

کاربرد پروستاگلاندین‌ها در درمان گلوکوم

دکتر اکرم ریسمانچیان*، عرفانه قسامی**

*استادیار، گروه چشم پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
**دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۸

تاریخ پذیرش: ۸۷/۹/۲۱

چکیده:

پروستاگلاندین‌ها شامل لاتونوپروست، انوپروستون، تراوپروست و بیما توبروست است و جزء داروهای جدید گلوکوم می‌باشند. آنالوگ‌های پروستاگلاندین از طریق افزایش فلوی یوو اسکالرال توسط تغییر دادن ماتریکس خارج سلولی منجر به کاهش فشار داخل چشم می‌شوند. این داروها در صورتی که با دوز یک بار در روز استفاده شوند، خاصیت ضد افزایش فشار چشم دارند به جز انوپروستون که دو بار در روز باید تجویز شود. منوتراپی با پروستاگلاندین‌ها منجر به کاهش فشار داخل چشم به میزان ۳۲-۲۹ درصد برای بیش از ۱۲-۱ ماه می‌شود.

پروستاگلاندین‌ها به زودی جزء اولین انتخاب‌های دارویی برای درمان گلوکوم شناخته می‌شوند. تحمل آنها بسیار خوب و فاقد عوارض عمده سیستمیک می‌باشد و منفعت دیگر آنها برای بیمار دوز یک مرتبه در ۲۴ ساعت است.

در دوز بالا ایجاد التهاب و افزایش فشار چشم می‌نمایند ولی در دوز پایین باعث کاهش فشار چشم می‌شوند.

کنترا اندیکاسیون مصرف پروستاگلاندین‌ها در بیمارانی که به این داروها حساسیت دارند، بیماران با ریسک فاکتورهای متعدد، بیماران با آریتمی و کراتیت هرپس سیمپلکس، مصرف دارو بلافاصله بعد از اعمال جراحی داخل چشمی و بیماران با سابقه یوئیت و عفونت چشمی وجود دارد.

واژگان کلیدی: پروستاگلاندین، درمان گلوکوم، عوارض جانبی

۱۲	تعداد صفحات:
-	تعداد جدول‌ها:
۱	تعداد نمودارها:
۲۶	تعداد منابع:

دکتر اکرم ریسمانچیان، استادیار گروه چشم پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
E-mail: rismanchian@med.mui.ac.ir

آدرس نویسنده مسئول:

مقدمه

پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها و لکوترین‌ها، ایکوزانوئیدها (Eicosanoids) یا همان محصولات متابولیک اسید آراشیدونیک هستند که یک ساختمان کربنی دارند. در اکثر بافت‌های بدن، آزاد شدن اسید آراشیدونیک منجر به ایجاد کمپلکس آراشیدونیک اسید ساکاد می‌شود که در آن مسیر سیکلواکسیژناز منجر به سنتز پروستاگلاندین‌های پایدار (stable) و محصولات ناپایداری (Labile) مانند ترومبوکسان A_2 و پروستاگلین و در مسیر لیبواکسیژناز منجر به ایجاد لکوترین‌ها می‌شود. پروستاگلاندین‌ها ساختمان حلقه‌ای دارند و تعداد زیر مجموعه‌ی آنها بر اساس تعداد باندهای دو گانه‌ایست که در ساختمان ملکولی آنها به کار می‌رود (۱-۴).

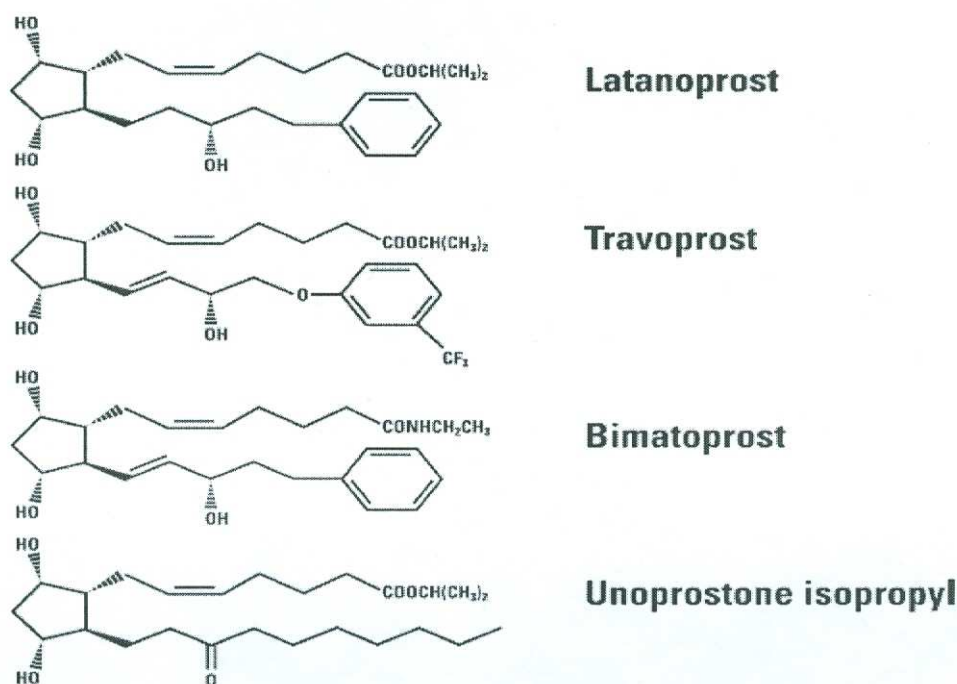
لغت یونانی Subcript به طرز قرار گرفتن (Orientation) گروه هیدروکسیل در مقایسه با ساختمان حلقه‌ای آن اطلاق می‌شود؛ تأثیر بیولوژیک این ملکول‌ها بستگی به میزان آنها و نوع ارگان یا بافتی است که در آن اثر می‌کند (هم بافت و هم مقدار آنها) دارد. بعد از این که پروستاگلاندین‌ها آزاد شدند، به وسیله‌ی حامل‌هایی به بیرون سلول‌ها حمل می‌شوند. پروستاگلاندین‌هایی که به گردش خون سیستمیک می‌رسند، در ریه و کبد غیر فعال می‌شوند. در یک پروسه‌ی فیزیولوژیک، پروستاگلاندین‌ها و سایر ایکوزانوئیدها به میزان مختصری تولید می‌شوند و در تأثیرات هورمونال و نوروترانسمیتهن (نقل و انتقالات عصبی) درگیر می‌شوند. مقادیر زیاد این ملکول‌ها منجر به ایجاد جریانات پاتولوژیک می‌شوند که در

