

## داروهای موثر در درمان

# گلوبکوم

دکتر حامد شفارودی ، کارشناس امور دارویی

سیستمیک خاصی ارتباط نداشته و معمولاً به علت مقاومت در راه خروج مایع زلایه ایجاد می‌شود. گلوبکوم‌های اولیه معمولاً هر دو چشم را گرفتار می‌سازند و ممکن است از راه ازی منتقل شوند. در عوض گلوبکوم ثانویه (secondary glaucoma) با بیماری‌های چشمی و سیستمیک که جریان خروجی زلایه را کاهش می‌دهند، ارتباط دارد. در این بیماران درگیری چشم غالباً یک طرفه بوده و شیوع فامیلی نارد است (۶).

گلوبکوم به یک بیماری اطلاق نمی‌شود. بلکه شامل گروهی از بیماری‌ها است که با افزایش فشار داخل کره چشم (IOP)\*، فرورفتگی و آتروفی سر عصب بینایی و اختلال دید مشخص می‌شود. فشار داخل کره چشم به سه عامل بستگی دارد: سرعت ترشح مایع زلایه توسط اجسام مژگانی، مقاومت شبکه ترباکولار و کانال شلم در برابر خروج مایع زلایه و میزان فشار وریدی episclera. گلوبکوم اولیه (Primary glaucoma) با بیماری چشمی و

## تقسیم بندی

تقسیم بندی‌های متفاوتی برای گلوکوم وجود دارد:

بر اساس سن (نوزادی، جوانان، بزرگسالان)، بر اساس محل انسداد خروج زلایه (قبل از ترابکولار، ترابکولار و بعد از ترابکولار)، بر اساس بافت درگیر (به طور مثال گلوکوم به علت بیماری‌های عدسی)، بر اساس علت (به طور مثال گلوکوم ناشی از تشکیل عروق جدید به علت انسداد ورید مرکزی شبکیه)، اگر چه تمامی این تقسیم بندی‌ها با ارزش باشند اما تقسیم گلوکوم به زاویه بسته (Closure angle) و زاویه باز (Open angle) به علت مشخص کردن پاتوفیزیولوژی و نکات بالینی مهم‌ترین تقسیم بندی مورد قبول است. در گلوکوم زاویه بسته به علت انسداد شبکه ترابکولار توسط قسمت محیطی عنبیه، مقاومتی در برابر خروج مایع زلایه ایجاد می‌شود. در گلوکوم با زاویه باز اختلالی در مسیر خروج زلایه در محل شبکه ترابکولار، کانال شلم یا سیستم وریدی ایجاد می‌شود (۶).

کاستن از تولید زلایه، روشی برای کاهش فشار داخل چشمی است که در تمام اشکال گلوکوم استفاده می‌شود. داروهای متعددی تولید زلایه را کم می‌کنند، هم چنان روش‌های جراحی برای کاستن از تولید زلایه وجود دارند اما عموماً فقط بعد از ناموفق بودن درمان طبی استفاده می‌شوند. تسهیل جریان زلایه از شبکه ترابکولار در گلوکوم با زاویه باز مفید است. تسهیل در دستیابی زلایه به زاویه اتاقک قدامی هنگامی برای گلوکوم زاویه بسته کاربرد دارد که نوع برگشت پذیری از انسداد زاویه موجود

باشد. این عمل در مواردی که علت، انسداد مردمک باشد توسط ایجاد سوراخ در عنبیه به وسیله بردن یا فتوکوآکولاسیون (Irodoamy)، اگر علت پر بودن زاویه باشد توسط انقباض مردمک (میوزیس) و اگر علت جابجا شدن عدسی به جلو باشد توسط فلنج کردن عضله مژگانی (Cycloplegy) انجام می‌شود. در گلوکوم‌های ثانویه درمان بیماری اولیه باید همیشه مورد توجه باشد (۲).

