

Dorzolamidin Göziçi Basıncına Etkisi

THE EFFECT OF DORZOLAMIDE ON INTRAOCULAR PRESSURE

Mustafa Kemal ARICI*, Ayşen TOPALKARA*, Cenap GÜLER**

Yrd.Doç.İr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Güz Hastalıkları Aİ),

** Prof.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Güz Hastalıkları A.D. SİVAS

Özet

Bu çalışmada topikal karbonik anhidraz inhibitörleri olan "2 lik dorzolamidin Göziçi basıncı (GIB) üzerine olan etkisi plaseho kontrollü olarak araştırıldı. Çalışmaya GIB en az 22mmHg ve üzerinde olan 28 primer açık açılı glokom/u hasla alındı. Çalışma öncesi bazal 12 saatlik diurnal GIB ölçümler apıldıklau soma. yünde 3 kez Porzotaiiid verir, plaseho 5 gün süre ile uygundu. Çalışmaları 1. re 5. günü 12 saatlik diurnal GIB 'lan ölçüldü. GIB 'da maksimum azalma çalışmanın 1. gününde %23.3, 5. günde ise %22.9 olarak bulundu. Bu değerler plasehoda sırasıyla "1,1.2 re "-.,8.9 idi. Aradaki hu fark istatistiksel olarak anlamlı idi(p*A).01). Sonuç olarak günde 3 kez uygulanan "1,2'lik dorzolamidin glokom tedavisinde GIB düşürmede yeni bir seçenek olduğu düşünöldü.

Anahtar Kelimeler: Dorzolamid. Göziçi basıncı.
Primer açık açılı glokom

T Klin Oftalmoloji 1998, 7:175-177

Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) sili-er epitelden arka kamaraya bikarbonat sekresyonunu in-hibe edip, aköz hımör yapımını süprese ederek göziçi basıncı (GİB)'nı düşürürler. KAİ 1950'lerden beri yaygın olarak kullanılmasına rağmen bu ilaçların neden olduğu yan etkiler sebebi ile glokoni tedavisinde kul-lanımları sınırlıdır. Sistemik uygulanan bu ilaçların παρεstezi, tinnitus, anoreksi, gastrointestinal bozukluk-lar, böbrek taşı, libido kaybı gibi önemli yan etkileri vardır. Bu yan etkiler tedavi gören hastaların yaklaşık %30 ile %50'sitide görölmektedir (1-4). Bu noktadan hareketle hem GİB düşürmede etkili, buna karşın sis-temik KAİ'nin neden olduğu yan etkilere sebep olmayacak topikal KAİ üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır. MK-927 ilk bulunan topikal karbonik anhidraz in-hibitörüdür. Daha sonra bunun S-enatiomeri olan MK-41 7 (Sezolamide) ve en son dorzolamid bulunmuştur (5-

Geliş Tarihi: 06.1)4.1997

Yazışma Adresi: Mustafa (Cemal AKICI
Cumhuriyet (Jıuvertesi Tıp Fakültesi
Güz Hastalıkları A1), 5X140 SİVAS

Tk'lin .1 Ophthalmol 1W8, 7

Summary

The present study was undertaken to investigate the effect of topical carbonic anhydrase inhibitor, dorzolamide hydrochloride, on intraocular pressure (IOP) with placebo control. Twenty eight patients with primary open-angle glaucoma whose IOP greater than 22mmHg were included in the study. Before beginning the study diurnal IOP curves were obtained and then three times daily, for 5 days Dorzolamide or placebo was administered. On the first and fifth day diurnal IOP measured. It was found that maximum decreases of IOP were 23.3% on the first day, 22.9%, on the 5th day. The results for placebo were 1.3"i"> and 8.9% respectively. The differences were statistically significant(p<0.01). As a result, the use of 2"u, dorzolamide three times a day could decrease IOP and it could be used in the treatment of glaucoma.

KeyWords: Dorzolamide, Intraocular pressure.
Primary open-angle glaucoma

T Klin J Ophthalmol 1998, 7:175-177

9) Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda dorzolamidin GİB'nı düşürmede daha etkili olduğu gösterilmiştir (10,11). Uluslararası dorzolamid çalışma grubu %2'lik dorzolamid GİB düşürücü etkisinin betaxolol ve timolol maleatle karşılaştırılabilecek kadar etkili olduğunu saptamışlardır (12). Bu çalışmada günde 3 kez uygulanan %2'lik dorzolamidin GİB düşürmede etkinliği ve oküler yan etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı.

