

# Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

TOPICAL CARBONIC ANHYDRASEINHIBITORS

Suat Hayrı UĞURBAŞ\*, M.Erol TURAÇLI\*\*

Oftalmolojiye ilk kez 1954 yılında Bernard Becker tarafından tanıtılan karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) o zamandan beri geniş bir kullanım alanı bulmuştur (1).

Ancak şiddetli glokomatöz hastalıkları tedavi eden her klinisyen sistemik KAİ'nin toksisitelerine yabancı değildir. Ne yazık ki bu ilaçların klinikteki faydaları; parasteziler, genel hırgınlık ve yorgunluk, kilo kaybı, depresyon, libido azalması, tat duyusunda değişme, kan diskrazileri ve ürolitiasis gibi yan etkileri nedeniyle kısıtlanmaktadır.

Glokomlu hastaların yalnızca yarısının KAİ ile uzun süreli bir tedaviyi tolere edebileceği tahmin edilmektedir. Yüksek yan etki insidansı muhtemelen hastaların ilacı almaya düşük uyum göstermesine katkıda bulunmaktadır.

Epstein ve Grant 24 hastanın 10'unda sodyum bikarbonat ile semptomatik bir rahatlama bildirmişlerdir (2). Bununla birlikte diğer yan etkiler kolaylıkla düzeltilememektedir. Nefrolitiasis hem asetazolamid hem de metazolamidde bildirilmiştir.

KAİ kullananlarda teratojenite de rapor edilmiştir. Yüksek doz asetazolamid verilen kemirgen yavrularında karakteristik ön ekstremite doformiteleri belirtilmiştir.

Son olarak en ciddi komplikasyon bazen öldürücü de olabilen kan diskrazileridir. 1955'den beri rapor edilen 79 vakanın %80'inde tedavi başlangıcından itibaren ilk 13 ay içinde tespit edilmiştir. Bu vakalardan 26'sı ölümle sonuçlanmıştır. Bu nedenle sistemik tedaviye başlanacak hastalarda rutin kan sayımları yapılmalıdır, sorusu akla gelmektedir. Mogk ve Cyrtin tarafından 40 akademik ve 81 özel çalışan oftalmolog ile 66 glokom uzmanı üzerinde yapılan çalışmada hekimlerin çoğunluğunun kan tetkiklerini rutin olarak istemediği saptanmıştır. Diskrazilerin idiosinkratik gelişimi ve

değişken bir başlangıç gösterebilmeleri nedeniyle rutin bir kan sayımı yerine dikkatli bir hikâye ve devamlı takip tavsiye edilmektedir.

"KAİ, Diamox, 500-1000 mg'lık bir oral dozla verildiğinde göziçi basıncı (GİB) düşürmede etkili bir ajandır." 1954'de Bernard Becker tarafından yazılan 2 1/2 sayfalık ilk makaleyi özetle bu cümlede ifade edebiliriz. Bir yıl sonra, Green ve Leopold tavşanlara subkonjonktival olarak verilen asetazolamidin intraoküler basıncı düşürmediğini belirttiler. Daha 1950'lerde yapılan çalışmalarda asetazolamid topikal, subkonjonktival, intravitreal ve intrakamaral olarak uygulandığında hayvanlarda intraoküler basıncı düşürmede başarısızlığa uğradı. Diğer KAİ preparatları metazolamid, etoksizolamid ve diklorfenamid de topikal uygulamalarda çok az absorbe edildiler ve GİB'ı düşürmede etkisiz oldular. Böylece topikal olarak aktif bir karbonik anhidraz inhibitörü bulmak için yaklaşık 35 yıl süren, zaman zaman duran, özellikle son 8-9 yıldır hızlanan bir çalışma dönemi başlamış oldu.

Friedenwald aköz formasyonunun alkalın sıvının üretimine sebep olan aktif bir proses olduğunu ortaya koymuş ve silier epitel ve stroma arasındaki redoks potansiyeli farkını göstermiştir. Redükte edilmiş sitokrom okstdazın oksidasyonu ile sağlanan OH ionunun CO<sub>2</sub> ile tamponlanarak HCO<sub>3</sub> ionu oluştuğunu öne sürmüştür. Bu buluş silier cisim ve stromanın enzimatik yapısındaki farklılığı ortaya koymuştur. Gerçekte Friedenwald glokom vakalarında aköz formasyonunda direkt bir azalma etkisi kazançlı mıdır sorusunu ortaya koymuş; ancak o zamanki veriler bu bulguları desteklememiştir.

Everett Kinsey'in çalışması arkadaşını destekleyen bilgileri ortaya koymuştur. Kinsey tavşanlarda plazma ile karşılaştırıldığında aköz humörün daha yüksek konsantrasyonda bikarbonat, askorbat ve laktat ihtiva ettiğini rapor etmiştir. Aköz humörün ortalama pH'si plazmadan 0.17 ünite daha yüksektir. Bikarbonat iyonlarının sodyum tarafından nötrale edildiğini ve tuz haline gelerek sonra arka kamaraya difüze olduğunu böylece plazmaya göre hipertonic aközün sağlandığını bildirmiştir.

