



جایگاه پروستاگلاندین ها، مهارکننده های سنتز آن ها و بتابلاکرها در چشم پزشکی

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

است. اثرات فیزیکی و حرارتی لیزر در PRK (photorefractive keratectomy) نیز ایجاد درد می کند. آزاد شدن PGs در ضمن باعث انقباض اسفنکتر عنبیه و در نتیجه تنگی مردمک چشم در حین جراحی (intraoperative miosis) می شود که دیدن اطاق خلفی چشم و cataract extraction را مشکل می نماید. میوزیس با ترومای جراحی و در مقابل واکنش به تماس با وسایل جراحی به وسیله پروستاگلاندین ها، ماده P و استیل کولین ایجاد می شود و لذا نیاز به ایجاد میدریاز می باشد تا خطر تماس عنبیه با وسایل جراحی کم شده و بیرون آوردن کامل عدسی (extraction) آسان شود. از داروهای میدریاتیک، آنتی کولینرژیک ها

پروستاگلاندین ها (PGs) در چشم پزشکی هم از لحاظ پاتولوژیک و هم از لحاظ تراپوتیک اهمیت دارند. از لحاظ پاتولوژیک، پروستاگلاندین ها در جراحی چشم به عنوان یک واکنش در مقابل آسیب، از اسید آراشیدونیک تولید شده و همه نواحی چشم از جمله قرنیه را که رگ خونی ندارد تحت تاثیر قرار می دهند. برای مقابله با اثرات پاتولوژیک PGs باید با استفاده از داروهای سنتز آن ها در چشم جلوگیری به عمل آورد. PGs با ایجاد گشادی رگ ها، ایجاد التهاب و پرخونی در ملتحمه کرده و با تحریک انتباهای عصبی و آزاد کردن میانجی های درد ایجاد درد می کنند. درد شدید در چشم به علت وجود تعداد زیادی انتباهای عصبی در اپی تلیوم قرنیه (۴۰۰ برابر پوست)

میوزیس حین جراحی را خنثی نمی‌کنند زیرا در ایجاد آن عمدتاً پروستاگلاندین‌ها و ماده P دخالت دارند. امروزه برای جلوگیری از میوزیس حین عمل مصرف موضعی NSAIDs اقدام خط اول می‌باشد و استفاده از یک NSAID مثل قطره چشمی ایندومتاسین یا دیکلوفناک روز قبل از جراحی و سه ساعت قبل از جراحی، هم مدیریاز حین عمل را افزایش داده و هم اثر پیشگیرانه در مقابل التهاب پس از جراحی دارد. در یک مطالعه ایمونوراکتیویته ماده P به وسیله رادیوایمونوآسی در نمونه‌های مایع زلالیه بیماران اندازه‌گیری شده و نشان داده‌اند که در بیماران درمان شده با ایندومتاسین، غلظت ماده P به طور قابل توجهی کاهش یافته است. اثر ایندومتاسین مربوط به مهار سنتز متابولیت‌های اسید آراشیدونیک بوده یا مستلزم مکانیسم‌های غیراختصاصی است و پیشنهاد شده که کاهش آزاد شدن ماده P در اثر سودمند ایندومتاسین در جلوگیری از میوزیس حین جراحی دخیل می‌باشد. در ضمن استفاده از ایندومتاسین موضعی برای کاهش میوزیس در طول جراحی کاتاراکت (چه به وسیله بی‌حسی موضعی و چه بی‌هوشی عمومی) باعث کوتاه‌تر شدن طول زمان جراحی می‌شود. پروستاگلاندین‌ها با ایجاد اختلالات در سدهای خون زلالیه (blood aqueous) و خون شبکیه (blood retina) باعث افزایش نفوذ پروتئین و سلول‌های التهابی به اطاق قدامی و خلفی چشم شده و در طولانی‌مدت می‌توانند باعث افزایش فشار داخل چشم و cystoid macular edema شوند.

