цели на ИОП со монотерапија кога се претпочитаат 2 посебни апликации на капки

Клучни зборови: глауком, Азарга .ИОП. Фиксни комбинации

ВОВЕД

Во последната деценија имаме голем прогрес во дијагностиката на глаукомот благодарение на технолошкиот развој и појавата на нови современи апарати во секојдневна офталмолошка пракса. Новите методи овозможуваат брза, прецизна и навремена дијагноза на оваа тешка болест, која ако не се открие навреме води кон сигурно слепило. Дефиницијата на Европското глаукомско здружение промовирана во 2014 година (EGS 2014) гласи: „Глаукомот е хронична прогресивна оптичка невропатија со карактерни морфолошки промени на дискот на оптичкиот нерв и ретиналниот неврофбриларен слој како и прогресираща смрт на ганглиските клетки со загуба во видното поле, при отсуство на други очни болести и конгенитални аномалии“. Оттука покрај стандардните методи кои досега ни беа на располагање, како мерење на висината на интраокуларниот притисок (ИОП), гониоскопија, преглед на очното дно, како и одредување и следење на видната острина, неопходна стана потребата од стандардната компјутериизирана периметрија и оптичката кохерентна томографија на задниот очен сегмент. Според современите офталмолошки протоколи кај сите пациенти со зголемен ИОП задолжително се прави компјутериизирана периметрија еднаш годишно. Кај пациенти со значителни промени во видното поле се прави и почесто, на шест месеци и се споредуваат наодите на видните полиња. Кај стабилните пациенти со минимални промени на видното поле, може да се прави видно поле и поретко. Мерењето на ИОП е рутински и задолжително испување кај секој пациент во нашата амбуланта. На тој начин сега лесно ги откриваме ризичните пациенти и пациентите со почетен глауком, кој во значаен број на случаи е асимптоматски. Глауком, покрај катарактата е едно од најчестите патолошки состојби со кои се среќаваат офталмолозите во секојдневната клиничка пракса. Најновите проценки на СЗО се дека на светско ниво, карциномите се на прво место, кардиоваскуларните заболувања на второ, а слепилото на трето место, како предизвик за решавање на глобално ниво. На глаукомот отпаѓа околу 9-12% од сите слепи лица во светот, односно ова заболување се

дијагностицира кај околу 2.5 милиони луѓе секоја година. Прогнозите на СЗО се дека процентот ќе се зголеми дури на 30% до 2020 година. Од тука е разбирлив интересот за подобрување на терапијата, дијагностиката и оценка на оваа болест, која сеуште од многу аспекти има непознаници, иако имаме забрзана технолошки развој на современи дијагностички апарати.

Успехот на третманот зависи од стадиумот на развој на оваа заболувањето, како и времето на утврдување на дијагнозата. Глаукомот се развива бавно и незабележливо, обично ги зафаќа и двете очи, промените се најчесто симетрични, но може да бидат и асиметрични. Поради тоа ова заболување многумина го нарекуваат „тивок убиец на видот“.

Дијагнозата се поставува врз основа на комбинација од клиничките наоди: интраокуларен притисок (ИОП), оценка на морфологијата и структурата на дискот на оптичкиот нерв (ДОН), ретиналните неврофибрилирен слој (РНФС), промени во функцијата (разновидни методи и програми за испитување на видното поле) и оценка на ризичните фактори.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОД

Рандомизирана, двојно маскирана, активно контролирана, паралелна група, мулти-центрична студија. Примарна крајна точка: главна редукција на ИОП од основата во 8ч, 1ч и 16ч времени точки за 6 месеци. Дополнителни крајни точки: Процент на промена на ИОП од почетниот во 8ч, 10ч и 16ч за време од 6 месеци.

Azarga (Brinzolamide 10 mg/ml Timolol Maleate 5 mg/ml)

Индикации за примена на Азарга се:

Зголемен ИОП кај пациенти со глауком со отворен агол или очна хипертензија каде што монотерапијата не го редуцира ИОП доволно.

Дозирање на Азарга:

Една капка во зафатеното око(очи) два пати дневно.

