

خلاصه فارماکولوژی اپتومتری

(ارائه شده در گفتگوی علمی گروه اپتومتری روشنا)

بهروز مالکی

(آخرین اصلاح ۹۶/۸/۵)



گروه اپتومتری روشنا

معمولا در کلاسهای دانشگاهی، بحث فارماکولوژی از بحثهایی هست که آنقدر زواید و حواشیشو زیاد میکنن که در عمل به سختی میشه بکارش برد. در اینجا سعی خواهیم کرد مطلب را تا حد ممکن مختصر کنیم و در عین حال امکان کاربرد عملی آنها را هم مد نظر قرار بدهیم.

بگذارید بحثمان را با این سوال شروع کنیم که اساسا دارو چیست؟ از نظر فارماکولوژیک یک تعریف ساده از دارو وجود داره: دارو ماده ای هست که وقتی وارد بدن میشود، عملکرد بدن را تغییر میده. ما داروهایی را انتخاب کرده و وارد بدن میکنیم که تغییراتی را در راستای خواست ما مثل درمان بیماری یا... ایجاد کنند.

یک داروی خوب دارویی هست که: ضد عامل بیماریزا عمل کند و در عین حال برای میزبان بی خطر باشد. زود خراب و فاسد نشود و بدون اینکه اثرش کاهش یابد بتوان آنرا برای مدت معقولی ذخیره کرد. سرعت دتوکسی فیکیشن (سم زدایی) و دفع آن از بدن به گونه ای باشد که غلظت کافی از دارو برای مدت معینی در بدن باقی بماند و احتیاجی به دوزهای مکرر نباشد، اما در عین حال طی مدت زمان معقولی پس از قطع مصرف، دارو بطور کامل از بدن دفع گردد.

در مورد داروهای چشمی، برای راحتی کار داروهای چشمی را در شش گروه زیر تقسیم میکنیم و گروههای مرتبط با هم را بصورت جداگانه بررسی میکنیم.

Ophthalmic Drugs:

1. Sympathetics / Parasympathetics
2. Anti-glaucomas
3. Antimicrobials
4. Anti-allergics
5. Artificial Tears and Lubricants
6. Etc. (Tetracaine, Vitamin A, NaCl, Fluorescein Sodium, ...)

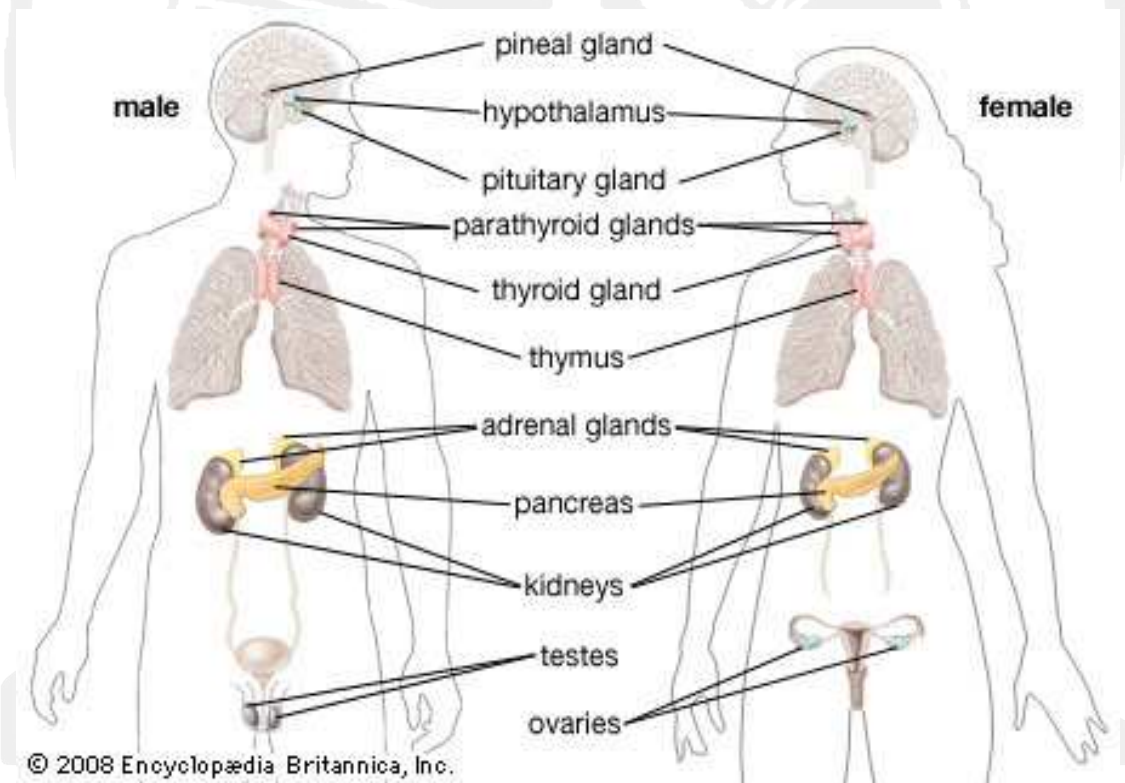
داروهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک:

ابتدا در مورد داروهایی که اثراتشان را از طریق سیستم خودمختار سمپاتیک و پاراسمپاتیک انجام میدهند، صحبت میکنیم. اگر این موضوع را با دقت پی گیری کنید پنجاه درصد راه را رفته ایم.

در مباحث داروشناسی (فارماکولوژی) دو اصطلاح رایج مورد استفاده است: فارماکوکینیتیک و فارماکودینامیک. فارماکوکینیتیک مربوط به نحوه جذب، انتشار، متابولیسم و دفع دارو می باشد. فارماکودینامیک مربوط به اثرات بالینی داروست که به واسطه ملکولهای بزرگ پروتئینی موجود در ساختمان سلول بنام گیرنده یا رسپتور ایجاد می شود.

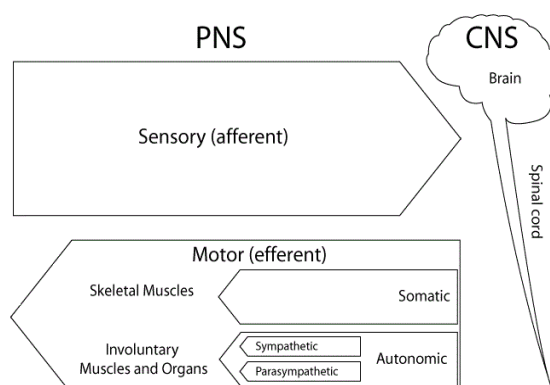
ما فارماکوکینیتیک را به دکترهای داروساز می سپاریم و بیشتر با فارماکودینامیک سر و کار خواهیم داشت. معمولا داروها از دو طریق روی بدن تاثیر میگذارند:

۱. تاثیر بر هورمونهایی که توسط غدد درونریز (Endocrine Glands) تولید و به داخل خون رها میشوند.

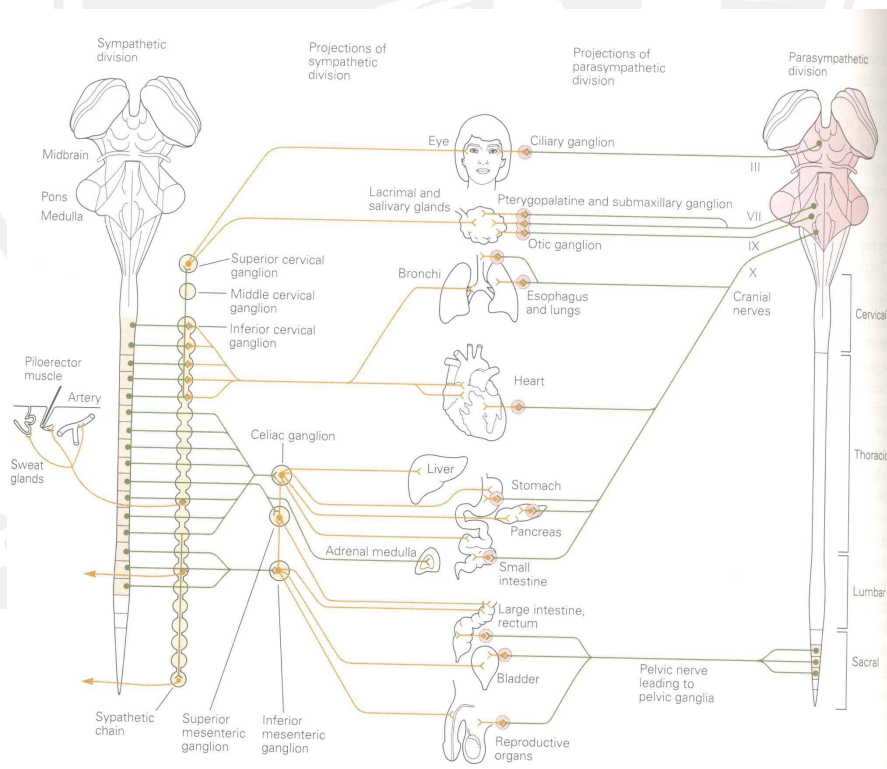


تصویر فوق مربوط به غدد درون ریزهست. هیپوتالاموس، هیپوفیز، غده صنوبری، تیروئید، پاراتیروئید، تیموس، لوزالمعده، غدد فوق کلیوی، کلیه ها و گنادها. البته در مورد داروهای چشمی ما بیشتر با سیستم عصبی سر و کار داریم.

۲. تاثیر بر دستگاه عصبی



سیستم عصبی شامل CNS یا سیستم عصبی مرکزی (مغز و نخاع) و PNS یا سیستم عصبی محیطی می‌باشد. همانطور که در تصویر فوق هم معلوم است، خود PNS به دو زیر مجموعه حسی و حرکتی تقسیم و سیستم حرکتی هم به دو زیر مجموعه تنی Somatic و خودمختار Autonomic تقسیم می‌گردد. سیستم خودمختار شامل دو مجموعه اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک می‌باشد که اتصالات اعصاب آن در شکل زیر دیده می‌شود.



سمپاتیک چیست و چکار میکند؟ سیستم سمپاتیک رو سیستم FFF مینامند. Freeze، Flight، Fight یا بعبارت دیگه سیستم جنگ و گریز و جمود. وقتی که خطری بدن رو تهدید میکنه، سمپاتیک فعال میشه. اولین راه حل جنگ هست، اگه زورمون نرسید راه حل بعدی فراره و اگه نتوانستیم فرار کنیم راه حل باقیمونده اینه که خشکمان بزند تا یا دشمن متوجه حضور ما نشه و نزنه و یا اگه متوجه شد و زد خیلی صدمه نبینیم.

برای انجام کارهای فوق چه اتفاقاتی باید تو بدن بیفته که بدن آماده بشه برای جنگ و گریز؟ مهمترین ابزار بدن برای جنگ و گریز عضلات اسکلتی هستند. باید بدن اینها رو همه جوره ساپورت کنه تا به نحو احسن از جنگ و گریز بر بیاید. دو تا نیاز عمده عضلات گلوکز و اکسیژن هست. برای تامین اکسیژن بیشتر، نایژه ها در ریه بازتر میشوند تا اکسیژن بیشتری به خون و نهایتا به عضلات برسد. برای رسیدن گلوکز چه باید کرد؟ نوشابه انرژی زا؟ اسفناج ملوان زبل؟ چون موقع جنگ و گریز دسترسی به نوشابه انرژی زا یا اسفناج نداریم، کبد ذخایر قندش رو بصورت گلوکز وارد خون میکنه. حالا باید فشار خون و ضربان قلب بره بالا تا اکسیژن و گلوکز به عضلات برسه. ضربان قلب زیاد میشه و عضلات صاف دیواره سرخرگها منقبض میشن تا نسبت حجم خون به حجم عروق زیادتر بشه و نهایتا فشار خون بره بالا.

اگر عروق پوست منقبض بشن، رنگ پوست چه تغییری میکنه؟ قاعدتا باید سفید بشه. ولی موقع جنگ و گریز و عصبانیت که پوست قرمز میشه، چرا؟ این یک استثناست. وقتی سمپاتیک فعال بشه عروق منقبض میشن. بعنوان مثال در اثر آن رنگ صلبیه سفید تر میشه. اما پوست استثناست. پوست قرمز میشه تا خون بیشتری در سطح پوست پخش بشود و حرارت ناشی از مصرف انرژی در داخل بدن به محیط منتقل شود. مثل یک رادیاتور عمل میکنه. این قرمزی پوست در طول تاریخ تکامل بشر اونقدر تکرار شده که همه ما یادگرفته ایم از کسی که پوستش سرخ شده دوری کنیم وگرنه باید عواقبش را بچشیم.

خوب، تحریک سمپاتیک در چشم چکار میکند؟ مردمک باز میشه. چرا؟ مردمک بازتر میشود تا اولاً نور بیشتری به چشم برسد و دید مطمئن تری داشته باشیم و ثانياً میدان بینایی باز تر شود و حواسمون به اطرافمون باشه.

اثر دیگه تحریک سمپاتیک کاهش اشک هست. در تحریک سمپاتیک کلا ترشحات بدن مثل بزاق یا اشک کم میشه چون خیلی جالب نیست موقع جنگ آدم آب از لب و لوچش بریزه یا جریان زیاد اشک جلوی چشم، دیدشو مختل کنه. البته باز هم یه استثنا داریم و اون عرق هست. موقع تحریک سمپاتیک، تعریق زیادتر میشه و نقشش هم کمک به خنک کردن بدن هست.

بریم سراغ پاراسمپاتیک، پاراسمپاتیک چیست و چکار میکند؟ پاراسمپاتیک نقطه مقابل سمپاتیکه. فقط در چند مورد استثنا داریم که شامل عضلات صاف کننده (سیخ کننده!) موها، غدد عرق، عضلات صاف دیواره سرخرگها، کبد و غدد فوق کلیوی میباشد که فقط از سمپاتیک عصب میگیرند.

پاراسمپاتیک سیستم بخور و بخواب هست. Rest And digest. پاراسمپاتیک در زمان آرامش و استراحت فعال میشه. در هنگام بخور و بخواب چه اتفاقی میفته؟ اولاً دیگه نیازی به فعالیت عضلات مخطط اسکلتی نیست و در مقابل باید عضلات صاف سیستم گوارش فعال بشن. یعنی خون بیشتری به سمت سیستم گوارش میرود. لازمه غذا خوردن آرامشه (وگرنه غذا کوفتمون میشه) و نیازی به تپش سریع قلب نداریم، پس ضربان قلب کاهش پیدا میکنه، عضلات دیواره عروق بازتر میشن و فشار خون پایین میاد. بزاق و سایر ترشحات گوارشی مثل اسید معده و صفرا شروع به ترشح میکنن تا غذایی که خوردیم جذب بشه.

تو چشم چی میشه؟ تنگ شدن مردمک و افزایش ترشح اشک. چرا؟ باید ببینیم چی میخوریم و غذاهای چرب تر و شیرین تر کجای سفره هستن. پس تطابق فعال میشه تا دید بهتری در نزدیک پیدا کنیم. متعاقب اون میوز هم داریم که باز کمک میکنه depth of field زیادتر بشه. افزایش اشک باعث راحتی بیشتر هست.

پس خلاصه کلام: سمپاتیک سیستم جنگ و گریزاست، پاراسمپاتیک سیستم بخور و بخواب.

و اما همه این داستانهایی که گفتیم چه ربطی به فارماکولوژی چشمی داره؟ پاسخ اینه که تعداد زیادی از داروهای چشمی از طریق تحریک سمپاتیک و پاراسمپاتیک عمل میکنند و اگه شما بدونید یه دارویی محرک یا مهار کننده سمپاتیک یا پاراسمپاتیک هست به راحتی آثار، عوارض جانبی و موارد منع مصرف اون رو حدس خواهید زد و نیازی به حفظ فارماکوپه دارویی ایران ندارید.

رسپتورهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک:

بریم سراغ گیرنده ها یا رسپتورهای هر کدام از این سیستمها. اسامی گیرنده ها هم مهمند چون گروههای دارویی رو با همین اسامی نامگذاری میکنند.