## شیوع و مسائل اقتصادی - اجتماعی گلوکوم

دو میلیون نفر در ایالات متحده آمریکا از بیماری گلوکوم رنج می‌برند، ۸۹۰۰۰ نفر از این بیماران دچار اختلال بینایی و ۷۱۵۰ نفرشان کور هستند و هر ساله ۵۵۰۰ نفر در آمریکا به علت گلوکوم کور می‌شوند. در سال ۱۹۹۷ گلوکوم، علت ۲۶۰۰۰ مورد بستری در بیمارستان بوده است و ۲۵۰۰۰۰ نفر جهت بیماری گلوکوم به مطب چشم پزشکان مراجعه کرده‌اند. در همین سال بیش از ۴۴۰ میلیون دلار برای بیماران گلوکومی هزینه شده است.

متابفانه شیوع گلوکوم در ایران مشخص نیست ولی قدر مسلم یکی از بیماری‌های عمدۀ کورکننده است (۶).

داروهایی که در درمان گلوکوم کاربرد دارند بر اساس ساختمان شیمیایی و خواص فارماکولوژی به پنج گروه تقسیم می‌شوند.

۱- آنتاگونیست‌های بتا‌ادرنرژیک

۲- مقلد‌های پاراسمپاتیک (میوتیک‌ها) شامل داروهای کولینرژیک و مهار کننده‌های آنزیم کولین استراز

احتیاط مصرف شوند.

### آگونیست‌های آدرنرژیک

آگونیست‌های آدرنرژیک مثل اپی‌نفرین (Epinephrin) و دیپی‌وفرین (Dipivefrin) باعث افزایش خروج مایع از زاویه پرده عروقی-رنگانهای و صلبیه (Uveoscleral) می‌شوند. این داروها در ابتدا موجب افزایش تولید مایع زلایه شده ولی در مصرف دراز مدت تولید آن را کاهش می‌دهند. این ترکیبات با مهارکننده‌های بتا‌آدرنرژیک حداقل تجمیع را در کاهش IOP اعمال می‌کنند. نمک‌های هیدروکلراید، برات و بی‌تاتارات اپی‌نفرین در درمان گلوکوم مصرف می‌شوند. محل برات اپی‌نفرین دارای حداقل اثر تحریکی روی چشم است. دیپی‌وفرین یک پیش دارو بوده که توسط آنزیم استراز قرنیه‌ای به اپی‌نفرین تبدیل می‌شود. این ترکیب نسبت به سایر املاح اپی‌نفرین نفوذ بیشتری در قرنیه دارد. فعالیت این دارو با کاهش آنزیم استراز قرنیه‌ای به طور نسبی کاهش می‌یابد. از عوارض جانبی سیستمیک این داروها می‌توان سردرد، افزایش فشار خون، افزایش ضربان قلب و آریتمی را نام برد. اپی‌نفرین با تولید متabolیت‌های اکسید شده باعث ایجاد رسوبات آدرنوكروم (Adrenochrome deposits) در بافت ملتحمه، قرنیه و مجرای اشکی چشم می‌شود. رنگی شدن لنزهای تماسی نیز از دیگر عوارض موضعی آگونیست‌های آدرنرژیک می‌باشد. این داروها در افراد حساس با کشاد کردن مردمک می‌توانند باعث تشديد گلوکوم با زاویه بسته شوند. دیپی‌وفرین در بیماران حساس به اپی‌نفرین بهتر تحمل می‌شود.

۳-مهارکننده‌های آنزیم انھیدراز کربنیک

۴-آگونیست‌های الfa آدرنرژیک

۵-ترکیبات هیبراسموتیک (۱).

### آنتاگونیست‌های بتا آدرنرژیک (مهار کننده گیرنده‌های بتا)

در حال حاضر از پنج آنتاگونیست گیرنده‌های بتا در درمان گلوکوم استفاده می‌شود.

کارتئولول (Carteolol)، لوبوونولول (Levobunolol)، متی‌پرانولول (Metipranolol) و بتاکسولول (Timolol) و بتاکسولول (Betaxolol) که همگی آنها به غیر از بتاکسولول مهار کننده غیر انتخابی گیرنده‌های  $\beta_1$  و  $\beta_2$  هستند.