■ موارد مصرف داروهای ضد التهاب در چشم پزشکی و مقایسه آن‌ها با همدیگر

پرمصرف‌ترین داروهای ضد التهاب موضعی در چشم پزشکی کورتیکواستروئیدها بودند که مصرف آن‌ها به علت ایجاد بعضی اثرات جانبی مثل آسیب زدن به توانایی ترمیم و اثرات Pro-inflammatory محدود شده و از دهه ۸۰، NSAIDs برای درمان التهاب پس از جراحی cataract extraction و نیز برای تسکین درد و فتوفوبیا در بیمارانی که تحت PRK قرار می‌گیرند و برای مهار میوزیس در حین جراحی، (که علی‌رغم ایجاد مدیریاز قبل از جراحی، اتفاق می‌افتد) به کار می‌روند.

از NSAIDs ایندومتاسین، دیکلوفناک سدیم، فلوربی‌پروفن و کتورولاک در چشم پزشکی مصرف می‌شوند. ایندومتاسین به صورت دو فرمولاسیون ۱ و ۰/۱ درصد، دیکلوفناک به صورت فرمولاسیون ۰/۱ درصد و فلوربی‌پروفن و کتورولاک به ترتیب به صورت فرمولاسیون‌های ۰/۳ درصد و ۰/۵ درصد مصرف می‌شوند.

در مطالعات مختلف اثرات کورتیکواستروئیدها با NSAIDs و نیز NSAIDs مختلف با هم مقایسه شده‌اند. در یک مطالعه پردنیزولون ۱ درصد با ایندومتاسین ۱ درصد و فلوربی‌پروفن ۰/۳ درصد برای ابقا مدیریاز در طول جراحی کاتاراکت مقایسه شده و نشان داده شده که ایندومتاسین و فلوربی‌پروفن در ابقا مدیریاز در طول جراحی موثرتر از پردنیزولون می‌باشد. در کنترل التهاب پس از جراحی کاتاراکت نیز ایندومتاسین موثرتر از پردنیزولون بوده است.

نتیجه‌گیری شده که محلول ۰/۱ درصد ایندومتاسین (ولی نه محلول ۰/۱ درصد دیکلوفناک) می‌تواند به طور قابل توجهی درد پس از جراحی، نیاز به مصرف آنالژژیک‌های خوراکی و فتوفوبی شدید را کاهش دهد. به علاوه محلول ۰/۱ درصد ایندومتاسین روی التیام زخم اپی تلیال اثر سوء نداشته ولی دیکلوفناک ۰/۱ درصد به طور قابل توجهی درد پس از جراحی را تغییر نداده و تاخیر قابل توجهی در پروسه re-epithelialization داشته است. این اثر ممکن است به خاصیت بی‌حس‌کنندگی (ایجاد تثبیت غشا) دیکلوفناک سدیم یا سمیت تیومرسال (ماده نگهدارنده موجود در فرآورده چشمی دیکلوفناک سدیم) مربوط باشد.

■ تکنولوژی جدید در ساخت قطره چشمی ایندومتاسین

ایندومتاسین مشتق ایندول استیک اسید است که به عنوان یک اسید ضعیف در آب عملاً نامحلول است. حدود ۴۰ سال است که به عنوان ضدالتهاب مصرف می‌شود و به عنوان یک داروی رفرنس برای تست کردن داروهای جدید NSAID از آن استفاده می‌شود. در حلال‌های آلی مثل استون، الکل و کلروفرم حل می‌شود. در محلول‌های قلیایی ملکول آن هیدرولیز و تجزیه می‌شود و ناپایدار است. برای تهیه فرآورده‌های مورد مصرف آن روی غشاهای مخاطی، اکسپیان‌های ویژه لازم می‌باشد. به طور کلی، کاربرد مواد فعال در فرآورده‌های چشمی، به علت حذف ماده موثره از طریق

