

Sağlıklı Gönüllülerde Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri Preparatlarının Oküler Tolerans Yönünden Karşılaştırılması

Sema Oruç Dündar (*), Seyhan Bahar Özkan (**), Özlem Polatlı (***)

ÖZET

Amaç: Bu prospektif çalışmada ticari kullanımda olan topikal karbonik anhidraz inhibitörlerinin (KAİ) oküler toleransının çift kör çapraz çalışma düzeninde araştırılması amaçlandı.

Metod: Yirmi sağlıklı gönüllünün sağ gözlerine ikişer hafta ara ile dorzolamid, brinzolamid ve dorzolamid-timolol kombinasyonu damlatıldı. Oftalmolojik muayene damla öncesi ve damla sonrası ikinci saatte yapıldı. Erken tolerans damla sonrası ikinci dakikada değerlendirildi.

Bulgular: Erken tolerans açısından dorzolamid sonrası yanma ve lakrimasyonda; dorzolamid-timolol kombinasyonu sonrası ise yanma, batma, konjonktival hiperemi ve lakrimasyonda damla öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Dorzolamid-timolol kombinasyonu damlatılan olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda epitel defekti gözlendi. Brinzolamid damlatılan olgularda ise damla sonrası hiç bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları en iyi tolere edilen KAİ'nin brinzolamid olduğunu düşündürmektedir. Genç sağlıklı gönüllülerde tek kullanımda saptanan bu bulgular yaşlı, genellikle oküler yüzey problemi olan ve ilacı uzun süre kullanmak zorunda olan glokom olgularında çok daha belirgin hale gelebilecektir. Oküler iritasyon bulgularından şikayetçi olgularda KAİ kullanılacağına brinzolamidin tercih edilmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri, oküler tolerans, dorzolamid, brinzolamid, dorzolamid-timolol kombinasyonu

SUMMARY

Comparison of Ocular Tolerance of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors in Healthy Volunteers

Purpose: A crossover, double blind prospective study was undertaken in healthy volunteers in order to compare the ocular tolerance of topical carbonic anhydrase inhibitors (CAI)

Methods: 20 healthy volunteers received dorzolamide, brinzolamide, dorzolamide-timolol combination with an interval of two weeks. Complete ophthalmic examinations were performed before and 120 minutes after installation one drop of the solution. Immediate tolerance was evaluated at 2 minutes after installation.

(*) Yrd. Doç. Dr. Adnan Menderes Üniv. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, AYDIN

(**) Doç. Dr. Adnan Menderes Üniv. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, AYDIN

(***) Araş. Gör. Dr. Adnan Menderes Üniv. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, AYDIN

Results: Evaluating immediate tolerance showed that burning and lacrimation after dorzolamide administration; burning, stinging, lacrimation and conjunctival hyperemia after dorzolamide-timolol combination administration were found significantly higher from baseline.

Superficial punctate keratitis was observed in a significant number of volunteers who were installed dorzolamide-timolol combination. No statistically significant changes were detected in any parameter after brinzolamide installation.

Conclusion: The results of this study suggested that the most well tolerated topical CAI was brinzolamide. These findings in healthy young subjects in the present study could be much more relevant in those patients treated long-term, older patients, and/or those suffering from ocular surface disorders. In patients with ocular irritation complaints, brinzolamide seems to be the best choice.

Key Words: Topical carbonic anhydrase inhibitors, ocular tolerance, dorzolamide, brinzolamide, dorzolamide-timolol combination

GİRİŞ

Sistemik karbonik anhidraz inhibitörlerinin (KAİ) göz içi basıncını (GİB) düşürücü etkisinin anlaşıldığı 1954 yılından yaklaşık 40 yıl sonra kullanıma giren topikal KAİ, silier cisimin arka kamaraya bikarbonat iyonu salgılamasını baskılayarak aköz hüner yapımını yavaşlatmakta ve bu sayede GİB' nı düşürmektedirler (1-4). Dorzolamid ve brinzolamid şu anda dünyada kullanımda olan topikal KAİ' dir (3,5-7). Brinzolamid etkinlik açısından dorzolamide benzemekte ve günde 2 kez uygulandığında maksimum etki göstermektedir (6,7). Brinzolamid ülkemizde halen kullanıma girmemiştir.

