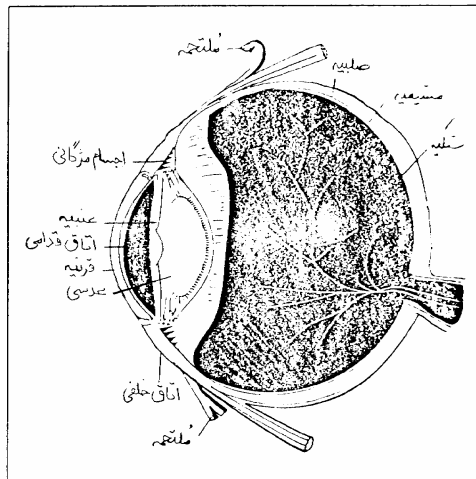


عوارض سوء داروها بر چشم

دکتر محمد عباسی نظری
گروه داروسازی بالینی - دانشکده داروسازی تهران



مقدمه

لایه خارجی چشم از صلبیه (Sclera)، ملتحمه (Conjunctiva) و قرنیه (Cornea) تشکیل شده است. صلبیه لایه‌ای سفید و سخت بوده که به صورت پوشش محافظ در عقب کره چشم قرار گرفته است. ملتحمه لایه مخاطی است که قسمت جلوی چشم و پلک را می‌پوشاند. قرنیه هم لایه فاقد رگ و شفاف است که نور از آن عبور می‌کند. مشیمیه (Choroid) اجسام مزگانی (Ciliary body) و عنبیه (iris) مجموعاً uvea tract خوانده می‌شوند. مشیمیه میان شبکیه و صلبیه است و رگ‌های خونی فراوانی دارد که شبکیه را تغذیه می‌کنند. اجسام مزگانی شامل عضلات مزگانی (مسئول تنظیم عدسی) و خارهای مزگانی (مسئول ترشح مایع اتاق قدامی) می‌باشد. عنبیه لایه مدور رنگی میان قرنیه و عدسی است.

در قسمت داخلی چشم شبکیه و عصب بینایی قرار دارند که شبکیه پیام‌های بینایی را دریافت می‌کند تا از طریق عصب بینایی به مراکز عصبی منتقل شوند (۱).

داروهای موضعی و عمومی می‌توانند روی چشم و بافت‌های اطراف آن عوارض سوء گذارند. این عوارض ممکن است ساختمان‌ها و عملکرد خارجی چشم را درگیر کند، مثلاً اثر بر ترشح اشک - اثر بر پلک‌ها - تغییر حرکات چشم - ایجاد رسوب در قرنیه یا ملتحمه و ممکن است ساختمان‌ها و عملکرد داخلی چشم را درگیر کنند، مثلاً ایجاد آب مروارید - التهاب Uvea tract - آسیب به شبکیه و عصب بینایی. ساختمان قسمت‌های مختلف چشم در شکل نشان داده شده است.

در مقاله حاضر تاکید روی عوارض سوء ناشی از تجویز سیستمیک داروها می‌باشد گرچه در مواردی به عوارض سوء داروهای

موضعی چشمی هم اشاره شده است:

۱- پلک‌ها و ساختار اطراف چشم

تغییر رنگ پوست اطراف چشم و پلک‌ها ممکن است همزمان با مصرف داروهایی که باعث تغییر رنگ سایر قسمت‌های پوست می‌شوند رخ دهد و یا این که فقط در همان موضع ایجاد شود. مهم‌ترین داروهایی که به طور موضعی باعث تغییر رنگ پوست پلک و اطراف چشم می‌شوند فنوتیازین‌ها (به خصوص کلرپرومازین) و آمیودارون می‌باشند.

پوست نازک و شل پلک و اطراف چشم اجازه ایجاد تورم در این ناحیه را می‌دهد. از داروهایی که باعث این عارضه می‌شوند نیفدیبین - کلرتالیدون - سولفونامیدها و پیریمیدون را می‌توان نام برد. البته علت ادم این نواحی ممکن است ناشی از واکنش‌های افزایش حساسیتی هم باشد.

پتوز (افتادگی پلک فوقانی) ناشی از داروها ثانویه به اثرات مستقیم روی عضله پلک و یا تحریک آن و یا جزیی از واکنش‌های مرتبط با میاستنی گراو است. از این دسته داروها باربیتورات‌ها - فنی توپین - پنی سیلامین و آلکالوئیدهای وینکا را می‌توان نام برد (۲).