چون بتاکسولول به طور نسبی فقط گیرنده‌های  $\beta_1$  را مهار می‌کند، می‌تواند در افراد مبتلا به اختلالات اسپاستیک برونش مورد استفاده قرار گیرد. مهار کننده‌های گیرنده‌های بتا IOP را توسط کاهش ترشح مایع زلایه کاهش می‌دهند. این داروها با مقلدهای پاراسمپاتیک و مهارکننده‌های آنزیم انھیدراز کربنیک اثر تجمیع دارند. اثر مهار کننده‌های بتا‌آدرنرژیک در دراز مدت کاهش می‌یابد. تحریک، سوزش، آلرژی، بی‌حسی قرنیه، کراتیت نقطه‌ای، کاهش ضربان قلب، بلوک قلبی، اسپاسم برونش، کاهش میل جنسی و تغییرات رفتاری از اثرات جانبی مهارکننده‌های بتا‌آدرنرژیک است. بیماران دیابتی ممکن است دچار کاهش تحمل گلوکز شده به علاوه علائم هیپوگلیسمی توسط این داروها ممکن است پوشیده شود. داروهای مهار کننده گیرنده‌های بتا‌آدرنرژیک باید در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، بلوک قلبی و بیماران میاستنیک با

مانند استیل کولین عمل می‌کنند و ترکیبات مهارکننده آنزیم کولین استراز با عمل غیر مستقیم که موجب طولانی شدن و افزایش اثر استیل کولین می‌شوند. تمامی داروهای این گروه IOP را توسط ۱-انقباض عضله ۲-پس زدن صلبیه از شبکه ترابکولار تنگ شده و نتیجتاً افزایش خروج مایع زلایل، کاهش می‌دهند. این داروها مردمک را منقبض و میوزیس ایجاد می‌کنند. افزایش ترشح غدد اشکی و بزاقی و تخریب سد خونی-زلالیه کاربرد این داروها را در گلوكوم با زاویه بسته محدود می‌کنند. گزارشاتی مبنی بر پارگی شبکیه توسط داروهای میوتیک وجود دارد بنابراین در افرادی که مبتلا به بیماری‌های محیطی شبکیه هستند باید از داروهای دیگر برای کاهش IOP سود جست.

میوپی که توسط این داروها در نتیجه انقباض عضلات مژگانی به وجود می‌آید منجر به تغییرات انکساری در چشم می‌شود از طرفی میوزیس ناشی از مقلدهای پاراسمپاتیک می‌تواند روی دید در تاریکی و دید بیمارانی با کدورت عدسی، (Lens opacities) تأثیر گذارد.

پیلوکارپین و کارباکول از داروهای این گروه با عمل مستقیم هستند البته کارباکول مانند اکوتیوفات (Echthiophate) و دمکاریوم بروماید (Demecarium) به طور غیر مستقیم نیز باعث مهار آنزیم کولین استراز می‌شود.

قطرهای چشمی پیلوکارپین به علت نیمه عمر کوتاه ۲-۴ بار در روز مصرف می‌شوند اما فرآورده پیوسته رهش پیلوکارپین و ژل پیلوکارپین می‌توانند با حداقل عوارض جانبی به طور هفتگی تجویز شوند. میوپی ایجاد شده

آپرالکلونیدین هیدروکلراید (Apraclonidine) یک آگونیست گیرنده‌های  $\alpha_2$  آدرنرژیک از مشتقات کلونیدین است. این دارو می‌تواند افزایش IOP ناشی از اعمال جراحی مختلف روی چشم را کاهش دهد اما حساسیت موضعی و تحمل سریع کاربرد دراز مدت آن را محدود می‌کنند (۱).