Primer açık açılı glokom olgularının önemli bir kısmında tek ilacın GİB' nı istenen değerlere düşürememesi nedeniyle iki ilacın kombine kullanılmasına gerek duyulmaktadır (8). Bir beta adrenerjik antagonist olan timolol ile dorzolamid aditif etki göstermektedir (5,9-10). Bu aditif etki nedeniyle bu iki ilacın kombine edildiği preparat (Cosopt) dünyanın çeşitli ülkelerinde kullanıma girmiştir.

Glokom hastalığında, yaşlı popülasyonda daha sık görülmesi ve sürekli ilaç kullanımı gerektirmesi nedeniyle hasta uyumu büyük önem taşımaktadır (11-12). Antiglokomatöz ilaçların oküler irritasyon yaptıkları ve uzun süreli kullanımda oküler yüzeyde toksik ve inflamatuvar değişikliklere yol açabildikleri bilinmektedir (13-18). Topikal KAİ arasında oküler tolerans açısından farklılıklar mevcuttur (19). Ticari kullanımda bulunan tüm topikal KAİ' nin oküler irritasyon etkileri tek bir çalışmada henüz değerlendirilmemiştir. Bu nedenle prospektif olan bu çalışmada sağlıklı gönüllülerde ticari kullanımda olan topikal KAİ' nin oküler irritasyon etkilerini çift kör çapraz çalışma düzeninde araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Olgu seçimi

Bu çalışma sağlıklı gönüllülerde yapıldı. 18-35 yaş arası, düzeltilmiş görme keskinliği tam olan, kaşıntı, yanma, yabancı cisim hissi gibi subjektif yakınmaları olmayan, biyomikroskopik muayenesi normal olan, göz-yaşı parçalanma zamanı (GPZ) 5 saniye ve üzerinde, flöreseinle boyanması negatif, GİB 8-18 mm Hg arasında olup, oftalmolojik muayenesi tümüyle normal olan olgular çalışma kapsamına alındı. Oküler hastalık öyküsü olan, topikal veya sistemik ilaç kullanan, oküler allerji öyküsü olan, kontakt lens kullanan veya hamilelik riski olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmanın amacı ve kullanılan ilaçların özellikleri ile ilgili detaylı bilgi içeren izin formunu imzalayan 20 sağlıklı gönüllü tüm bu kriterlere uyarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışma düzeni

Bu çalışmada topikal KAİ'nden dorzolamid (Trusopt®), brinzolamid (Azopt®) ve dorzolamid-timolol kombinasyonu (Cosopt®) kullanıldı. Hastaların sağ gözlerine aynı cins şişeye maskelenmiş olarak steril şartlarda konulan KAİ damlatıldı.

Oftalmolojik muayene damladan hemen önce ve 120 dakika sonra yapıldı. Erken tolerans ise damladan 2 dakika sonra değerlendirildi. İki hafta arınma dönemi (washout period) beklenecek diğer damlalar ile de çalışma tekrarlandı.

Klinik muayene

Damladan hemen önce konjonktival hiperemi ve ödem 0-3 (0 yok, 3 şiddetli) arasında skorlandı. GPZ üç ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi. Epitel defekti olan olgularda GPZ bakılmadı. Korneada boyanma olup

olmadığı flöresein ile değerlendirildi. Dokunmasız (non-kontakt) tonometre ile GİB ölçüldü.

Damladan hemen sonra ilk 2 dakikada erken tolerans değerlendirildi. Kaşıntı, yanma, batma, fotofobi, lakrimasyon, konjonktival hiperemi ve ödem 0-3 arasında skorlanarak kaydedildi.

Tüm oftalmolojik muayeneler 120 dakika sonra tekrarlandı.

İstatistik Yöntemi

İstatistiksel analiz parametrik olmayan yöntemlerden Mann-Whitney U testi, Wilcoxon testi ve Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ile SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yirmi gönüllünün 9'u kadın 11'i erkek olup yaşları 18-35 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 27.20 ± 4.58 idi.

