

## تاثیر دیکلوفناک سدیم موضعی بر روی اثرات کاهش دهنده فشار داخل چشمی لاتانوپروست در افراد سالم

رعنا سرخابی: گروه چشم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Sorkhabi\_r@yahoo.com

رخسندۀ علیپناهی: گروه چشم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
امیر افتخاری میلانی: گروه چشم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
لیلا قوجازاده: گروه چشم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۱۲/۱۹، پذیرش: ۸۸/۹/۲

### چکیده

**زمینه و اهداف:** با توجه به مصرف گسترده ی لاتانوپروست در درمان گلوکوم و با توجه به افزایش روزافزون استفاده از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی در چشم پزشکی این سوال مهم پیش می آید که تاثیر این داروها بر اثرات کاهنده ی فشار داخل چشمی لاتانوپروست چیست؟ هدف ما بررسی تاثیر دیکلوفناک سدیم موضعی بر روی فشار داخل چشمی در صورت مصرف همزمان با لاتانوپروست و نیز در صورت استفاده بدون همراهی با لاتانوپروست در افراد فاقد گلوکوم می باشد.

**روش بررسی:** ۴۲ چشم از ۲۱ فرد فاقد گلوکوم وارد مطالعه شدند. ابتدا به مدت ۴ هفته برای یک چشم افراد وارد شده به مطالعه قطره ی چشمی لاتانوپروست ۰/۰۰۵ درصد و برای چشم دیگر قطره ی چشمی اشک مصنوعی تجویز شد. سپس به مدت دو هفته برای هر دو چشم قطره چشمی دیکلوفناک سدیم ۱ درصد تجویز شده میزان تغییرات متوسط فشار داخل چشمی در هر گروه مورد بررسی قرار گرفت. سپس استفاده از دیکلوفناک سدیم برای دو هفته قطع شده، میزان تغییرات متوسط فشار داخل چشمی در هر گروه مجدداً مورد مقایسه قرار گرفت.

**یافته ها:** در مصرف همزمان لاتانوپروست با دیکلوفناک سدیم متوسط فشار داخل چشمی از  $14/38 \pm 1/71$  میلیمتر جیوه قبل از تجویز دیکلوفناک سدیم به  $15/52 \pm 2/17$  میلیمتر جیوه بعد از تجویز دیکلوفناک سدیم به صورت معنی داری افزایش یافت. ( $P = 0/03$ ) در چشم دیگر افراد متوسط فشار داخل چشمی بعد از مصرف دیکلوفناک از  $15/33 \pm 1/98$  میلیمتر جیوه به  $14/81 \pm 1/94$  میلیمتر جیوه کاهش یافت که این مقدار از نظر آماری معنی دار نبود ( $P = 0/20$ ).

**نتیجه گیری:** مصرف همزمان دیکلوفناک سدیم ۱ درصد و لاتانوپروست موجب کاهش اثرات کاهنده فشار داخل چشمی اعمال شده توسط لاتانوپروست می شود در حالی که مصرف دیکلوفناک سدیم بدون همراهی با لاتانوپروست تاثیر چندانی بر فشار داخل چشمی ندارد.

**کلید واژه ها:** دیکلوفناک سدیم، لاتانوپروست، فشار داخل چشمی

### مقدمه

می باشد که به خاطر اثر عالی در کاهش IOP به طور وسیعی در درمان گلوکوم به کار می رود (۲). مکانیسم اثر لاتانوپروست شکل گیری مجدد ماده ی خارج سلولی و از آن طریق افزایش

آنالوگهای پروستاگلاندین موثرترین داروهای کم کننده ی فشار داخل چشمی (IOP, Intra ocular pressure) در درمان گلوکوم هستند (۱). لاتانوپروست یک آنالوگ پروستاگلاندین ( $PGF2\alpha$ )