بریمونیدین (Brimonidine) آگونیست انتخابی گیرنده‌های  $\alpha_2$  آدرنرژیک است. تمایل این دارو به گیرنده‌های  $\alpha_2$  هزار برابر گیرنده‌های  $\alpha_1$  است. بریمونیدین به طور موضعی از طریق کاهش تولید مایع زلایل و افزایش خروج آن از پرده عروقی-رنگدانه‌ای و صلبیه (Uveoscleral) موجب کاهش IOP می‌شود. از طرفی دارای اثر محافظت عصبی نیز می‌باشد. بریمونیدین برخلاف مهارکننده‌های غیر انتخابی بتا‌آدرنرژیک روی عملکردهای قلبی و ریوی اثر نداشته و می‌تواند در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی یا آسم که دچار گلوكوم نیز می‌باشند، مصرف شود. این دارو به علت اثر انتخابی روی گیرنده‌های  $\alpha_2$  قادر اثر میدریاتیک است. بریمونیدین تارترات به صورت قطرهای چشمی ۲٪ ۲ بار در روز در درمان گلوكوم مورد استفاده قرار می‌گیرد. حساسیت‌های چشمی، خشکی دهان، فولیکول‌های ملتحمه (Conjunctival follicles) از عوارض جانبی این دارو می‌باشد (۵).

**مقددهای پاراسمپاتیک**  
مقددهای پاراسمپاتیک به دو گروه تقسیم می‌شوند:  
آگونیست‌های کولینرژیک با عمل مستقیم که

مژمن مصرف می‌شوند.

دورزولامید (Dorzolamide) تنها شکل موضعی این گروه است که به شکل قطره چشمی مصرف می‌شود. به علت وجود اثرات سیستمیک قابل توجه، مصرف دراز مدت داروهای این گروه فقط در مواردی که گلوکوم توسط داروهای موضعی دیگر به تنها ی کنترل نشود، توصیه می‌شوند. استازولامید (Acetazolamide) و متازولامید (Methazolamide) بیشترین مصرف را در داروهای این گروه دارند. از سایر داروهای این گروه می‌توان از دی‌کلوروفنامید (Dichlorphenamide) و اتسوکسوزولامید (Ethoxozolamidel) فراآوردهای موضعی دورزولامید را نام برد. متازولامید نیمه عمر طولانی تر و اتصال پروتئینی کمتری نسبت به استازولامید دارد. اثرات جانی مهار کننده‌های آنزیم انھیدراز کربنیک وابسته به دوز است.

بیماران معمولاً از پارستزی (مورمورشدن) و سستی در انگشتان دست و پاشکایت می‌کنند. سستی بی اشتیاهی، کاهش وزن، دردهای شکمی، اسهال و کاهش میل جنسی و ایجاد طعم نامطبوع در دهان و افسردگی شدید از عوارض داروهای این گروه می‌باشند.

دوز موثر استازولامید ۲۵۵۰ میلی‌گرم ۲ تا ۳ بار در روز است. دورزولامید به صورت قطره چشمی ۲ درصد ۳ بار در روز مصرف می‌شود. از عوارض موضعی دورزولامید می‌توان از کراتیت نقطه‌ای و واکنش‌های آلرژیک، سوزش و تحریک چشم را نام برد.

توسط فراآوردهای پیوسته رهش پایدارتر و میوزیس ایجاد شده توسط این فراآوردها کمتر از قطره‌های چشمی بیلوکارپین است. آزادسازی و عوارض جانبی ترکیبات پیوسته رهش در ۲۴ ساعت اولیه تجویز بیشتر و عوارض جانبی آن در موقع خواب بهتر تحمل می‌شود. میوتیک‌هایی با عمل غیر مستقیم و ترکیبات قوی با عمل مستقیم، گاهی اوقات به علت انقباض شدید عضلات مژگانی و افزایش قطر قدامی خلفی عدسی و تنگی شدید مردمک و انسداد آن خود می‌توانند باعث ایجاد گلوکوم شوند. میوتیک‌های با عمل غیر مستقیم می‌توانند باعث ایجاد آب مروارید به علاوه کدورت زیر کپسولی قدامی (Anterior subcapsular opacity) شوند.

ایجاد کیست‌های پیگمانته اپی تیال عنیبه (Iris pigment epithelial) از عوارض جانبی این ترکیبات است. ترکیبات آنتی کولین استرازان باید حداقل ۲-۴ هفته قبل از جراحی چشم قطع و داروهای دیگر به جای آنها استفاده شوند زیرا می‌توانند باعث خونریزی در طول جراحی و فیبروز شدید عنیبه - جسم مژگانی (Fibrinous iridocyclitis) بعد از عمل جراحی شوند. اسهال، کرامپ‌های شکمی، افزایش ترشح بزاق، اسهالسم برونش و تکرر ادراری از عوارض سیستمیک مصرف این داروها هستند.