Geliş Tarihi: 9.12.1993

Kabul Tarihi: 13.4.1994

\* Dr.Ankara ÜTF, Göz Hast.ABD,

\*\* Prof.Dr.Ankara ÜTF, Göz Hast.ABD Başkanı, ANKARA

Tavşanlarda anterior uveadan karbonik anhidrazın keşfi o zaman tıp öğrencisi olarak Ernst Barany gözetiminde çalışmalar yapan Per Wistrand tarafından yapılmıştır. Ballintine ve Maren daha sonra bu bulguları teyid etmişlerdir.

ilk etkili KAİ sentezi asetazolamid (2 acetyl-amino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamilde) Cyanamid'in kemo-terapi bölümü direktörü Richard Roblin tarafından yapılmış, 1954'de Thomas Maren tarafından geliştirilmiştir. Hemen sonra Bernard Becker asetazolamidi 500-1000 mg dozlarda 19 hastasına oral yolla uygulamış ve hepisi cevap vermiştir. Daha sonra ilacın etkisini teyid eden pekçok araştırma yayınlanmıştır.

Sonraları Becker asetazolamidin etkisinin, diüretik etkiden bağımsız olduğunu tespit etmiştir. Ağzdan amonyum klorür alan hastalar ve tavşanlarda inhibitör alımından önceki aynı basınç azalması değerleri gösterilmiştir. Dışarı çıkış kolaylığında herhangi bir değişiklik olmaması asetazolamidin etki yolunun aköz formasyonunu suprese etmeye dayandığını düşündürmüştür. Becker yalnız asetazolamid değil, diklorofenamid, metazolamid ve etokszolamidin de aköz hümeör sekresyonunu deprese ettiğini göstermiştir. Ayrıca KAİ'lerin basınç düşürücü etkisinin lokal olabileceği de düşünülmüştür. Wistrand tarafından yapılan bir çalışmada kedilere intrakardiyal enjeksiyonlarında aynı tarafta basınç düşmesi gösterilmiştir.

Green ve Leopold, tavşanlarında 10-20 mg asetazolamidi subkonjonktival uygulamışlardır. Karbonik anhidrazın inhibe olduğu gösterilmesine rağmen bikarbonatta ve intraoküler basınçta belirgin düşme olmamıştır. Dr.Blodi'nin topikal ve subkonjonktival asetazolamid uygulamaları başarısızlıkla sonuçlanmış, korneal ödem gelişmiştir. Dr.Harris tavşanlarda subkonjonktival enjeksiyonlar ve asetazolamid iontoforezi yapmıştır, bu çalışmalar da aköz bikarbonat ve basıncında azalmaya neden olmamışlardır.

Maren lokal uygulamadaki başarısızlığa sebep olabilecek iki neden ileri sürmüştür İlacın yetersiz penetrasyonu ve karbonik anhidrazın aşırı turnover (dönüşüm) hızı. Friedenwald aköz dinamiğinde etkili bir değişiklik yapmak için karbonik anhidraz enziminin %99'unun inhibe edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Ayrıca silier cisim taze plazma ile sürekli beslendiğinden, yeterli inhibisyon sağlamak ve sürdürmek için yeterli miktarda serbest ilaç bulunmalıdır.

KAİ'nin topikal formlarının ortaya çıkmasında Florida Üniversitesinden Thomas Maren'in büyük gayretleri olmuştur. Ayrıca Iowa Üniversitesi ve Merck Sharp and Doma araştırma laboratuvarları da konuyla yakından ilgilenmişlerdir.

1983'de Maren sonradan topikal etkinliği tespit edilen 11 sulfonamide geçirgenlik özelliklerini yayınlamıştır. Triflorometazolamid bunun ürünüdür. Merck Laboratuvarları en az 2 efektif topikal KAİ'nü rapor etmişlerdir: MK-927 ve L-645, 151. Iowa grubu özellikle benzothiazole sulfonamidler üzerinde yoğunlaşmış ve etokszolamide eş jel ve aminoazolamidi rapor etmişlerdir (6).

Karbonik anhidraz izoenzimleri histokimyasal olarak VVistrand tarafından tanımlanmıştır. KA'n bilinen sitoplazmik izoenzimleri KA I, KA II, KA III ve KA IV'dür. KA II oldukça yüksek aktiviteli bir izoenzimdir. VVistrand KA N'nin sadece pigmentli ve pigmentsiz silier epitelde değil, ayrıca kornea endoteli ve santral retinanın Müller hücrelerinde de olduğunu belirtmiştir. KA II'nin kornea endotelinde bulunması topikal KAİ uygulaması yönünden özellikle önem kazanmaktadır.