Materyel ve Metotl

Çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Güz Hastalıkları A.D. Glokom biriminde primer açık açılı glokom tanısı almış ve GİB en az 22 mmHg ve üzerinde olan 28 hasta alındı. Çalışma grubu 18. plaseho grubu 10 hastadan oluşmakta idi. Çalışma öncesi hastalar tam bir oftalmolojik muayeneden geçirildi. Hastaların görme keskinliği, ön segment muayenesi, gonyoskopik muayenesi, pupil dikite edilip fundus muayenesi ve görme alanı muayenesi yapıldı. Hastaların GİB, daha önce kullandıkları antıglokomatöz ilaçları kesildikten sonra ölçüldü. Bu amaçla, semptomimetik ajanlar 10 ve p-bloker ajanlar 3 hafta önce kesildi.

Tablo 1. Dorzolamid'in ve piasebonun göziçi basıncına etkisi

Zaman(saat)	Dorzolamid (n=18)			
	Çalışma Öncesi	Ortalama Göziçi Basıncı(mmHg)	1. Gün	5. Gün
8(0)	<u>25.61±2.81</u>		<u>25.44±2.41</u>	20.61±2.50*
10(2)	25.06±2.34		19.22±2.62*	<u>19.39±2.68*</u>
12(4)	24.28±2.52		<u>18.78±3.34*</u>	<u>18.72±3.06*</u>
14(6)	23.78±2.26		<u>18.89±3.39*</u>	18.94±3.26*
16(8)	<u>22.94±1.95</u>		<u>18.28±3.49*</u>	18.00±3.11*
20(12)	<u>22.39±2.03</u>		18.56±2.96*	18.61±2.83*
Plasbeo (n=10)				
8(0)	26.80±3.05		<u>26.60±2.95</u>	24.40±2.41
10(2)	<u>26.10±2.47</u>		<u>25.80±2.25</u>	<u>25.90±2.18</u>
12(4)	25.20±2.70		24.70±2.21	24.90±2.28
14(6)	<u>24.70±2.50</u>		24.50±2.17	<u>24.60±2.72</u>
16(8)	<u>23.70±2.21</u>		24.10±2.28	<u>23.30±1.57</u>
20(12)	<u>23.30±2.30</u>		<u>23.10±1.91</u>	23.00±1.49

*p<0.01

Çalışmaya daha önce göziçi cerrahisi geçiren, oküler enfeksiyon ve enflamasyonu olan, sistemik hastalığı olan, Goldmann aplanasyon yöntemi ile GİB'nin doğru ölçününü etkileyecek patolojisi olan hastalar alınmadı. GİB aynı kişi tarafından topikal anestetik olarak %0.4'lük benoxinate damlatıldıktan sonra aynı Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Ölçüm güvenilirliğini arttırmak için GİB 3 kez, ölçüldükten sonra ortalama değer alındı.

Çalışma çift-kör plasbeo kontrollü yapıldı. Test ilacı olarak %2'lik Dorzolamide (Trusopt, Merck&Co. USA) ve suni gözyaşı (Tears Naturale, Aleon), günde 3 kez, 8 saat ara ile 5 gün uygulandı. Çalışma öncesi, çalışmanın 1. ve 5. günü 12 saatlik dırına GİB'ları ölçüldü. GİB'ları sonuçları aynı zaman dilimi içindeki ölçümlerle karşılaştırıldı. Sonuçlar aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analizler 6.0 SPSS istatistik programında aynı grup içindeki ölçümler için "Paired-t testi", iki grup ölçümlerinde "unpaired-t testi" kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar

Olguların 18'i erkek (%64.3), 12'si kadın (%35.7) ve ortalama yaşı 63.07±5.67 (50-71) idi. Dorzolamid ve piasebonun GİB'na etkisi tabloda verilmiştir. Çalışma öncesi GİB'ları açısından karşılaştırıldığında çalışma grubu ile plasbeo arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Çalışma grubunda çalışmanın 1. ürünü 2. saatten sonraki tüm saatlerde GİB hem bazal değerlere göre hem de plasbeoya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı (p<0.001). GİB'daki azalma 1.günde %17.1 ile %23.3 arasında 5.gün 16.9 ile %42.9 arasında idi. GİB'mda maksimum azalma çalışmanın 2. saatinden sonra gözlemlendi. Piasebonun GİB'na

istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı. Yan etki olarak 3 (%10.7) hastada yanma, kaşıntı ve 3 (9 u 10.7) hastada hafif konjonktival hiperemi saptandı.