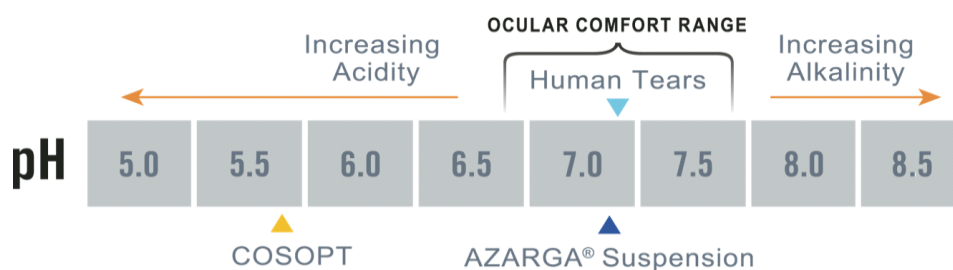
Фармацевтска форма: Капки за очи, суспензија

Brinzolamide претставува потентен инхибитор на карбонска анхидраза II. Инхибиција на САП во цилијарното тело ја намалува секрецијата на очната водичка, со забавување на формирањето на бикарбонатни јони и со намалување на транспорт на натриум и течност.

Timolol е неселективен бета блокатор. Ја намалува продукцијата на водата и благо зголемување на одливот.

pH вредноста на AZARGA Суспензија е 7.2 што е слична со таа на човечките солзи

pH вредноста на COSOPT е 5.65 и користи силен кисел систем за пуферирање



ЦЕЛ И РЕЗУЛТАТИ

Контрола на ИОП до ниво кое го одржува видот и квалитетот на живот, со одржлива цел

Споредба на ефикасноста и сигурноста на АЗАРГА со Cosopt или монотерапијата кај пациенти со глауком со отворен агол или окуларна хипертензија кои бараа промена во терапијата(која не дала соодветен ефект и комфорт)поради покачен ИОП додека примале лекови за намалување на ИОП.

AZARGA покажува:

7–9 mmHg редукција (базална вредност на ИОП 25–27 mmHg); не е инфериорен во однос на dorzolamide/timolol за време на сите времени точки

7–9 mmHg (базална вредност на ИОП 25–27 mmHg); до 3 mmHg подобро од brinzolamide и до 2 mmHg подобро од timolol ; статистички супериорна редукција на ИОП споредбено со двете наеднаш brinzolamide и timolol во сите посети.

Раната употреба на комбинирана терапија може да биде соодветна кај пациенти со напреднат глауком, пациенти со висока стапка на прогресија кај пациенти со висока вредност на ИОП и/или потешки

оштетувања на видното поле како и кај помлади пациенти. Терапија со фиксна комбинација треба да се земе во предвид кога пациентите не успеваат да ги постигнат своите индивидуализирани цели на ИОП со монотерапија кога се претпочитаат 2 посебни апликации на капки. Комбинирана терапија е погодно од поединечни компоненти, поттикнува придржување, го намалува конзерванското оптоварување за окото, и може да биде поекономично. Користењето на комбинирана терапија е образложено и е поддржано од студии за да се намали бројот на апликации дневно, со што се зголемува придржувањето кон терапијата.

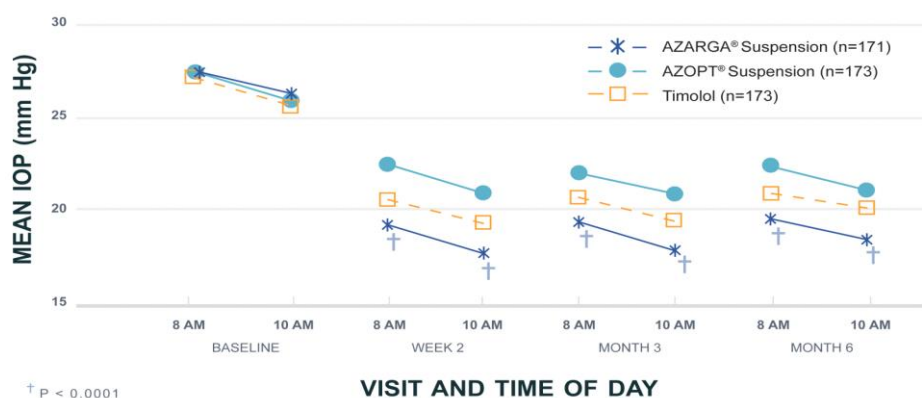
Пропишувањето на повеќе од 2 вида на капки за очи за намалување на ИОП треба да се избегнува, бидејќи тоа води до намалување на придржувањето кон терапијата.