Klinik olarak glokom tedavisinde kullanılan 4 ilaç vardır: Asetazolamid, metazolamid, etokszolamid ve diklorofenamid. Bu maddelerin ortak özelliği aromatik halkalarına bağlı bir serbest sulfonamid (-SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>) grubudur. İnhibitörün enzimin aktif bölgesine bağlanarak onu inaktive ettiği hipotez edilmiştir (6).

### Kornea Penetrasyonuna Etki Eden Faktörler

Topikal ajanların karşılaştıkları oküler bariyerler: göz yaşı sıvısı, kornea, konjonktiva ve aköz hümeördür.

Normal fizyolojik şartlar altında göz yaşı 1.5 ml/dak. salgılanır ve konjonktival kese 30 ml'e kadar bir miktarını tutabilir. Bu miktar normal bir insanda 15 saniyeden kısa bir sürede göz kırılarak atılabilir.

Kornea hem bir bariyer hem de bir depo olarak fonksiyon görür. Hidrofilik stroma, lipofilik epitel ile endotel arasında yer alır. Böylelikle iyonlar stromada tutulabilir ve zaman içinde serbest bırakılabilir.

Konjonktiva kornea epitelinden daha geçirgendir, ancak kornea endotelinden daha az geçirgendir. Silier cisme direkt geçişe izin veren perilimbal yol topikal KAİ'nin penetrasyonunda önemlidir. Pilocarpinin de bu yolu kullandığı tavşanlarda gösterilmiştir (3).

Aköz hümeör ilacı ekstrakanaliküler ve kanaliküler yollarla dışarı taşır, bu, miktar olarak ön kamara dakika hacminin %1.5'u kadardır.

Topikal bir KAİ 'nün penetrasyonu ilacın bir takım fizyolojik özelliklerine bağlıdır: Molekül ağırlığı, pKa, partiyon sabiti ve çözünürlük. Diğer önemli faktörler de karbonik anhidraza karşı aktivite, metabolizma metabolitlerinin karbonik anhidraza karşı aktivitesi, göz pigmentleri proteinlerine bağlanma ve silier epitelin aktif bölgelerinde kalma süresidir.

Bu maddelerin penetrasyon ve terapötik etkilerini artırmak için

- yapılarını değiştirmek (örn: Kimyasal yapılarını değiştirmek)
- yüksek konsantrasyonda vermek
- multipl dozlarda vermek
- jel vasıtası ile vermek (örn: etokszolamid ilacın kontak zamanını uzatmak için analog jel)
- suda çözünür tuz olarak vermek
- yüksek oranda su ihtiva eden kontak lenslerle vermek gibi yollar denenmiştir.

Kornea epitelinin bariyer etkisini azaltmak için yapısını değiştirmek (örn: yüzey aktivitesi olan ajanlar kullanmak) de diğer bir metodur.

Oküler penetrasyonun ilacın yapısal değişikliğe uğratılması ile ne derece artış gösterebildiğine şu örnek verilebilir: Etoksoiamid ve metazolamid (topikal olarak etkisiz iki KAI ilaç) ön kamaraya 15 mM/saat hızda erişirken, topikal olarak etkili trifluoro metazolamid 1680 mM/saat hızla erişmektedir.

Ancak etkili bir topikal KAI'nün bile sadece verilen dozunun %0.1'i silier epitele ulaşmaktadır (8).

Edelhauser ve Maren tarafından son zamanlarda yapılan araştırmalarda insan ve tavşanların kornea ve skleralarının sulfonamid KAI'lerine intrinsik geçirgenlikleri karşılaştırmıştır (4). Dört sulfonamid karşılaştırmıştır. Bunlardan benzolamid, bromasetazolamid ve metazolamid rlatif olarak hidrofiliktir. Etoksoiamid ise oldukça lipofiliktir. Her iki türde de metazolamid ve etoksozamide korneanın geçirgenliği aynıdır. Ancak, benzolamid ve bromasetazolamide geçirgenlik insanlarda tavşanlardan fazladır.

Topikal benzolamidin in vivo çalışmaları da yapılmıştır. Bunlardan 6 mmol/l'lik konsantrasyon kullanılmıştır. 8 dakika sonucunda tavşandaki ortalama konsantrasyon 3.2+1.4 mmol/l iken, bir saatte 1.2+0.16 mmol/l olmuştur. Buna karşılık insanda 8 dakika sonunda 0.2 mmol/l'den az bir konsantrasyon, bir saatte 0.4±0.08 mmol/l olarak ölçülmüştür.

Pek çok topikal KAI tavşan gözlerine insan gözünden çok daha iyi penetre olabilmektedir. Bunun sebebi insanda

- daha fazla göz kırpma
- daha hızlı göz yaşı turnover (dönüşümü)
- daha küçük kornea-konjonktival yüzeye bağlanmasıdır.

Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri sisferrikten çok lokal bir etki ile göz içi basıncını düşürmektedir. Bu yargıya unilateral uygulamalar sonucu elde edilen unilateral göz içi basıncı düşmesi nedeniyle varılmıştır. Dahası unilateral topikal uygulama silier cisimde unilateral bir depolanmaya sebep olmaktadır ve aköz hü-mörde pH düşmesi, arka kamarada askorbat konsantrasyonunda artış, düşük bikarbonat seviyesi, baz fazlasında (anion gap) düşme olmaktadır. Topikal olarak verilen uygun bir dozda arter kanı pH'sında, bikarbonat miktarında, pCÜ<sub>2</sub> (karbondioksit basıncında) ve anion gap (baz fazlasında) bir değişiklik olmamaktadır.

### Topikal KAI ile Hayvanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Daha önce belirttiğimiz gibi ilk çalışmalar lokal uygulanan asetazolamidin basıncı azaltıcı etkisini göstermişlerdir.

Stein ve ark. sıvı yüklenmiş tavşanlara verilen %10'luk topikal asetazolamidin oküler tansiyonu azalt-

tığını gözlemişlerdir. Flach ve ark. bu bulguları pigmente tavşanlar üzerinde de doğrulamışlardır.

Topikal asetazolamid, IV uygulanan asetazolamidin oküler hipotansif etkisini artırmaktadır. Tedavi edilmeyen gözle 30 dakika sonrasında karşılaştırıldığında IV asetazolamid uygulaması sonrası intraoküler basınç belirgin olarak (-1.9-2.3 mmHg) azalmaktadır. Bu sonuç iki nedene bağlanmaktadır:

1. Diğer araştırmacılar çıkışı kolaylığını düzenleyen intraoküler basınç değişikliklerini göstermeyen normal tavşanlar kullanmışlardır.

2. Flach ve ark. pigmente tavşanlar kullanmışlardır ki, pigment ilaç rezervuarı olarak görev yapmıştır (5).

Yumuşak kontakt lensler kullanarak KAI'nin yüzey temas süresini artırmak suretiyle Friedman ve ark. metazolamid ve asetazolamid ile az miktarda bir basınç azalması göstermişlerdir. Asetazolamid veya metazolamid içine batırılmış yüksek su içerikli yumuşak kontakt lensler albino tavşanların bir gözüne uygulanmıştır. Diğer göze de aracı madde emdirilmiş kontakt lens uygulanmıştır. Asetazolamid ile tedavi edilen gözlerde -6.3 mmHg'ye varan bir maksimum düşme not edilmiş, bu hipotansif etki 5 saate kadar bazal değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca aköz hü-mör pH, bikarbonat değişiklikleri tespit edilmiş ve %5'lik asetazolamidin 2.5 saat kontakt lensle uygulanmasıyla lokal etkisi doğrulanmıştır. Bu model metazolamidin de hipotansif etkisini göstermiştir, ancak değişim asetazolamid kadar belirgin değildir (unilateral azalma -5.9 mmHg ve istatistiksel olarak 1.5 saate kadar belirgin etki). Asetazolamidin daha az su ve yağ çözünürlüğü olmasına rağmen oküler penetrasyon yüzey temas süresinin artması ile artmaktadır. Metazolamid ise daha kısa sürede süzülmediğinden daha fazla su ve yağ çözünürlüğü olmasına rağmen daha az etki göstermektedir.

Duffel ve ark. asetazolamidin kimyasal yapısını değiştirerek hipotansif etkisini artırmak istemişlerdir. Asetazolamidin nitrojenine (R-SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>) metil grubu (CH<sub>3</sub>) ekleyerek rM-metil asetazolamid oluşturulmuştur. Bu madde ile göz içi basınçta az ama istatistiksel olarak belirgin bir azalma tespit edilmiştir. Bu etki normal tavşanlarda 2 saat kadar devam etmiştir. Jel süspan-siyonunda etki 200 dakikaya kadar uzamıştır. Bu ilaç oküler dokular tarafından asetazolamide dönüştürül-mektedir, böylelikle N-metil asetazolamid pro-drug olarak etki etmektedir. Araştırmacılar ayrıca bu maddenin asetazolamide göre daha fazla oküler penetrasyon sağ-laması nedeniyle etkisinin fazla olduğunu öne sür-müşlerdir.

#### Metazolamid Analogları

Thomas Maren ve ark. 11 sulfonamid KAI'nin transkorneal permabilitesi ve basınç azaltıcı etkisini değişen fiziksel ve kimyasal özellikleri ile sunan bir ma-

kaleyi 1983 yılında yayınlamışlardır. Bu 11 ilaçta yağ çözünürlüğü 400 kat farklı bulunmuş, bu ilaçlar pKa'ları azaltılarak daha hidrofilik hale getirilmişlerdir. Bazılarının in vitro az çözünür olmalarına rağmen geçirgenlikleri beklenenden daha fazla olmuştur. Böylece hem çözünürlük hem de intrinsik geçirgenliğe bağlı giriş hızı önemli faktörlerdir.