Tartışma

Glokonin tedavisinde amaç, optik sinir başında ortaya çıkan anatomik ve fonksiyonel hasarı o düzeyde tutabilmek ve gelecekte ortaya çıkması olası kayıpların önüne geçmektir. Bu prensip doğrultusunda günümüzdeki tedavi seçenekleri gerek medikal gerekse cerrahi tedavi olsun, amaç GİB'nin glokomatöz hasara **izm** vermeyecek bir seviyenin altında tutmaktır. Bu nedenle glokom tedavisinde günümüzde bir çok antiglokomalöz ajan yaygın olarak kullanılmaktadır. Sistemik KAI GİB'nin etkin bir şekilde düşürmesi nedeniyle bu ilaçların topikal oftalmik formlarının bulunması ve glokom tedavisinde kullanılması için bir çok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Asetazolamide, methazolamide ve ethoxzolamide gibi KAI sistemik yoldan GİB'nin etkili bir şekilde düşürmelerine rağmen kötü oküler penetrasyonu, yeterli çözünürlüklerinin olmaması ve oküler irritasyona neden olması gibi nedenlerle topikal verildiklerinde GİB'nin yeterince düşüremezler (1,3). Thienothioopyran-2-sulfonamide derivelerinin suda çözümleri, stabil olması, korneal penetrasyonlarının mükemmel olması ve düşük konsantrasyonda bile karbonik anhidraz, enzimini inhibe etmesi gibi özelliklerinden dolayı topikal uygulandıklarında etkili bir şekilde GİB'nin düşürdüğü bildirilmiştir (1). Bu grupta MK-927, MK-417 (Sezolamide) ve MK-507 (Dorzolamid) GİB'nin düşürmede etkinliği gösterilmiş ajanlardır. Bu üç ajan içinde dorzolamid en potent topikal karbonik anhidraz inhibitörüdür. Çünkü dorzolamid hem MK-927'ye hem de sezolamide göre daha az konsantrasyon-

kırdada bile insan karbonik anhidraz izoenzim H'yi inhibe ettiği gösterilmiştir (10). Lippa ve arkadaşları %2'lik dorzolamidi il 1.8'lik sezolamide göre GİB'nı düşürmede daha etkin olduğunu, GİB maksimum sezolamidin %18.7 dorzolamidin ise %26.2 düşürdüğünü göstermiştir (10). MK-927 ile yapılan karşılaştırmalı diğer bir deneysel çalışmada dorzolamidin GİB'nı düşürmede daha etkili ve daha uzun süreli olduğu gösterilmiştir (12).

Daha önce yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda dorzolamidin aköz lunior yapımını inhibe ederek GİB'nı düşürdüğü gösterilmiştir (8,13). Wang normotansif maymunlarda yaptığı ve bir göze %2'lik dorzolamid damlatarak diğer gözü kontrol aldığı çalışmada, aköz humr yapımının %38 azaldığını florofolometri ile göstermiştir (8). Wang glokomatöz maymunlara günde 2 kez %2'lik dorzolamid uyguladığı 5 günlük çalışmasında, GİB'nın maksimum 1. gün 7.8mmHg ve 5.gün 10mmHg azaldığını bildirmiştir (13).

Çalışmamız sonuçları günde 3 kez uygulanan %2'lik dorzolamidin GİB'nı düşürmede etkili olduğunu ve glokoni tedavisinde başarı ile kullanılabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamız 5 günlük bir süreyi kapsamaktaydı. GİB'da 1.gün % 17.1 ile %23.3'lk bir azalma saptanırken, 5.günde % 16.9 ile %22.9'lk azalma saptandı. GİB'daki maksimum azalma 1. gün %23.3 ve 5. gün %22.9 idi. Plaseboda GİB'da maksimum azalma 1. gün %1.2 ve 5. gün %8.9 idi. Daha önce yapılan çalışmalarda GİB'da maksimum azalma %17.5 ile %26.8 arasında bildirilmiştir (5,7,10). Farklı konsantrasyonlarda ve farklı doz rejimlerinde uygulanan dorzolamidin GİB'nı düşürmede günde 3 kez uygulanan %2'lik konsantrasyonunun daha etkili olduğu gösterilmiştir (6,7). Lippa dorzolamidin % 0.7, %1.4 ve %2'lik konsantrasyonlarda ilk 5 gün günde 2 kez, sonraki 7 gün günde 3 kez olmak üzere toplam 12 günlük doz cevap ilişkisini araştırdıkları çalışmasında, günde 3 kez uygulanan %2'lik dorzolamidin GİB'nı en fazla oranda düşürdüğünü ve GİB'da %17 ile %24 arasında bir azalma olduğunu göstermiştir (7). Çalışmamızda ise %2'lik dorzolamid kullanıldı ve GİB'da maksimum azalma %23.3 idi. Dorzolamidin %0.2 lik konsantrasyonunun GİB düşürücü etkisinin ise minimal olduğu gösterilmiştir (14).