۲- عملکرد حرکتی چشم

تغییر در کنترل عضلات خارجی چشم باعث اختلال عملکرد حرکتی چشم می‌شود که با پدیده‌هایی مثل نیستاگموس، لوچی، ضعف بینایی خود را نشان می‌دهد. فنی توپین و باربیتورات‌ها می‌توانند باعث نیستاگموس (حرکات موجی و غیر ارادی و مکرر چشم) شوند (۲). اولین علامت مسمومیت با فنی توپین

نیستاگموس است که به طور مستقیم به سطح خونی دارو بستگی دارد. مواردی از نیستاگموس که حتی پس از قطع دارو مدت ۲۰ ماه یا بیشتر دوام یافته‌اند گزارش شده است (۳). آنتاگونیست‌های دوپامین می‌توانند بحرانی تحت عنوان Oculogyric crisis ایجاد نمایند. در این عارضه چشم‌ها در یک جهت و معمولاً به سمت بالا انحراف یافته و در همان وضع ثابت می‌مانند (۱، ۲).

۳- ترشح اشک

داروها می‌توانند سبب کاهش یا افزایش ترشح اشک شوند. ترشح اشک تحت کنترل اعصاب اتونوم است. داروهایی که خواص آنتی کولینرژیک دارند مثل TCA و آنتی هیستامین‌ها شایع‌ترین علت کاهش ترشح اشک هستند (۲). داروهای خواب آور وقتی به مدت طولانی مصرف شوند ترشح اشک را کاهش می‌دهند (۴). دیورتیک‌های تیازیدی - آمیودارون - ایزوترتینوبین هم ممکن است باعث کاهش ترشح اشک شوند (۲).

داروهایی که ترشح اشک را زیاد می‌کنند عمدتاً یا خواص کولینرژیک دارند و یا ثانویه در اثر ورود دارو به اشک با تحریک چشم مقدار اشک را زیاد می‌کنند. از داروهایی که با مکانیسم دوم عمل می‌کنند می‌توان داکسی ریبیسین - متوترکسات و ۵ فلورواوراسیل را نام برد (۲).

گرچه در همه بیمارانی که ریپامپین مصرف می‌کنند این داروها وارد اشک نمی‌شود، ولی گزارش‌هایی از نارنجی رنگ شدن لنزهای تماسی و عدم تحمل لنزها در برخی افرادی که ریپامپین مصرف می‌کنند شده است (۳).

۴- ملتحمه و قرنیه

آثار سمی داروها در این دو قسمت می‌تواند شامل التهاب ملتحمه (کونژنکتیویت) التهاب قرنیه (کراتیت) التهاب ملتحمه و قرنیه (کراتوکونژنکتیویت) و ایجاد رسوب در ملتحمه یا قرنیه باشد.

التهاب قرنیه و ملتحمه می‌تواند به علت اثرات مستقیم دارو و یا در نتیجه واکنش‌های التهابی باشد. تقریباً همه داروهای موضعی چشمی حتی اشک مصنوعی و محلول‌های لنز تماسی می‌توانند باعث التهاب آلرژیک یا غیر آلرژیک شوند. اما از داروهای مهمی که باعث التهاب قرنیه یا ملتحمه می‌شوند می‌توان فنی توین - آلوپورینول - سالیسیلات‌ها - NSAIDs - کینیدین - املاح طلا - سولفونامیدها را نام برد (۴). کونژنکتیویت ناشی از سولفونامیدها مخصوصاً با سولفاتiazول موضعی دیده می‌شود که نرخ شیوع آن ۴٪ میان روزهای پنجم تا نهم درمان گزارش شده است (۱).

برخی از داروها باعث ایجاد رسوب در ملتحمه می‌شوند. درمان بیشتر از ده روز با تتراسایکلین‌ها در آکنه و لگاریس باعث بروز رسوبات در ملتحمه شده است. مصرف اپی نفرین به صورت موضعی هم می‌تواند باعث ایجاد لکه‌های قهوه‌ای یا سیاه رنگی در ملتحمه گردد. فنوتیازین‌ها به خصوص کلرپرومازین ممکن است لکه‌های قهوه‌ای رنگی در ملتحمه ایجاد کنند. این تغییرات احتمالاً ناشی از واکنش‌های حساس به نور است که در نتیجه تشکیل کمپلکس‌هایی از کلرپرومازین یا مشتقات آن است که باعث تولید زیاد ملانین در این قسمت می‌گردد. البته به محض قطع مصرف

کلرپرومازین لکه‌ها رفع می‌شوند (۲).