در انتهای اعصاب سمپاتیک، نورآدرنالین (نوراپی نفرین) ترشح میشه. بنابراین رسپتورهای سمپاتیک آدرنژیک نامیده میشن. این رسپتورها به چهار دسته تقسیم میشن:

α1؛ مهمترین محل قرارگیری این رسپتورها عبارت است از:

عضلات طولی جسم مژگانی که متصل به ترابکولار مش ورک و کانال اشلم هستند و تحریک آنها موجب بازتر شدن ترابکولار مش ورک و کانال اشلم و تسهیل خروج زلالیه میشود.

عضلات شعاعی مردمک: تحریک آنها سبب میدریاز میشود.

دیواره سرخرگها: تحریک آنها موجب تنگی عروق میگردد.

اسفنکرمثانه: تحریک آنها سبب احتباس ادرار میشود.

α2؛ این گیرنده ها در درنورونهای پیش سیناپسی قرار دارند و تحریکشان باعث ممانعت از رها شدن نورآدرنالین میشود و اثر مهارى روی سیستم سمپاتیک دارند.

β1؛ که در قلب و کلیه ها دیده میشوند.

قلب: تحریک آنها سبب افزایش ضربان قلب میشود.

کلیه : با تحریک آنها احتباس آب و نمک صورت گرفته و فشارخون افزایش میابد.

β2؛ که در ریه ها، رحم، سرخرگها و زوائد مژگانی دیده میشوند.

سرخرگها: تحریکشان باعث گشادشدن رگها میشود.

ریه: تحریکشان باعث گشاد شدن برونشها میشود.

رحم: تحریکشان باعث شل شدن عضلات رحم و مانع از زایمان زود رس میشود.

زوائد مژگانی: تحریکشان باعث افزایش ترشح زلالیه میگردد.

نکته: ظاهرا تحریک گیرنده های شماره یک آدرنرژیک، اثراتی مشابه سمپاتیک و تحریک گیرنده های شماره دو آدرنرژیک، اثراتی مخالف سمپاتیک دارد.

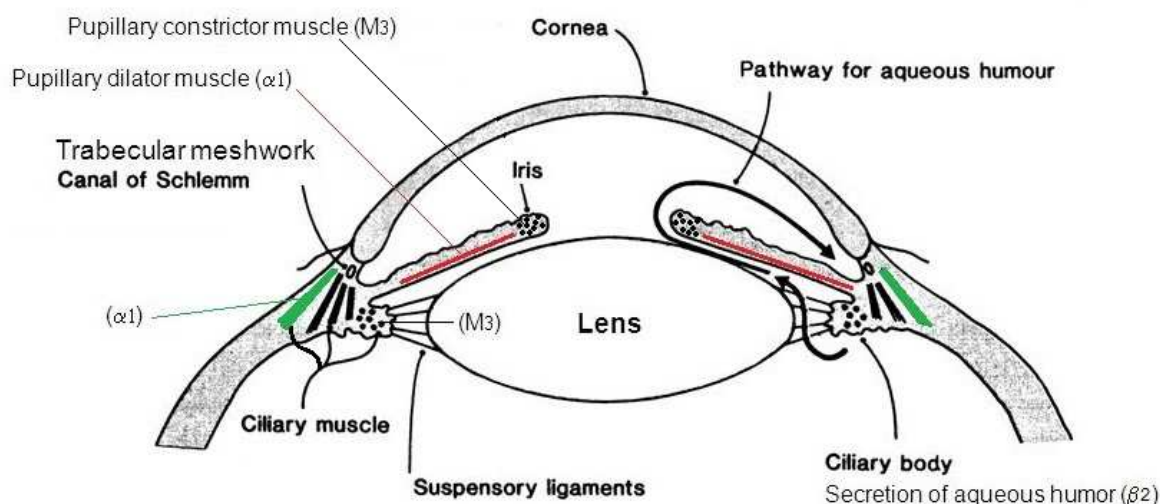
و اما پاراسمپاتیک. در انتهای اعصاب پاراسمپاتیک، استیل کولین ترشح میشه. بنابراین رسپتورهای پاراسمپاتیک رسپتورهای کلی نرژیک نامیده میشن که به دو دسته نیکوتینی و موسکارینی تقسیم میشن.

Cholinergic Receptors:

Nicotinic

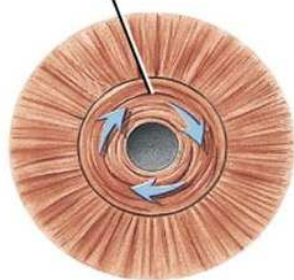
Muscarinic: Iris sphincter (circular) muscle

خوب بحث ملزومات چشمی جنگ و گریز و بخور و بخواب رو یه بار تو ذهنتون مرور کنید، میخوایم ببینیم رسپتورهاشون کجای چشم قرار دارند.



Parasympathetic +

Circular muscles contract



Sympathetic +

Radial muscles contract



اول سمپاتیک. آثار تحریکش تو چشم چی بود؟ انقباض سرخرگهای اسکلا، میدریاز، کاهش اشک

اولین رسپتورها، رسپتورهای آلفا آدرنرژیک (α_1) در دیواره عروق اسکلا هستند. برای میدریاز مردمک کدوم عضلات مردمکی فعال میشن؟ شکل بالا رو ببینید. بله. عضلات شعاعی مردمک یا radial یا pupillary dilator. پس گیرنده های α_1 رو در عضلات شعاعی مردمک داریم که با رنگ قرمز در شکل بالایی مشخص شدن. یه سری گیرنده های β_2 هم در اپیتلیوم سیلیاری بادی داریم که تحریک اونها ترشح زلالیه رو افزایش میده. همینجا اشاره کنیم که داروهای بتا بلوکر به همین دلیل یکی

از داروهای ضد گلوکوم هستند. چون ترشح زلالیه و متعاقبا IOP رو کاهش میدن. گیرنده های α_1 همچنین در عضلات طولی یا longitudinal سیلیاری بادی هم هستند که به ترابکولار مش ورک وصله و با انقباض اون میشه و ترابکولر مشورک باز تر میشه و خروج زلالیه تسهیل و IOP کاهش پیدا میکنه. این از اون تناقضات موجود در سمپاتی که به جا تحریکش و یه جا مهارش IOP رو کم میکنه. همچنین در چشم رسپتورهای α_2 را هم داریم که در نورونهای پیش سیناپسی سمپاتیک قرار دارند و تحریک اونها مانع از رها شدن نورآدرنالین میشه و اثر مهاری روی خود سیستم سمپاتیک داره.

خوب. اثرات تحریک پاراسمپاتیک چی بود؟ مهمترینشون میوزیس و تطابق بودند. برای میوزیس کدام عضلات آیریس باید منقبض بشن؟ عضلات حلقوی یا circular آیریس که محلشون تو شکل بالا با یک سری دایره سیاه مشخص شده. برای تطابق چی؟ سیلیاری بادی هم مثل آیریس عضلات حلقوی و شعاعی داره. برای تطابق عضلات حلقوی منقبض میشن و ساسپنسوری لیگامنتز آزاد میشن و لنز ضخیم تر میشه و باقی داستانا. گیرنده ها از نوع موسکارینی هستند (M3) و در شکل فوق جاشون نشان داده شده. البته سیلیاری بادی علاوه بر عضلات حلقوی و شعاعی، عضلات طولی هم داره که قبلا اشاره کردیم.

چند اصطلاح:

قبل از رفتن سراغ خود داروها یه چند تا اصطلاح فارماکولوژی را هم با هم مرور کنیم:

داروی آگونیست دارویی هست که وقتی روی یک رسپتور خاص قرار میگیره، اونو فعال میکنه.

$\text{Agonist Drug} + \text{Receptor} = \text{Effect}$

داروی آنتاگونیست دارویی هست که وقتی روی یک رسپتور خاص قرار میگیره، اونو غیرفعال میکنه.

$\text{Antagonist Drug} + \text{Receptor} = \text{No Effect}$

آگونیست یا آنتاگونیست اختصاصی (selective) به دارویی میگویند که اختصاصا یک رسپتور بخصوص را تحریک میکند و بر روی رسپتور های دیگر اثر ناچیزی دارد. مثلا بتاکسولول یک آنتاگونیست اختصاصی β_1 هست.

پسوند لیتیک از لیز کردن و خنثی کردن اثر میاد. پسوند میمتیک از میمیک و تقلید میاد. داروهایی که آثار سمپاتیک رو تقلید میکنن (ادای سمپاتیکو در میارن) بهشون میگن Sympathomimetics. راحتتون کنم، داروهای سمپاتومیمتیک، همون آدرنژیکها هستند که به دو دسته آلفا آگونیست و بتا آگونیست تقسیم میشدن. این آلفا و بتا از کجا در اومد؟ از همون اسم رسپتورها.

داروهایی که سمپاتیک رو مهار میکنند، هم بهشون میگن Sympatholytics یا Sympathoplegics که به دو دسته آلفا آنتاگونیست و بتا آنتاگونیست تقسیم میشن.

داروهای پاراسمپاتومیمتیک، همون کلی نرژیکها هستن که پاراسمپاتیک را تحریک میکنن. داروهای پاراسمپاتولیمتیک، هم آنتی کلی نرژیکها هستن که پاراسمپاتیک را مهار میکنن.

خوب بریم سراغ غول مرحله آخر: اسامی داروها.

اسامی ژنریک و تجاری داروهای پاراسمپاتولیتیک یا آنتی کلی نرژیک:

اینا بیشتر از همه باهاشون سرو کار داریم. سر دستشون آتروپین هست. من جوونیم از روی آی آتروپین حفظ کرده بودم که آنتی کلی نرژیکه و این میتونه سرمشق جوونای امروز هم بشه. اسامی بقیه دوستان آتروپین هم که میدونید: هماتروپین، سیکلوپنتولات، تروپیکامید.

نکته: اخیرا استفاده از اسامی تجاری تو ایران رایج شده، یعنی مثلا آتروپین ممکنه با بی نهایت اسم تجاری مختلف تو بازار پیدا بشه. شکل زیر مال داروی آتروپین هست که با اسم تجاری آترین تولید شده و فروخته میشه. ممکنه روشنا هم یه آتروپین بزنه بنام آتروشنا و الی آخر... البته روی بسته بندی دارو، اسم ژنریک دارو رو هم کوچیک زیر اسم تجاری مینویسن که بتونیم تقلب کنیم. علامت ® نشانگر اسامی تجاری هست.



خوشبختانه قسمت عمده داروهای چشمی در ایران توسط سینا دارو تولید میشه ولذا اغلب مجبورید به اسم ژنریک و فقط به اسم تجاری که مال سینا دارو هست رو حفظ کنید. اما مثل اینکه سینا دارو موقع انتخاب اسامی تجاری خیلی حوصله نداشته. چند تا از حروف نام ژنریک رو حذف کرده، شده نام تجاری. مثلاً Atrin® برای Atropine ، Betaxol® ، Betaxolol برای Lataprost® ، Latanoprost و Dorzamid® برای Dorzolamide. بد نیست ولی اگه یکم دقت میکرد بد نبود مثلاً بتاکسول بیشتر شبیه به الکله تا به بتابلور.

از آنتی کلی نرژیکها (Antimuscarinic or Muscarinic Antagonist) این چهار تا رو حفظ کنید:

Atropine: Atrin® 1%, 0.5% (سینا دارو)

Homatropine: Homydrin® 2% (سینا دارو)

Tropicamide: Mydrax® 1%, 0.5% (سینا دارو)

Cyclopentolate: Cyclogyl® 1%, 0.5% (Alcon)

ظاهراً خط تولید سیکلوژیل سینا دارو هم قراره به زودی به بهره برداری برسه.

این داروهای آنتی کلی نرژیک دو تا اثر مهمشون چی بود؟ میدریاز و فلج تطابق. بخاطر همین کمالات اخلاقی، اینها داروهای Cycloplegics و Mydriatics هم نامیده میشن.

بر اساس آنچه که از عملکرد پاراسمپاتیک گفتیم و با توجه به اینکه اینها پاراسمپاتیک رو مهار میکنن، کاربرد هاشونو حدس بزنید: رفرکشن با فلج تطابق، معاینه ی فوندوس، کاربرد درمانی؟ پنالیزیشن در درمان تنبلی. در موارد یوونیت قدامی و پس از خراشها و اجسام خارجی سطحی از اینها استفاده میکنن تا عضلات ایریس و سیلیاری بادی از فشار رها بشن و درد کمتر باشه.

احتیاط: درمان یوونیت یا برداشتن جسم خارجی فقط شامل استفاده از آنتی کلی نرژیکها نیست و موارد دیگری هم غیر از اینها هست.

در موارد یوونیت قدامی با باز کردن مردمک، احتمال چسبیدن پشت آیریس به جلوی عدسی (Posterior synechia) کاهش میابد.

همینجا بگیم که رابطه میدریاز با ریلکس تطابق رابطه خطی نیست و شدت و ضعف داره. مثلاً کمترین اثر ریلکس تطابق رو در تروپیکامید و بیشترینشو در آتروپین میبینیم. اختلاف اینقدر هست که میگن بیلوکارپین برای سایکلورفرکشن کاربرد چندانی نداره. چرا برخی داروهای کلی نرژیک، هم میوز میدن

و هم تحریک تطابقی دارند ولی بعضی ها اثرشون روی تطابق ضعیف تره؟ پاسخ اینه که گیرنده های کلی نرژیک فقط به استیل کولین پاسخ نمیدهند بلکه به مواد مشابه اون هم پاسخ میدهند. این مواد شامل بیلوکارپین، کارباکول، اکتیو فیت و فیزوستگمین هم هست. پاسخ گیرنده های کلی نرژیک به استیل کولین در همه جای بدن یکسانه یعنی اگر ما میتوانستیم قطره استیل کولین را تولید و در چشم بچکانیم هم تحریک تطابق را داشتیم و هم میوز را. چرا قطره استیل کولین را تولید نمیکنیم؟ چون نمیتونیم تا موضع مورد نظر برسونیمش. کلا در مورد ساختن نوروترنسمیترهای موجود در بدن، یا ماده ساخته شده پایدار نیست، یا در حین عبور از بافتهای بدن تجزیه و بی اثر میشه. پس ما مولکولهای رو میسازیم که پایدار باشند و به راحتی در مسیر تجزیه نشند و در عین حال هم به حد کافی شبیه نوروترنسمیتر اصلی باشند تا بتونن رسپتورش رو تحریک کنن. اینجاست که تفاوت داروها خودش رو نشون میده. مولکولهای بعضی داروها، بعضی رسپتورها را بیشتر و بعضی رسپتورها را کمتر تحریک میکنند. مثلا تیمولول که یک بتا بلوکر هست (به "آلول" آخرش توجه کنید) هم بتا ۱ ها رو مهار میکنه و هم بتا ۲ ها رو ولی بتاکسولول فقط بتا ۱ رو مهار میکنه و اصطلاحا selective beta1 antagonist هست.

خوب، عوارض اینها چی میتونه باشه؟ فوتوفوبیا، افزایش فشارچشم چون در اثر باز شدن مردمک و جمع شدن آیریس در کنار شوالب لاین، زاویه اتاق قدامی تنگ میشه و زلالیه نمیتونه خارج بشه. تاری دید نزدیک، توهم، خشکی چشم، طپش قلب یا همون تکیکاردی.

چرا داروی آنتی کلی نرژیکی مثل آتروپین توهم ایجاد میکنه؟ همانگونه که میدانید مهار پاراسمپاتیک اثراتی مشابه تحریک سمپاتیک دارد. یکی از داروهای سمپاتومیمتیک که میتواند از سد خونی مغزی عبور کند، آمفتامینها هستند که با نام عامیانه قرصهای اکس شناخته میشوند. اینها موارد روانگردان و توهم زا هستند. پس تحریک سمپاتیک در مغز ایجاد توهم خواهد کرد. مهار پاراسمپاتیک هم همین کار رو میکنه و آتروپین هم یک مهار کننده پاراسمپاتیک هست که میتونه از سد خونی مغزی بگذره و وارد مغز بشه و کودک رو دچار توهم بکنه.