11 sulfonamidden ilk denenen triflorometazolamid (R-CH<sub>3</sub>) tavşanda etkin olarak göz içi basıncını düşürmüştür. Bu madde iyi bir yağ çözünürlüğüne sahiptir (eter/tampon sıvısı partiyon sabiti pH-7.2'de 6 iken asetazolamidinki 0.14, metazolamidin 0.6'dır). Düşük pKa ve yüksek KA inhibisyonu gösterir. Ancak bu maddenin pH 7.8 ve 25°C'de yarı ömrü yaklaşık 1 saattir ve sabit değildir. Buna rağmen Maren 25 dakika uygulandığında orta dereceli basınç azalması yaptığını vurgulamıştır.

Diğer metazolamid analogları da (örn: propazolamid-R-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) etkilidir.

Stein ve ark. topikal %2.5 triflorometazolamid ile tedavisi tek taraflı (5 damla dozda) yapılan normotansif albino tavşanlarda tek taraflı intraoküler basınç azalması rapor etmişlerdir.

*Diklorfenamid (4.5-dichloro-1.5 disulfamoylbenzene)*: Bu ilaç in vitro asetazolamidten 30 kat daha fazla etkilidir. Lotti ve ark. tavşanlarda %10'luk diklorofenamid tuzu kullanarak alfakemotripsinle oluşturulan oküler hipertansiyonda basınçta -5.7 mmHg'lik bir azalma göstermişlerdir. Diklorfenamidin serbest asiti oküler penetrasyonunun zayıf olmasından dolayı etkili değildir, normal gözlerde cevap alınmamaktadır. Diklorfenamid tuzunun tekrarlanan uygulamalarında muhtemelen yüksek pH'ya bağlı yan etkiler görülmektedir. Bu ilacın topikal formu insan için uygun görülmemektedir.

*L-645,151 (2-sulfamoyl-6-benzothiazoly)-2.2-dimethylpropionate*: 1-645, 151 L-643, 799 (6 hydroxybenzothiazole-2-sulfonamide)'in O-pivaloyl esteridir, yapısal olarak etoksazolamid benzeridir. Oküler esterazların substratıdır, in vivo aktif formu olan L-643, 799'a dönüşür. Klinik olarak ana ilaçtan daha lipofilik olmasından dolayı pro-drug olarak kullanılmaktadır.

L-645, 151'in yüksek yağ çözünürlüğü vardır ve metaboliti olan L-643,799 karbonik anhidraza karşı yüksek inhibitor etki yapmaktadır. L-643,799'un yağ çözünürlüğü düşüktür ve bu da eliminasyonu yavaşlatır.

Karbonik anhidraz inhibisyonu dışındaki bazı yan etkileri nedeniyle klinik kullanım dışında tutulmuştur.

Etoksazolamid Analog Jeli

(6-(2-hydroxyethoxy) benzothiazole-2-sulfonamide) formülündeki bu ilacın %3'lük jel formunun göz içi basıncı normal glokomlu tavşanlarda düşürdüğü Lewis ve ark. tarafından rapor edilmiştir. İlacın etkisi 2 saate kadar ortaya çıkmış, 8 ila 24 saat arası bir süre devam etmiştir. İlaç jel ile verildiğinde, süspansiyondan daha

etkili olmuştur. Basıncıdaki düşme, glokomlu gözlerde normalden çok daha fazla olmuştur. Kornea geçirgenliğinden artış yalnız yüzeyle temas süresini artıran jelle bağlı değil, değiştirilen kimyasal yapıya da bağlıdır. Jelin multiple dozları bulanık görme, kızarıklık ve folliküler konjonktivit yapmıştır.

*Aminozolamide (6-amino-2-benzothiazole sulfonamide)*; Etkinliği Putman ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Araştırmalarında göz içi basıncı maksimum -16.7 mmHg kadar düşürmüşlerdir. Basıncı azaltma etkisi iris ve silier cisimde toplanan metaboliti 6-asetamido-2-benzothiazole sulfonamide bağlıdır.

*L 650, 719 6-OH benzo (B) thiophene-2-sulfonamide*; Normotansif tavşan gözlerinde %2'lik konsantrasyonu 1-2.2 mmHg'lik basınç azalması yapmıştır. Altıncı saatte bu etki ortadan kalkmıştır. Bar-İlan ve ark. tarafından 1989 yılında yapılan klinik araştırmalar orta derece etki gösterince terk edilmiştir.

*L 662, 583*: %0.01, %0.1 ve %0.5 konsantrasyonlarının göz içi basıncını düşürdüğü (1 ila 5 saat arasında) albino tavşanlar üzerinde fvkler laboratuvarlarında gösterilmiştir.