پروسه‌های التهابی و واکنش‌های ایمنی (immunomodulatory) است. در گربه مواجه شدن مردمک با پروستاگلاندین‌ها باعث میوزیس شده است. در خرگوش نیز استفاده از پروستاگلاندین موضعی به میزان $25-200 \mu\text{g}$ باعث افزایش فشار داخل چشمی (IOP) و بعد از ۲۰-۱۵ ساعت کاهش فشار چشم حاصل شده است. دوز ۵ میکروگرم نیز باعث کاهش فشار چشم بدون افزایش فشار چشم اولیه می‌شود (۳-۴، ۱).

مشاهده شده است که پروستاگلاندین‌های مختلف باعث کاهش ثابت IOP در خرگوش، گربه و میمون شده‌اند. این مطالعات در حیوان و انسان نیز اثر التهابی پروستاگلاندین‌ها روی چشم را آشکار کرده است؛ این اثر شامل احتقان ملتحمه (هیپرمی کونژ) و شکسته شدن Blood Aqueous Barrier می‌باشد (۳-۴، ۱).

در مطالعاتی که ادامه انجام شد، مشاهده گردید که مقادیر کمی از پروستاگلاندین‌ها، IOP را به طور مؤثری پایین می‌آورد؛ این یافته منجر به تحقیقات وسیع کلینیکی و آزمایشگاهی بر روی این دسته از داروها برای درمان طبی گلوکوم شد (۲-۳).

چهار دارو در رده‌ی پروستاگلاندین‌ها وجود دارد که به آنها Hypotensive Lipids می‌گویند و شامل موارد زیر است: Latanoprost که در سال ۱۹۹۶ در آمریکا تأیید شده است؛ Unoprostone که در سال ۲۰۰۰ در آمریکا تأیید شده است؛ Travoprost که در سال ۲۰۰۱ در آمریکا تأیید شده است؛ و Bimatoprost که در سال ۲۰۰۱ در آمریکا تأیید شده است (شکل ۱) (۴-۵، ۱).



شکل ۱. ساختمان شیمیایی داروهای رده‌ی پروستاگلاندین

فارماکولوژی

دانشمندان چندین تغییر مهم شیمیایی (Lipophilic Prodrug) می‌سازد که در قرنیه‌ی هیدرولیز شده، به یک داروی فعال با فرم اسیدی تبدیل می‌شود (۶، ۲-۱).

پروستاگلاندین‌ها به دلیل تمایل برای بیش از یک گیرنده، پاسخ‌های فارماکولوژیک مخلوطی دارند (۶).

پروستاگلاندین‌های زیر رده‌ی پروستاگلوئید شامل ۴ زیر مجموعه‌ی TP، JP، FP و EP به ترتیب برای پروستاگلاندین‌های درون‌زاد PGE_2 ، $PGF_{2\alpha}$ ، PGI_2 و PGD_2 هستند؛ مطالعات بر روی اتصالات ملکولی در چشم‌های اتوپسی شده‌ی انسان‌ها سطوح بالایی از سایت‌های اتصال اختصاصی برای PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ را در نواحی عضلات سیلیاری و عضله‌ی اسفنکتر ایریس نشان داده است که حدس زده می‌شود که پروستاگلاندین‌ها می‌توانند خروج از طریق یوئواسکلرال (Uveo Scleral outflow) را با اتصال به گیرنده‌های درون عضلات سیلیاری تعدیل و تنظیم

(Modification) را به کار گرفتند تا دسترسی زیستی (Bioavailability) دارو را بهبود بخشند و آگونیست رسپتور پروستاگلاندین $F2\alpha$ (F.P. receptor Agonist) بسیار انتخابی‌تری بسازند. این مواد با اضافه کردن حلقه‌ی فنیل به زنجیره‌ی امگا (در Bimatoprost، Latanoprost و Travoprost) به صورت انتخابی برای F.P. رسپتورها بهتر عمل می‌کنند. برای این که ملکول‌های قابل حل‌تری ساخته شوند، گروه کربوکسیل C-۱ را تغییر می‌دهند که در Bimatoprost با تغییر یک اتیل آمید و در Latanoprost، Unoprostone و Travoprost با تغییر یک پروپیل استر این کار انجام می‌شود. با تغییر اتیل آمید، Bimatoprost به پروستاگلوئید تبدیل می‌شود، این تغییر در گروه کربوکسیل C-۱، یک پیش‌داوری چربی

کنند. با استفاده از برخی روش‌های ملکولی مشخص شده است که چندین نوع از گیرنده‌های پروستاگوانوئید در بافت‌های مختلف چشمی وجود دارد (۶، ۳-۲).

در شبکه ترابکولار (Trabecular Mesh work) یا TM دو نوع رسپتور EP_2 و FP تشخیص داده شده است که سطوح پایین‌تری از گیرنده‌های EP_4 ، IP و TP هم در TM یافت شده‌اند؛ در میمون مقادیر زیادی گیرنده‌ی FB در قرنیه، ملتحمه و اپی‌تلیوم ایریس و عضلات صاف سیلیاری پروسس‌ها تشخیص داده شده است. سطوح پایین‌تر گیرنده‌ی FP در ایریس و ملانوسیت‌های کوروئیدال در شبکه‌ی و عصب optic دیده شده‌اند (۸-۷).