خوب. حالا موارد منع مصرف رو حدس بزنید: گلوکوم، سندرو داون، آریتمی قلبی

در مورد کودکان دارای پوست و موی روشن هم باید احتیاط کنیم و مقدار کمتری از دارو رو بکار ببریم و پانکتوم را یکی دو دقیق بعد از چکاندن قطره با دست بگیریم تا جذب سیستمیک نشه.

مورد استثنایی آتروپین هست که در نوزادان زیر ۳ ماه خطر فلج و مرگ داره و گفته شده یک بطری آتروپین میتونه جان چندین کودک را بگیره. پس خیلی مراقبش باشید.

به دلیل عوارض جانبی این داروها تونومتري و گونیوسکوپي را قبل از چکاندن آنتی کلی نرژیکها انجام بدید.

اسامی ژنریک و تجاری داروهای پاراسمپاتومیمتیک یا کلی نرژیک:

اینها شبیه ساز پاراسمپاتیکند پس اثر اصلیشون تو چشم چیه؟ تطابق، میوز، به همین خاطر بهشون داروهای میوتیک هم میگن. (یادش بخیر، کاف کلی نرژیک هم برام یادآور کارباکول بود).

معروفهاشون:

Carbachol → stimulates both muscarinic and nicotinic receptors

Pilocarpine (non-selective muscarinic receptor agonist for M1 & M3): Glaupin®
(باختر بیوشیمی) 2%, 4%, Biocarpine® 2%, 4% (سینا دارو) 1%, 2%, 4%

خوب کاربرد میوتیکها چی میتونه باشه؟ درمان گلوکوم زاویه بسته، ایجاد میوز

عوارضشون؟ کاهش میدان دید، کاهش دید در تاریکی، برادی کاردی

در موارد خاص مثل فاندوسکوپی افراد دچار فشار چشم بالا، با فنیل افرین میدریاز رو ایجاد میکنیم و کارمون که تموم شد از پیلو کارپین استفاده میکنیم و چون این دو تا گیرنده هاشون رقابتی نیست مردمک جمع میشود. البته بخاطر تنشی که به شبکیه وارد میشه، توصیه میشه اینکار رو تا حد امکان (بخصوص در افرادی که مستعد رتینال دتچمنت هستن) انجام ندهید.

میوز ناشی از پیلوکارپین میتونه مثل اثر پین هول باعث بهبود دید بشه، مشابه این اثر در مصرف کنندگان تریاک هم اتفاق میفته چون اون هم کلی نرژیکه و همین به بعضیها دود میکنن چون فکر میکنن سوی چشمشون رو زیاد میکنه.

با توجه به عوارض جانبی این داروها پریمتری را قبل یا حداقل دو روز بعد از استفاده از کلی نرژیکها انجام بدین.

اسامی ژنریک و تجاری داروهای سمپاتومیمتیک:

که ما فقط با آلفا آدرنرژیکهاشون سر و کار داریم

Sympathomimetics:

Naphazoline (selective α_1 agonist): Naprivin® 0.1% (سینا دارو)

Phenylephrine (selective α_1 agonist): Neophrin® 5% (سینا دارو)

نفازولین بدون نام تجاری و با نام ژنریک نفازولین توسط شرکت داروسازی رها و کارخانه داروپخش هم تولید میشود.

هر دوی اینها آلفا آدرنرژیک هستند. فنیل آفرین که گفتیم بیشتر برای میدریاز استفاده میشه. کاربرد نفازولین چیه؟ نفازولین در Red eye برای کاهش التهاب و پرخونی عروق اسکلرا استفاده میشه. عوارض جانبیش تاکی کاردی هست. منع مصرف؟ بیماری قلبی و فشارخون بالا و کسانی که تپش قلب دارن.

اسامی ژنریک و تجاری داروهای سمپاتولیتیک:

که بیشتر ما با بتا بلوکر ها سر و کار داریم. اینا آخر اسماشون "آل" دارن. مثل Atenolol، Levobunolol و Propranolol.

باختر (Timobiol® 0.5% (سینا دارو), Timolol (β1 & β2 Antagonist): Optimol® 0.5% (بیوشیمی)

(سینا دارو) Betaxolol (Selective β1 Antagonist): Betaxol® 0.5%

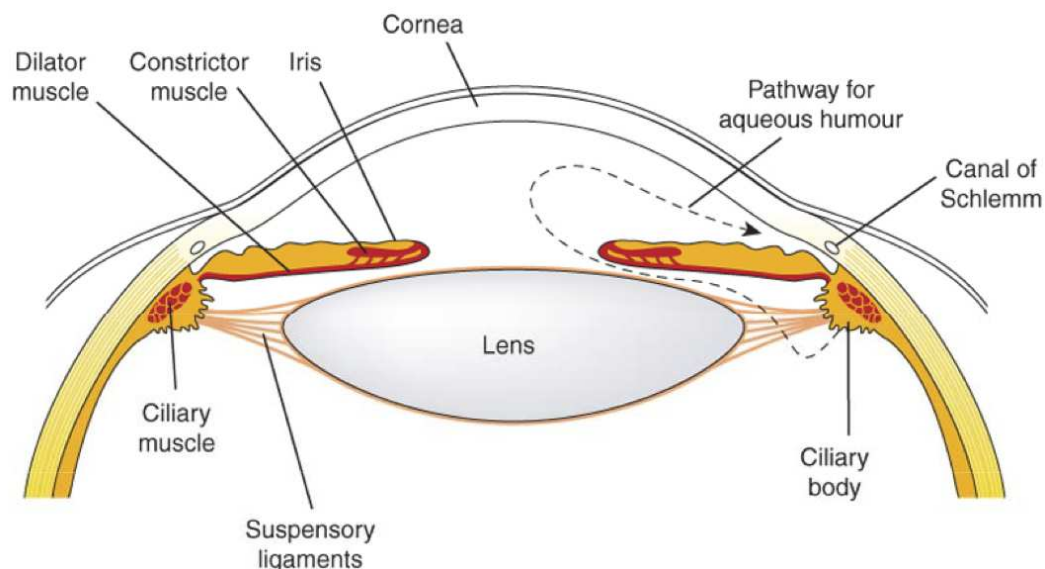
تیمولول بدون نام تجاری و با نام ژنریک تیمولول توسط شرکت داروسازی رها و کارخانه داروپخش هم تولید میشود.

کاربردشون؟ کاهش تپش قلب، کاهش ترشح زلالیه و کاهش فشارچشم در گلوکوم.

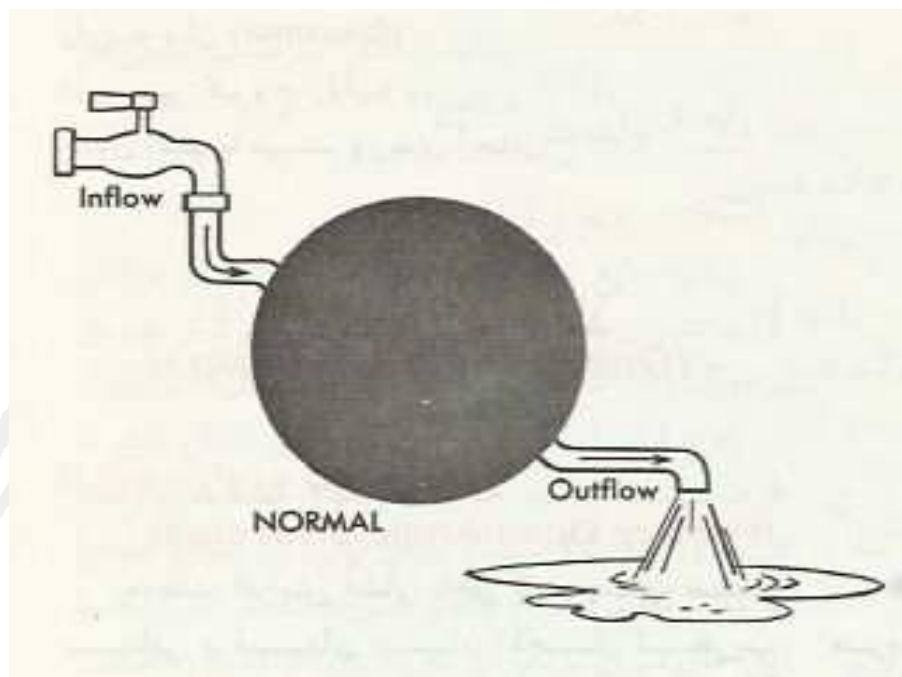
داروهای ضد گلوکوم:

در این مبحث هم سعی خواهیم کرد با همان روال داستان گونه جلسه قبل پیش ببریم اما قبل از شروع بحث اصلی لازم هست یاد آوری کنیم که: مبحث گلوکوم از مباحث پیشرفته درمانی چشم است. در کشورهایی مثل انگلستان که اپتومتریستها در گرفتن حق تجویز دارو پیشرو بوده اند، درمان گلوکوم آخرین اجازه ای هست که به اپتومتریستها اعطا شده. اما در ایران مبحث تجویز داروی ما هنوز در مرز بین قانونی و غیر قانونی در رفت و برگشت است. پس آنچه که در این جلسات خدمت شما ارائه میشود صرفاً آشنایی با داروهاست و در مورد دوز درمانی و غیره صحبت نخواهد شد.

اما مبحث اصلی، در کیسهای گلوکومی هدف کاستن فشار چشم هست. فشار داخل چشم یا Intraocular Pressure یا همان IOP فشار مایع زلالیه داخل چشم هست و علت افزایش فشار داخل چشم، معمولاً تجمع مایع زلالیه یا aqueous humor در داخل چشم هست. زلالیه در محل زوائد مژگانی (processes ciliary) از اپی تلیوم جسم مژگانی ترشح میشود، از فاصله بین لنز و آئیریس عبور میکند، به سمت زاویه اتاق قدامی میرود و از طریق ترابکولار مشورک وارد کانال اشلم شده و نهایتاً وارد ورید اپی اسکلرال شده و از چشم تخلیه میشود.



بطور خیلی ساده زلالیه از طریق یک مجرایی وارد یک محفظه بسته میشود و از طریق مجرای دیگری از آن تخلیه میگردد، مثل شکل زیر. فرض کنید این بادکنک چشم هست، شیر بالایی محل تولید مایع زلالیه و شیر پایینی محل خروج زلالیه هست.



با توجه به شکل فوق برای کاهش فشار چشم دو راه اصلی داریم: کمتر کردن ترشح زلالیه، بیشتر کردن خروج زلالیه.

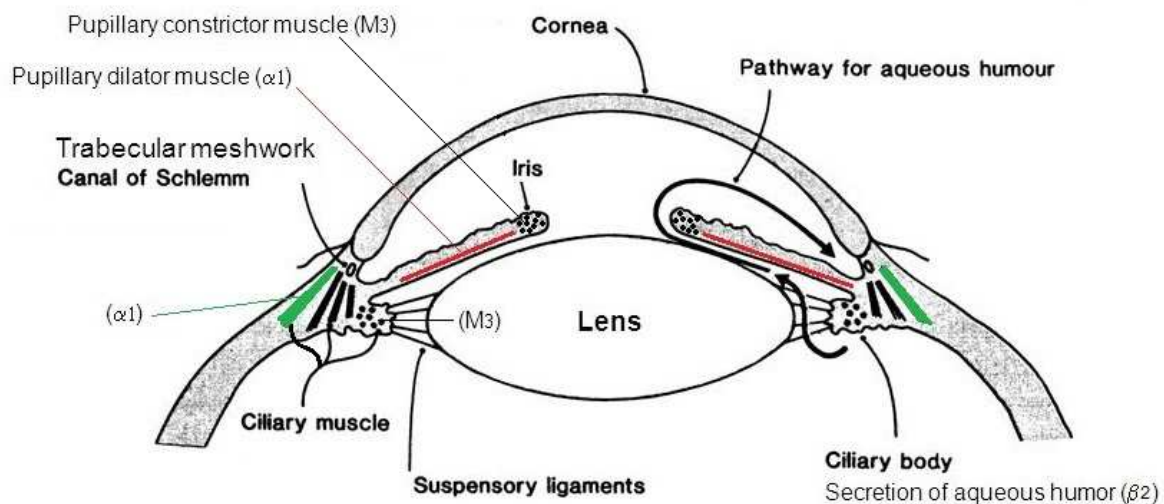
American Academy of Ophthalmology هم این فرایند را در قالب یک فرمول توضیح داده:

$$IOP = \frac{F}{C} + PV$$

در فرمول بالا F بیانگر نسبت تولید زلالیه، C نسبت خروج زلالیه و PV فشار درون ورید اپی اسکالرال هست. با روش ریاضی در فرمول بالا برای کاهش IOP سه راه داریم. کاهش F (تولید زلالیه) در صورت کسر، افزایش C (خروج زلالیه) در مخرج کسر و نهایتاً کاهش PV (فشار ورید اپی اسکالرال). از نظر فارماکولوژیک، برای دو مورد اول راه حل داریم اما ابزاری برای مورد سوم نداریم. پس دو راه ممکن برای کاهش IOP عبارت است از کمتر کردن ترشح زلالیه، بیشتر کردن خروج زلالیه. یک راه سوم هم وجود داره که با کاهش حجم ویتزه سبب کاهش فشار چشم میشه و در ادامه توضیح خواهیم داد.

۱- کاهش تولید زلالیه:

راه اول کمتر کردن ترشح زلالیه بود. بر اساس گفته های جلسه قبل چطور میتونیم ترشح زلالیه رو کم کنیم؟ برای راهنمایی مجدداً تصویر زیر را ببینید:



در اپیتلیوم سیلیاری بادی رسپتورهای $\beta 2$ را داریم که مهار آنها سبب کاهش ترشح آکوئوس میشود. البته حدود ده درصد از رسپتورهای سیلیاری بادی را رسپتورهای $\beta 1$ تشکیل میدهند. داروهای مهار گیرنده های β کدامها بودند؟ تیمولول (Optimol®, Timobiol®) و بتاکسولول (Betaxol®). برای درمان گلوکوم کدوم مناسبتره؟ تیمولول، چون آنتاگونیست غیراختصاصی β هست و روی $\beta 1$ و $\beta 2$ اثر داره درحالیکه بتاکسولول آنتاگونیست اختصاصی $\beta 1$ بوده و اثرش روی $\beta 2$ کمتر هست. تنها زمانی که بیمار دچار آسم است، بتاکسولول را ترجیح میدهیم چونکه در ریه رسپتور $\beta 1$ نداریم و بتاکسولول آنتاگونیست اختصاصی $\beta 1$ بوده و باعث تنگی برونشها و تشدید آسم نمیشود.

یک راه دیگر برای کاهش ترشح زلالیه داریم. در همان اپیتلیوم سیلیاری بادی، رسپتورهای $\alpha 2$ را هم داریم که تحریکش باعث کاهش ترشح زلالیه میشه چون گیرنده های $\alpha 2$ در نوروهای پیش سیناپسی قرار دارند و تحریک اونها مانع از رها شدن نورآدرنالین میشه و اثر مهاری روی سیستم سمپاتیک داره.

اینجا آلفا ۲ آگونیستها به ما کمک میکنند. پسوند اسم اینها "نیدین" هست. قطره Apraclonidine با نام تجاری Lopidine® یک آگونیست $\alpha 2$ و آگونیست ضعیف $\alpha 1$ هست. قطره Brimonidine هم یک آگونیست سلکتیو $\alpha 2$ هست که با نام تجاری خارجی Alphagan® و نام تجاری ایرانی Brimogan® (سینا دارو) عرضه میشود. بریمونیدین بدون نام تجاری و با نام ژنریک بریمونیدین توسط شرکت باختر بیوشیمی و کارخانه داروپخش هم تولید میشود.

دو روش فوق برای کاهش تولید زلالیه، روش های مستقیم بودند. برای کاهش تولید زلالیه یک راه غیر مستقیم هم وجود دارد: استفاده از داروهای دیورتیک یا مدرّ. خوب این چه ربطی میتونه به ترشح زلالیه داشته باشه؟ کلا وقتی ادرار افزایش پیدا کنه، آب بدن کم میشه و متعاقبا همه ترشحات آبی کاهش پیدا میکنه.