*6-Hydroxyethoxy-2-benzothiazole sulfonamide (6-HS)*: Taiwandan Kao, Shiang ve ark. tarafından çalışılmaktadır. Bu maddenin kornea geçirgenlik sabitinin kısa süreli glokomlu ve normal tavşan gözleri arasında farklılık göstermediği fakat uzun süreli glokomlu tavşanlarda normalden 1.8 kat fazla olduğu gösterilmiştir. 4 saatlik bir perfüzyon süresi sonrası skleranın korneadan 11 kez daha geçirgen olduğu belirtilmiştir, %3'lük 6-Hs jelinin önemli ölçüde göz içi basıncı düşürücü etkisi alfa kemotripsin verilen tavşanlarda gözlenmiştir. Süspansiyon formu ise başarısız olmuştur. Jel ile maksimum %24.4'e varan basınç düşmesi saptanmıştır.

*MK-927 5.6-dihidro-4-(2-metil propil) amino -4 H-thieno [2,3-6] thiopyran-2-sulfonamide 7,7-dioxide hydrochloride*: MK 927 suda çözünen ve etkili bir hipotansif olduğu bildirilen bir KAl'dür. Bu madde diğerlerinden farklı yapısı ve amino grubu (pKa-5.6) ile ayrılır. %2'lik solüsyonunun uygulanmasından bir saat sonra anterior uveada konsantrasyonu 18 mM'dır. T.Maren silier cisimde aköz sekresyonunun azaltılması için 8 mM serbest ilaç gerektiğini belirtmiştir. Maren ve Bar-İlan bu maddelerin %99.8 oranında inhibisyon yapabildiğini tahmin etmişlerdir. Normotansif tavşanlarda intraoküler basınç %2'lik solüsyondan 2 saat sonra 3.0±0.1 mmHg olarak ölçülmüştür. Sugrue ve ark. %2'lik solüsyonu albino ve pigmentli tavşanlarda incelemişlerdir. Albinoda 2.7 mmHg, pigmentli tavşanda 2.8 mmHg azalma tespit etmişlerdir. Alfa kemotripsin uygulanan tavşanlarda %0.01, %0.1 ve %0.5 oranlarındaki konsantrasyonlarda artmış intraoküler basınçlar sırasıyla 2.5, 4.8, 6.5 mmHg azalmıştır.

MK-927, lazerle glokom oluşturulan hipertansif maymunlarda da çalışılmıştır. Göz içi basınç iki normal gün, bir kez tedavi günü ve günde 2 kez %2'lik MK-

927 ile yapılan 5 günlük tedavi boyunca ölçülmüştür. Normal günler ve tedavi günü ölçümler farklı bulunmuştur. Ancak lazer tedavisinden 3 saat sonra yapılan ölçümle (31.6+3.4 mmHg) ve 1.günde tedaviden 3 saat sonra yapılan ölçüm (19.9±1.0 mmHg) arasında belirgin fark bulunmuştur. Fark 5.günde iyice artmıştır ki bu durumda ortalama basınç 16.8, 1.6 mmHg'ye düşmüştür (13).

#### İnsan Araştırmaları

MK-927 kullanılan cesaret verici birçok araştırma yapılmaktadır. Normal gönüllülerde %2'lik üç damla MK-927 rahatlıkla tolere edilebilmekte ve basınçta belirgin azaltıcı etki (%29.7 ortalama) yapmaktadır (14).

Henekes primer açık açılı glokomlu ve göz içi basınçları 24 mmHg veya daha fazla olan 24 hastada ilacı denemiştir. Her hastanın çalışması öncesi 8 saatlik diürenal eğrisi oluşturulmuştur. Bundan sonra izlenen 2 ila 7 gün içinde %2'lik MK-927 bir göze, kontrol olacak damla diğer göze damlatılmıştır. Sonra ikinci bir 8 saatlik diürenal eğri oluşturulmuştur. İlaç verildikten 4.5 saat sonra ortalama 10.5 mmHg veya %33.1'lik bir azalma (göz içi basınçta) tespit edilmiştir. Diğer gözde ise 5.1 mmHg azalma tespit edilmiştir. İlaç hastalar tarafından tolere edilmiş ve önemli bir yan etkisi görülmemiştir.

25 hasta üzerinde yapılan diğer bir çalışmada (yine primer açık açılı glokom veya oküler hipertansiyonlu) iki merkezde, çift kör yöntemi ile, rastgele-plasebo kontrolü olarak yapılmıştır. Uygulanan kriter şudur: 23 mmHg veya daha fazla göz içi basınç her iki gözde de olmalı, gözler arasındaki basınç farkı 6 mmHg veya daha az olmalı, herhangi bir gözdeki basınç değişikliği günler boyunca 5 mmHg veya daha az olmalı. Tedavi gününde hastaların bir gözüne MK-927, diğerine plasebo uygulanmıştır. Bir hafta sonraki 2. tedavi gününde her iki göze de plasebo uygulanmıştır. Ve her tedavi gününde 8 saatlik bir diürenal eğri çizilmiştir. MK-927 ile tedavi edilen gözler göz içi basınçta 7.7 mmHg'lik bir ortalama maksimum düşüş göstermişler, bu verilen dozdan 6 saat sonra ortalama %26.9'luk bir düşüş olmuştur (10).