گیرنده‌های پروستاگوانوئید به صورتی گسترده در بافت‌های چشمی پخش و پراکنده‌اند که می‌توانند باعث اثرات متفاوت و متضادی از پروستاگلاندین‌ها در چشم بشوند (۹، ۴).

مشخص نشده است که هر ۴ نوع دارو در استفاده‌ی کلینیکی مکانیسم اثر مشابهی داشته باشند و همه‌ی آنها با یک مکانیسم سبب افزایش Uveo Scleral outflow نمی‌شوند (۹، ۶).

مکانیسم اثر

مشتقات پروستاگلاندین و لیپیدهای پایین آورنده‌ی فشار وابسته به آنها، در استفاده‌ی کلینیکی به طور اولیه IOP را با تشدید مسیر خروجی غیر معمول یعنی مسیر Uveo Scleral کاهش می‌دهند. از آن جایی که روش مستقیمی برای اندازه‌گیری Uveo Scleral outflow وجود ندارد، این میزان با استفاده از معادله‌ی گلدمن و با اندازه‌گیری سایر متغیرهای این معادله که جریان ایکوس و مقاومت خروجی هستند، محاسبه می‌شود (۱۲-۱۰).

در اکثر مطالعات حیوان و انسان، کاهش فشار چشمی ناشی از پروستاگلاندین‌ها و لیپیدهای هیپوتنسیو با کاهش تولید ایکوس، کاهش فشار وریدهای اپی‌اسکلرال و یا افزایش مسیر معمول خروج ایکوس توصیف و توجیه نمی‌شود. عمده‌ی مشاهدات این فرضیه را تقویت می‌کند که مکانیسم ابتدایی، اگر نگوییم منحصر به فرد کاهش IOP به وسیله‌ی پروستاگلاندین‌ها، افزایش Uveo Scleral outflow است. بعد از باند شدن و فعال شدن فتورسپتورها در عضلات صاف سیلیاری، مکانیسم اصلی و دقیقی که به وسیله‌ی آن پروستاگلاندین‌ها باعث افزایش Uveo Scleral outflow می‌شوند، به طور کامل شناخته شده نیست؛ دو مکانیسم احتمالی مطالعه شده، شل شدن عضلات سیلیاری (Relaxation of the ciliary muscles) و تغییر ماتریکس خارج سلولی عضلات سیلیاری (Remodeling the extra cellular matrix of ciliary muscle) هستند (۱۲-۱۱).

گرچه مطالعات این مطلب را تأیید می‌کنند که پروستاگلاندین‌ها و مواد وابسته به آنها انقباض عضله سیلیاری را تغییر می‌دهند، واضح است که این تأثیرات بستگی به گونه‌هایی که مطالعه می‌شوند و سن آنها دارد (۱۲). یافته‌های بسیاری حاکی از آن است که مکانیسم Remodeling در ماتریکس خارج سلولی، عضله‌ی سیلیاری را حمایت و تأیید می‌کند. در میمون‌ها تجویز توپیکسال PGF_2a و سایر آنالوگ‌ها باعث عریض شدن فضاهایی در باندهای عضله‌ی سیلیاری می‌شود که به وسیله‌ی بافت همبندی پر شده‌اند (۱۱). در یک مطالعه‌ی کلینیکی بعد از یک هفته از درمان با Latanoprost ۰/۰۰۵ درصد یک افزایش قابل توجه ریاضیاتی و قابل محاسبه در

Latanoprost

Latanoprost که به اسم PhXA41 هم نامیده می‌شود، اولین پروستاگلاندین آزمایش شده برای درمان گلوکوم بود و در سال ۱۹۹۶ در آمریکا تأیید شد. این دارو جهت تعیین تأثیر، تداخلات دارویی و عوارض جانبی تحت چندین مطالعه‌ی کلینیکی قرار گرفته است؛ در یک مطالعه، در بیماران گلوکومی و هیپرتانسیون چشمی، Latanoprost ۰/۰۵ درصد با تجویز یک بار در روز با تیمولول ۰/۰۵ درصد با تجویز دو بار در روز مقایسه شده است (۱۴). همچنین تأثیر Latanoprost در شب در مقایسه با Latanoprost در صبح بیشتر بوده است. در این مطالعه مشاهده شده است که Latanoprost بر خلاف تیمولول، IOP را هم در شب و هم در طول روز پایین نگاه می‌دارد و یک حالت کاهش IOP یکنواخت و متعادلی برقرار می‌سازد (چه تنها و چه همراه با تیمولول) (۱۴).

در چندین بررسی در فاز III مطالعه‌ی کلینیکی بر روی درصد کاهش فشار چشم و Target IOP مشاهده شد که Latanoprost کاهش IOP بیشتری را در مقایسه با تیمولول ایجاد می‌کند. در جمعیتی که تحت بررسی کلینیکی در آمریکا بودند، ۲۰٪ افرادی که Latanoprost می‌گرفتند و ۳۱٪ افرادی که تیمولول به تنهایی می‌گرفتند، عدم پاسخ به درمان (کاهش IOP کمتر از ۱۵٪) داشتند (۲).

در بررسی گسترده‌ای که بر روی ۱۳۸۰ بیمار از ۴ نژاد مختلف در ۸ کشور انجام شد. در عرض ۳-۶ ماه Latanoprost به طور متوسط باعث ۷/۹ mmHg کاهش IOP متوسط روزانه شد؛ در حالی که تیمولول ۰/۵ درصد به طور متوسط ۶/۴ mmHg کاهش فشار

ضخامت اجسام سیلیاری در مقایسه با چشم‌های کنترل شده است (۱۳).

در کشت عضلات سیلیاری چشم انسان‌هایی که با اسیدهای آزاد از Latanoprost و PGF_{2a} درمان شده‌اند، کلاژن‌های تیپ I، III، IV، Fibronectine و هیالورون‌ها کاهش نشان می‌دهد. تغییرات مشابه در ملکول‌های کلاژنی خاصی در مسیر Uveo Scleral در چشم میمون مشاهده شده است (۱۱).