Acetazolamide بصورت خوراکی (قرص) یا تزریقی استفاده میشه. مال داروسازی مهر ایران هست و شکر خدا اسم تجاری نداره. قطره چشمی از این گروه هم قطره Dorzolamide هست که با نام تجاری خارجی Trusopt® و ایرانی Dorzamid® (سینا دارو) و 2% Biosopt® (باختر بیوشیمی) تولید میشه. دورزولامید بدون نام تجاری و با نام ژنریک دورزولامید توسط کارخانه داروپخش هم تولید میشود.



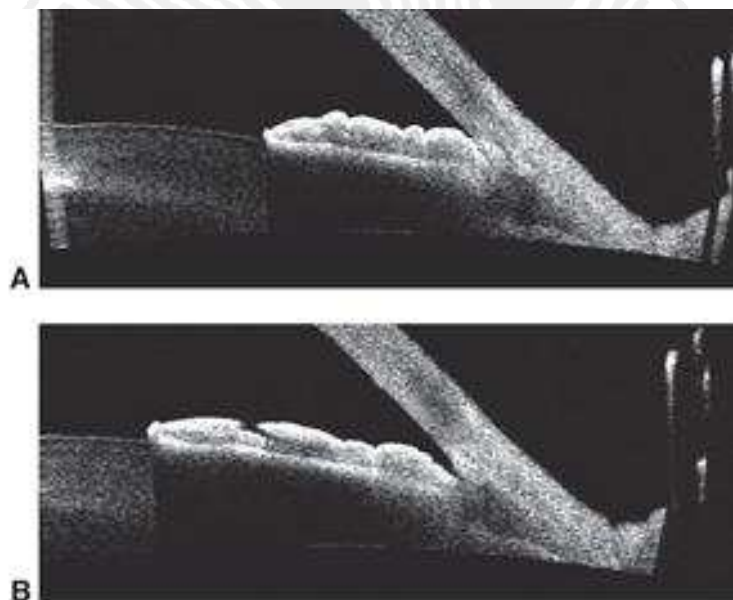
داروهای ترکیبی گلوکوم از ترکیب دو داروی تیمولول (بتالوکر) و دورزولامید (دیورتیک) برای ایجاد اثر ضدگلوکومی قویتر استفاده میکنند. قطره Zilomole® سینا دارو و Co-biosopt® باختر بیوشیمی از این دسته اند.

۲- افزایش خروج زلالیه:

خوب بریم سراغ افزایش یا تسهیل خروج زلالیه. چطور میتونیم خروج زلالیه را تسهیل کنیم.

اولیش تحریک $\alpha 1$ در عضلات طولی جسم مژگانی هست. داروی مورد استفاده اپی نفرین هست که شبیه ساز نوراپی نفرین (نورآدرنالین) میباشد. یک آلفا آگونیست غیر سلکتیو، یعنی هم $\alpha 1$ و هم $\alpha 2$ را تحریک میکند. البته اثرش روی $\alpha 1$ بیشتر است. پس با تحریک $\alpha 1$ و انقباض عضلات طولی جسم مژگانی سبب کشیده شدن ترابکولار مشورک و نتیجتاً بازتر شدن راه خروجی زلالیه میشود. قطره Epinephrine Ophthalmic نام تجاری نداره.

راه بعدی برای تسهیل خروج زلالیه، تحریک گیرنده های پاراسمپاتیکی موسکارینی ($M3$) موجود در عضلات حلقوی مردمک هست که باعث میوز و بازتر شدن زاویه اتاق قدامی شده و سبب تسهیل خروج زلالیه میشه. در شکل زیر در تصویر A مردمک در حال میدریاز و در تصویر B مردمک در حال میوز میباشد. ملاحظه میکنید که در حالت میوز زاویه بسیار بازتر از حالت میدریاز هست.



داروی مورد استفاده Pilocarpin هست که یک پاراسمپاتومیمتیک میباشد. در ایران با نام تجاری Glaupin® توسط سینا دارو و Biocarpine® توسط باختر بیوشیمی ساخته میشه.

یه گروه دیگه از داروها هم هستند که باعث تسهیل خروج زلالیه میشند و ربطی هم به سمپاتیک و پاراسمپاتیک ندارند: داروهای آنالوگ پروستاگلندین که داروهای خوبی هستند. مزیتشون کفایت یک دوز در شبانه روز برای اثر درمانی هست. اسم ژنریک دارو Latanoprost هست. نحوه عملکردش دقیقاً معلوم نشده ولی از طریق همون مسیر پیوه ئو اسکالرال عمل میکنه. تا سال ۲۰۱۱ ساختش در انحصار یه شرکت سوئدی بود، با اتمام پتنت اون شرکت سوئدی Xalatan® و غیره وارد بازار شدند. لاتانوپروست در ایران با نام تجاری Lataprost® سینا دارو و Xalabiost® باختر بیوشیمی تولید

میشود. کارخانه داروپخش هم لاتانوپروست را بدون نام تجاری و با نام ژنریک لاتانوپروست ولید میکند.



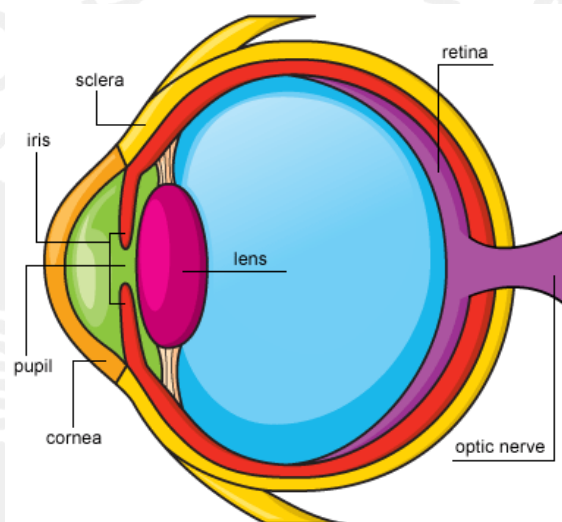
تصاویر بالا: زالاتان، البته از نوع غیر ابراهیموویچ. درسته که لاتانوپروست رو سوئدی ها اختراع کردند و زالاتان ابراهیموویچ هم بازیکن تیم ملی سوئده ولی این دوتا با هم فرق دارند.



سینا دارو یک قطره ترکیبی دیگر هم برای گلوکوم داره: قطره Coprost® که ترکیب Timolol (بتابلوکر کاهنده تولید زلالیه) و Latanoprost (آنالوگ پروستاگلندین تسهیل کننده خروج زلالیه) هست.

۳- کاهش حجم ویتره:

راه آخر کاهش فشار داخل چشم که یک روش غیر مستقیمه این هست که حجم ویتره (قسمت آبی رنگ در شکل زیر) را کم کنیم تا جا واسه آکئوس (قسمت سبز رنگ در شکل زیر) باز بشه و در نتیجه فشار چشم کمتر بشه.



برای اینکار از داروهای هایپر اسموتیک استفاده میکنیم. این داروها از طریق بالابردن اسمولاریته پلاسما خون سبب جذب مایع از ویتره میشوند و لذا حجم ویتره کمتر میشه و فشار چشم کم میشه. پلاسما خون قسمت مایع خون و فاقد سلولهای خونی است که ۹۱ درصد آن را آب تشکیل می‌دهد. ویتره ترکیبی ژله مانند است که حدود ۹۹ درصد آنرا آب و بقیه را قندها، نمک و اسید هیالورونیک در داربستی از کلاژن نوع تشکیل میدهد.

البته داروهای هایپر اسموتیک دیورتیک یا مدر هم هستند و از آن طریق هم تا حدودی تولید زلالیه را کاهش میدهند ولی بیشتر از طریق کاهش حجم ویتره، فشار داخل چشم را کاهش می‌دهند تا با کاهش تولید زلالیه.

اسامی داروها: Ophthalmic Mannitol که بصورت تزریقی بوده و ساخت شرکت فراورده های تزریقی دارویی ایران هست و اسم تجاری نداره. داروی بعدی گلیسرین (گلیسرول) خوراکی هست که بصورت سرد و همراه با لیموناد بصورت خوراکی مصرف میشه. به پسوند "آل" آخر اسم اینها توجه کنید. از نظر شیمیایی اینها الکل محسوب میشوند و همخانواده اتانول و متانول هستند.

داروهای ضد میکروبی:

داروهای ضد میکروبی (Antimicrobial) شامل آنتی بیوتیکها یا داروهای ضد باکتری، داروهای ضد ویروس (Anti-virals)، داروهای ضد قارچ (Anti-fungals) و داروهای ضد انگل (Anti-parasitics) میباشد.

آنتی بیوتیکها (داروهای ضد باکتری):

آنتی بیوتیک یک ماده شیمیایی هست که باکتریها را از بین می برد یا مانع رشد و تکثیر آنها می شود. آنتی بیوتیکها از دو راه طبیعی و صناعی (Synthetic) به دست می آیند.

نخستین ماده آنتی بیوتیک پنی سیلین بود که در سال ۱۹۲۸ توسط الکساندر فلمینگ کشف شد. البته او نتوانست تکنیکی را برای تصفیه و پالایش پنی سیلین ارائه کند. در اواخر دهه ۱۹۳۰ فلوری و چاین، تجربه فلمینگ را تکرار کرده و ماده حاصله را روی حیوانات آزمایشگاهی تجربه کردند و سرانجام در سال ۱۹۴۱ پنی سیلین روی نمونه هایی از بیماران به کار برده شد. در سال ۱۹۴۵ جایزه نوبل در پزشکی به طور مشترک به فلمینگ و فلوری و چاین داده شد.



Alexander Fleming
(1881 – 1955)



Howard Walter Florey
(1898 – 1968)



Ernst Boris Chain
(1906 – 1979)

به پاس زحمات این سه دانشمند، فلمینگ و چاین عنوان سر (Sir) و فلوری عنوان بارون (Baron) را دریافت داشت. عنوان بارون بالاتر از سر میباشد و بخاطر تلاشهای فلوری در تهیه پنی سیلین مکفی برای ملیونها مجروح جنگ جهانی دوم به وی اعطا شد.

جدیدترین گروه آنتی بیوتیکها هم فلوروکینولونها هستند که سیپروفلوکساسین در این دسته قرار دارد. این گروه تماماً سینتتیک هستند و از باکتریها مشتق نشده اند.

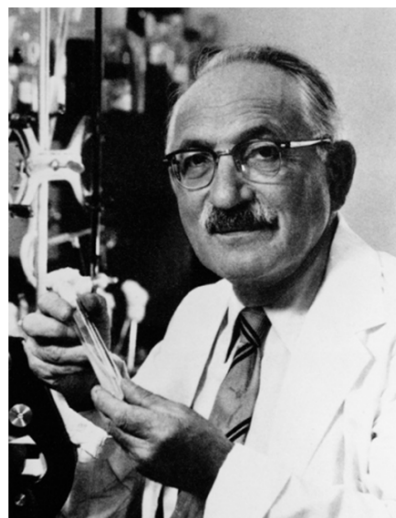
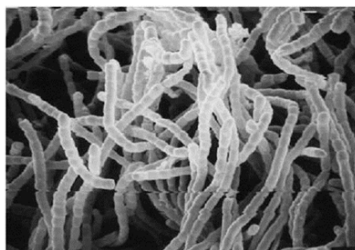
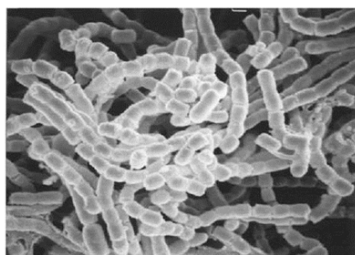
در مورد آنتی بیوتیکهای چشمی فقط با هفت تا اسم سرو کار داریم: جنتامایسین، نئومایسین، اریترومایسین، تتراسایکلین، سولفاستامید، سیپروفلوکساسین، کلرامفنیکل. اما سعی خواهیم کرد اینها را از جنبه های مختلف ارزیابی کنیم.

گروه بندی آنتی بیوتیکها بر حسب منشاء و ساختار شیمیایی:

تقسیم بندیهای متنوعی برای آنتی بیوتیکها وجود دارد ولی کاربردی ترین آنها تقسیم بندی بر اساس منشاء آنتی بیوتیک و ساختار شیمیایی آنهاست. از این منظر آنتی بیوتیکها به هفت گروه عمده تقسیم میشوند:

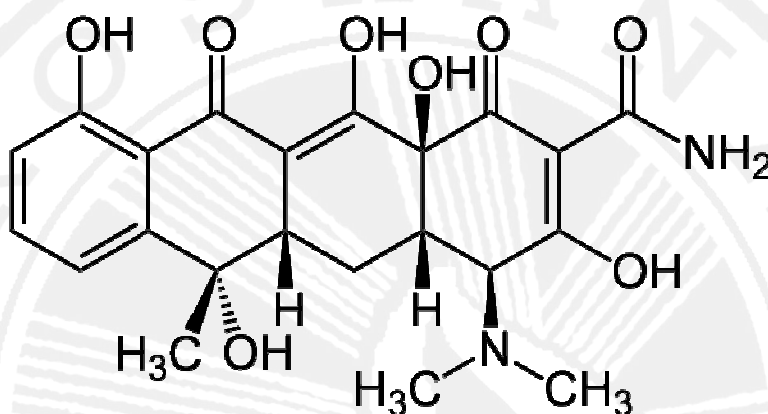
۱. بتالاکتام ها (Beta-Lactams) که پنی سیلین ها (با پسوند -cillin) و سفالوسپورینها (با پیشوند Ceph- یا Cef-) از زیر مجموعه های آن میباشد. در این گروه داروی چشمی نداریم.

۲. آمینو گلیکوزیدها (Aminoglycoside): در سال ۱۹۴۳ واکسمن کشف کرد گونه ای از باکتری استرپتومایسس (*Streptomyces griseus*) میتواند ماده ای آنتی بیوتیک تولید نماید. وی این آنتی بیوتیک را streptomycin نامید و بخاطر کشف آن در سال ۱۹۵۲ جایزه نوبل پزشکی به وی اعطا شد (البته دیگه خبری از عنوان سر و بارون و... نبود). به احترام باکتری استرپتومایسس، آمینوگلیکوزیدها پسوند مایسین (-mycin یا -micin) دارند مثل جنتامایسین (Gentamicin) و نئومایسین (Neomycin). در تصویر زیر واکسمن و باکتری استرپتومایسس را مشاهده میکنید.



۳. ماکرولیدها (Macrolides) هم از باکتری استرپتومایسس مشتق میشوند و پسوند مایسین (-mycin) دارند. اریترومایسین (Erythromycin) در این گروه قرار میگیرد.

۴. تتراسایکلین ها (Tetracyclines) مثل خود تتراسایکلین. علت نامگذاری اینها با نام تتراسایکلین ساختار شیمیایی چهارحلقه ای آنها میباشد (تترا به معنی چهار و سایکل هم به معنی حلقه). ساختار شیمیایی تتراسایکلین را در شکل زیر ببینید.



۵. سولفونامیدها (Sulfonamides) مثل Sulfacetamide

۶. فلوروکینولون ها (Fluoroquinolones) که پسوند فلوکساسین (-floxacin) دارند مثل Levofloxacin و Ciprofloxacin

۷. سایر آنتی بیوتیک ها مثل Chloramphenicol

مکانیسم اثر آنتی بیوتیکها بر روی باکتریها:

بطور کلی آنتی بیوتیکها را میتوان به دو گروه عمده باکتریسید (Bactericidal) و باکتریواستاتیک (Bacteriostatic) تقسیم نمود.