Higginbotham, Kass, Lippa ve ark. tarafından 24 hasta üzerinde (PAAG veya oküler hipertansiyonlu) benzer bir çalışma uygulanmıştır. Burada MK-927'nin %0.5, %1.0, %2'lik konsantrasyonları ile plasebo karşılaştırmıştır. MK-927 tek doz damla olarak verilmiş, %1 veya %2'lik konsantrasyonlarda önemli basınç düşmesi elde edilmiştir (11). Bu %2'likte bazalden %23.7, sekiz saat sonunda %11,3'lük bir düşüş olmuştur (12).

Son 5 yıl içinde üç thieno -(2.3-6)-thiopyran-2-sulfonamide türevi: MK-927, MK-417, MK-507 (L-671,152) topikal KAl olarak sunulmuştur (7). MK-417, MK-927'nin rasemik karışımının S-enantiomeridir. Bunlar %2'lik konsantrasyonlara kadar suda çözünürler ve topikal uygulamada sistemik yan etki yapmayacak kadar düşük sistemik ilaç seviyesine ulaşırlar.

MK-507 (Dorzolamide) (L-671,152), glokomlu maymunlarda MK-927'den daha fazla ve daha uzun süreli bir hipotansif etki göstermiştir. MK-507 tarafından oluşturulan bu düşüşün tamamen aköz hümr yapımının azalmasından meydana geldiği normal maymunlarda fluorophotometrik olarak gösterilmiştir (17).

Hofmann ve ark.'ca yapılan randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 24 gönüllüye %2'lik MK-507 uygulanmıştır. MK-507'nin ilk kez insanlara uygulandığı bu çalışmada ilacın lokal toleransı oldukça iyi bulunmuş, göziçi basıncında belirgin düşme meydana getirmiştir. Hidroksimetil selülozla hazırlanan solüsyonun aktivitesi sade solüsyona göre daha yüksek bulunmuştur (20).

MK-417 (Sezolamide HCl) (MK-927'nin S-enantiomeri), in vitroda tek doz, günde iki kez ve daha çok dozlarda yapılan çalışmalarda daha güçlü etki göstermiştir (19).

Pfeiffer ve ark.'ca 20 gönüllü üzerinde yapılan çalışmada MK-417, MK-927'ye göre daha fazla göziçi basıncı düşürücü etki göstermiştir (18). Burada ilginç bir nokta karbonik anhidraz grubu kullanılan hastalarda uygulama sonrası gözde yanma süresi plaseboya göre belirgin artmıştır (plasebo 16.8 sn., topikal KAl: 23-37.1 sn.). Bu grubun diğer bir çalışmasında MK-417 (sezolamid) günde iki kez timolol (%0.5) alan hastalara verilmiştir. Timololden 10 dk. sonra günde iki kez sezolamid alan hasta grubunda 15 gün sonunda plaseboya göre ortalama 4 mmHg göziçi basıncı düşmesi saptanmıştır (16).

MK-927 ve MK-417'nin etki süreleri en çok 12 saattir. Ancak 8 saat sonundaki basınç düşme oranı, günde 3 dozun gerekli olabileceğini telkin etmektedir (9).

MK 507 (L-671.152)'nin MK-927'den prelinik çalışmalara göre daha uzun etki süresi vardır. 1992 Nisan'da yayınlanan Lippa ve ark.'ca Merk laboratuvarlarında gerçekleştirilen múltiple doz, çift kör, rastgele ve plasebo kontrollü çalışmada PAAG veya oküler hipertansiyonlu 73 hasta kullanılmıştır (15). MK-507 (Dorzolamid) %0.7, %1.4 ve %2 konsantrasyonlarda ve plasebo 5 gün boyunca 12 saatte bir sonra 7 gün boyunca 8 saatte bir uygulanmıştır. Göz içi basınç 12 saatlik diürenal eğrilerle takip edilmiştir. Dorzolamid tüm konsantrasyonlarda 2x1 veya 3x1 dozlarda intraoküler basıncı düşürmüştür. Günde 3 doz %2'lik dorzolamid ortalama %18-22'lik göz içi basınç düşüşü (4.5-6.1 mmHg'lik) meydana getirmiştir.

Buclın ve ark.'ca yapılan bir çalışmada MK 927 ve MK 417'nin herhangi bir sistemik yan etkisi olmadığı gösterilmiştir. Pfeiffer ve ark.'ca yapılan çift kör, rastgele ve plasebo kontrollü 20 gönüllü üzerinde yapılan çalışmada gözde yanma şikayeti %2'lik MK-927 ve %1.8'lik MK-417 ile plaseboya göre belirgin şekilde fazladır. Ortalama yanma şikayeti süresi plasebodan sonra 16.8 sn iken topikal KAl'den sonra 23-37.1 sn

## TOPİKAL KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

olmuştur. Yine yaşama süresi de önemli ölçüde uzamıştır.