سایر سلول‌های ماتریکس خارج سلولی مانند ماتریکس متالوپروتئیناز تیپ‌های ۱، ۲، ۳ و ۹ در عضله‌ی سیلیاری یافت شده‌اند و توزیع آنها بعد از درمان با مواد پروستاگلاندین مختلف افزایش می‌یابد. تغییراتی مشابه در اسکلازا هم مشاهده شده است که نفوذ پذیری از طریق اسکلازا را تشدید می‌کند (۱۱).

مجموعه‌ی یافته‌های فوق این مفهوم کلی را می‌رساند که گروه دارویی پروستاگلاندین‌ها از طریق تغییر وضع (Remodeling) ماتریکس خارج سلولی باعث افزایش مسیر Uveo Scleral outflow می‌شوند که احتمال می‌رود شل شدن (Relaxation) عضلات سیلیاری و تغییر در شکل سلولی Cytoskeletal هم در آن دخالت داشته باشد.

احتمال تأثیر این دسته از داروها بر جریان خون چشمی (Ocular Blood Flow) هم بررسی شده است که در میمون‌ها با استفاده از میکروسفرهای نشاندار، افزایش جریان در یووه‌آی قدامی و در کوروئید و شبکه‌ی مشاهده نشده است. پروستاگلاندین‌های گروه PGE زمانی که همراه با Latanoprost تجویز شوند یک اثر مضاعف در کاهش IOP در چشم میمون‌ها داشته‌اند که به نظر می‌رسد از طریق افزایش Trabecular out flow بوده است (۹، ۶، ۱).

روی ۱۲۰ بیمار انجام گردید و طی آن حداقل فشار داخل چشم پس از ۱، ۳ و ۶ ماه بررسی شد و برابری اثر تیمولول و دوزولامید با Latanoprost مورد تأیید قرار گرفت (۱۵).

مسأله‌ی قابل توجه اثر Latanoprost‌ها بر روی ثابت نگهداشتن میدان بینایی می‌باشد. در مطالعه‌ای روی ۹۰ بیمار Normal tension Glaucoma که تحت درمان Latanoprost بودند، میدان بینایی این بیماران نسبت به افرادی که تحت درمان نبودند، ثابت مانده و بدتر نشده بود؛ این مسأله با مطالعات ما در اصفهان مطابقت داشت (۱۶-۱۷).

مسأله‌ی دیگر تغییرات تونومتری کاهش فشار چشم توسط Latanoprost بعد از عمل جراحی فتورفراکتیو، که شامل لیزیک و PRK است، می‌باشد.

در مطالعه‌ای بر روی ۲۴ بیمار، اثر Latanoprost قبل و بعد از لیزیک و PRK بررسی شد و به این نتیجه رسیدند که اثر کاهش فشار داخل چشمی Latanoprost‌ها بعد از عمل بیشتر است؛ این کاهش به سبب کاهش ضخامت مرکزی قرنیه (CCT) می‌باشد و به اشتباه به نظر می‌رسد که فشار داخلی چشم کمتر شده است؛ این مسأله را در بیماران باید تحت نظر داشت و دوز دارو را کم نکرد (۱۸-۱۹).

Unporostone

بر خلاف اسید آراشیدونیک که ساختمان ۲۰ کربنی دارد، Unporostone که UF-021 نیز نامیده می‌شود، به عنوان یک Docosanoid در نظر گرفته می‌شود که ملکول ۲۲ کربنی دارد (۲۰-۲۱).

از سال ۱۹۹۴ Unporostone ۰/۱۲ درصد در ژاپن و از سال ۲۰۰۰ Unporostone ۰/۱۵ درصد در آمریکا استفاده می‌شود. در مطالعاتی که در ژاپن انجام

متوسط روزانه را باعث می‌شود. هر دو کاهش فشار در مقایسه با موارد درمان نشده قابل توجه بود (۸).

تأثیر درمان با Latanoprost در ۵۳۲ بیمار در اسکاندیناوی و انگلیس بررسی شد. در این مطالعه، در عرض ۶ ماه ۳۲٪ و عرض ۲ سال ۳۴٪ کاهش IOP مشاهده شد. از این ۵۳۲ بیمار، ۲۰٪ از ادامه‌ی درمان منصرف شدند که به علت عوارض چشمی و تغییر رنگ ایریس و نیز ناتوانی در کاهش IOP بوده است. در این مطالعه در افرادی که گلوکوم زاویه باز داشتند بیشتر از افرادی که هیپرتانسیون چشمی داشته‌اند نارسایی در کاهش IOP مشاهده شده و نیز افرادی که در شروع درمان IOP بالاتری داشته‌اند در پاسخ به درمان نارساتر مشاهده شده‌اند. (موفقیت در فشار بالاتر کمتر بوده است (۸، ۲).

تأثیر Latanoprost در گلوکوم اطفال بسیار کمتر است و در مطالعات انجام شده، بچه‌های با سن بیشتر و مبتلا به گلوکوم جوانان، پاسخ بهتری به درمان داشته‌اند. در مطالعه‌ی انجام شده، ۳۲ بیمار PI بیشتر درمان شده با کنترل ناکافی IOP، نیمی برای درمان با Latanoprost و نیم دیگر برای درمان با تیمولول انتخاب شدند که Latanoprost به میزان ۸/۸ mmHg فشار چشم را پایین آورد، در حالی که تیمولول ۵/۷ میلی‌متر جیوه کاهش فشار چشم را باعث شد (به ترتیب ۴٪ و ۲۳٪) (۱۴). همچنین در بیماران مبتلا به گلوکوم زاویه بسته‌ی اولیه مشاهده شده است وقتی که IOP بعد از PI بالا باقی بماند، Latanoprost در کاهش IOP مؤثر است (۱۴).

مطالعه‌ی دیگری که در بیمارستان فیض اصفهان انجام شد، حاکی از برابری اثر قطره‌ی Latanoprost با استفاده توأم تیمولول و دوزولامید می‌باشد. این مطالعه

است که علت آن مشخص نیست (البته در این مطالعه Base Line IOP در سیاهان کمتر بوده است) (۱، ۲۲).