رضایت نام‌های اخلاقی به طور کتبی و آگاهانه اخذ شد. افراد مورد مطالعه از بیماران مراجعه کننده به درمانگاههای چشم پزشکی یا اپتومتری انتخاب شدند. ۲۱ نفر شامل ۱۰ مرد و ۱۱ زن با میانگین سنی  $4/38 \pm 29$  سال وارد مطالعه شدند. بیماران با سابقه‌ی بیماریهای چشمی مثل سابقه‌ی یوویت و گلوکوم و بیمارانی که قبلاً تحت اعمال جراحی لیزری چشمی مثل لیزیک یا PRK و یا اعمال جراحی داخل چشمی قرار گرفته بودند از مطالعه حذف شدند. همچنین افرادی که قبل از ورود به مطالعه از قطره‌های چشمی استفاده می‌کردند نیز وارد مطالعه نشدند. در ابتدای مطالعه جهت رد کردن مشکلات شایع چشم پزشکی یک بیومیکروسکوپی با اسلیت لامپ و فوندوسکوپی و اندازه‌گیری IOP از همه‌ی افراد به عمل آمد. IOP توسط Goldman Applanation Tonometer توسط یک فرد مورد اندازه‌گیری قرار گرفته و این مقدار به عنوان IOP پایه در نظر گرفته شد. سپس به صورت اتفاقی برای یک چشم بیماران قطره‌ی اشک مصنوعی هیدروکسی پروپیل متیل سلولز tear (lose, Sinadarou) با دوز یک قطره هر شب (گروه B) و برای چشم دیگر قطره‌ی چشمی لاتانوپروست  $0/005$  درصد (Lataprost, Sinadarou) با دوز یک قطره هر شب (گروه A) تجویز شد. بعد از ۴ هفته از مصرف این داروها مجدداً IOP با همان روش و توسط همان فرد مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. سپس برای هر دو چشم افراد همزمان با استفاده از قطره‌های چشمی فوق قطره‌ی چشمی دیکلوفناک سدیم  $0/1$  درصد (Dicloptin, Sinadarou) و با دوز ۳ بار در روز تجویز شد. ۲ هفته بعد از استفاده از محلول چشمی دیکلوفناک سدیم  $0/1$  درصد و ۲ هفته بعد از قطع این دارو IOP مجدداً توسط همان فرد (درحالی که اطلاعی از نوع داروی مصرفی توسط افراد نداشت) و همان تونومتر گلدمن اندازه‌گیری شد. داده‌های به دست آمده از مطالعه به وسیله روشهای آماری توصیفی (فراوانی - درصد و میانگین  $\pm$  انحراف معیار) ارائه و از مومن تفاوت میانگین برای گروههای مستقل و طرح اندازه‌گیریهای مکرر جهت بررسی تغییرات میانگین IOP در دو گروه مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه مقدار P کمتر از  $0/05$  از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

### یافته‌ها

تعداد ۴۲ چشم از ۲۱ بیمار تحت آنالیز آماری قرار گرفتند. وضعیت دموگرافیک افراد وارد شده به مطالعه به قرار زیر می‌باشد: ۱۰ مرد و ۱۱ زن با میانگین سنی  $4/38 \pm 29$  سال با محدوده‌ی سنی ۲۲ تا ۳۷ سال. میزان نسبت کاپ به دیسک در هر ۲ گروه  $0/48 \pm 0/23$  بود. میزان متوسط فشار داخل چشمی پایه در گروه  $17/4A \pm 16/95$  میلی‌متر جیوه و در گروه  $16/24 \pm 15/8B$  میلی‌متر جیوه بود. بعد از ۴ هفته از تجویز لاتانوپروست و اشک مصنوعی میزان متوسط IOP در گروه  $17/1A \pm 14/38$  و در گروه  $15/98B \pm 15/33$  میلی‌متر جیوه شد. بعد از ۲ هفته از تجویز

خروج آکوزبه روش یوه‌آ اسکالرال و نیز کاهش تونوسیتیه‌ی عضله‌ی جسم مژگانی می‌باشد (۳).

مکانیسم اثر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs, NSAID) از طریق جلوگیری از تولید پروستاگلاندین‌های اندوژن از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ می‌باشد (۴). با در نظر گرفتن این مساله تداخلی مابین عملکرد این دو نوع دارو انتظار نمی‌رود (۵). از طرف دیگر اخیراً مشخص شده است که لاتانوپروست موجب تحریک تولید پروستاگلاندین‌های اندوژن نیز می‌شود. پروستاگلاندین  $E_2$  و پروستاگلاندین  $F2\alpha$  اصلی‌ترین پروستاگلوئیدهایی هستند که مشخص شده است به طور اندوژن در عضله‌ی جسم مژگانی خرگوش تولید می‌شود (۶). بنابراین این نظریه شکل می‌گیرد که لاتانوپروست با دو روش باعث کاهش IOP می‌شود. اول از طریق اثر مستقیم بر روی گیرنده‌های پروستاگلاندین و دوم از طریق تحریک تولید پروستاگلاندین‌های اندوژن (۳).