Bron, Lippa ve ark.'ca MK-927 ve MK-417'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Pfeiffer ve ark.'ca yapılan bir çalışmada tek doz MK-927'nin göz içi basıncı düşürücü etkisinin %1'lik pilokarpine benzer olduğu bildirilmiştir (11).

Yine aynı otörce 36 hasta üzerinde yapılan çift kör, rastgele ve plasebo kontrollü bir çalışmada beta-bloker timolol ile oküler TO'ları 22 mmHg veya daha yüksek olan hastalar 15 gün boyunca günde»2 kez timololden 10 dakika sonra MK 417 veya plasebo almışlardır. 15.günde MK-417 alan hastalarda göz içi basıncı bir ila dört saat içinde yaklaşık 4 mmHg (%15) düşme gözlenmiştir. MK-417'nin beta-bloker ile kontrol edilemeyen glökomlularda tedaviye eklenmesinin faydalı olabileceği vurgulanmıştır.

Topikal bir KAİ ilaç üretmek için yapılan çalışmalar sonucunda günümüzde 3 preparat gelecek için umut vaatmektedir: MK-927, MK-417 ve MK-507. Ancak bunlardan herhangi birinin piyasaya sürülecek bir ilaç haline getirilmesi bir süre daha alacaktır.

## Kaynaklar

1. Becker B. Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. Am J Ophthalmol 1954; 37:13.
2. Epstein DL, Grant WM. Carbonic anhydrase inhibitor side effects. Serum chemical analysis. Arch Ophthalmol 1977; 95:1378.
3. Doane M, Jensen A, Donman C. Penetration routes of topically applied eye medications. Am J Ophthalmol 1978; 85:383.
4. Edelhouser HF, Maren TH. Permeability of human cornea and sclera to sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors. Arch Ophthalmol 1988; 106:1110.
5. Flach A, Peterson JS, Selgma KA. Local ocular hypotensive effect of topically applied diazomid. Am J Ophthalmol 1984; 98:66.
6. Higginbotham EJ. Topical carbonic anhydrase inhibitors. In: Zimmerman TJ, Korner KS. eds. Ophthalmology clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders Co, 1989:113-30.
7. Podos SM, Serk SB. Topically active carbonic anhydrase inhibitors for glaucoma (editorial). Arch Ophthalmol 1991; 109(1):38-40.
8. Kass MA. Topical carbonic anhydrase inhibitors. Am J Ophthalmol 1989; 107(3):280-2.
9. Lewis RA, Schoenwold RD, Barfknecht CFE. Ethoxzolamide analog gel: A topical carbonic anhydrase inhibitor. Arch Ophthalmol 1984; 102:1821.
10. Bron AM, Lippa EA, Hofman HM, et al. MK-927: A topically effective carbonic anhydrase inhibitor in patients. Arch Ophthalmol 1989; 107:1143-6.
11. Pfeiffer N, Hennekes R, Lippa EA, et al. A single dose of the topical carbonic anhydrase inhibitor MK-927 decreases IOP in patients. Arch Ophthalmol 1989; 107:1143-6.
12. Higginbotham EJ, Kass MA, Lippa EA, et al. MK-927: A topical carbonic anhydrase inhibitor. Dose response and duration of action. Arch Ophthalmol 1990; 108:65-8.
13. Wang RF, Serie J, Podos S, et al. The effect of MK-927, a topical carbonic anhydrase inhibitor on IOP in glaucomatous bus monkeys. Current Eye Research 1990; 9(2): 163-7.
14. Serie BJ, Lustgarten JS, Lippa EA, et al. MK-927 a topical carbonic anhydrase inhibitor. Dose Response and reproducibility. Arch Ophthalmol 1990; 108:838-41.
15. Lippa-EA, Carlson-LE, Ehinger-B, Ericson LD, et al. Dose response and duration of action of dorzolamide. Arch Ophthalmol 1992; 110(4):495-9.
16. Pfeiffer N, Greve E, Echetoille A, Lippa EA. et al. Addition effect of tirndol and the local carbonic anhydrase inhibitor MK-417 (sezolamide) Fortschr-Ophthalmol 1991; 88(6):846-7.
17. Wapo BF, Serie JB, Podos SM, Suprue ME. MK-507 (L-671.152) a topically active carbonic anhydrase inhibitor reduces aqueous humour production in monkeys. Arch Ophthalmol 1991; 109(9): 1297-9.
18. Pfeiffer N, Gerling J, Lippa EA, et al. Comparative tolerability of topical carbonic anhydrase inhibitor MK-927 and its S-enantiomer MK-417. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991;229(2):11-4.
19. Lippa EA, Schuman JS, Higginbottom EJ. et al. MK-507 versus sezolamide comparative efficacy of two topically active carbonic anhydrase inhibitors. Ophthalmology. 1991; 98(3):308-12.
20. Hofmann HM, Feicht-B, et al. MK-507: Local tolerance and effectiveness of a new local CAI in healthy probands. Forsch Ophthalmol 1991; 88(5):513-4.