برخی از داروها باعث ایجاد رسوب در قرنیه می‌شوند که معمولاً اهمیت بالینی ندارد چون رسوب‌ها برگشت‌پذیر هستند و علایم کمتر احساس می‌شوند. مصرف کلروکین و هیدروکسی کلروکین می‌تواند رسوب قرنیه وابسته به دوز ایجاد کند. این رسوبات ممکن است هفته‌ها تا ماه‌ها بعد از شروع درمان با دوزهای بیشتر از ۲۵۰ mg/d کلروکین و ۴۰۰ mg/d هیدروکسی کلروکین ایجاد شوند. یعنی به نظر می‌رسد این عارضه در هیدروکسی کلروکین کمتر است. معمولاً رسوب‌ها بین ۶ تا ۸ هفته بعد از قطع دارو رفع می‌شوند (۲). آمیودارون هم مانند دو داروی فوق می‌تواند رسوباتی در قرنیه ایجاد کند که به دوز مصرفی و مدت مصرف آمیودارون بستگی دارند. در دوزهای بیشتر از ۴۰۰ mg/d تقریباً همه بیماران دچار این عارضه می‌شوند (۱). از نظر مدت مصرف عموماً در بیماران بعد از ۱ تا ۲ ماه مصرف این عارضه دیده می‌شود. گزارش شده مصرف اشک مصنوعی این عارضه را کاهش می‌دهد که احتمالاً به علت رقیق‌سازی دارو در اشک است چون دارو از طریق اشک به قرنیه می‌رسد. این نکته که در کودکان این رسوبات دیده نمی‌شود هم تأیید کننده این مطلب است چون در کودکان سرعت ترشح و بازسازی اشک و خروج آن بیشتر است. رسوبات معمولاً ظرف ۳ تا ۱۸ ماه بعد از قطع دارو رفع می‌شوند. کلرپرومازین می‌تواند دو نوع رسوب در قرنیه ایجاد نماید:

۱ - *Cornea verticillata* که مشابه رسوب کلروکین و آمیودارون است و فقط در مصرف

طولانی مدت دوزهای بیشتر از 200 mg/d رخ می‌دهد.

۲- رسوب‌های گرانولار منتشر و قهوه‌ای مشابه چیزی که در ملتحمه هم ایجاد می‌گردد که به دوز تام مصرفی بستگی دارد. بیماری‌هایی که دوز تام مصرفی کمتر از 0.5 kg بوده کمتر دچار این عارضه می‌شوند. گرچه برخی معتقدند دوز روزانه مهم است و با دوز کمتر از 300 mg/kg کمتر رخ می‌دهد. غیر از داروهای فوق داروهای دیگری هم می‌توانند باعث رسوب قرنیه شوند مثل سایر فنوتیازین‌ها - املاح طلا - آهن - کلاریترومایسن و کینیدین (۱، ۲).

۵- اتاق قدامی

اکثر گزارش‌هایی که در مورد افزایش فشار داخل چشم ناشی از داروها هستند در مورد مستعدسازی داروهای موضعی آنتی‌کولینرژیک به ایجاد گلوکوم زاویه باز می‌باشند.

داروهای آنتی‌کولینرژیک سیستمیک اگر در دوزهایی مصرف شوند که باعث اتساع مردمک شوند، خطر گلوکوم را افزایش می‌دهند و بعید است این داروها گلوکوم با زاویه باز را تشدید کنند مگر مقدارشان در چشم به حدی رسد که باعث سیکلوپلژی شوند. داروهای موضعی که عوارض آنتی‌کولینرژیک دارند مثل آنتی‌هیستامین‌ها - فنوتیازین‌ها - TCA - بنزودیازپین‌ها هم باید مورد توجه باشند گرچه شواهد مستند در مورد این داروها نادر است.

داروهای با خواص آدرنرژیک مثل محرک‌های CNS - وازوکانسنتریکتورها - سرکوب‌کننده‌های اشتها - برنکودیلاتورها ممکن است اتساع خفیف مردمک ایجاد کنند ولی

اثر جانبی افزایش فشار داخل چشم در افراد عادی و یا افراد مبتلا به گلوکوم در مورد این داروها اثبات نشده است (۱).

کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، استنشاقی، داخل بینی و موضعی ممکن است فشار داخل چشمی را افزایش دهند که این اثر به مقدار و مدت زمان مصرف دارو بستگی دارد لذا باید در کمترین دوز و مدت زمان ممکنه مصرف شوند (۲).

۶- عدسی

شایع‌ترین عارضه داروهای روی عدسی آب مروارید و ایجاد نزدیک بینی هستند.