در مطالعات مختلف نشان داده شده که هر دو فرمولاسیون چشمی ایندومتاسین اثر ضدالتهابی معادل داشته و فقط ۵ درصد از بیماران نیاز به تجویز اضافی کورتیکواستروئیدی داشته‌اند ولی ایندومتاسین ۰/۱ درصد توسط بیماران به مراتب بهتر از ایندومتاسین ۱ درصد تحمل شده است. تجویز کورتیکواستروئیدها با NSAIDs می‌تواند اثر ضدالتهابی را افزایش دهد و هیچ نوع ناسازگاری وجود ندارد. مصرف توام این دو به عنوان ضدالتهاب، اثر ضدالتهابی بهتر از منوترایی ایجاد می‌کند. در مطالعات دیگر محلول‌های ۰/۱ درصد ایندومتاسین و دیکلوفناک سدیم و محلول ۰/۰۳ درصد فلوربی پروفن مورد مقایسه قرار گرفته‌اند و کارایی درمانی آن‌ها برای جلوگیری از التهاب پس از جراحی کاتاراکت بررسی شده است. همه داروها از لحاظ ایجاد اثرات ضدالتهابی اثر معادل داشته ولی قابلیت تحمل و قدرت ابقا مدیریاز در حین جراحی کاتاراکت برای ایندومتاسین و فلوربی پروفن بهتر از دیکلوفناک بوده است. در یک مطالعه، ایندومتاسین و دیکلوفناک ۰/۱ درصد برای کنترل درد پس از PRK با هم مقایسه شده‌اند. ایندومتاسین درد را در روز جراحی به طور قابل توجهی کاهش داده ولی تسکین درد توسط دیکلوفناک قابل توجه نبوده است. فتوفوبی در گروه درمان شده با ایندومتاسین کمتر بوده و التیام زخم قرنیه در بیماران درمان شده با دیکلوفناک در مقایسه با ایندومتاسین تاخیر معنی‌دار داشته است. در این مطالعه

جریان اشک و دریناژ، مشکل می باشد. به طوری که فقط حدود ۱۰ درصد ماده فعال از قرنیه نفوذ کرده و به بافت های داخل چشم می رسد و بنابراین به کارگیری اکسیپیان های مناسب در اصلاح bioavailability، آزاد کردن طولانی مدت ماده فعال و انتقال آن به محل اثر در داخل چشم و نیز افزایش قابلیت تحمل آن فاکتور مهمی می باشد. ایندومتاسین که عملاً در آب حل نمی شود کاربردش در چشم بسیار مشکل است و نیاز به فرمولاسیون ویژه ای دارد. تاکنون از محلول روغنی یا سوسپانسیون آن استفاده می شده است، که قابلیت تحمل نسبتاً خوبی داشته است ولی به دنبال ساختن قطره چشمی ایندومتاسین با مزیت اصلاحی قابلیت تحمل بهتر، ایجاد غلظت بالایی از ماده موثره در محل اثر و پایداری محلول آبکی بودند که منجر به ساخته شدن قطره ایندومتاسین ۰/۱ درصد شده که محلول آبکی با قابلیت تحمل بالا است و با کمترین مقدار دارو (محلول ۰/۱ درصد) غلظت بالایی در محل اثر درون چشم ایجاد می کند. تکنولوژی جدیدی که در ساخت قطره ۰/۱ درصد این قطره به کار رفته استفاده از هیدروکسی پروپیل - β - سیکلودکسترین از گروه دکستران ها است که ملکول آن دو طرف هیدروفیلیک و هیدروفوبیک دارد. ایندومتاسین سوار ملکول سیکلودکسترین شده و حلالیت و پایداری خوبی پیدا کرده و بهتر به محل اثر خود رسیده و قابلیت تحمل آن نیز اصلاح می شود.

□ **فارماکو کینتیکس ایندومتاسین ۰/۱ درصد**
با مصرف محلول ۰/۱ درصد ایندومتاسین به صورت قطره چشمی (با استفاده از

ایندومتاسین نشاندار شده با ۱۴ - C) در خرگوش نشان داده شده که در عرض یک ساعت غلظت بالاتر از ۱۰۰ ng/g در مایع زلالیه، عنبیه و اجسام مژگانی ایجاد می شود که این غلظت بسیار بیشتر از غلظت لازم و موثر برای ایندومتاسین است. حداکثر غلظت خونی که ۲ ساعت پس از مصرف از راه چشم ایجاد می شود ۸ ng/g است که به مراتب کمتر از غلظت موثر سیستمیک ایندومتاسین است. با این که مقدار ایندومتاسین وارد شده به خون پس از مصرف قطره چشمی کم است و وقوع تداخل های دارویی امکان پذیر است و لذا باید به تداخل های دارویی NSAIDs و داروهای دیگر توجه شود. در انسان استفاده از محلول ۰/۱ درصد، یک قطره ۴ بار در روز، روز قبل از جراحی و سپس یک قطره ۲، ۱/۵ و ۱ ساعت و ۳۰ دقیقه قبل از جراحی، غلظت کافی در مایع زلالیه ایجاد می کند که کافی برای جلوگیری از سنتز PGs می باشد. معمولاً چند روز پس از جراحی، یک قطره ۴ بار در روز نیز درمان ادامه می یابد.