Во 3 студии, очниот дискомфорт на AZARGA е сигнификантно понизок во споредба со тој на dorzolamide/timolol.

КАВАСК СТУДИЈА — РЕЗУЛТАТИ

Резултатите од клиничката студија покажуваат:

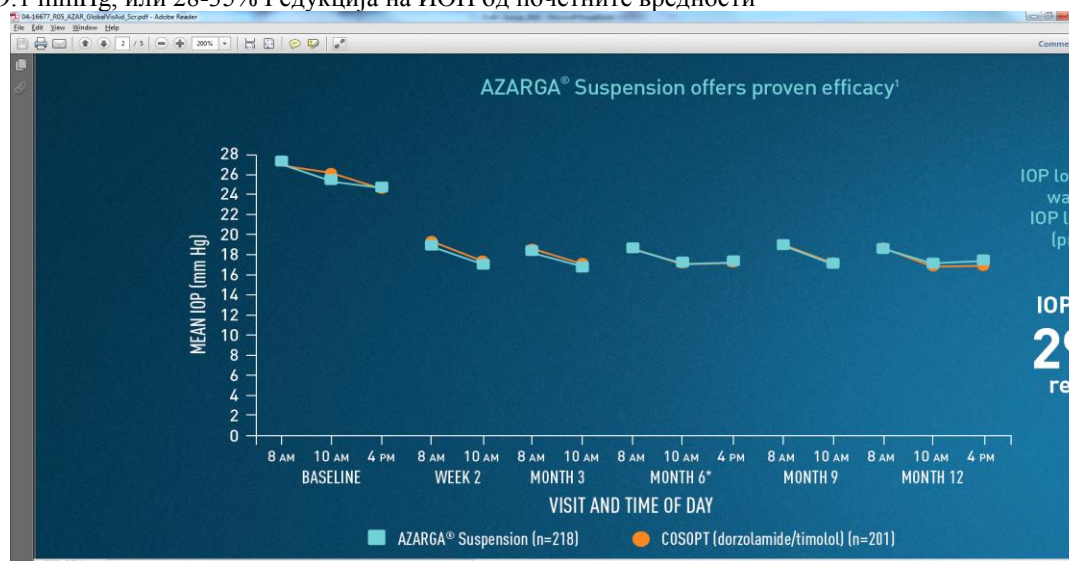
Значително и клинички релевантно намалување на ИОП од основната вредност со AZARGA суспензија наспроти индивидуалните компоненти (brinzolamide, timolol) 8 to 8.7 mmHg, а 30 до 34% редукција на ИОП од основната вредност.



MANNI СТУДИЈА — РЕЗУЛТАТИ ЗА ЕФИКАСНОСТА

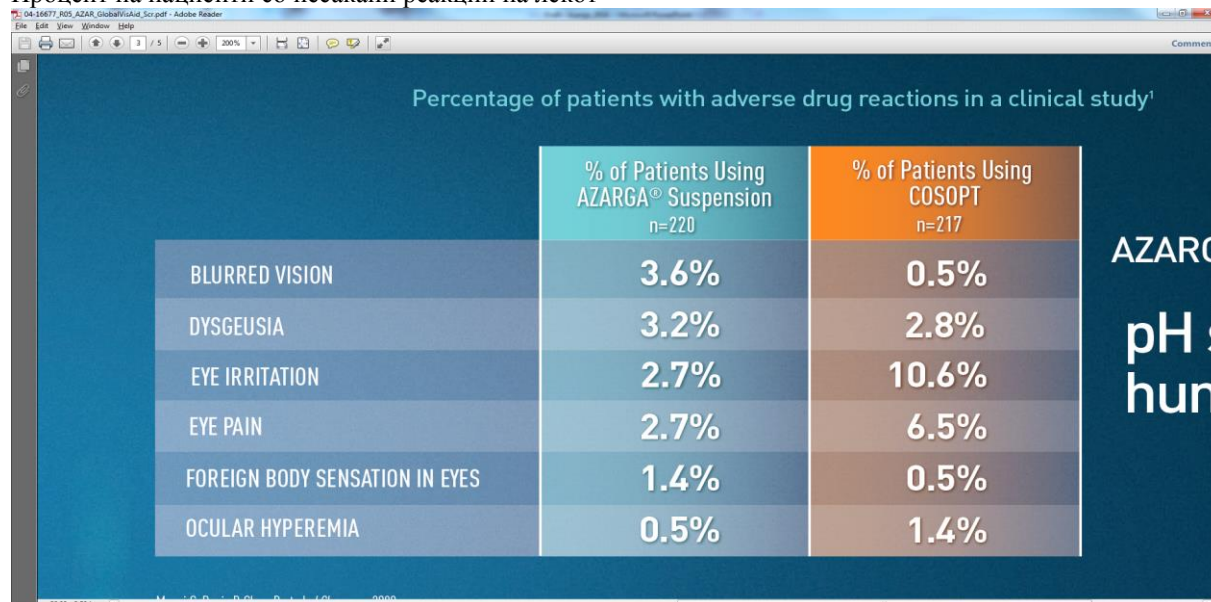
AZARGA Суспензија демонстрира не инфериорност во однос на COSOPT за време на испитувањето од 6 месеци.