عمده‌ترین داروهایی که می‌توانند باعث بروز آب مروارید شوند: فنوتیازین‌ها، کورتیکواستروئیدها، آمیودارون، املاح طلا و عوامل پاراسمپاتومیمتیک موضعی که در گلوکوم مصرف می‌شوند. در بین فنوتیازین‌ها احتمال آب مروارید با کلرپرومازین بیشتر است. تصور می‌شود مکانیسم آن واکنش‌های حساس به نور مشابه عارضه ایجاد رسوب در قرنیه و ملتحمه است. شیوع این عارضه بیشتر از رسوبات قرنیه و ملتحمه است و به مقدار و مدت مصرف دارو بستگی دارد. مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهند مصرف فنوتیازین‌ها خطر شیوع آب مروارید را $2/5$ برابر می‌کند. آب مروارید ناشی از این داروها معمولاً بدون علامت است و بعد از قطع دارو و استفاده از سایر دسته‌های دارویی ضدجنون رفع می‌شود.

کورتیکواستروئیدها به هر شکل دارویی می‌توانند سبب آب مروارید شوند حتی اگر اشکال پوستی به مدت طولانی مصرف شوند.

علت آن را مواردی مثل کاهش فعالیت ATPase عدسی، تغییر غلظت الکترولیت‌های عدسی و... می‌دانند. ظاهراً کودکان و افراد دیابتی به این عارضه مستعدتر هستند. حتی در کودکان مواردی مشاهده شده که بعد از قطع دارو عارضه پیشرفت کرده است (۲).

ایجاد نزدیک بینی در خلال درمان با برخی داروها گزارش شده که البته گذرا بوده و حتی گاهی با ادامه مصرف دارو رفع می‌شود. سمپاتومیمتیک‌ها و نارکوتیک‌ها به علت انقباض عضلات مزگانی ایجاد نزدیک بینی می‌کنند (۳).

۷- Uvea tract

داروهای سمپاتومیمتیک، کولینرژیک، آنتی کولینرژیک و اپیات‌ها روی عنیبه و اجسام مزگانی اثر کرده و باعث میوز یا میدریاز می‌شوند. برخی داروها مثل کوتریموکسازول، ایزوترتینوئین و استرپتوکیناز هم باعث التهاب Uvea (Uveitis) می‌شوند که با علایمی مثل قرمزی و درد و کاهش دید و ترس از نور همراه بوده و مکانیسم آن به خوبی مشخص نمی‌باشد (۲).

۸- شبکه

شدیدترین عوارض جانبی داروها در چشم آسیب به شبکه و عصب بینایی است. مکانیسم آسیب ممکن است به علت اثرات مستقیم سمی دارو و تجمع آن در نواحی ایسکمی ثانویه به اثرات روی عروق شبکه -واکنش‌های ایمنی باشد. مهم‌ترین داروهایی که برای شبکه سمیت ایجاد می‌کنند فنوتیازین‌ها، کلروکین و هیدروکسی کلروکین، تاموکسیفن، کلومیفن

و برخی عوامل شیمی درمانی هستند (۲). در میان فنوتیازین‌ها اثر سمی تیوریدازین بر شبکه از همه بیشتر است که این پدیده وابسته به دوز بوده و در دوزهای کمتر از ۶۰۰ mg/d نسبتاً ایمن است (۱). بیمار ممکن است از تاری دید، میدان دید قهوه‌ای یا سایر رنگ‌ها، کاهش دید شبانه و دیدن هاله اطراف اجسام شکایت کند.

در برخی بیماران توانایی دید مرکزی حفظ می‌شود. در اغلب موارد با قطع دارو عوارض رفع می‌شوند ولی در برخی هم پیشرفت می‌کنند (۲). به هر حال در همه بیماران که بیشتر از ۸۰۰ mg/d از این دارو مصرف می‌کنند معاینات ادواری چشم می‌تواند جلوی بروز این اختلالات را بگیرد (۱). در فنوتیازین‌های دارای زنجیره جانبی پیپریدین مثل تیوریدازین بروز مشکلات شبکه‌ای بیشتر از مشتقات حاوی زنجیره آلیفاتیک مثل کلرپرومازین می‌باشد (۳). کلرپرومازین به ندرت این عوارض را ایجاد می‌کند و در صورت بروز شدت کمتری دارد و با قطع دارو رفع می‌شود (۱).