□ پروستاگلاندین ها از دیدگاه تراپوتیک در چشم پزشکی

با توجه به این که پروستاگلاندین ها قادر به افزایش دادن خروج مایع زلالیه از چشم می باشند لذا برای کم کردن فشار داخل چشم در درمان POAG (Primary Open - Angle Glaucoma) مصرف می شوند. آنالوگ های پروستاگلاندین که برای این منظور به کار می روند شامل لاتانوپروست (Latanoprost)، بيماتوپروست (Bimatoprost)، یونوپروستون (Unoprostone) و تراووپروست (Trovoprost) می باشند. پروستاگلاندین ها به علت

بین بتا - بلاکرهايي که در درمان گلوکوم به کار می‌روند کارتئولول به خاطر داشتن اثر پاراشیال آگونیستی (داشتن فعالیت سمپاتومیمتیکی ذاتی) خاصیت ایجاد برادیکاردی، ایجاد اسپاسم برونش‌ها، ایجاد کاهش برون‌ده قلب و تنگ کردن عروق محیطی را کمتر دارد. امروزه ساخت فرآورده جدید کارتئولول مثل Carteol-LP به کارآیی و سالم‌تر بودن کارتئولول افزوده است به طوری که با a single instillation daily قادر به کنترل فشار داخل چشم می‌باشد و لذا دوز توتال مصرف شده را کاهش می‌دهد. این کاهش دوز مصرف دارو (Posology) در جهت اصلاح compliance نیز مهم می‌باشد. قطره چشمی کارتئولول طولانی اثر حاوی ۱ درصد آلجینیت (Alginate) است که یک پلی‌ساکارید استخراج شده از جلبک دریایی قهوه‌ای است. آلجینیت‌ها کوپلی‌مرهایی با ویسکوزیته خیلی کم هستند که ویسکوزیته آن‌ها در حضور اشک چندان افزایش نمی‌یابد. این مواد در سطح چشم به علت خاصیت چسبیدن به مخاط (mucoadhesive) تجمع می‌یابند. این پلی‌مرها عاری از سمیت وسیعاً در صنعت تولید غذا و به عنوان اکسیپیان در داروسازی به کار می‌روند. این‌ها به موسین‌های پوشاننده سلول‌های اپی‌تلیال قرنیه متصل شده و به این طریق باعث تجمع دارو در سطح چشم می‌شوند. موسین‌ها گلیکوپروتئین‌های ماکرومولکول هستند که به طور محکم به بعضی بیوپلی‌مرها مثل آلجینیت‌ها با نیروهای الکترواستاتیک و پیوندهای هیدروژنی متصل می‌شوند.

مناسب بودن فرکانس مصرفشان (روزی یکبار) و کم بودن عوارض جانبی موضعی و سیستمیک آن‌ها، امروزه از درمان‌های پرتفردار گلوکوم با زاویه باز هستند. از عوارض جانبی مهم آن‌ها می‌توان به تاری دید، پرخونی ملتحمه و پیگمانتاسیون عنیبیه اشاره نمود.