Bimatoprost

Bimatoprost که به عنوان AGN192024 شناخته می‌شود، در سال ۲۰۰۱ در آمریکا برای استفاده کلینیکی تأیید شد و ساختمان شیمیایی آن متفاوت از PGF2a است. Bimatoprost در مقایسه با سه داروی دیگر پیش‌گفته به اندازه‌ی کمتری در قرنیه به اسیدهای آزاد فعال هیدرولیز می‌شود، مکانیسم اثر آن هم به طور کامل مشخص نیست. مشاهداتی وجود دارد که این مکانیسم از طریق Uveo Scleral outflow باشد ولی به درجات کمتر از طریق Trabecular out flow هم مؤثر است (۲۱، ۱۳).

قدرت Bimatoprost بر کاهش فشار چشم یک بار در روز بیشتر از تیمولول دو بار در روز است (۳۰/۴ در مقایسه با ۲۶/۲ درصد)؛ در مطالعه‌ی دیگری نیز اثر آن قابل مقایسه با Latanoprost بوده است (۲۱).

نحوه تجویز

Latanoprost ۰/۰۰۵ درصد، Travoprost ۰/۰۰۴ درصد و Bimatoprost ۰/۰۳ درصد به صورت مشابه یک قطره در روز استفاده می‌شوند. دوز بیشتر این داروها باعث می‌شود که تأثیر آنها بر روی پایین آوردن IOP کم شود؛ البته Unporostone ۰/۱۵ درصد که به صورت یک قطره دو بار در روز استفاده می‌شود، دوز غیر معمولی دارد و مفروضات و داده‌های فارماکوکینتیک نیز دال بر این است که از نیمه عمر پلاسمایی خیلی کمی برخوردار است. بحث مطرح دیگر، تأثیر حرارت بر نگهداری این مواد است؛ یک مطالعه اثبات می‌کند که Latanoprost در حرارت و

شده است، Unporostone ۰/۱۲ درصد اگر دو بار در روز استفاده شود، به میزان ۲۳-۱۱ درصد IOP را در مقایسه با Base Line پایین می‌آورد. مقایسه‌ی این دارو با تیمولول نشان داده است که به اندازه‌ی تیمولول در کاهش فشار چشم مؤثر نیست (۱۴، ۲).

در مقایسه‌ی Unporostone با Latanoprost مطالعه‌ای روی ۱۰۸ بیمار انجام شده است که کاهش متوسط IOP در گروه Latanoprost به میزان ۶/۸ و گروه Unporostone معادل ۳/۳ میلی‌متر جیوه بوده است. مطالعات انجام شده دیگر نیز نتایج مشابهی نشان می‌دهد (۶، ۱).

Travoprost

Travoprost که به عنوان AL-6221 هم شناخته می‌شود از سال ۲۰۰۱ برای استفاده‌ی بالینی در آمریکا به کار رفت. طی چند مطالعه تأثیر این دارو با داروهای دیگر مقایسه شده است (۲۱-۲۰، ۵).

در ۹ ماه مطالعه‌ی کلینیکی روی ۵۷۳ بیمار، Travoprost باعث ۳۰-۳۳ درصد کاهش IOP شد در حالی که تیمولول دو بار در روز ۲۹-۲۵٪ کاهش IOP داشت (۵).

در مطالعه‌ای دیگر Travoprost در کاهش IOP مؤثرتر از تیمولول و قابل مقایسه با Latanoprost بوده است (۲۰).

در یک مشاهده کلینیکی دیگر نیز در ۴۲۶ بیمار که با تیمولول تنها کنترل نشده نبودند، استفاده از Travoprost بعد از ۶ ماه استفاده، باعث کاهش قابل توجه IOP شد (۲۱).

در مقایسه‌ای که بین سیاه‌پوستان و غیر سیاه‌پوستان انجام شده است، Travoprost باعث کاهش IOP بیشتر در سیاه‌پوستان نسبت به Latanoprost شده

نقش جایگزینی در بین داروهای گروه پروستاگلاندین خیلی مشخص نیست ولی معتقدند که وقتی Unoprostone را همراه Latanoprost به کار ببریم، اثر مضاعف روی کاهش فشار چشم دارد؛ این اثر در مطالعه روی ۴۱ بیمار اثبات شده است ولی در مطالعه‌ای دیگر که روی ۵۲ بیمار دیگر انجام شد اثر مضاعف آنها به اثبات نرسید (۱۱، ۲).

این آگاهی وجود دارد که تعداد کمی از بیماران به Latanoprost پاسخ نمی‌دهند که باید برای آنها از سایر پروستاگلاندین‌ها استفاده کرد. در یک مطالعه، در ۱۵ بیمار که به Latanoprost پاسخ نمی‌دادند، تجویز Bimatoprost باعث کاهش IOP شد که علت آن معلوم نیست (۲۰).

عوارض دارویی

چندین عارضه‌ی جانبی مشهور و قابل توجه برای پروستاگلاندین‌ها نسبت به سایر داروهای ضد گلوکومی گزارش شده است که برای این مواد انحصاری هستند؛ اکثر این عوارض مربوط به Latanoprost است که در مقایسه با سایر داروها استفاده و تجربه‌ی کلینیکی بیشتری با این دارو وجود دارد. به طور معمول این عوارض جانبی شایع نیستند و ارتباط سببی و عللی آنها هم مشخص نشده است. احساس می‌شود که عوارض جدید و یا تأثیرات غیر قابل پیش‌بینی در آنهایی اتفاق افتاده است که منعکس کننده‌ی میانگین موارد در بررسی‌های کلینیکی نبوده‌اند (۶، ۱).