کلروکین و هیدروکسی کلروکین چون معمولاً طولانی مدت مصرف می‌شوند می‌توانند آسیب شبکه وابسته به دوز ایجاد کنند. البته سمیت هیدروکسی کلروکین کمتر است. دوزهای کمتر از ۲۵۰ mg/d کلروکین و ۴۰۰ mg/d هیدروکسی کلروکین به ندرت باعث این عارضه می‌شوند. رتینوپاتی ناشی از این داروها به عارضه رسوب قرنیه‌ای ارتباطی ندارد. تصور می‌گردد مکانیسم رتینوپاتی ناشی از باند شدن این ترکیبات به فسفولیپیدهای لیزوزوم و ملانین موجود در شبکه باشد که شبکه را در مقابل

رادیکال‌های سمی آسیب‌پذیر می‌سازد. لذا سنجش بینایی هر ۶ ماه لازم است. عدم مصرف دارو در تابستان و استفاده از عینک آفتابی ممکن است در محدودسازی اثرات سمی این داروها مؤثر باشد (۲).

رتینوپاتی تاموکسیفن معمولاً در درمان بیشتر از یک سال و مصرف دوزهای تام بیشتر از ۱۰۰ گرم رخ می‌دهد ولی در بیمارانی که می‌خواهند از تاموکسیفن استفاده کنند باید ابتدا یک معاینه چشمی صورت گیرد. اگر علائم حاد چشمی رخ داد دارو باید قطع شود و اجازه داده شود تا بینایی به حالت عادی بازگردد (۳).

به نظر می‌رسد کلوامیفن در حدود ۱۰ درصد بیماران باعث اثر سمی بر شبکیه می‌شود که علائمی مثل دیدن هاله‌های نورانی - چندبینی بروز می‌کند. این اثرات ممکن است حتی در خلال ۴۸ ساعت اول مصرف دارو دیده شوند که بعد از قطع دارو رفع خواهند شد (۳).

۹ - عصب بینایی

نوروپاتی بینایی با علائمی مثل تاری دید، کاهش میدان دید و اختلال در تشخیص رنگ‌ها بروز می‌کند. از مهم‌ترین داروهایی که باعث نوروپاتی می‌شوند اتامبوتول است.

اتامبوتول می‌تواند دو نوع نوروپاتی بینایی وابسته به دوز بعد از مصرف ۶-۳ ماه ایجاد کند: ۱- نوروپاتی محوری که شایع‌تر است و با کاهش قدرت دید، ایجاد لکه کور در میدان بینایی و اختلال در تشخیص رنگ‌های سبز و تا حدودی قرمز بروز می‌کند.

۲- نوروپاتی اطراف محوری که ایجاد لکه کور

در میدان بینایی می‌کند ولی قدرت دید و تشخیص رنگ‌ها تغییر نمی‌کنند (۴). تصور می‌شود مکانیسم آسیب ناشی از متابولیتی از اتامبوتول است که با Zn موجود در شبکیه شلات تشکیل می‌دهد. لذا برخی مصرف ۲۵۰-۱۰۰ سولفات روی سه بار در روز را در بیماران دچار این عارضه توصیه می‌کنند (۳، ۲). البته پس از قطع دارو ظرف ۳ ماه علائم رفع می‌شوند. در بیمارانی که بعد از قطع دارو علائم رفع نمی‌شود ممکن است مصرف هیدروکسی کوبالامین ۴۰ mg/d مؤثر باشد. به هر حال توصیه می‌شود افراد مصرف کننده اتامبوتول هر گونه کاهش دید و اختلال در تشخیص رنگ و مشکل در خواندن را گزارش دهند (۲). توصیه می‌گردد اگر دوز مصرفی بیشتر از ۱۵ mg/kg/d است بیمار هر ۲ تا ۴ هفته معاینه شود و اگر تغییری در بینایی احساس می‌کند دارو قطع شده و معاینه کامل چشمی صورت گیرد (۳). از دیگر داروهایی که می‌توانند باعث آسیب عصب بینایی شوند می‌توان ایزونیاژید، دفروکسامین و کلرامفنیکل را نام برد (۱، ۲).

منابع:

1. Abel SR. Eye disorder. In: Young LY, Koda MA. Applied therapeutics. 6 th ed. Vancouver. Applied therapeutics; 1995: 1 - 20
2. Lesar TS. Drug - Induced ear and eye toxicity. In: Dipiro Mo Pharmacotherapy. 3rd ed. London: Appleton and Lange; 1997; 1769 - 1782.
3. Fraunfelder FT. Drug - Induced ocular side effects. 4th ed. Philadelphia. Williams and Wilkins; 1996: 73, 74, 97, 115, 304
4. Spiteri MA, James DG. Adverse ocular reactions to drugs. Postgrad Med J. 1983; 59: 343 - 349