□ جایگاه بتا - بلاکرها در چشم‌پزشکی

کشف اثر هیپوتانسیو چشمی (ocular hypotensive effect) بتا - بلاکرها یکی از دستاوردهای درمانی مهم چشم‌پزشکی در ۲۵ سال گذشته بوده است. علی‌رغم پیدایش داروهای فارماکولوژیکی جدید برای درمان هیپرتانسیون داخل چشم (intra ocular hypertension) و گلوکوما، بتا - بلاکرها برای این مورد درمان خط اول (first line treatment) هستند. این جایگاه به خواص مختلف بتا - بلاکرها مربوط می‌شود که شامل کارآیی آن‌ها روی IOP (۲۰ تا ۳۰ درصد فشار داخل چشمی را کاهش می‌دهند) قابلیت تحمل موضعی خوب و داشتن بیش از ۲۰ سال تجربه بالینی با این داروها که اطلاعات خوبی را درباره اثرات جانبی آن‌ها در اختیار می‌گذارد. با وجود این، این داروها باید در بیماران با سابقه بیماری راه‌های هوایی یا قلبی - عروقی با احتیاط مصرف شوند. بتا - بلاکرهايي که در درمان گلوکوم از آن‌ها استفاده می‌شود شامل بتاکسولول (Betaxolol)، کارتئولول (Carteolol)، لووبونولول (Levobunolol)، متی‌پرانولول (Metipranolol) و تیمولول (Timolol) هستند که از طریق کاهش دادن تولید مایع زلالیه عمل می‌کنند. مهم‌ترین عارضه جانبی این داروها stinging، خشکی چشم، تاری دید و بلفاریت می‌باشد.

اکسیپانت آلجینیت به عنوان یک مخزن برای مواد فعال موجود در فرآورده عمل می‌کند. پیوند برگشت پذیر بین آلجینیت و کارتئولول باعث ایجاد اثر مخزنی (reservoir effect) شده و انتشار آن به بخش‌های داخلی را آهسته می‌کند ولی ویسکوزیته را افزایش نمی‌دهد. نتیجه این کار، اثر ذخیره‌ای و افزایش بهره‌دهی بیولوژیک مواد فعال فرآورده می‌باشد.

■ کارتئولول و IOP

بتا - بلاک‌های موضعی درمان خط اول برای هیپرتانسیون داخل چشمی و گلوکوما هستند. بین بتا - بلاک‌هایی که برای گلوکوم مصرف می‌شوند کارتئولول با اثر پارشیال آگونیستی خود متفاوت است. این دارو می‌تواند با سایر گروه‌های دارویی موثر روی IOP اثر ادیتو یا سینرژیستیک داشته باشد. در ۲۳۵ بیمار مبتلا به هیپرتانسیون داخل چشمی یا گلوکوما، کارتئولول LP دو درصد یک بار در روز، با کارتئولول استاندارد ۲ درصد مقایسه شده و نشان داده شده که اثر هیپوتانسیو کارتئولول LP دو درصد یک بار در روز معادل کارتئولول استاندارد دو درصد دو بار در روز است. تاری دید (blurred vision) با هر دوی این فرآورده‌ها به طور قابل توجهی کمتر از ژل‌های تیمولول گزارش شده است.

■ فعالیت پارشیال آگونیستی و خواص هیدروفیلیک

بین بتا - بلاک‌هایی که در چشم پزشکی تجویز می‌شوند کارتئولول دارای فعالیت ذاتی

سمپاتومیمتیک (ISA) است که این خاصیت چند مزیت بالینی برای این دارو را فراهم می‌کند. جذب سیستمیک بتا - بلاکرها از قطره‌های چشمی می‌تواند نتایج مضری برای سیستم‌های ریوی و قلبی - عروقی داشته باشد. این اثرات جانبی مربوط به بلاک شدن گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک است که از هیپوتانسیون شریانی، برادیکاردی خفیف تا اختلالات قلبی - عروقی شدیدتر در افراد مسن (کاهش برون‌ده قلبی). بلاک گیرنده‌های β_1 - آدرنرژیک نیز می‌تواند بیماری‌های تنفسی موجود را بدتر کند. خاصیت ISA کارتئولول می‌تواند از طریق تعدیل اثر بتا - بلاکری باعث کاهش وقوع این اثرات جانبی سیستمیک شود که این موضوع با مطالعات بالینی متعدد حمایت شده است. نشان داده شده که کارتئولول LP دو درصد، تعداد ضربانات قلب را در حالت استراحت در بیماران گلوکوماتوز به طور قابل توجهی تغییر نمی‌دهد در حالی که تیمولول ۰/۵ درصد ضربانات قلب را ۱۰ تا ۱۴ ضربان در دقیقه کاهش می‌دهد. بتا - بلاکرها می‌توانند از وازودیلاتاسیون ناشی از گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک جلوگیری کنند و با این کار جریان خون به چشم را کاهش می‌دهند. کارتئولول با فعالیت آگونیستی خود می‌تواند جریان چشم را حفظ کرده و لذا از آسیب دیدن رشته‌های عصبی چشم در بیماران گلوکوماتوز جلوگیری و جریان خون شبکیه را افزایش می‌دهد. مزیت دیگر کارتئولول نسبت به سایر β - بلاکرها (تیمولول) کاهش دادن خیلی کم HDL است. کارتئولول برعکس سایر بتا - بلاکرها که در