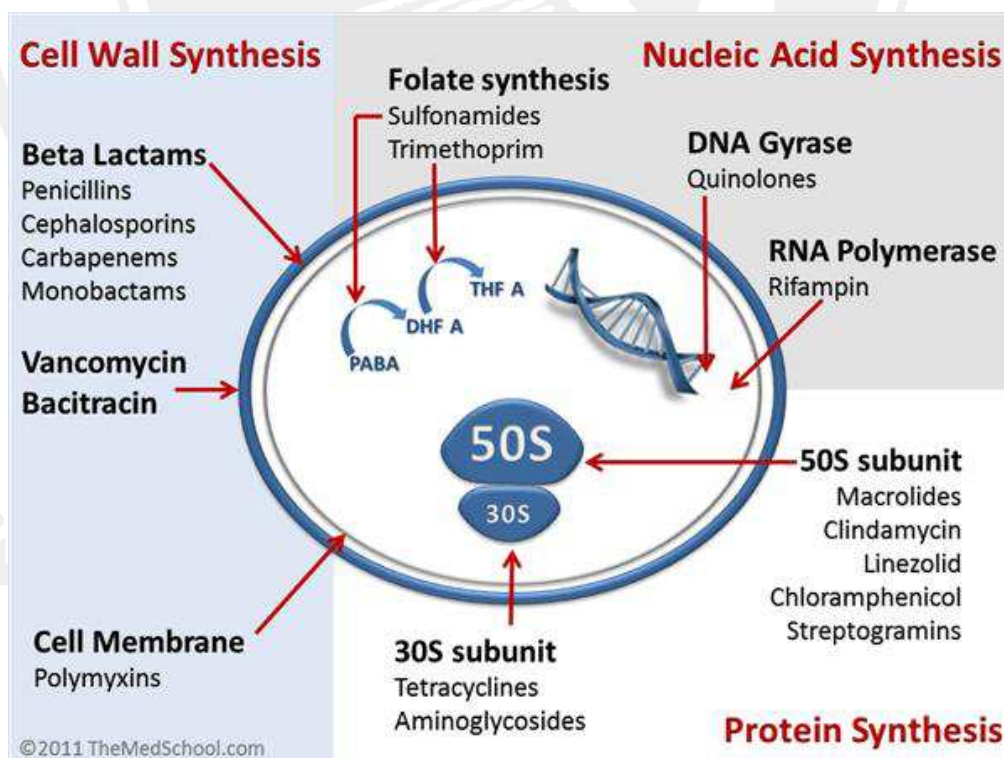
آنتی بیوتیکهای باکتریسید باعث کشتن سلول بیماریزا میشوند یعنی به حیات میکروارگانیسم خاتمه می دهند. مثال این گروه فلوروکینولونها (سیپروفلوکساسین) میباشد. آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین، نئومایسین) باکتریسید هم هستند اما در مورد بعضی میکروبها اثر باکتریواستاتیک دارند.



آنتی بیوتیک‌های باکتریواستاتیک باعث توقف رشد و ثابت ماندن تعداد سلول بیماریزا می‌شوند. میکروارگانیسم نمی‌میرد ولی نمی‌تواند رشد و تکثیر کند. در نتیجه تعداد باکتریها افزایش پیدا نمی‌کند و سیستم ایمنی بدن می‌تواند از پس آنها برآید. مثال این گروه ماکرولیدها (اریترومایسین)، سولفونامیدها (سولفاستامید)، نتراسایکلینها و کلرامفنیکل می‌باشد.

البته این تقسیم بندی ها بر مبنای مشاهدات آزمایشگاهی هست و در کلینیک هر دو نوع این آنتی بیوتیکها بر علیه بیماریهای باکتریایی موثرند و تفاوت مشهودی ندارند.

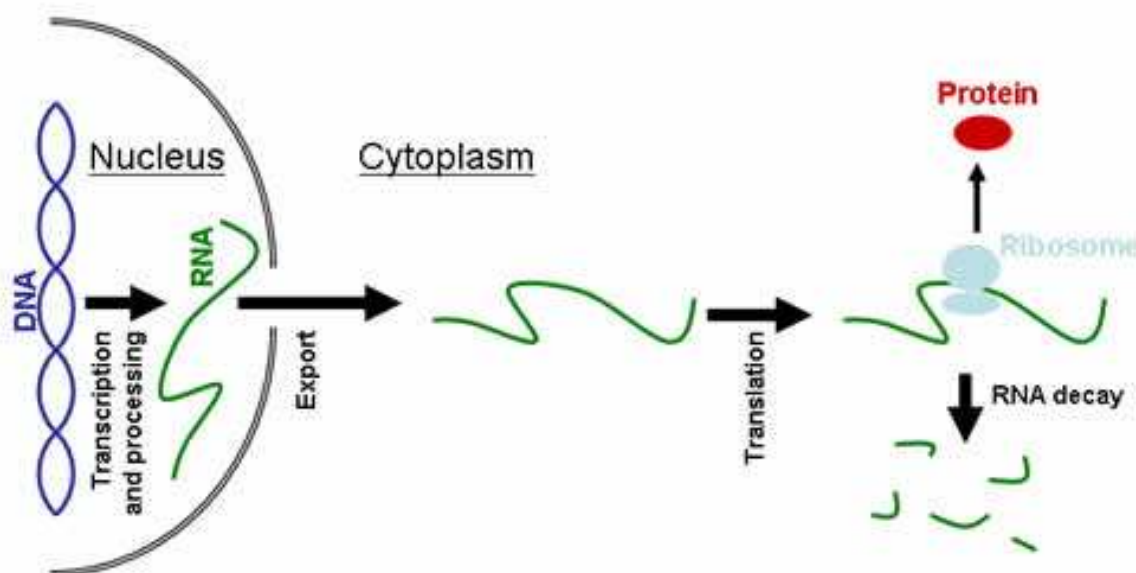
حال بیایید اثر آنتی بیوتیکها بر باکتریها را با دقت بیشتری بررسی کنیم. باکتریها گروهی از موجودات تک سلولی هستند که ساختار ساده‌ای دارند و همانند دیگر سلولها، از هسته، سیتوپلاسم و غشا تشکیل شده‌اند. با دقت در شکل زیر مشخص می‌شود که برای نابود کردن یک باکتری چند راه وجود دارد:



۱. راه اول تخریب دیواره سلولی آن است. اینکار را میتوان از طریق جلوگیری از ساخت دیواره سلولی باکتری یا تغییر در عملکرد غشاء سلولی و نهایتاً تخریب آن انجام داد.

۲. راه دوم ممانعت از تولید مواد حیاتی ضروری برای زندگی و تولید مثل باکتری یعنی پروتئین هاست.

مراحل سنتز پروتئین در شکل زیر مشخص شده است. بطور خلاصه ابتدا در هسته، mRNA از روی DNA ساخته میشود. mRNA سپس وارد سیتوپلاسم میشود. در سیتوپلاسم، ریبوزوم به کمک mRNA و tRNA، زنجیره های پروتئینی را تولید میکند.



- ماکرولیدها (اریترومايسين) و کلرامفنیکل از طریق اتصال به جزء S50 ریبوزوم و تتراسایکلین و آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین، نئومایسین) از طریق اتصال به جزء S30 ریبوزوم باعث توقف سنتز پروتئین ها میشوند.
- فلوروکینولونها (سیپروفلوکساسین) هم مانع Transcription (نسخه برداری از DNA جهت ساخت mRNA) میشوند.
- سولفونامیدها (سولفاستامید) هم مانع از ساخت اسید فولیک (یا Folate) میشوند که بدون آن سنتز DNA و RNA به مشکل برمیخورد و نهایتاً پروتئین سازی و تولید مثل باکتری دچار مشکل میگردد.

آنتی بیوتیکها از نظر طیف اثر:

از لحاظ طیف اثر آنتی بیوتیکها را به دو دسته وسیع الطیف و محدودالطیف تقسیم میکنند:

۱- آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف (Broad-Spectrum Antibiotics) آنهایی هستند که در مقابل انواع مختلف میکرو ارگانیسمها فعال میباشند. مانند تتراسایکلین، کلرامفنیکل، سولفاستامید و سیپروفلوکساسین.

۲- آنتی بیوتیکهای محدود الطیف (Narrow-Spectrum Antibiotics) آنهایی هستند که فقط در مقابل یک میکرو ارگانیسم یا طیف بسیار محدودی از میکروارگانیسمها فعال میباشند؛ مانند اریترومايسين که بر روی باکتریهای گرم مثبت و آمینوگلیکوزیدها (جنتامایسین، نئومايسين) که بر روی باکتریهای گرم منفی موثرند.

هرکدام از این گروهها کاربردهای خاص خود را دارند. کاربرد بی رویه آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف علاوه بر آنکه خطر ایجاد مقاومت میکروبی را بالا میبرد، با از بین بردن باکتریهای غیر مقاوم محیطی بسیار مناسبی برای تغذیه و رشد و تولید مثل معدود گونه های میکروبی مقاوم پدید می آورد و میزبان را دچار مشکل میکند.

بنا به دلایل فوق آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف را در ابتدای پروه درمان که هنوز نتایج کشت و آنتی بیوگرام نرسیده است تجویز میکنند اما به محض شناسایی شدن میکروارگانیسم مشکل زا و آنتی بیوتیک موثر بر آن، آنتی بیوتیک وسیع الطیف را قطع و فقط آنتی بیوتیک انتخابی را بکار میبرند.

مقاومت میکروبی در مقابل آنتی بیوتیکها:

مقاومت نسبت به آنتی بیوتیک یعنی میکروبهای بیماریزا که برای مبارزه با آنان آنتی بیوتیک استفاده می شوند، با جهش ژنی نسبت به این داروها مقاومت پیدا کنند و نسلهای جدیدی به وجود بیایند که نتوان با آنها مبارزه کرد. در هر یک میلیون تقسیم سلولی یک جهش یافته را می توان یافت که به یک آنتی بیوتیک مقاوم باشد.

از مهمترین عوامل ایجاد مقاومت میکروبی، مصرف خودسرانه و یا بیش از حد آنتی بیوتیکها است. آنتی بیوتیکها از شایعترین داروهای مورد استفاده نابجا هستند. مطابق آمارهای وزارت بهداشت ایران، مصرف آنتی بیوتیک در کشور روند بالایی یافته به طوریکه در بیش از نیمی از نسخه های پزشکی که تجویز می شود حداقل یک آنتی بیوتیک وجود دارد. برای بیش از ۴۰٪ از بیماران مبتلا به عفونتهای ویروسی دستگاه تنفسی، آنتی بیوتیک تجویز می شود. در حالیکه ویروسها به آنتی بیوتیکها حساس نیستند. مشکل دیگر استفاده از آنتی بیوتیکها برای پروفیلاکسی میباشد.

متأسفانه سرعت توسعه داروهای جدیدتر کاهش قابل توجهی یافته است؛ لذا لازم است:

- از تجویز غیر ضروری این داروها پرهیز شود و باید به سمت تجویز محتاطانه و دقیق آنتی‌بیوتیک‌ها پیش برویم.
- استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی با طیف محدود توصیه می‌گردد.
- دوز کمتر از مقدار لازم، میتواند مقاومت میکروبی را تسهیل نماید، بنابراین باید دارو با دوز مناسب داده شود و تاکید گردد که سر ساعت مصرف شود و دوره درمان کامل گردد.
- در صورت طولانی شدن درمان هرچند وقت یکبار گروه دارو عوض شود.
- در آمینوگلیکوزیدها (جنتا مایسین، نئومایسین) احتمال بروز مقاومت میکروبی زیاد هست و لذا تنها باید برای دوره درمانی کوتاه تجویز گردند.

آنتی‌بیوتیک‌ها و بیماری فاویسم:

فاویسم (Favism) یا بیماری باقلایی (در زبان شیرازی: باقله ای) بیماری ارثی خونی است که در اثر نقص آنزیم G6PD ایجاد می‌شود. این آنزیم در ثبات غشای گلوبول قرمز نقش دارد. بیماران در حالت عادی کاملاً طبیعی هستند و هیچگونه علامتی ندارند و فقط در مواجه با باقلا یا بعضی از داروها، علائم حاد آن (تهوع و استفراغ، بی‌حالی و گاهی کاهش سطح هوشیاری و شوک) مشاهده می‌شود.

در ایران، فراوانی آن ۱۰ تا ۱۵ درصد می‌باشد و کانون‌های این بیماری در مناطق جنوبی کشور مثل خوزستان، فسا و فیروزآباد و داراب فارس و روستاهای شمالی ایرانشهر سیستان و بلوچستان دیده می‌شود.

داروهای ممنوع در فاویسم به دو دسته داروهای دارای سطح خطر بالا و داروهای دارای سطح خطر پایین تقسیم می‌گردند:

داروهای دارای سطح خطر بالا عبارتند از: سه قطره آنتی‌بیوتیک سولفاستامید، کلرامفنیکل و سیپروفلوکساسین و قطره دورزولامید. در گروه داروهای دارای سطح خطر پایین هم آنتازولین قرار دارد.

اسامی ژنریک و تجاری آنتی بیوتیکهای چشمی:

اول قطره ها:

سولفاستامید که ضعیف ترینشون هست:

- سینا دارو: Bactimide 10%, 20%
- تولید دارو: Aqua-Drin 10%, 20%

آدم یاد این میوفته:



داروسازی رها: اسم تجاری ندارد، با نام ژنریک سولفاستامید ارائه میشود.

نکته: گفته میشه به دلیل تداخل عمل سولفاستامید با آگزودای چرکی قبل از استفاده از قطره باید آگزودای چرکی از چشم پاک بشه.

گروه اپتومتری روشنا

کلرامفنیکل که قوی تر از سولفاستامید است:

قدرتش از آنجایی ناشی میشود که به دلیل قابلیت حل شدن بالا در چربی، نفوذ بسیار بالایی در قرنیه دارد.

کلرامفنیکل سیستمیک در افراد دارای سابقه اختلالات خونی منع مصرف دارد. قطره چشمی کلرامفنیکل به ندرت باعث کم خونی آپلاستیک می شود ولی باید به بیمار تذکر داد که در صورت مشاهده رنگ پریدگی، خستگی وضعف غیر عادی، تب، گلودرد، خونریزی یا کبودی غیر عادی فوراً به پزشک مراجعه نماید.

سینادارو: Chlobiotic® 0.5%

داروسازی رها: اسم تجاری ندارد و با نام ژنریک کلرامفنیکل عرضه میشود.

سیپروفلوکساسین:

تنها تولید کننده داخلی؛ سینادارو با نام تجاری Ciplex®

در کودکان زیر 12 سال بهتر است تجویز نشود.

لووفلوکساسین:

تنها تولید کننده داخلی سینادارو هست که با نام ژنریک لووفلوکساسین توزیع میشود. نمونه خارجی هم Oftaquix® متعلق به شرکت Santen Oy فنلاند میباشد.

در کودکان زیر یکسال منع مصرف دارد.

قطره جنتامایسین:

سینا دارو: Gentex®

کارخانه داروسازی داروپخش: نام تجاری ندارد، با نام ژنریک جنتامایسین توزیع میشود.

پماد ها:

پماد جنتامایسین:

سینا دارو: Gentex®

اریترومایسین:

سینادارو: Erythrolidine®

ایران ناژو: پماد چشمی اریترو مایسین ناژو

تتراسایکلین

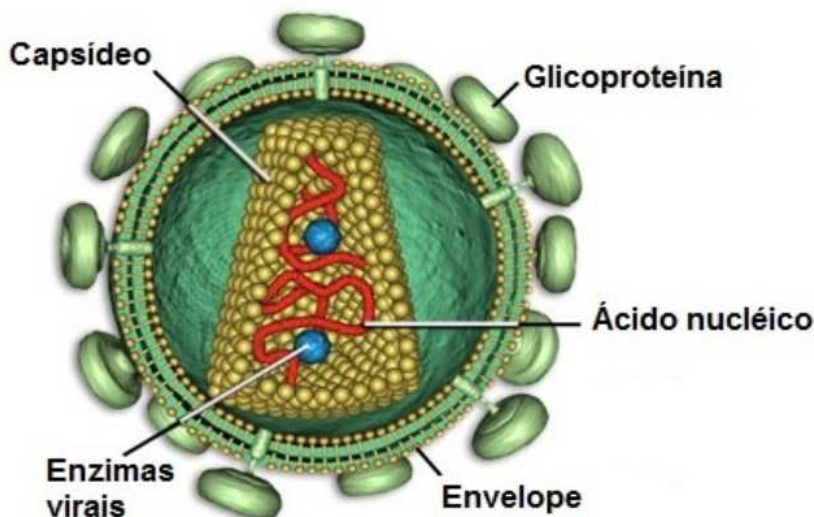
سینادارو: Aerotex®

ایران ناژو: پماد چشمی تتراسایکلین ناژو

داروهای ضد ویروس (Antiviral):

همانگونه که بیشتر هم گفته شد، داروهای ضد ویروس به همراه داروهای ضد باکتری، ضد قارچ و ضد انگل، گروهی بنام داروهای ضد میکروبی را تشکیل میدهند.