**مهار کننده‌های آنزیم انھیدراز کربنیک**  
این ترکیبات تشکیل مابع زلاله را به وسیله مهار مستقیم آنزیم انھیدراز کربنیک در جسم مژگانی کاهش می‌دهند. اما به علت ایجاد اسیدوز متابولیک مصرف محدودی دارند. این ترکیبات عموماً از طریق خوراکی در درمان گلوکوم حاد و

**جدول ۱ - درمان دارویی کل وکوم (۶)**

دارو	گروه	مقدار دارو	فواصل تجویز	موثر بر	تداخلات و منع مصرف
تیمولول (Tomolol)	بلوک کننده های بتا آدرنرژیک B1-B2	%۰/۲۵-۰/۵	P-d-bid	بیماران جوان، آب مروارید افزایش فشار خون	.COPD، آسم، بلوک قلبی، تغییرات مغزی در افراد مسن
لوبیونولول (Levobunolol)	بلوک کننده های بتا آدرنرژیک B1-B2	%۰/۵	P-d-bid	بیماران جوان، آب مروارید افزایش فشار خون	.COPD، آسم، بلوک قلبی، تغییرات مغزی در افراد مسن
بتاکسول (Betaxolol)	بلوک کننده	%۰/۵	bid	بیماران جوان	مانند مواد بالا غیر از این که ریوی آن بسیار کم است.
اپی نفرین (Epinephrin)	اکوتیست، آدرنرژیک	%۰/۵-۰/۲	bid		هیتوتاشیون آناکتا، لر تناسی فرم کلوروم با زاویه باریک
دیپیوفرین (Dipivefrin)	اکوتیست، آدرنرژیک	%۰/۱	bid	بیمارانی که به حساسیت دارند	شیشه اپی نفرین
پیلوکارپین (Pilocarpin)	کولینرژیک با عمل مستقیم	%۰/۵-۰/۴	pid	بیمارانی که با تاراکت خفیف	بیماران جوانی که کدورت مرکزی، پاتولوژی در قسمت محیطی شبکیه
کارباکول (Carbachol)	کولینرژیک مستقیم	%۰/۷۵-۰/۷	Tid	بیمارانی که با تاراکت خفیف	بیماران جوانی که کدورت مرکزی، پاتولوژی در قسمت محیطی شبکیه
اکوتیوفات (Echothiophate)	کولینرژیک با عمل غیر مستقیم	%۰/۱۲۵ %۰/۱۲۵	pid bid	آفاکایا	بیوهشی عمومی، آب مروارید، جاذبه کشی
استازولامید (Acetazolamide)	مهار کننده، انیداز کربنیک	۵۰۰mg	pid bid	وقتی داروهای موضعی موثر باشد کلوروم حاد	لتاریزی، دپرسیون، کموزنی، اسیدوز، سنگ کلیوی، مهار مغز استخوانی
متازولامید (Methazolamidel)	مهار کننده، انیداز کربنیک	۲۵-۱۰۰mg	bid	وقتی داروهای موضعی موثر باشد کلوروم حاد	لتاریزی، دپرسیون، کموزنی، اسیدوز، سنگ کلیوی، مهار مغز استخوانی
دورزو لامید (Dorzolamide)	مهار کننده، انیداز کربنیک	%۲	Tid	وقتی داروهای موضعی موثر باشد کلوروم حاد	لتاریزی، دپرسیون، کموزنی، اسیدوز، سنگ کلیوی، مهار مغز استخوانی
گلیسیرین (Glycerin)	هیبراسموتیک	۱.۲/kg	p4-8h po	فشارهای بسیار بالای کلوروم حاد	دیابت، تهوع استفراغ
ایزوسوباید (Isosorbide)	هیبراسموتیک	۱.۲/kg	p4-8h po	مانند گلیسیرین، دیابت	اسهال
مانیتول (mannitol)	هیبراسموتیک	۱.۲/kg	p4-8h IV	فشارهای بسیار بالای کلوروم حاد	ذارسایی احتقانی قلب احتیاط ادراری