Erken tolerans açısından damla öncesi ile damla sonrası 2. dakikada yanma, batma, fotofobi, kaşıntı, konjonktival hiperemi ve konjonktiva ödemi skorları her ilaç için kendi içinde karşılaştırıldı. Brinzolamid sonrası hiç bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, dorzolamid sonrası yanma ve lakrimasyonda, dorzolamid-timolol kombinasyonu sonrası ise yanma, batma, konjonktival hiperemi ve lakrimasyonda damla öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 1).

İkinci saatte yapılan değerlendirmelerde ise dorzolamid, brinzolamid veya dorzolamid-timolol kombinasyonu sonrası GPZ'da anlamlı fark gözlenmedi. İkinci saat sonunda dorzolamid-timolol kombinasyonu damlatılan 6 ve dorzolamid damlatılan 3 olguda epitel defekti saptandı. Brinzolamid damlatılan hiç bir olguda ise epitel defekti saptanmadı. Dorzolamid-timolol kombinasyonu damlatılan olgularda epitel defekti görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede idi ($p=0.027$) (Tablo 2).

Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi kullanılarak dorzolamid, brinzolamid ve dorzolamid-timolol kombinasyonu arasındaki farklılıkların istatistiksel önemi karşılaştırıldığında ikinci dakikadaki yanma ve lakrimasyon skorlarında damlalar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (Şekil 1). Bu farkı hangi ilacın yarattığının belirlenmesi amacı ile gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında ise brinzolamid, dorzolamid-timolol kombinasyonu ve dorzolamid, brinzolamid arasında yanma ve lakrimasyon skorlarında anlamlı farklılık gözlenirken dorzolamid, dorzolamid-timolol kombinasyonu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. 120. dakikada ise epitel defekti görülme oranı açısından gruplar arasında belirgin farklılık olduğu saptandı. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında ise brinzolamid, dorzolamid-timolol kombinasyonu arasında anlamlı farklılık görülürken dorzolamid, dorzolamid-timolol kombinasyonu ve dorzolamid, brinzolamid arasında belirgin farklılık görülmedi.

TARTIŞMA

Günümüzde glokom tedavisinde yüksek GİB değiştirilebilecek tek risk faktörüdür. Glokomun başarılı teda-

Tablo 1. Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri damlatılmadan önce ve damlatıldıktan sonra elde edilen skorların ortalamalarının dağılımı ve istatistiksel önemi

	Azopt					Cosopt					Trusopt				
	Damla öncesi	2. dakika	P*	2. saat	P**	Damla öncesi	2. dakika	P*	2. saat	P**	Damla öncesi	2. dakika	P*	2. saat	P**
Konjonktival hiperemi	0.55	0.60	0.32	0.65	0.18	0.30	0.90	0.005	0.55	0.04	0.45	0.6	0.32	0.5	0.32
Konjonktival ödem	0	0	1.0	0	1.0	0	0	1.0	0	1.0	0	0	1.0	0	1
Lakrimasyon	0	0.1	0.2	0	1.0	0	0.85	0.002	0.05	0.32	0	0.8	0.001	0.05	0.32
Yanma	0	0.1	0.2	0.05	0.32	0	1.45	0.0004	0.15	0.18	0	1.2	0.001	0.1	0.18
Batma	0	0.05	0.32	0	1.0	0	0.45	0.03	0.05	0.32	0	0.2	0.11	0.05	0.32
Kaşıntı	0	0	1.0	0	1.0	0	0.2	0.18	0	1.0	0	0.1	0.18	0.05	0.32
Fotofobi	0	0.05	0.32	0.05	0.32	0	0	1.0	0	1.0	0	0	1.0	0	1.0

* Damla öncesi ve damla sonrası ikinci dakikada elde edilen skorların ortalamalarının karşılaştırılması

** Damla öncesi ve damla sonrası ikinci saatte elde edilen skorların ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 2. Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri damlatılmadan önce ve damlatıldıktan iki saat sonra ortalama GİB, GPZ ve epitel defekti görülen olgu sayısı

	Azopt		Cosopt		Trusopt	
	Damla öncesi	2. saat	Damla öncesi	2. saat	Damla öncesi	2. saat
GİB (ort±SD)	13.24±4.34	12.22±4.31	14.15±3.48	11.64±2.83	13.38±4.04	12.56±3.54
GPZ (ort±SD)	12.28±5.74	12.52±5.33	12.10±4.77	14.3±3.18	12.29±4.33	12.24±3.61
Epitel defekti (olgu sayısı)	0	0	0	6	0	3