با توجه به این مساله اگرچه داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی مثل دیکلوفناک سدیم و ایندومتاسین باعث کاهش اثر مستقیم لاتانوپروست بر روی گیرنده‌های پروستاگلاندین نمی‌شوند، ولی می‌توانند با کاهش تولید پروستاگلاندین اندوژن موجب کاهش اثر لاتانوپروست در کاهش IOP گردند (۵).

استفاده از NSAIDs به صورت موضعی یک پیشرفت جدید در رژیم‌های قبل و بعد از اعمال جراحی چشم پزشکی می‌باشد و این داروها به طور تدریجی جای استروئیدها را که دارای عوارض جانبی فراوان هستند می‌گیرند (۴). اثر NSAID در جراحی کاتاراکت شامل توانایی آنها در جلوگیری از میوزیس حین عمل، اثر ضد درد آنها حین و بعد عمل و توانایی آنها در پروفیلاکسی و درمان ادم سیستوئید ماکولا بعد از عمل می‌باشد (۷).

با توجه به استفاده‌ی روز افزون از لاتانوپروست در درمان گلوکوم و با توجه به تجویز گسترده‌ی NSAIDs موضعی این سوال مهم پیش می‌آید که اثر NSAIDs بر تواناییهای کاهندگی فشار داخل چشمی لاتانوپروست چیست و آیا این دو نوع دارو می‌توانند به طور همزمان تجویز گردند یا خیر. در این مطالعه علاوه بر اینکه اثر تجویز همزمان لاتانوپروست و NSAIDs بر روی IOP بررسی می‌شود، اثر داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی در صورتیکه به صورت غیر همراه با لاتانوپروست تجویز شوند نیز بر روی فشار داخل چشمی بررسی خواهد شد تا مشخص شود که آیا اثر این داروها بر تواناییهای کاهنده‌ی فشار داخل چشمی لاتانوپروست نتیجه‌ی تداخل عمل آنها با لاتانوپروست است و یا معلول اثر مستقل NSAIDs بر فشار داخل چشمی

### مواد و روشها

مطالعه به صورت یک کار آزمائی بالینی آینده نگر طراحی شده است. در ابتدای مطالعه از همه‌ی افراد وارد شده به مطالعه

به عنوان NSAIDs در این مطالعه این بود که نشان داده شده است که اثر Bromfenac Sodium (یک ترکیب مشابه دیکلوفناک سدیم) در جلوگیری از تولید اندوژن پروستاگلاندین در جسم مژگانی خرگوش حدود ۳/۸ برابر قویتر از NSAID های دیگری مثل ایندومتاسین است، بنابراین ترکیبات دیکلوفناک جهت جلوگیری از تولید پروستاگلاندین اندوژن ارجح تر هستند (۸).

استفاده از اشک مصنوعی در مطالعه‌ی ما دارای این نقطه ضعف است که این دارو حاوی بنزاکلونیم کلراید به عنوان نگهدارنده است و این عامل می‌تواند در تولید پروستاگلاندین اندوژن دخالت کند (۹ و ۱۰). روش مورد استفاده در این مطالعه جهت اندازه‌گیری IOP روش Goldman Applanation Tonometry می‌باشد که در حال حاضر به عنوان استاندارد طلایی برای تونومتری مطرح است (۱۱). اکثر مطالعاتی که قبلاً در زمینه‌ی تداخل اثر NSAID های چشمی با لاتانوپروست انجام گرفته اند، نشان دهنده‌ی تضعیف اثر کاهنده‌ی IOP لاتانوپروست توسط NSAID های موضعی چشمی مثل برومفنناک سدیم و ایندومتاسین هستند. Chiba و همکاران نشان دادند که محلولهای چشمی ضد التهابی غیراستروئیدی موجب جلوگیری از اثر کاهنده‌ی IOP توسط لاتانوپروست در بیماران گلوکومی می‌شوند (۲). پروفوسور Alm نیز مکانیسم اثر ترکیبی NSAIDs با لاتانوپروست را که منجر به این پدیده می‌شود نشان داد (۴).