در آغاز استفاده از این داروها در مطالعات انسانی، تحریک قسمت خارجی چشم (extraocular) به علت نمک PGF2a مطرح بود؛ گرچه امروزه این مشکل به صورت قابل توجهی با استفاده از یک استر حلال در

اشعه‌ی ماورای بنفش غیر پایدار است. به همین دلیل معتقدند که بطری‌های باز نشده لاناتوپروست را باید در یخچال نگهداری کرد و وقتی که بطری باز شد هم می‌توان آن را در دمای ۲۵°C برای مدت ۶ هفته نگهداری کرد. سایر داروهای این گروه را می‌توان در حرارت اتاق نگهداری نمود (۶-۵، ۱).

تداخلات دارویی

مواد پروستاگلاندینی را می‌توان همراه با سایر داروهای ضد گلوکومی مورد استفاده قرار داد. در گلوکوم زاویه باز و یا در هیپرتانسیون چشمی، اضافه کردن دارویی که Uveo Scleral outflow را زیاد کند (مثل Latanoprost) همراه با سایر ککننده‌های ایکوس مثل تیمولول به میزان ۳۷-۱۳٪ باعث کاهش فشار چشم می‌شوند (۱).

Fixed Combination با اسفاده از Latanoprost

۰/۰۰۵ درصد و تیمولول ۰/۵ درصد به اسم Xalacom برای استفاده کلینیکی در تابستان ۲۰۰۱ در اروپا تأیید شد ولی هنوز در امریکا به تأیید نرسیده است؛ ضمن این که Fixed Combination به وسیله‌ی دو داروی Travoprost ۰/۰۰۴ درصد و تیمولول ۰/۵ درصد در فاز سوم بررسی کلینیکی است (۲۱).

Combination با استفاده از Latanoprost و

بازدارنده‌های کربنیک انهیدراز خوراکی و موضعی نیز مطالعه شده که در همه‌ی مطالعات کاهش فشار چشم حاصل شده است. Combination با Latanoprost و Brimonidine همراه با متوسط کاهش فشار چشم در حد ۹/۲ میلی‌متر جیوه بوده است (۹).

گرچه استفاده از پیلوکاربین و سایر میوتیک‌ها کاهش پیدا کرده ولی ثابت شده است که میوتیک‌ها هم اثر اضافه کننده بر روی پروستاگلاندین‌ها داشته‌اند.

چربی کاهش پیدا کرده است، اما این عارضه در اصل یک تظاهر از تحریک به علت هیپرمی کونژ بود. میزان شیوع هیپرمی در Latanoprost ۵-۱۵ درصد، برای Bimatoprost ۱۵-۴۵ درصد، در Travoprost ۳۰-۵۰ درصد و برای Unoprostone ۱۰-۲۵ گزارش شده است. این اختلاف قابل توجه در میزان شیوع این عارضه در مطالعات کلینیکی مختلف به دوز مخصوص دارو و روشی بستگی دارد که برای تحقیق و پی‌گیری استفاده می‌شود ولی در مجموع در مطالعات کلینیکی مختلف، پروستاگلاندین‌ها در مقایسه با تیمولول، به میزان بیشتری همراه با هیپرمی کونژ بوده‌اند؛ نگرانی اصلی از توکسیسیتی قرنیه همراه با درمان پروستاگلاندین در چشمی است که سابقه‌ی کراتیت هرپسی داشته باشد. مواردی گزارش شده است که کراتیت هرپسی در اثر استفاده از Latanoprost و یا Bimatoprost دوباره فعال شده است. در خرگوش‌ها Latanoprost باعث عود و تشدید کراتیت هرپسی شده ولی با Unoprostone گزارش نشده است. در بیمارانی که سابقه‌ی کراتیت هرپسی دارند، سایر داروهای ضدگلوکومی باید با احتیاط مصرف شود (۲۳، ۸).

علامت توکسیسیتی قرنیه به صورت اپی‌تلیوپاتی دندریتی بعد از درمان با Latanoprost دیده شده است و بعد از ۶ ماه استفاده از دارو بعضی بیماران علائمی از زخم‌های سطحی قرنیه داشته‌اند. علائم التهاب داخل چشمی که شامل سل و فلیز داخل زلالیه و میوزیس است، در اثر استفاده از دوزهای زیاد پروستاگلاندین‌ها دیده شده ولی با تجویز دوزهای معمولی که به عنوان پایین آورنده‌ی فشار چشم استفاده می‌شود موارد فوق در نمونه‌های انسانی و حیوانی مشاهده نشده است. به نظر می‌رسد که سیستم جذب در سیلیاری پروسها مانع از این گردد که پروستاگلاندین و سایر eicisonoidهایی که به صورت توپیکال استفاده می‌شوند باعث توکسیسیتی رتین شوند؛ گرچه به طور معمول این دسته از داروها در تعداد زیادی از بیماران به خوبی تحمل می‌شوند، تعداد کمی از بیماران هم هستند که در اثر پروستاگلاندین‌ها التهاب چشمی پیدا می‌کند و یووئیت قدامی (Anterior Uveitis) در اثر استفاده از Latanoprost در بیماران گزارش شده است (۲۴، ۱۴).

Cystoid macular Edema یا CME هم همچنین در درمان با Latanoprost گزارش شده است؛ موارد مشابهی از CME در استفاده از Unoprostone، Travoprost و Bimatoprost گزارش شده است. عوارض التهابی نیز در استفاده از این داروها دیده شده است و در بیمارانی که احتمال ریسک CME وجود دارد این داروها باید با احتیاط مصرف شوند. شایعترین عوارضی که در اثر استفاده از پروستاگلاندین‌ها مشاهده می‌شود، افزایش پیگمانتاسیون پوست اطراف چشم و ایریس و تغییر رنگ مژه‌هاست. Latanoprost همراه با افزایش پیگمانتاسیون ایریس در چشم‌های افراد مسن گزارش شده است که هم بیمار متوجه آن می‌شود و هم با اسلیت لامپ قابل مشاهده است. با Unoprostone علاوه بر این عارضه، تیره شدن ایریس به دنبال مصرف دارو نیز در ۱۰٪ افراد مشاهده شده است که بیشتر در ایریس‌های green-brown و Blue/gray/Brown بوده است. البته تیره شدن در ایریس‌های قهوه‌ای و همچنین در یک کودک هم گزارش شده است (۱۴، ۱۲).