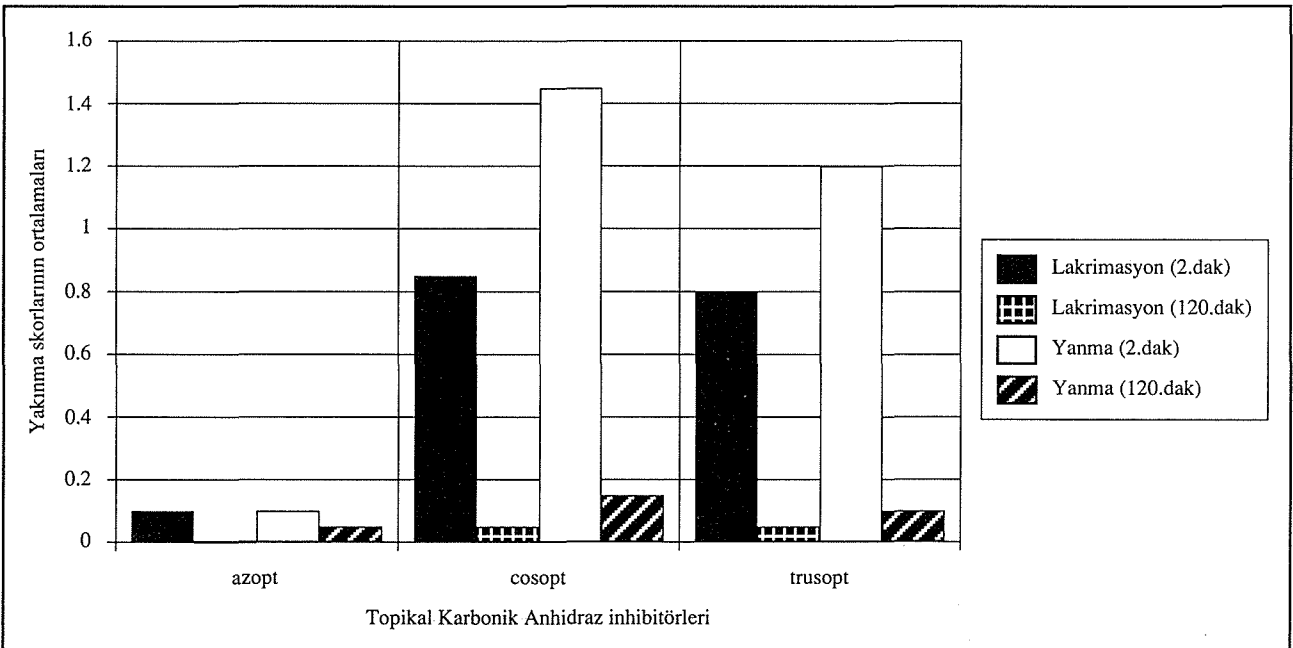
visi GİB'ı düşüren ilaçların uzun süreli kullanılmasına ihtiyaç göstermektedir. Kullanılan topikal ilaçların kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerden birisi bu ilaçların oküler irritasyona yol açmalarıdır. Anti-glukomatöz ilaçların oküler irritasyon etkileri hastaların ilaca uyumunu etkilemekte ve uzun süreli kullanımda korneal ve konjonktival problemlere yol açabilmektedir (13-18). Glukom tedavisinde ise en önemli faktör hastanın uyumudur (11-12). Kullanılan ilacın yan etkilerinin olması glukom gibi tedavinin faydalarının direkt olarak hasta tarafından izlenemediği bir hastalıkta uyumu daha da azatabilir.

Sağlıklı gönüllülerde çapraz çalışma düzeninde ve çift kör yapılan çalışmamızda ticari kullanımda olan KAİ içeren üç ilaç arasındaki oküler tolerans karşılaştırılmıştır. Çalışma kapsamına alınan KAİ arasında en az oküler irritasyona brinzolamid neden olmuştur. Daha

önce yapılan bir çalışmada da dorzolamid ve brinzolamid karşılaştırıldığında, oküler konforun brinzolamid kullananlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada sadece yanma ve batma skorlanarak değerlendirilmiştir (19). Brinzolamid %1 pH'ı 7.5 olan oftalmik süspansiyon olarak üretilmektedir ve fizyolojik pH'a sahiptir. Dorzolamid %2 oftalmik solüsyonun pH'ı ise 5.6'dır (19). Brinzolamidin nötral pH da olmasının oküler irritasyonun daha az olmasına yol açtığı düşünülmektedir.