Human Immunodeficiency Virus (HIV)



Adaptado de <http://micro.magnet.fsu.edu/cells/viruses/hivvirus.html>

ویروسها قطعه ای از اسید نوکلئیک هستند که به همراه مقداری آنزیم در داخل کپسولی از جنس پروتئین (Capsid) محصورند. در برخی ویروسها دور این مجموعه با پوشش لیپیدی (Envelope) پوشیده میشود. در روی این پوشش پروتئینهایی وجود دارند که گاهی از روی آنها ویروسها را نامگذاری میکنند.

آیا ویروسها زنده هستند؟ نه. بیولوژیستها ویروس ها رو زنده نمیدونند چون رشد نمیکند و متابولیسم و سوخت و ساز ندارند اما همیشه اونها رو بیجان فرض کرد چون تولید مثل میکنند. در واقع یه چیزی بین زنده و مرده هستند و خودشون هم تکلیفشون با خودشون معلوم نیست.

مواد ضد ویروسی را در پاره ای موارد میتوان در طبیعت مشاهده کرد. مثالش گیاه اوکالپتوس هست که بخورش برای درمان سرماخوردگی توصیه میشه و روغنش برای ضد عفونی کردن کاربرد داره. شاید بتوان از بخور اکالیپتوس برای بهبود کونژنکتیویت وایرال هم استفاده کرد چون هم ضد ویروسه و هم ضد التهاب، البته این یه ایدست و باید در عمل آزموده شود. اما قطعاً این انتی وایرال طبیعی در مورد سایر بیماریهای جدی چشمی مثل زونا خیلی کاربردی ندارد.



علی رغم تنوع بسیار زیاد ویروسها، تعداد داروهای آنتی وایرال خیلی محدود است و معمولاً روی ویروسهای خاصی چون هرپس سیمپلکس، هرپس زوستر، ویروسهای هپاتیت B و C و ویروسهای آنفلوآنزای A و B و HIV تمرکز دارند.

همچنین قیمت آنها معمولاً بالاتر از سایر داروهاست چون پروسه اکتشاف آنها بالا، هزینه اکتشاف آنها سنگین و شرکتهای تولید کنندشان محدود هستند.



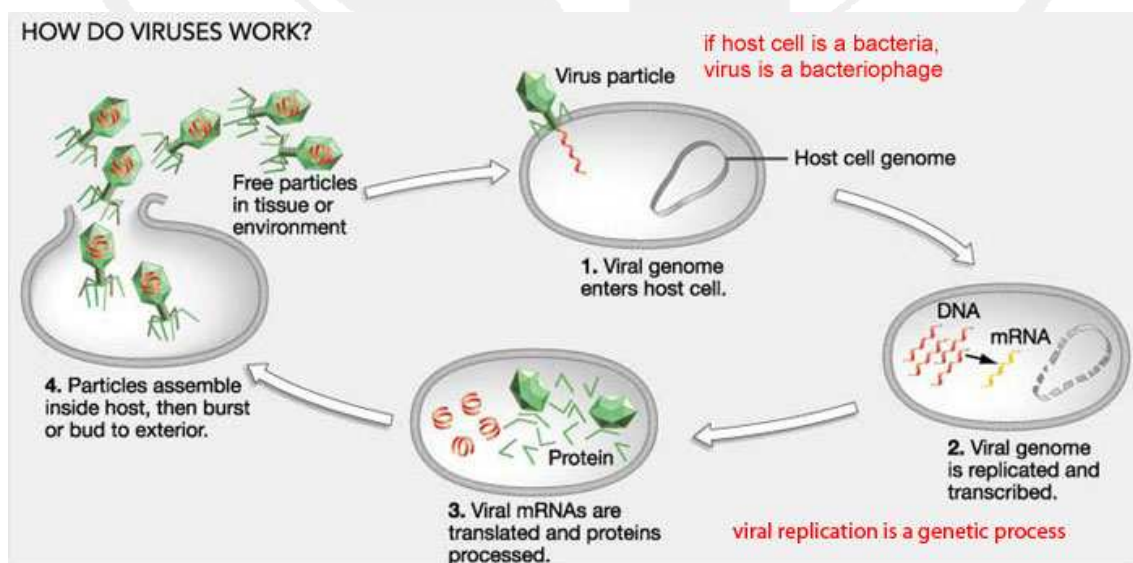
آخرین قیمت Virocid؛ گفتم گرونه!

مهمترین علت دشواری طراحی و ساخت داروهای ضد ویروس اینست که ویروسها داخل سلولهای میزبان پنهان میشوند و ساخت دارویی که به سلول میزبان صدمه نزند ولی روی ویروس داخل آن موثر باشد خیلی سخت است. ساخت داروهای آنتی وایرال واقعا شاهکار مهندسی ژنتیک و میکروبیولوژی هست. ابتدا باید قطعاتی از پروتئین ویروس را پیدا کنند که آسیب پذیر باشند، علاوه بر آن، این قطعات باید تا حد امکان با پروتئینهای انسانی متفاوت باشند تا داروی موثر بر آنها روی سلولهای انسانی موثر نباشد و در عین حال باید این قطعات در بین گونه های متفاوت ویروس مشترک باشد تا دارو بر روی همه آنها موثر باشد. وقتی چنین قطعه ای پیدا شد، به کمک نرم افزارهای کامپیوتری، مولکول موثر بر آن طراحی میشود و سپس داروی مورد نظر تولید میگردد.

به این نکته هم توجه بفرمایید که اکثر داروهای آنتی وایرال از طریق ممانعت از تکثیر ویروسها عمل میکنند نه از طریق کشتن آنها. یعنی داروهای آنتی وایرال با مواد Viricide تفاوت دارند. مواد Viricide دارو نیستند اما با تخریب ویروسها باعث ضد عفونی شدن محیط می گردند.

چرخه زندگی ویروسهای مختلف متفاوت هست اما نکات مشترکی دارند:

- اتصال ویروس به سلول میزبان
- تزریق ژن ها و آنزیم های ویروس به داخل سلول میزبان
- تکثیر اجزای ویروس در داخل سلول به کمک تجهیزات سلول میزبان
- مونتاژ (سر هم) کردن قطعات ویروس به هم
- پوکیدن! سلول میزبان و رها شدن ویروسهای ساخته شده به خارج از سلول



پس با این حساب یک داروی ضد ویروس باید در یکی از مراحل فوق اختلال ایجاد کند و مانع تکثیر ویروس شود. در واقع اکثر داروهای ضد ویروس همین کار را میکنند. اما یک راه دیگر هم برای مقابله با ویروسها کشف شده. روش جایگزین، تحریک سیستم ایمنی هست و اینترفرون آلفا اینکار را انجام میدهد.

آنتی وایرال های چشمی معمولاً پسوند uridine_ یا ovir_ دارند.

اسامی ژنریک و تجاری داروهای آنتی وایرال چشمی:

دوباره بعد از مدتها کم آوردن جلوی بقیه شرکتها، سینا دارو با قدرت تمام برگشته و غیر از اون شرکت دیگه ای داروی آنتی وایرال تولید نمیکند. سه داروی زیر از طریق ممانعت از تکثیر اجزای ویروس در داخل سلول عمل میکنند.

قطره Herpin® که 1% Idoxuridine هست.

قطره Virocid® که 1% Trifluridine هست. (من با اسم تجاری این داروی آخری مشکل دارم. cid اشاره به کشتن داره ولی این دارو درواقع ویروسها رو نمیکشه).

پماد چشمی Virolyse® که 3% Aciclovir هست.

داروهای ضد قارچها:

احتمالاً بخاطر دارید که سلولهای یوکاریوت هسته دارند، سلولهای پروکاریوت فاقد هسته اند. سلول های قارچها همچون انسان، یوکاریوت هستند. پس از نظر زیست شناسی سلول قارچ به سلول انسان شباهت دارد. به همین دلیل از لحاظ فارماکولوژیک ساخت داروی ضد قارچی که بر روی قارچ موثر باشد ولی روی سلول انسانی موثر نباشد خیلی سخت هست و اکثر داروهای ضد قارچ عوارض جانبی دارند.

داروهای ضد قارچ خوراکی و تزریقی و موضعی معمولاً پسوند conazole_ دارند مثل کتوکنازول، میکونازول و ... در عمل شما فقط با یک داروی ضد قارچ چشمی سر و کار خواهید داشت: Natamycin. اسم این قطره چه اطلاعاتی بهتون میده؟ این دارو همخانواده آنتی بیوتیکهای ماکرولیدی هست که از باکتری استرپتومایسس (Streptomyces Natalensis) بدست می آید. فقط نمونه خارجی آن با اسامی تجاری Natacin® و Pimafucin® موجود هست.

یه نکته جالب: از ناتامایسین بعنوان ماده نگهدارنده در دوغ استفاده میشه تا از کپک زدن و تخمیر دوغ جلوگیری بشه. در ایران بر اساس مصوبه سازمان غذا و دارو اینکار ممنوع هست اما مطالعه ای در

سال 92 نشان داد که از میان 19 کارخانه بررسی شده، دوغ تولیدی 4 کارخانه دارای ناتامایسین بود. ای کاش اسم کارخانه ها رو میگفتن ما دوغاشونو برای شستشوی چشم تجویز میکردیم!

داروهای ضد انگل:

انگلهای شامل پروتوزوا، کرمهای حلقوی و تخت و ... هستند. از انگلهای چشمی میشه توکسوپلاسموز را نام برد. انگل دیگر، انگل مالاریاست. کراتیت آکانتاموبایی هم معرف حضورتون هست که در افرادی که کنتاکت لنز را با آب لوله کشی میشویند. Onchocerciasis هم انگل دیگریست که عامل آن یک کرم لوله ای هست و بیماری ای بنام کوری رودخانه ای (river blindness) را ایجاد میکند و یکی از معروفترین علل نابینایی قابل پیشگیری در جهان هست که بین 17 تا 25 میلیون نفر در جهان به آن مبتلا هستند. خوشبختانه تو ایران شیوعش خیلی کمه، کمتر از یک نفر در هر ده هزار نفر جمعیت.

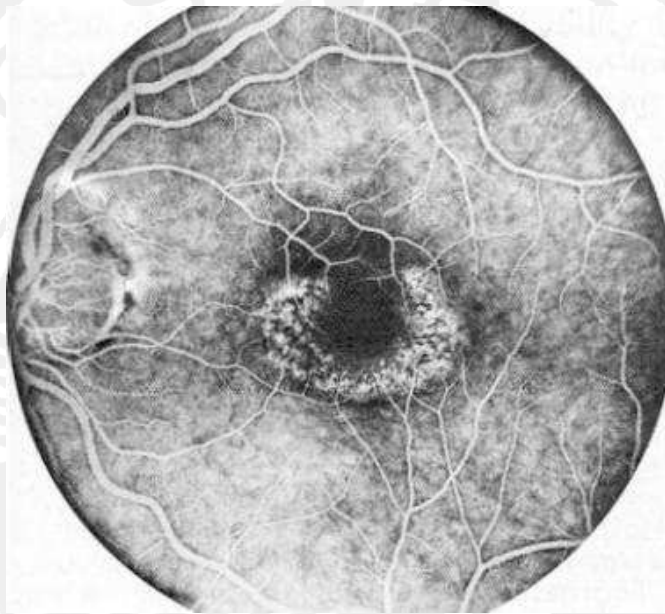


Fig. 5: Eye lesions in Onchocerciasis

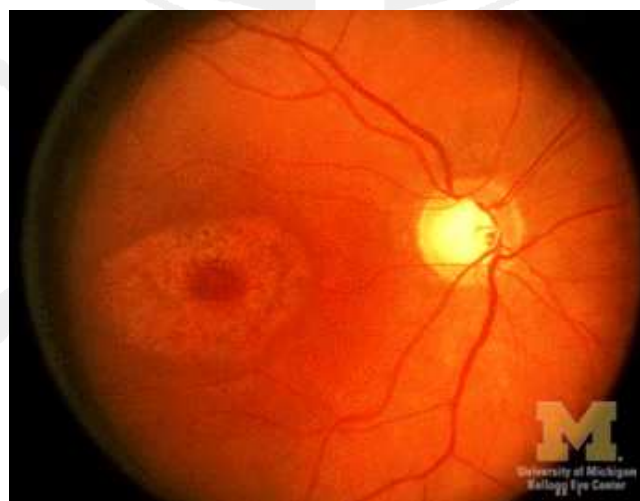
در مورد اسامی داروها چون اکثرا داروهای سیستمیک هستند و اختصاصی چشم نیستند توضیح نمیدهیم. فقط با یکی از این داروها از قبل آشنا هستید: Chloroquine. یکی از داروهای متداول ضد مالاریا هست. کلروکین فسفات از خانواده کینولونهاست که سابقا در درمان مالاریا بکار میرفته ولی امروزه از

هیدروکسی کلروکین سولفات در بیماریهای اوتوایمیون مثل لوپوس اریتماتوس و آرترید روماتوئید استفاده میشود که اگر در دوز صحیح تجویز گردد عوارض بسیار کمتری دارد.

چرا این دارو مهم است؟ چون Retinal Toxicity دارد و میتواند در استفاده دراز مدت به RPE صدمه بزند. در تصویر پایین نمونه فلورسئین آنژیوگرافی یک رتین که در اثر استفاده از کلروکین صدمه دیده است را میبینید.



در تصویر زیر نمای Bull's Eye دیده میشود که ناشی از آتروفی رتین در اطراف ماکولا میباشد. وقتی عوارض کلروکین تا اینجا پیش رفت که صدمات فاندوس با چشم مشاهده شد، معمولاً دیگر راه برگشتی وجود ندارد، بنابر این بیمارانی که تحت درمان با کلروکین هستند باید تحت نظر باشند.



این بیماران باید در شروع درمان کلروکین یک معاینه اولیه شامل رفرکشن، UCVA و BCVA، اسلیت لمپی و فاندوسکوپي را پشت سر بگذارند. پس از آن معاینات دوره ای هر سه ماه یکبار شامل همان معاینات اولیه بعلاوه دید رنگ، تست آملر، فاندوس فوتوگرافی، پریمتری، ERG و OCT و فلورسئین آنژیوگرافی میباشد. ممکن است دپوزیت روی قرنیه، کدورت PSC در لنز، تغییرات در پیگمنتاسیون اطراف ماکولا و در مراحل پیشرفته Bull's Eye Maculopathy دیده شود. همچنین در بین معاینات اگر بیمار علایمی مثل تاری دید، فلشینگ، هاله رنگی، دوبینی، باز شدن مردمک را مشاهده کرد باید سریعاً برای معاینه مراجعه نماید. نهایتاً در صورت مشاهده عوارض رتینال دارو باید توسط متخصص مربوطه عوض شود.

برای تست پریمتری این بیماران، اکثراً استراتژی 10.2 با تارگت قرمز توصیه شده اما American Academy of Ophthalmology تارگت سفید را توصیه میکند. همچنین استراتژی 10.2 رو برای غیر آسیایی ها کافی میداند اما چون در آسیایی ها اغلب ممکن است توکسیسیتی در نواحی فراتر از ماکولا اتفاق بیفتد، استفاده از پروتوکولهای عریض تری مثل 24.2 و 30.2 را هم ضروری میدانند.

داروهای ضد حساسیت:

آلرژی یا حساسیت، واکنش افراطی سیستم ایمنی بدن نسبت به برخی عوامل ظاهراً بی ضرر هست. علت این واکنش افراطی، حساسیت بیش از اندازه سیستم ایمنی بدن فرد است. البته آلرژی و التهاب با هم تفاوت دارند. التهاب زائیده آلرژی هست. واکنشهای آلژیک نهایتاً به التهاب ختم میشود.