مکانیسمی که منجر به پیگمانتاسیون ایریس می‌شود شامل upregulation (افزایش محتوای سلول)

چربی کاهش پیدا کرده است، اما این عارضه در اصل یک تظاهر از تحریک به علت هیپرمی کونژ بود. میزان شیوع هیپرمی در Latanoprost ۵-۱۵ درصد، برای Bimatoprost ۱۵-۴۵ درصد، در Travoprost ۳۰-۵۰ درصد و برای Unoprostone ۱۰-۲۵ گزارش شده است. این اختلاف قابل توجه در میزان شیوع این عارضه در مطالعات کلینیکی مختلف به دوز مخصوص دارو و روشی بستگی دارد که برای تحقیق و پی‌گیری استفاده می‌شود ولی در مجموع در مطالعات کلینیکی مختلف، پروستاگلاندین‌ها در مقایسه با تیمولول، به میزان بیشتری همراه با هیپرمی کونژ بوده‌اند؛ نگرانی اصلی از توکسیسیتی قرنیه همراه با درمان پروستاگلاندین در چشمی است که سابقه‌ی کراتیت هرپسی داشته باشد. مواردی گزارش شده است که کراتیت هرپسی در اثر استفاده از Latanoprost و یا Bimatoprost دوباره فعال شده است. در خرگوش‌ها Latanoprost باعث عود و تشدید کراتیت هرپسی شده ولی با Unoprostone گزارش نشده است. در بیمارانی که سابقه‌ی کراتیت هرپسی دارند، سایر داروهای ضدگلوکومی باید با احتیاط مصرف شود (۲۳، ۸).

علامت توکسیسیتی قرنیه به صورت اپی‌تلیوپاتی دندریتی بعد از درمان با Latanoprost دیده شده است و بعد از ۶ ماه استفاده از دارو بعضی بیماران علائمی از زخم‌های سطحی قرنیه داشته‌اند. علائم التهاب داخل چشمی که شامل سل و فلیز داخل زلالیه و میوزیس است، در اثر استفاده از دوزهای زیاد پروستاگلاندین‌ها دیده شده ولی با تجویز دوزهای معمولی که به عنوان پایین آورنده‌ی فشار چشم استفاده می‌شود موارد فوق در نمونه‌های انسانی و

سایر عوارض بالقوه که در استفاده از Latanoprost گزارش شده است شامل Dry Eye، Iris cyst، Allergic Contact Dermatitis و Herpes simplex Dermatitis می‌باشد (۳).

عوارض سیستمیک

چون دوزهای کمی از پروستاگلاندین‌ها برای کاهش IOP استفاده می‌شود با مقدار پروستاگلاندینی که وارد جریان خون می‌شود هیچ واکنش سیستمیک قابل توجهی مشاهده نشده است (۳).

نتیجه‌گیری

داروهای موضعی وابسته به پروستاگلاندین‌ها شامل Latanoprost، Bimatoprost، Travoprost و Unoprostone است؛ اینها جدیدترین داروهای ضد گلوکوم هستند و هرچند در مقادیر زیاد، ایجاد التهاب و افزایش فشار می‌کنند ولی مقادیر کمتر IOP را کاهش می‌دهند. Latanoprost که آنالوگ پروستاگلاندین F2a است IOP را با افزایش Uveo Scleral outflow کاهش می‌دهد که در ابتدا با تداخل و تغییر در ماتریکس خارج سلولی است؛ احتمال داده می‌شود که سایر مواد وابسته به پروستاگلاندین‌ها تأثیرات بیولوژیک مشابهی داشته باشند، گرچه سایر مکانیسم‌های تأثیر آنها شناخته شده نیست. این داروها وقتی که یک بار در روز استفاده شوند، بالقوه تأثیر پایین آورنده‌ی فشار چشم دارند، به استثنای unoprostone که باید دوباره در روز استفاده شود. ضمن این که داروها تأثیر خفیفی بر Ocular Surface دارند و عارضه سیستمیک واقعی هم ندارند.

فعالیت تیروزیناز در ملانوسیت‌هاست. مکانیسم دیگری که در تغییر رنگ ایریس دخالت دارد Sympatetic innervation (عصب‌گیری سمپاتیک) ایریس است. قطع (Denervation) عصب سمپاتیک در چشم پیگمانته خرگوش باعث روشن‌تر شدن رنگ ایریس می‌شود و درمان این چشم روشن با Latanoprost نیز باعث تیره شدن ایریس در چشمی که عصب سمپاتیک آن قطع شده می‌گردد (۱۲).
مطالعات با میکروسکوپ نوری و الکترونی دلالت بر این می‌کند که محتوای ملانین در ملانوسیت‌های استرومال ایریس افزایش می‌یابد بدون این که پرولیفراسیون سلولی داشته باشیم؛ از آن جایی که تغییر در رنگ ایریس بستگی به ملانوسیت‌های استرومال ایریس دارد، انتظار نمی‌رود که همراه با سندرم Pigment Dispersion Syndrom که در آن آزاد شدن پیگمان‌های داخل چشمی با پخش اپی‌تلیوم پیگمانته از سطح حلقی ایریس مشاهده می‌شود، داشته باشد (۱۰).
افزایش پیگمانتاسیون پلک‌ها نیز در استفاده از پروستاگلاندین‌ها گزارش شده است. به نظر می‌رسد که افزایش پیگمانتاسیون پوست در اثر افزایش فعالیت تیروزیناز و تغییر ترکیب شیمیایی ملانین باشد؛ گزارش‌هایی از تغییر مژه‌ها به صورت Hypotrichosis و افزایش پیگمانتاسیون آنها هم ثبت شده است که البته از نظر بعضی بیماران این عارضه مفید و خوشایند است. مکانیسمی که عامل ایجاد این عارضه می‌شود تحریک مستقل فاز رشد مواد پایپلاری پوست است (۱۳).