Çalışma kapsamına alınan topikal KAİ arasında oküler irritasyona en fazla dorzolamid-timolol kombinasyonu yol açmaktadır. Beta adrenerjik blokörler glukomun tedavisinde en sık kullanılan terapötik ajanlardır (20). Ancak çoğu olguda tek ilacın GİB'ını istenen değerlere düşürememesi nedeniyle iki ilacın kombine kullanılmasına gerek duyulmaktadır (8). Ko-

Şekil 1. Topikal karbonik anhidraz inhibitörlerinin 2. dk ve 120. dk'da oluşturdukları yanma ve lakrimasyon skorlarının ortalamalarının dağılımı



linerjikler, sempatomimetikler, alfa agonistler ve prostoglandinler beta blokörler'e eklenebilmektedirler. Timolol ile dorzolamidin kombine kullanımı GİB düşürmekteki etkinliği ve diğer kombinasyonlara göre düşük yan etki insidansı nedeniyle yaygınlaşmaktadır (8,10,21). Ülkemizde henüz piyasaya sürülmemiş olan cosopt® dorzolamid-timolol kombinasyonu olup dorzolamid ve timololün aditif reaksiyonu nedeniyle kullanıma sunulmuştur ve günde iki kez kullanılması 2 ilacın ayrı ayrı kullanımı ile aynı etkiyi göstermektedir (10). Bilindiği gibi beta blokörler de oküler iritasyon gösteren ajanlardır (13,14,20). Dorzolamid timolol ile kombine edildiğinde çalışmamızda da saptandığı gibi oküler iritasyon daha da artmaktadır. Shin ve ark. (22) yaptıkları çalışmada brinzolamidin timolole eklendiğinde iyi tolere edildiğini ve GİB'ni klinik ve istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğünü göstermişlerdir. Bu çalışmada olgunun şikayeti veya araştırmacının çalışma süresince gözlemediği her tür değişiklik yan etki olarak değerlendirilmiştir. Brubaker ve ark.(9) ise betaksolol-brinzolamid kombinasyonu ile dorzolamide timolol kombinasyonunu karşılaştırdıklarında ikisinin de aköz humor akımını etkin olarak azalttığını göstermişlerdir. Akımdaki azalmanın derecesi betaksolol-brinzolamid kombinasyonu ile %44 iken dorzolamide timolol kombinasyonu ile %51 olarak bildirilmiştir (9). Bu çalışmalar brinzolamid- beta blokör kombinasyonunun GİB düşürmede etkili olduğunu ve brinzolamid daha iyi tolere edildiği için hasta uyumunu daha arttıracaklarını düşündürmektedir. Ancak henüz üretilmeyen bu kombinasyon için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda epitel defekti, dorzolamid- timolol kombinasyonu damlatılan 6 olguda ve dorzolamid damlatılan 3 olguda gözlendi. Genç sağlıklı gönüllülerde tek kullanımda saptanan bu bulguların yaşlı, genellikle oküler yüzey problemi olan ve ilacı uzun süre kullanmak zorunda olan glokom olgularında çok daha belirgin hale geleceği ve hastanın tedaviye uyumunu zorlaştıracığı düşüncesindeyiz.

Bu çalışmanın sonuçlar topikal KAİ arasında en az oküler iritasyona neden olan ajanın brinzolamid olduğunu düşündürmektedir. Dorzolamid ve dorzolamid- timolol kombinasyonu daha çok oküler iritasyona yol açmaktadır. Bu bulgular ışığında oküler yüzey problemi olan olgularda iyi tolere edilen KAİ seçimine özen gösterilmesi gerektiği kanatındeyiz.