بطور کلی یک پاسخ آلژیک در بدن شامل مراحل زیر است:

- ماده حساسیت را (Antigen) وارد بدن میشود.
- سیستم ایمنی برای مبارزه با ماده مذکور، پادتن (Antibody) خاصی به نام ایمونوگلوبولین E تولید میکند.
- آنتی بادی ها به ماست سل ها (Mast Cell) ها متصل میشوند و هیستامین از گرانولهای ماست سلها تخلیه می شود.
- هیستامین باعث پدید آمدن التهاب در بافت درگیر میشود.

پس در واکنش آلژیک سه مرحله عمده داریم: آزاد شدن ایمونوگلوبولین از سیستم ایمنی، رها شدن هیستامین از ماست سلها و التهاب.

ماست سلها سلولهای بزرگی هستند که به تعداد زیاد در بافت همبند وجود دارند. این سلولها محل ذخیره مواد شیمیایی هستند که از ماست سل ها در محل التهاب آزاد میشوند. به دلیل نقش مهم ماست سلها در چرخه آلرژی، ماست سل ها در دستگاه تنفسی و دستگاه گوارش، که محل اصلی ورود عوامل آلرژی زا هستند، فراوانند. به همین خاطر شاهد واکنشهای آلژیکی همچون آسم در ریه ها هستیم.

بریم سراغ التهاب؛ معمولاً چه تغییراتی را در بافت دچار التهاب شاهد هستیم؟ قرمزی، گرمی، پرخونی، ادم، افزایش ترشحات مجاری تنفسی و چشمها، خارش و درد. عامل ایجاد کننده همه اینها هیستامین است. اما هیچ کدام از این مشکلات بی حکمت نیست. التهاب ایجاد میشود تا جلوی صدمات بیشتر گرفته شود و با عامل خارجی مقابله گردد اما متأسفانه این اقدامات دفاعی با یک سری عوارض جانبی آزار دهنده همراه هست.

- هیستامین با گشاد کردن مویرگها سبب افزایش جریان خون موضعی در بافت درگیر میشود تا به تجمع گلبولهای قرمز در آن بافت کمک کند. البته افزایش جریان خون موضعی سبب قرمزی و گرمی بافت درگیر میشود.

- هیستامین سبب افزایش نفوذپذیری مویرگها میشود تا به ورود گلبولهای سفید و پروتئینهای دیگر خون به بافت درگیر کمک کند و دفاع در برابر مهاجمان خارجی را تسهیل نماید. اما در

اثر افزایش نفوذپذیری مویرگها، مقدار زیادی آب و یونهای محلول از خون به فضای میان بافتی رفته و تورم موضعی ایجاد می گردد.

- هیستامین همچنین در ریه ها با منقبض کردن عضلات صاف دیواره برونشیولها، سعی میکند ورود آلرژن به بدن از طریق تنفس را محدود کند ولی همین مسئله مشکل تنفسی ایجاد می کند.
- هیستامین ترشح مایع مخاطی را در مجاری تنفسی تحریک می کند تا آلرژن را از بدن خارج کند ولی در اثر آن آبریزش بینی، اشک ریزش و تجمع خلط در ریه ایجاد میشود.
- اما علت درد و خارش چیست؟ رشته های عصبی خاصی وجود دارند که تحریک آنها احساس خارش را به مغز مخابره می کند، این اعصاب توسط هیستامین تحریک میشوند لذا ترشح هیستامین باعث ایجاد خارش می گردد. همچنین به علت آزاد شدن موارد شیمیایی خاص از سلول های صدمه دیده و گلبول های سفید عصب های درد تحریک شده و احساس درد ایجاد میشود.

اسامی ژنریک و تجاری داروهای ضد حساسیت چشمی:

بیاید فرض کنیم داروسازها دستشون «اینجوری» هست و ماها رو جمع کردند که براشون داروی ضد حساسیت بسازیم. با توجه به مکانیسم آلرژی، چکار میکنید؟ اولین راه خشکاندن ریشه مسأله هست، یعنی سرکوب سیستم ایمنی و کم کردن حساسیت آن. راه دیگه افزایش پایداری ماست سلها و ممانعت از آزاد شدن هیستامین از آنهاست. راه بعد مهار کردن عملکرد هیستامین با داروهای آنتی هیستامین است و راه نهاییم هم پاک کردن صورت مسأله هست یعنی داروهای ضد التهاب. در ادامه هرکدام از این گروههای دارویی را یک به یک بررسی میکنیم.

داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی یا Immunosuppressants

تنها نمونه موجود آن توسط سینا دارو ساخته میشه با نام 0.05% Lacrosporin® این قطره در واقع ciclosporin چشمی هست.

داروهای پایدارکننده ماست سل یا Mast Cell Stabilizers

اینها برای آلرژی های مزمن بکار میروند و میتوان آنها را در زمانهای طولانی بکار برد بدون آنکه خیلی نگران عوارض جانبی باشیم. اینها مانع از رها شدن گرانولهای هیستامین از ماست سلها میشن. دو اسم ژنریک این گروه Cromolyn Sodium و Ketotifen هست.

واما اسامی تجاری؛ اول کتوتیفنها:

قطره چشمی Ketoftalmic® از سینا دارو

قطره چشمی Ketobiofen® از باختر بيو شیمی

و قطره کتوتیفن داروپخش که نام تجاری ندارد و با نام ژنریک کتوتیفن ارائه میگردد.

از داروهای خارجی معروف میتوان به Zaditen® اشاره کرد که مال Ciba Vision Faure هست.

و بعد کرومولینها:

قطره Visocrom® از سینا دارو

و قطره کرومولین سدیم داروپخش که نام تجاری ندارد و با نام ژنریک کرومولین سدیم ارائه میگردد.

از داروهای خارجی معروف هم میتوان به Opticrom® اشاره کرد که مال شرکت آلرگان هست.

آنتی هیستامینها:

آنتی هیستامین ها با اشغال گیرنده های هیستامین، مانع بروز پاسخهای التهابی میشوند. قطره های چشمی آنتی هیستامین معمولاً به عنوان اولین درمان برای آلرژی های چشمی توصیه می شوند.

قطره های خارجی:

Emadine® (emedastine difumarate 0.05%, Alcon)

Livostin® (levocabastine 0.05%, Novartis Ophthalmics)

Optivar® (azelastine hydrochloride 0.05%, Bausch & Lomb)

البته بیشتر سعی میکنیم رو نمونه های ایرانی تمرکز کنیم.

آنتازولین یک آنتی هیستامین چشمی و به زبان دقیق تر یک H1 Blocker است. یعنی گیرنده های تیپ یک هیستامینی را بلاک میکند. البته قطره مستقل نیست و در ترکیب با نفازولین استفاده میشود تا علاوه بر کار ریشه ای، با گرفتن قرمز چشم، صورت مساله رو هم پاک کند. قطره Anaprivin® از سینا دارو نفازولین-آنتازولین چشمی میباشد.

داروی Olopatadine اثرات ترکیبی دارد یعنی هم اثرات آنتی هیستامینی و هم اثرات ماست سل استبلایزی. قطره چشمی آن با نام تجاری Olantin® توسط سینا دارو تولید میگردد. قطره دارو پخش هم مطابق معمول اسم تجاری ندارد و با همون نام ژنریک آلپاتادین توزیع میشود.

داروهای ضد التهاب:

اینها به دو گروه عمده تقسیم میشن: داروهای ضدالتهابی استروئیدی و داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی

داروهای ضدالتهابی استروئیدی: یا کورتیکو استروئیدها هم اسم زیاد دارند و بهشون گلوکو کورتیکوئیدها، گلوکو کورتیکو استروئیدها، کورتیکو استروئیدها هم میگن ولی ما تو خونه کورتون صداشون میکنیم.

قطره های چشمی کورتیکواستروئید برای درمان علایم آلرژی چشمی طولانی مدت و شدید مورد استفاده قرار می گیرند. البته به دلیل عوارض جانبی احتمالی، معمولاً برای استفاده طولانی مدت توصیه نمیشوند مگر در برخی شرایط آلرژی شدید و در اینصورت بیمار باید به طور منظم معاینه شود. این عوارض جانبی شامل کاتاراکت، افزایش فشار چشم، افزایش ریسک عفونت چشمی. کاتاراکت ناشی از کورتون معمولاً PSC هست. همچنین کورتونها به دلیل ایجاد اختلال در سنتز کلاژن باعث تاخیر در ترمیم زخم میشوند و لذا باید از بکار بردن کورتونها در مواردی که احتمال اسکار قرنیه وجود دارد یا در افراد دارای قرنیه نازک خودداری نمود.

کورتونها بطور رسمی جزو ایمونوساپرسنت ها محسوب نمیشوند ولی باعث تضعیف ایمنی بدن میشوند، احتمالاً به این دلیل که مانع از التهاب میشند و قبلاً گفتیم که واکنش التهابی برای مبارزه به عفونت ها و پاتوژنها لازم هست چرا که بدون افزایش خورسائی و نفوذ پذیری مویرگها، دفاع بدن در مقابل عوامل خارجی ناکام خواهد ماند.

اسامی کورتونها برای همه آشناست؛ بتامتازون، دگزامتازون، هیدروکورتیزون، پردنیزولون، فلورومتولون (FML) و لوتپردنول (لوتمکس).

اما اسامی تجاری: اینها از اون داروهایی هستند که هرکسی با مادرش قهر کرده، رفته تولید کرده.

قطره های سینادارو عبارتند از:

بتامتازون Betasonate®

دگزامتازون Dexon® 0.1%

پردنیزولون Precord®

فلورومتولون® Fluocort

پمادهای سینا دارو عبارتند از:

بتامتازون® Betasonate

هیدروکورتیزون® Cortinil

داروهای فاقد نام تجاری هم عبارتند از قطره بتامتازون داروسازی رها، پماد چشمی بتامتازون ایران ناژو قطره های بتامتازون و دگزامتازون دارو پخش. قطره Lotomax® هم که دوستان اشاره کردند که مال بوش اند لومب هست و نام ژنریکش Loteprednol هست.

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی: یا NSAIDs که مخفف Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs میباشد. اینا عوارض کورتونها را ندارند ولی ضد التهابند. دو تا اسم ژنریک معروفشون Ketorolac و Diclofenac هست.

اسامی تجاری قطره های سینا دارو عبارتند از:

قطره کتورولاک® Sinarolac

قطره دیکلوفناک® Dicloptin

باختر بیو شیمی هم قطره دیکلوفناک را با نام تجاری Biofenac® تولید میکنه.

قطره Acular® را هم همان کتورولاک شرکت آلرگان هست.

داروهای ضد احتقان:

در پایان بریم سراغ بیخودترین داروی های ضد حساسیت یعنی داروهای ضد احتقان یا Decongestants. چرا میگیم اینا بیخودترین داروهای ضد حساسیت هستند؟ چون بصورت تخصصی! فقط صورت مساله رو پاک میکنند، آنهم فقط یک قسمت از صورت مساله، یعنی قرمزی چشم. البته درعین حال خیلی خوب جواب میدهند. چون دست بر قضا قرمزی ظاهر چشم برای خیلی از بیماران، خیلی مهم هست و چند دقیقه بعد از چکاندن یک قطره نفازولین، این مشکل مهم برطرف میشود.

نکته مهم این است که قطره های چشمی ضد احتقان با برخی از خطرات همراه هستند. در بیماران گلوکومی نباید از این داروها استفاده کرد. همچنین استفاده طولانی مدت از قطره های چشمی ضد احتقان می تواند قرمزی چشمی ایجاد کند که حتی پس از قطع استفاده از قطره نیز ادامه می یابد.

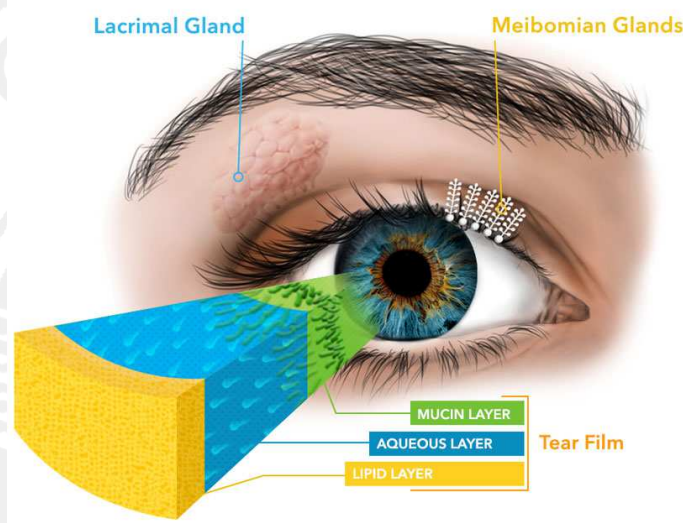
این داروها شامل داروهای آلفا آدرنرژیک یعنی نفازولین و فنیل افرین میباشند که قبلا در موردشان بطور مفصل صحبت کرده ایم. اسامی تجاری اینها عبارت است از قطره نفازولین سینا دارو با نام تجاری Naprivin® و قطره فنیل افرین سینا دارو که با نام تجاری Neophrin® تولید میشود. البته سینا دارو قطره فنیل افرین زینک هم دارد که در کمال تعجب، اسم تجاری ندارد.



گروه ایتومتری روشنا

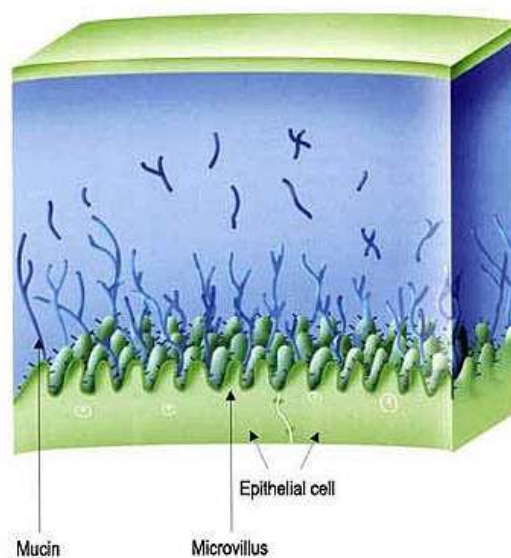
اشکهای مصنوعی و لوبریکنهای چشمی

اجازه بدهید قبل از صحبت در مورد اشک مصنوعی، اندکی در مورد اشک طبیعی صحبت کنیم. بر خلاف تصور عامه اشک فقط آب و نمک نیست بلکه بیشتر یک ژله آبیکی هست. بطور متداول گفته میشود که فیلم اشکی از سه لایه تشکیل شده است. لایه چربی یا Lipid Layer، لایه آبیکی یا Aqueous Layer، لایه موسینی یا Mucous Layer.