7.2 до 9.1 mmHg, или 28-35% Редукција на ИОП од почетните вредности.



MANNI STUDY — НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ

Процент на пациенти со несакани реакции на лекот



	% of Patients Using AZARGA® Suspension n=220	% of Patients Using COSOPT n=217
BLURRED VISION	3.6%	0.5%
DYSGEUSIA	3.2%	2.8%
EYE IRRITATION	2.7%	10.6%
EYE PAIN	2.7%	6.5%
FOREIGN BODY SENSATION IN EYES	1.4%	0.5%
OCULAR HYPEREMIA	0.5%	1.4%

ЗАКЛУЧОК

AZARGA суспензија е моќна во намалувањето на ИОП со помалку дискомфорт од Cosopt

AZARGA суспензија има подобра ИОП редукција од таа на Combigan при 24 часовно мерење

AZARGA суспензија го намалува ИОП за 28-34% и има најниска стапка на дискомфорт во однос на сите фиксни комбинации со инхибитор на карбоанхидраза и бета блокатор

Има помалку окуларна непријатност отколку COSOPT, пониски пријавени стапки на алергија во споредба со COMBIGAN, и има моќна ефикасност за намалување на ИОП

Висок комфор е важно за пациентите што користат терапија за намалување на ИОП

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic.* 2002;120(6):701-713. 2. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108(11):1943-1953. 3. Cantor LB. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2(4):337-346.
- [2] European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th ed. Savona, Italy:PubliComm;2014.
- [3] American Academy of Ophthalmology. Primary open-angle glaucoma. 2015. 3. American Optometric Association. Optometric Clinical Practice Guideline. Care of the patient with open angle glaucoma; reference guide for clinicians. St Louis, MO: American Optometric Association; 2011.
- [4] American Optometric Association. Optometric clinical practice guideline: care of the patient with open angle glaucoma. St Louis, MO: American Optometric Association;2011. 2. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th ed. Savona, Italy:PubliComm;2014.
- [5] Chan K, Testa M, McCluskey P. Ocular comfort of combination glaucoma therapies: Brimonidine 0.2%/Timolol 0.5% compared with Dorzolamide 2%/Timolol 0.5%. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23(4):372-376. 2. 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(6):601-605. 3. DeSantis L. Preclinical overview of Brinzolamide. *Surv Ophthalmol.*

-
- 2000;44(Suppl):S119–S129. 4. Mundorf T, Rauchman S, Williams R, et al. 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(3):623–628. 5. Tsai J, McClure C, Ramos S, et al. Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. *J Glaucoma*. 2003;12(5):393–398
- [6] AZARGA® Suspension (Brinzolamide 10 mg/ml/Timolol 5 mg/ml). [Summary of Product Characteristics.] Alcon data on file, 2013.
- [7] Kaback M, Scoper S, 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;115:1728–173
- [8] 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
- [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] Garcia-Valdecabres M, Lopez-Aleman A, Refojo MF. pH Stability of ophthalmic solutions. *Optometry*. 2004;75:161–168.
- [11] Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, et al. Fluorophotometric measurement of pH of human tears *in vivo*. *Curr Eye Res*. 1997;16:482–486.
- [12] Maurice D. The Charles Prentice Award lecture 1989: the physiology of tears. *Optom Vis Sci*. 1990;67:391–399.
- [13] COSOPT^ drug description. Electronic Medicines Compendium Website. <http://emc.medicines.org.uk/>. Accessed May 22, 2008.