پرینزمتال، برادی‌کاردی و هیپوتانسیون هستند. اگر بتا بلاکر برای کم کردن IOP در بیماران مبتلا به گلوکوم با زاویه بسته مصرف شود باید یک داروی میوتیک همراه آن مصرف شود تا مردمک را تنگ کند زیرا هدف فوری در این بیماران re-opening زاویه چشم است. به علت کم شدن ترشح اشک، ممکن است عدم تحمل به کونتکت لنز با قطره‌های بتا - بلاکر مشاهده شود.

چشم‌پزشکی مصرف می‌شوند یک داروی هیدروفیلیک است که این خاصیت انتشار آن به CNS را محدود کرده و لذا خطر بروز اثرات جانبی مرکزی را کاهش می‌دهد.

■ قابلیت تحمل موضعی کارتنولول (Local Tolerability)

عوارض جانبی یاد شده برای قطره‌های بتا - بلاکر می‌توانند باعث بدتر شدن Compliance بیمار شوند. فرمولاسیون کارتنولول LP طوری که قابلیت تحمل آن را افزایش می‌دهد. یکی از مزیت‌های کارتنولول وقوع کمتر تاری دید در مقایسه با تیمولول است. ضمناً از لحاظ آزاد کردن هیستامین از سلول‌های التهابی، فاقد سایتوتوکسیسیته بوده و این می‌تواند مسئول افزایش راحتی بیمار پس از چکاندن دارو در چشم می‌شود. کارتنولول در ضمن فاقد اثر بی‌حس‌کنندگی موضعی است و برعکس betaxolol دارای اثر بی‌حس‌کنندگی روی قرنیه چشم نمی‌باشد. قابلیت تحمل کارتنولول قابل مقایسه با سالین می‌باشد.

■ موارد منع مصرف قطره‌های چشمی بتا - بلاکر

موارد منع مصرف بتا - بلاکرهاى سیستمیک باید در نظر گرفته شوند زیرا اثرات سیستمیک بتا - بلاکرها می‌تواند پس از چکاندن آن‌ها در چشم نیز مشاهده شود. موارد منع مصرف برای بتا - بلاکرها شامل آسم، COPD، نارسایی قلبی که تحت درمان نباشد، شوک کاردیوژنیک، بلاک AV درجه ۲ و ۳ بدون پیس‌میکر، آنژین

منابع

1. Assouline M. et al. A prospective randomized trial of topical soluble 0.1% indomethacin versus 0.1% diclofenac versus placebo for the control of pain following excimer laser photorefractive. keratectomy. ophthalmol surgery and lasers; 1998; 29(5): 365-374
2. Dube, p. et al. comparison of prednisolon acetate and indomethacin for maintaining mydriasis during cataract surgery. Can J ophthalmol, 1990; 25(5): 234-236
3. Horie T. et al. Comparison of ocular hypotensive effects of carteolo eye drops and timolol eye drops. Jpn J. clin pharmacol 1982; 36: 1065-1070
4. Kieselbach G. et al. Indomethacin reduces substance p level in human ocular aqueous humor, Eur. J. pharmacol; 1993: 235(1) 117-119
5. Searle A et al. Topical use of indomethacin on the day of cataract surgery. Br. J. ophthalmol, 1990; 74(1): 19-21
6. Yang ky et al. Agents for primary open - angle glaucoma. pharmacology, 2004; 75-76