## ترکیبات هیپراسموتیک

از ترکیبات این گروه می‌توان از گلیسیرین خوارکی، ایزوسورباید و مانتیول تزریقی نام برد. ایزوسورباید داروی مناسبی برای بیماران دیابتی است زیرا برخلاف گلیسیرین به قندتجزیه نمی‌شود. ترکیبات هیپراسموتیک برای کنترل افزایش حاد IOP کاربرد دارند. این داروها به ندرت بیشتر از چند روز مصرف می‌شوند زیرا اثر هیپراسموتیک آنها به علت ایجاد تعادل مجدد و سریع گرادیان‌های اسموتیک از بین می‌رود. وقتی این ترکیبات به طور سیستمیک مصرف می‌شوند، آنها به وسیله افزایش اسماولالیته خون پایین می‌آید. افزایش اسماولالیته خون موجب ایجاد گرادیان اسموتیک بین خون و مایع زجاجیه شده و با کشیده شدن مایع از حفره زجاجیه، IOP کاهش می‌یابد. عوارض جانبی این داروهای شامل سردرد، کیجی، کمردرد و نارسایی احتقانی حاد قلبی و سکته قلبی است. افزایش سریع حجم مایعات خارج سلولی و پیش بار قلبی در نتیجه تجویز ترکیبات هیپراسموتیک می‌تواند موجب تشدید یا تسريع در ایجاد نارسایی احتقانی قلبی شود. این عارضه در نتیجه تجویز وریدی بیشتر از خوارکی دیده می‌شود. خونریزی زیر سخت شامه و تحت عنکبوتیه از عوارض دیگر این داروها است.

گلیسیرین به علت تبدیل به قند و اجسام کنونی می‌تواند در بیماران دیابتی ایجاد هیپرگلیسمی و کتواسیدوز کند (۱).

لاتانوپروست (Latanoprost) از جمله داروهای جدیدی است که در درمان گلوکوم مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو آنالوگ

PGE<sub>2</sub>α است که در چشم انسان منتشر می‌شود و محققین دریافتند که چنین موادی قادرند فشار داخل چشم را به وسیله افزایش خروج مایع زلالیه کاهش دهند (۲).

از عوارض جانبی لاتانوپروست ایجاد تکثیر ملانین در ملانوسیت‌های عنیبه است که معمولاً بعد از ۱۲-۱۴ ماه درمان دارویی مشاهده می‌شود. پیگماتانتاسیون بیشتر در چشم‌هایی با عنیبه هتروژن مثل عنیبه‌هایی به رنگ قهوه‌های سبز شیوع دارد (۳).

این دارو به شکل قطره‌های چشمی ۰/۰۰۵٪ در صدیک بار در روز مصرف می‌شود (۴).

### زیرنویس:

\* Intraocular pressure (IOP)

\*\* Aphakia

### منابع:

1. Basic and clinical science course (sectionlo). glaucoma. San Francisco, Bcsc. 1996 - 97: 105 - 113.
  2. Vaughan. D; Ridordon- Eva P. Glaucoma. in: Vaughan D, Absbury T; Ridordon-Eva P.General ophthalmology , EourTeenthed. New Jersey. Lange medical book. 1995: 208
  3. Wistrand pj, stjernschant2 j; olsson K. the incidence and Time course of latanoprost induced iridial pigmentation as a Function of eye color. surv ophthalmol. 1997 , 41 supplic - 1: 124 - 138.
  4. New agent For glaucoma Treatment. the pharmaceutical Journal. 1997, (258):40
  5. New glaucoma drug reported tolack adrserse effects on heart and lung. the pharmaceutical journal. 1997 , 258: 616
  - 6- دکتر جوادی محمد علی، دکتر احمدی کامران، مبانی چشم پزشکی، چاپ اول- موسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده- آوا. تهران: ص ۱۹۹-۱۷۶-۱۳۷۴.
- منابع ۵ و ۶ از طرح اطلاع رسانی داروسازان اخذ شده است.