KAYNAKLAR

1. Shields MB: The textbook of Glaucoma, Edition. Baltimore, Maryland. Williams and Wilkins. 1992;500-510.

2. Maren TH: The rates of movement of Na, Cl and HCO₃ from plasma to posterior chamber; effect of acetazolamide and relation to the treatment of glaucoma. Invest Ophthalmol 1983;28(suppl). 280-284
3. Sugrue FM, Harris A, Adamson I: Dorzolamide hydrochloride : a topically active, carbonic anhydrase inhibitor for the treatment of glaucoma. Drugs of Today 1997;33: 283-298.
4. Maren TH: The development of topical carbonic anhydrase inhibitors. J Glaucoma 1995; 4: 49-62
5. Akman A, Yaylalı V, Ünal M, Taşındı E: Primer açık açılı glokomda dorzolamid ve timolol kombinasyonu ile dorzolamid ve aproklonidin kombinasyonunun etkinliklerinin karşılaştırılması. T Oft Gaz 1999; 29; 428-433.
6. Desantis L: Preclinical overview of brinzolamide. Surv Ophthalmol 2000;44 (suppl):119-129.
7. Sall K, the Brinzolamide Primary Therapy Study Group. The efficacy and safety of brinzolamide 1% ophthalmic suspension (azopt (R)) as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Surv Ophthalmol 2000; 44 (suppl): 155-162.
8. Laibovitz R, Strahlman 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. J Glaucoma 1995; 4: 306-313.
9. Brubaker RF, Ingram CJ, Schoff EO, Nau CB: Comparison of the efficacy of betaxolol- brinzolamide and timolol - dorzolamide as suppressor of aqueous humor flow in human subjects. Ophthalmology 2000 ; 107: 283-287.
10. Hutzelmann J, Owens S, Shedden A, Adamson I, Vargas E: The International Clinical Equivalence Study Group. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamide/ timolol and the concomitant administration of dorzolamide and timolol: a clinical equivalence study. Br J Ophthalmol 1998; 82: 1249-1253.
11. Kass MA, Meltzer DW, Gordon M: Compliance with topical pilocarpine treatment. Am J Ophthalmol 1986; 101: 515-523.
12. Kass MA, Gordon M, Morley Jr RE: Compliance with topical timolol treatment. Am J Ophthalmol 1987; 103: 188-193.
13. Baudoin C, de Lunardo C: Short term comparative study of topical %2 carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. Br J Ophthalmol 1998; 82: 39-42.
14. Akman A, Yaylalı V, Ünal M, Sönmez M, Örgü Y: Topikal beta blokörlerin oküler iritasyon bulgularının karşılaştırılması. MN Oftalmoloji 1999; 6: 127-130
15. Ergürbüz N, İrkeç M, Yuluğ A: Antiglokomatöz damlaların gözde iritan etkilerinin karşılaştırılma cerrahileriyle araştırılması. Köker ÖF, Ersöz TR, Kaya A(editörler). TOD XXIII. Ulusal Kongre Bülteni, Adana. Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1989; 1035-1042.
16. Başmak H, Yıldırım N, Cantürk E, Başer G, Yurdakul S: Topikal beta blokör kullanan olguların gözyaşı fonksiyon

- testleri ve impresyon sitoloji sonuçları. MN Oftalmoloji 1995; 2: 106-108.
17. Broadway DC, Grierson I, O' Brien C, Hitchings RA: Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I The conjunctival cell profile. Arch Ophthalmol 1994; 1437-45.
 18. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA: Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. Ophthalmology 1989; 96: 327-35.
 19. Silver LH, the Brinzolamide Comfort Study Group. Ocular comfort of brinzolamide 1% suspension compared with dorzolamide 2.0% ophthalmic solution. Result from two multicenter comfort studies. Surv Ophthalmol 2000;44 (suppl); 44: 141-145.
 20. Singh K, Zimmerman TJ: Update on the status of topical beta blockers in the treatment of glaucoma. Ophthalmology Clinics of North America 1995; 8: 295-302.
 21. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamsons IA: A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Combination Study Group. Ophthalmology 1998; 105: 1952-1959.
 22. Shin D, the Brinzolamide Adjunctive Therapy Study Group. Adjunctive therapy with brinzolamide 1% ophthalmic suspension (azopt®) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension maintained on timolol therapy. Surv Ophthalmol 2000;44 (suppl): 163-168.