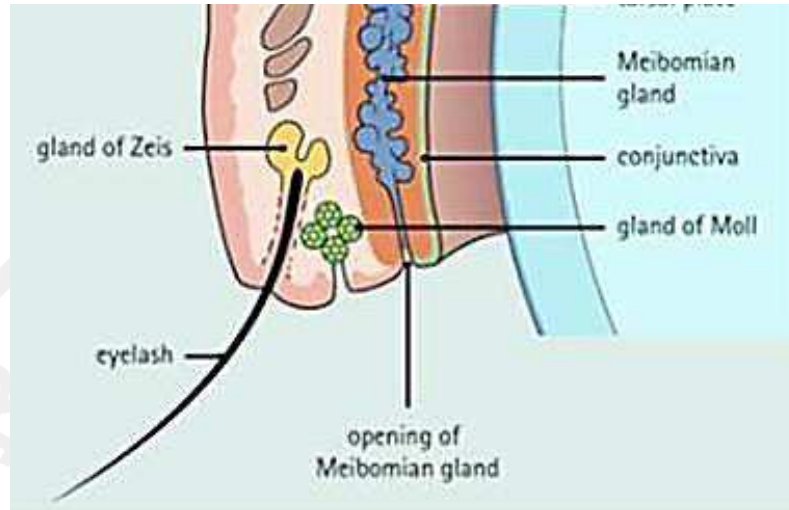


البته مطالعات جدید میگویند لایه موسین و لایه آبیکی با هم در آمیخته اند و لایه آبیکی حاوی مقدار قابل توجهی موسین میباشد. یعنی تصویر زیر درست تر از تصویر اول هست:

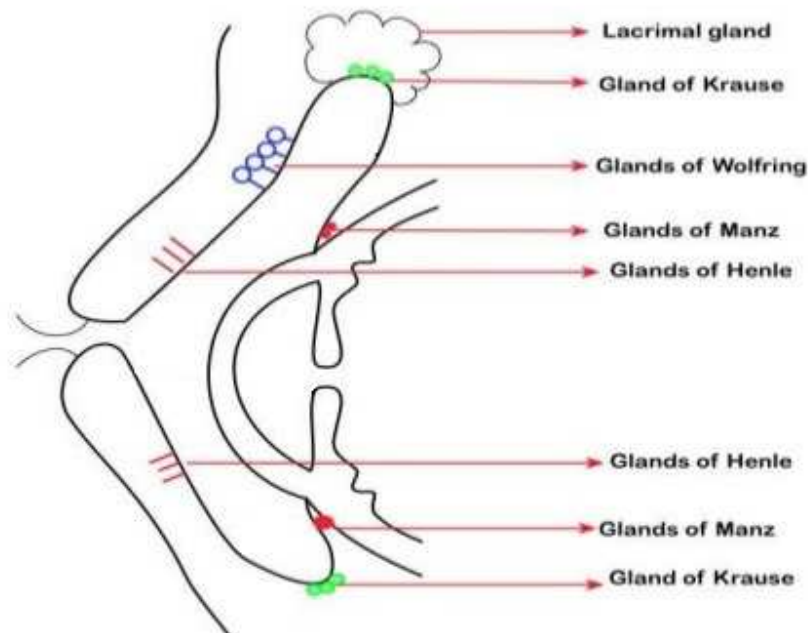
TEAR FILM



لایه لیپیدی توسط غدد میبومین و Zeis و Moll ترشح میشود.



لایه آبی از غدد اصلی و فرعی اشکی ترشح میگردد. غده اصلی مسئول ترشح اشک رفلکسی میباشد و غدد فرعی اشکی (Wolfring و Krause) مسئول ترشح پایه اشک میباشد. لایه موسینی توسط گابلت سل های ملتحمه و غدد Henle و غدد Manz ترشح میشوند.



اما وظائف هرکدام از این لایه ها:

وظایف لایه آبکی:

- کاهش نامنظمی های سطح قرنیه
- تامین اکسیژن قرنیه
- اثر ضد باکتری
- تخلیه دبریداها از چشم

وظایف لایه موسینی:

- تبدیل سطح هایدرروفوبیک قرنیه به هایدروفیلیک

وظایف لایه لیپیدی:

- کاهش تبخیر لایه آبکی
- افزایش کشش سطحی و پایداری اشک روی قرنیه
- روان و لغزنده کردن پلکها

خشکی چشم:

خشکی چشم میتواند ناشی از کاهش تولید اشک (Aqueous layer deficiency) و یا تبخیر بیش از حد آن (Evaporative) باشد.

کاهش تولید اشک سبب اختلال در لایه آبکی اشک میگردد و می تواند به دلیل سندرم شوگرن باشد که یک بیماری التهابی اتوایمیون است و سبب تخریب غده اشکی و غدد بزاقی میگردد. از اینرو تنها دارویی که با افزایش ترشح اشک سبب بهبود خشکی چشم میشود، یک داروی ضد التهاب است: سیکلوسپورین چشمی که یک مهار کننده سیستم ایمنی هست. سینا دارو با نام [®]Lacrosporin آنرا توزیع میکند. در آمریکا هم [®]Restasis از شرکت Allergan تنها دارویی هست که از این گروه تاییدیه FDA گرفته است.

کاهش تولید اشک همچنین میتواند به دلایلی غیر از سندرم شوگرن مثل افزایش سن، تومور، اسکار کونژ، سوختگی، ضایعات نورو لوژیک مثل پارکینسون، کاهش حس قرنیه بدنبال جراحی و یا استفاده از لنز و صورت بگیرد. کمبود ویتامین A نیز میتواند سبب اختلال لایه موسینی شود.

تبخیر بیش از حد اشک معمولاً ناشی از اختلال در لایه لیپیدی میباشد. اختلال در غده میومین، یکی از علل این نوع خشکی چشم است. همچنین مشکل در پلک زدن و در معرض قرار گرفتن یا exposure سطح چشم در اثر ریترکشن پلک، اسکار پلک، پروپتوزیس شدید و فلج عصب فاشیال و نیز فاکتورهای محیطی مثل حرارت و دمای زیاد و محیط خشک می تواند سبب افزایش تبخی اشک و خشکی چشم کند.

اشک مصنوعی خط مقدم درمان خشکی چشم است. در حالیکه برای انواع خفیف خشکی چشم چهار بار استفاده روزانه از اشک مصنوعی کافی میباشد در انواع شدیدتر ممکن است ده الی دوازده بار در روز هم نیاز باشد. همچنین در خشکی چشم شدید میتوان از اشکهای مصنوعی غلیظ تر استفاده نمود، هر چند که بکار بردن آنها ممکن است تاری گذرای دید را در پی داشته باشد. توصیه میشود اگر تناوب استفاده از اشک مصنوعی کمتر از سه ساعت است، از انواع فاقد ماده نگهدارنده استفاده گردد.

همانگونه که گفتیم اشک تنها دارای آب و نمک نیست. اشک مصنوعی باید بتواند اهداف زیر را تامین نماید:

- بهبود Hydration و کاهش خشکی چشم
- بهبود Lubrication و کاهش اصطکاک بین پلک و سطح چشم
- کم کردن اسمولاریته اشک زیرا در صورت hyperosmolarity لایه اشکی، اشک از اپیتلیوم آب جذب خواهد کرد و سبب دهیدراتاسیون بیشتر بافتها خواهد شد

تاریخچه نسلهای اشک مصنوعی:

از زمان تولید اولین اشک مصنوعی تا کنون شاهد نسلهای مختلفی از اشک مصنوعی بوده ایم:

نسل اول: محلولهای پایه نمکی ایزوتونیک (دارای اسمولاریته مساوی با اشک) یا هایپوتونیک (دارای اسمولاریته کمتر از اشک) به همراه مواد نگهدارنده بودند که این ماده در اکثر مواقع Benzalkonium chloride (BAK) بود. مشکل اصلی این نسل توزیع ضعیف اشک روی سطح چشم و کم بودن مدت زمان باقی ماندن آنها در چشم به دلیل ویسکوزیته پایین شان بود و نتیجتاً نیاز به استفاده مکرر از آنها بود.

این نسل سالهاست که از دور خارج شده اند اما مواد نگهدارنده امروزه نیز در اشکهای مصنوعی و قطره های چشمی استفاده میشوند. علت استفاده از آنها جلوگیری از رشد میکروارگانیسمها در داخل دارو میباشد اما اینها دارای عوارض جانبی هم هستند. مثلا ماده نگهدارنده بنزالکونیوم کلراید میتواند سبب تحریک چشم، التهاب و گاهی عوارض جدی شود. متاسفانه هنوز هم در بیش از ۷۰ درصد محلولهای چشمی از این ماده استفاده میشود.

نسل دوم: در نسل دوم پلیمرهای طبیعی (مشتقات Cellulose) یا پلیمرهای مصنوعی (مثل Dextran، Gelatin و Polyol هایی مثل polyvinyl alcohol، povidone و Glycerin) به ترکیبات اشک مصنوعی اضافه شدند. این پلیمرها باعث افزایش ویسکوزیته اشک شده و سبب میشوند اشک مصنوعی زمان بیشتری در چشم باقی بماند. وجود پلیمرها سبب میشود اشک مصنوعی حالت ژل مانند پیدا کند و لذا استفاده از آنها تاری گذرای دید در پی دارد. همچنین مواد نگهدارنده ملایم تر مثل سدیم پربرورات و پلی هگزامتیلن بای گوانید (PHMB) و اشک مصنوعی فاقد مواد نگهدارنده نیز در این نسل معرفی شد.

اکثر اشکهای مصنوعی موجود در بازار جزو نسل دوم هستند. پیش بینی میشود در سال ۲۰۱۸ قطره های اشک مصنوعی در سطح جهانی بازاری به بزرگی ۲ میلیارد دلار داشته باشند لذا شرکتهای ایرانی هم فعالانه وارد این بازار شده اند. لیست اشکهای مصنوعی نسل دوم در جدول زیر آمده است:

نسل دوم

نام تجاری	شرکت	ترکیبات	ماده نگهدارنده	بسته بندی
Artelac®	Bausch & Lomb	هیدروکسی متیل سلولز	ستریماید	بطری و ویال
Artelac Nighttime® Gel	Bausch & Lomb	ژل کربومر (پلی آکریلیک اسید)	ستریماید	تیوپ
Artelac®	Bausch & Lomb	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز	ستریماید	ویال تک دوز
Artelac® Lipids	Bausch & Lomb	کربومر (پلی آکریلیک اسید)	ندارد	بطری و ویال
Artipic®	شرکت فرآورده های تزریقی و دارویی ایران	؟	ندارد	ویال تک دوز
Astek®	Stericon	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز - پلی وینیل الکل	سدیم پربرورات	بطری پلاستیکی
Bioteart®	باختر بیوشیمی	پلی وینیل الکل	؟	بطری پلاستیکی
Eyeawet®	داروسازی رها	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز - دکستران	؟	بطری پلاستیکی

Gentleal® Lubricant Gel Drops	Novartis Ophthalmics	کربوکسی متیل سلولز	ندارد	بطری و تیوپ
Gentleal® Tears	Novartis Ophthalmics	دکستران - گلیسرین	سدیم پرورات	بطری پلاستیکی
Liposic® Ophthalmic Gel	Bausch & Lomb	ژل کربومر (پلی آکریلیک اسید)	ستریماید	تیوپ
Liquifilm tears®	Allergan	پلی وینیل الکل	بنز الکونیوم کلراید	بطری پلاستیکی
Liquifilm® tears	Allergan	پلی وینیل الکل	ندارد	ویال تک دوز
Naclens®	DISOP	هیدروکسی اتیل سلولز - پلی وینیل پیرولیدون	پلی هگزامتیلن بای گوانید	بطری پلاستیکی
Siccapos® Gel	URSAPHARM	کربومر (پلی آکریلیک اسید)	ستریماید	تیوپ
Siccaprotect®	URSAPHARM	پلی وینیل الکل - دکسپانتول	بنز الکونیوم کلراید	بطری پلاستیکی
Sina Tears®	سینا دارو	پلی وینیل الکل	بنز الکونیوم کلراید	بطری پلاستیکی
Sinalone®	سینا دارو	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز	ندارد	ویال تک دوز
Sno tears®	Bausch & Lomb	پلی وینیل الکل	بنز الکونیوم کلراید	بطری پلاستیکی
Tearlose®	سینا دارو	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز - دکستران	بنز الکونیوم کلراید	بطری پلاستیکی

در جدول فوق Sina Tears® و Bioteart® حاوی پلی وینیل الکل هستند و طبق کاتالوگشان ماده دیگری در ترکیبات این قطره ها وجود ندارد و این جای تعجب دارد چرا که پلی وینیل الکل به دلیل ویسکوزیته پایین ماندگاری کمتری روی قرنیه و در چشم دارد تا جایی که به تنهایی انتخاب مناسبی برای اشک مصنوعی نیست و باید همراه مواد دیگری بکار رود تا ویسکوزیته مناسب تامین گردد.

همچنین شرکت فرآورده های تزریقی و دارویی ایران توضیحی در مورد مواد موثر قطره Artipic® نداده ولی با توجه به ارائه آرتیپیک ادونسد توسط این شرکت که در نسل سوم جای میگیرد میتوان نتیجه گرفت که آرتیپیک عادی از نسل دوم هست. کلیه قطره های چشمی تولیدی در شرکت "فرآورده های تزریقی و دارویی ایران" فاقد ماده نگهدارنده و بصورت تک دوز میباشد.

نسل سوم: در این نسل Hyaluronic acid به ترکیبات اشک مصنوعی اضافه شد. Hyaluronic acid بطور طبیعی در ویتره و زلالیه وجود دارد و محافظ طبیعی اندوتلیوم قرنیه میباشد. جدیدترین ترکیب آن

Cross-linked Hyaluronic Acid میباید. در جدول زیر مشخصات رایج ترین اشکهای مصنوعی نسل سوم آمده است. لازم به ذکر است که قطره آرتیپیک ادونسد تنها داروی ایرانی حاضر در میان نسل سوم اشکهای مصنوعی میباید.

نسل سوم

بسته بندی	ماده نگهدارنده	ترکیبات	شرکت	نام تجاری
بطری پلاستیکی	؟	هیالورونیک اسید	DISOP	Acuaiss®
ویال تک دوز	ندارد	هیالورونیک اسید	DISOP	Acuaiss®
تیوپ و ویال	؟	هیالورونیک اسید	Bausch & Lomb	Artelac® Advanced
بطری پلاستیکی	Oxyd™	هیالورونیک اسید	Bausch & Lomb	Artelac® Rebalance
بطری و ویال	ندارد	هیالورونیک اسید	Bausch & Lomb	Artelac® Splash
ویال تک دوز	ندارد	سدیم هیالورونات	شرکت فرآورده های تزریقی و دارویی ایران	Artipic® Advanced
ویال تک دوز	ندارد	سدیم هیالورونات	Pharma Stullen	Blugel UD®
بطری پلاستیکی	؟	سدیم هیالورونات	Pharma Stullen	Blugel®
ویال تک دوز	ندارد	سدیم هیالورونات	Pharma Stullen	Bluyal UD®
بطری پلاستیکی	؟	سدیم هیالورونات	Pharma Stullen	Bluyal®
بطری پلاستیکی	ندارد	سدیم هیالورونات	URSAPHARM	HYLO®-GEL
بطری پلاستیکی	ندارد	سدیم هیالورونات و ectoine	URSAPHARM	HYLO®-PROTECT
ویال تک دوز	ندارد	سدیم هیالورونات	Avizor	Lacrifresh Moisture UD®
بطری پلاستیکی	پلی هگزاناید	سدیم هیالورونات	Avizor	Lacrifresh Moisture®

نسل چهارم: مشکل عدم پایداری اشک مصنوعی در چشم دامنگیر تمامی نسلهای قبلی اشک مصنوعی میباید. افزودن نانو امولسیون های روغنی در نسل چهارم به اشک مصنوعی سبب تقویت لایه لبیبید اشک شده و تبخیر کاهش یافته و ماندگاری اشک در چشم افزایش یابد. از تکنیک نانو امولسیون برای

تولید سایر داروهایی که در آن باید یک ماده روغنی با یک ماده محلول در آب مخلوط شود نیز استفاده می‌گردد.

قطره های موجود در این گروه عبارتند از **Soothe XP®** از شرکت **Bausch & Lomb** و **Systane** **Balance®** از شرکت **Alcon**. همچنین قطره **Retaine** از **Ocusoft** حاوی نانو امولسیونهای روغنی دارای بار مثبت میباشد و لذا به سطح اپیتلیوم چشم که دارای بار منفی میباشد می چسبند و به همین دلیل پایداری آن در چشم افزایش میابد. این قطره فاقد مواد نگهدارنده است.

لوبریکنتهای چشمی:

لوبریکنتهای چشمی مرطوب کننده چشم نیستند بلکه با ایجاد یک لایه محافظ روی اشک (تقویت لایه لیپید اشک) مانع از تبخیر رطوبت موجود می گردند. همچنین این مواد زمان شکست اشک را افزایش می دهند. محصولات حاوی روغن معدنی (**Mineral oil**)، پارافین، لانولین و پترولاتام، لوبریکنت هستند. پماد **Lubratex®** از سینا دارو یک پماد ساده چشمی است که دارای لانولین و پارافین میباشد.

نکته قابل توجه اینکه روغنهای فوق الذکر، در نسل چهارم اشکهای مصنوعی هم بکار میروند اما به دلیل اینکه در نسل چهارم بصورت نانو امولسیون هستند، مقدارشان در دارو بسیار کم میباشد. مثلا میزان روغن معدنی در لوبریکنتها تا ۵۰٪ هم میرسد ولی در قطره **Soothe XP®** میزان آن ۴,۵٪ یعنی حدود یک دهم مقدار فوق میباشد.