References

1. Allingham RR, Damji KF, Freedman S, Moroi SE, Shafranov G. Shields' Textbook of Glau-

coma. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

2. Tasman W, Jaeger EA. Duane's clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
3. Morrow JD, Roberts LJ. Lipid-derived autacoids: eicosanoids and platelet-activating factor. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, Editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
4. Pharmacy and Therapeutics Society. P&T committee considerations in the management of glaucoma and topical ocular hypotensive formulary selection; A Class Review of Prostaglandin Analogs. [cited September 2003]. Available from URL: http://ptcommunity.com/content/xalatan_9_03.pdf
5. Pflugfelder SC. Ophthalmic oreservatives: The past, present, and future. Candeo Clinical/Science Communications, LLC; 2008. Available from URL: <http://cme.ufl.edu/selfstudy/ethis/cme-preservatives.pdf>
6. Review of Optometry. Managing the dry eye [online]. Review of Optometry 2008; [cited June 15 2008]. Available from URL: <http://www.revoptom.com/drugguide/pdf/article3.pdf>
7. Shrivastava A, Singh K. Prostaglandin Analogs and Cataract Surgery; What is the proper perioperative management of cataract surgery patients taking glaucoma medications? Cataract & Refractive Surgery Today 2008; 75-7.
8. Craven ER. Experience With the Newest Available Fixed Combination. Glaucoma Today 2008; 6(2): 45-7.
9. Lee PY, Shao H, Xu LA, Qu CK. The effect of prostaglandin F2 alpha on intraocular pressure in normotensive human subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; 29(10): 1474-7.
10. Anthony TL, Lindsey JD, Aihara M, Weinreb RN. Detection of prostaglandin EP(1), EP(2), and FP receptor subtypes in human sclera. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42(13): 3182-6.
11. The ocular effects of prostaglandins and other eicosanoids. Prog Clin Biol Res 1989; 312: 1-481.
12. Camras CB, Hedman K. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. J Glaucoma 2003; 12(6): 466-9.
13. Stjernschantz JW, Albert DM, Hu DN, Drago F, Wistrand PJ. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. Surv Ophthalmol 2002; 47 (Suppl 1): S162-S175.
14. Zhao X, Pearson KE, Stephan DA, Russell P. Effects of Prostaglandin Analogues on Human Ciliary Muscle and Trabecular Meshwork Cells. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2003; 44(5): 1945-52.
15. Rismanchian A, Eslami F, Moeini H, Attarzade H, Naderibeni A. Efficacy of the latanoprost versus timolol/dorzolamide combination therapy in patients with primary open angle glaucoma. Saudi Med J 2008; 29(3): 384-7.
16. Nasrolahi K, Atarzade H, Akhlaghi MR, Rismanchian A, Moini HA, Mortazavi AA, et al. Patterns of visual field loss in patients with open angle glaucoma. Bina J Ophthalmol 2007; 13(1): 65-71.
17. Ichiro O, Kazumi I. Effect of latanoprost on visual field of normal-tension glaucoma: three-year evaluation. Journal of the Eye 2003; 20(8): 1167-72.
18. Ghoreishi M, Akbari Baghbani M, Rismanchian A. LASIK in myopia and myopic astigmatism. Bina Journal of Ophthalmology 2003; 8(3): 222-5.
19. Tamburrelli C, Vaiano AS, Salgarello T, Caputo CG, Scullica L. Tonometric changes of latanoprost-induced intraocular pressure reduction after photorefractive keratectomy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45(3): 846-50.
20. Katz LJ, Neocker RJ, Alvarado JA, Samuelson TW. The management of glaucoma and ocular hypertension [online]. Supplement to Glaucoma Today 2008. [cited 2008 April]. Available from URL: http://www.glaucomatoday.com/articles/0308/0308_supp.pdf
21. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. Am J Ophthalmol 2003; 135(5): 688-703.
22. Maxey KM, Johnson JL, LaBrecque J. The hydrolysis of bimatoprost in corneal tissue generates a potent prostanoid FP receptor agonist. Surv Ophthalmol 2002; 47 Suppl 1: S34-S40.
23. Wang RF, Camras CB, Lee PY, Podos SM, Bito LZ. Effects of prostaglandins F2 alpha, A2, and their esters in glaucomatous monkey eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31(11): 2466-70.
24. Lindén C, Alm A. Prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma. Drugs & Aging 1999; 14(5): 387-98.

Review Article

Journal of Isfahan Medical School
Vol 26, No 91, Winter 2009

Received: 29.8.2008
Accepted: 11.12.2008

Prostaglandins in glaucoma

Akram Rismanchian MD, Erfaneh Ghasami MD.

*Assistant Professor, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

**Student of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Abstract

The prostaglandin-related topical medications include latanoprost, unoprostone, travoprost, and bimatoprost. They are the new class of glaucoma medications.

Prostaglandin analogs reduce intraocular pressure (IOP) by improving uveoscleral outflow primarily by altering the extracellular matrix. These prostaglandin-related agents or hypotensive lipids have a potent ocular antihypertensive agent when given once daily, with the exception of unoprostone, which is prescribed twice a day.

Monotherapy with prostoglandins can reduce IOP levels by 29-32% over 1-12 months.

Prostaglandins are quickly becoming important first-line agents in the treatment of glaucoma. They are well-tolerated and lack significant systemic side effects. They have the added benefit of once daily dosing.

At high doses, these produce ocular inflammation and hypertension, but in smaller amounts, they reduce IOP.

Prostaglandin analogs are contraindicated in any patient who is allergic or sensitive to these drugs, those with multiple risk factors, with iritis, herpes simplex keratitis or in the immediate postoperative period following intraocular surgery and patients with a history of uveitis and ocular herpes infection.

Key words: Prostaglandin, glaucoma

Page count: 12

Tables: -

Figures: 1

References 24

Address of Correspondence::

Akram Rismanchian, Assistant Professor, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
E-mail: rismanchian@med.mui.ac.ir