Dorzolamid glokoni tedavisinde monoterapi olarak kullanılabilirdiği gibi (3-blokör ile GİB kontrol edilemeyen hastalarda yardımcı ajan olarak da kullanılabilirdiği bildirilmiştir (6,15). Strahman ve arkadaşları timolol tedavisine rağmen GİB yüksek hastalarda %2'lik dorzolamidin %2'lik pilokarpin kadar etkili olduğunu göstermiştir (6).

Dorzolamid genellikle iyi tolere edilir. Tedavi sırasında geçici yanma, kaşıntı ve bulanık görme gibi yan etkiler görülebilir. Dorzolamidin yarılanma ni-

riiniyi yaklaşık 147 gün olmasına karşın sistemik herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (5). Çalışmamızda sadece 3 hastada geçici yanma, sulanma ve 3 hastada konjonktiva hiperemisi dışında yan etki saptanmadı.

Sonuç olarak primer açık açılı glokom tedavisinde %2'lik dorzolamidin GİB'nı düşürmede etkin ve güvenli topikal karbonik anhidraz inhibitörü olduğu dşnld.

KAYNAKLAR

1. Serle JB, Poclos SM. Topical carbonic anhydrase inhibitors in the treatment of glaucoma. *Ophthalmology Clinics of North America* 1995; 8: 315-3325.
2. Strahman F, Tipping R, Vogel R, and International dorzolamide study group. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. *Arch Ophthalmol* 1995; 113; 1009-16.
3. Kalina PH, Shcllr D.I, Lewis RA, Kullestraud IJ, Brubaker RF. The Effect of a topical carbonic anhydrase inhibitor on aqueous humor formation in the normal human eye. *Ophthalmology* 1988; 95: 772-7.
4. Pfeiffer N, Ilennekes R, Fippa FA, Grehn F, (iraruz 11, Brunner-Ferber F'L. A single dose of the topical carbonic anhydrase inhibitor MK-927 in patient. *Br J Ophthalmol* 1000; 74: 405-8.
5. Wilkerson M, Cyrlln M, Lippa FA, Hsposito D, Deasy J, Pancbianco I, Fazio R, Yablonski M, Shields B. Four-week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1343-50.
6. Strahman FR, Vogel R, Tipping R, Clineschmidl CM, BA. The Dorzolamide Additivity Study Group. The use of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1996; 103: 1283-03.
7. Lippa FA, Carlson LF, Fhinger B, Eriksson LO, Finnslrm K, Holmin C, Nilsson SE, Nyman K, Raitta C, Ringvold A, Tarkkanen A, Vegge T, Deasy D, Holder D, Yllcborg J. Dose, Response and duration of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:495-9.
8. Wang RF, Serle JB, Podos SM, Sugrue ME. MK-507 (1-671, 152), a topical carbonic anhydrase inhibitor, reduces aqueous humor production in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1297-9.
9. Ycel I, Aksu G. Lokal karbonik anhidraz inhibitörleri. *T Oft Ciaz* 1992; 22: 301-4.
10. Lippa FA, Schuman JS, Higginbotham FJ, Kass MA, Venreb RN, Skita GL, Lipsstein DL, Shaw B, Holder D.I, Deasy DA, Wilensky JT. MK-507 versus sezolamide. Comparative efficacy of two topical active carbonic anhydrase inhibitors. *Ophthalmology* 1991; 98: 308-13.
11. Gunning IT, Greve FF, Bron AM, Bosc JM, Rover Jg George JJ, Lesure P, Sirbal I. Two topical carbonic anhydrase inhibitors sezolamide and dorzolamide in gelitic vehicle: a multiple-dose efficacy study. *Grade's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 23 1: 384-8.
12. Sugrue MB, Mallorga P, Schwam II, Baldwin JJ, Ponlicello GS. A comparison of L-671, 152 and Mk-927, two topically effective ocular hypotensive carbonic anhydrase inhibitors, in experimental animals. *Curr Eye Res* 1990; 9: 607-15.
13. Wang RF, Serle JB, Podos SM, Sugrue. The ocular hypotensive effect of the topical carbonic anhydrase inhibitor L-671, 152 in glaucomatous monkeys. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 51-3
14. Fippa FA, Clineschmidl CM, Tipping RW, Strohmaier KM. Dorzolamide hydrochloride: six-week, dose-response study of an active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34 (Suppl): 931.
15. Laibovitz R, Strahman ER, Barber BL, Strohmaier KM. Comparison of quality of life and patient preference of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in the treatment of glaucoma. *Journal of Glaucoma* 1995; 4: 306-13.