Kashiwagi و همکاران نیز اثر محلولهای چشمی ضد التهابی غیراستروئیدی در تضعیف اثر کاهنده‌ی IOP توسط لاتانوپروست در ۱۳ فرد نرمال را نشان دادند (۳). نتایج این مطالعه تا حد زیادی مشابه نتایج مطالعه‌ی ماست چون بر روی افراد نرمال انجام شده است.

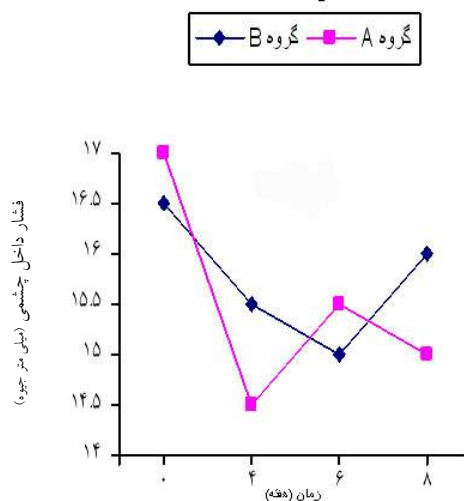
دیکلوپتین (دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد) میزان متوسط IOP در گروه A  $15/52 \pm 2/17$  و در گروه B  $14/81 \pm 1/94$  میلی متر جیوه گردید. در نهایت ۲ هفته پس از قطع دیکلوپتین میزان فشار داخل چشمی در گروه A  $14/81 \pm 2/04$  و در گروه B  $15/76 \pm 1/84$  میلی متر جیوه بود (نمودار ۱).

در گروه A بعد از تجویز دیکلوپتین میانگین IOP از  $14/38$  به  $15/52$  میلی‌متر جیوه افزایش یافت که این افزایش از نظر آماری معنی دار بود ( $P=0/03$ ) در گروه B استفاده‌ی ۲ هفته‌ای از محلول چشمی دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد برخلاف گروه A موجب کاهش میانگین IOP از  $15/33$  به  $14/81$  میلی متر جیوه شد ولی این میزان کاهش از نظر آماری معنی دار نبود ( $P=0/20$ ).

دو هفته بعد از قطع تجویز دیکلوفناک سدیم مجدداً IOP در گروه A کاهش پیدا کرده و به حد متوسط  $14/81$  میلی متر جیوه رسید ولی در گروه B بعد از قطع دیکلوفناک سدیم میزان IOP افزایش پیدا کرد و به حد متوسط  $15/76$  میلی‌متر جیوه رسید که البته در مقایسه با مقادیر قبل از مصرف دیکلوپتین در هیچ یک از دو گروه دچار تفاوت معنی داری نشد. (مقادیر P در گروه A و B به ترتیب  $0/18$  و  $0/48$ ) بود که نشان می‌دهد اثر دیکلوپتین روی فشار داخل چشمی در هر دو گروه موقتی بوده و ۲ هفته پس از قطع دارو از بین می‌رود.

## بحث

ما در این مطالعه از محلول چشمی دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد به عنوان داروی ضد التهابی غیراستروئیدی و از اشک مصنوعی هیدروکسی پروپیل متیل سلولز به عنوان دارو نما و از قطره‌ی چشمی لاتانوپروست ۰/۰۰۵ درصد به عنوان آنالوگ پروستاگلاندین استفاده کردیم. علت استفاده از دیکلوفناک سدیم



نمودار ۱: تغییرات فشار داخل چشمی در طول مدت مطالعه در دو گروه مورد مطالعه

قطعا این داروها به طور مکرر توسط بیماران گلوکومی مصرف کننده‌ی لاتانوپروست نیز استفاده می‌شوند. این مساله نشان دهنده‌ی نیاز به انجام تحقیقاتی است که اثر NSAID های سیستمیک را نیز بر روی اثرات کاهنده‌ی فشار داخل چشمی لاتانوپروست بررسی کند. با وجود این مطالعه‌ی ما نیز دارای نکات کاربردی مهمی است که به آن اشاره می‌شود: چشم پزشکان باید در مورد مصرف همزمان لاتانوپروست و NSAID های چشمی توجه بیشتری داشته باشند. NSAID های چشمی با اندیکاسیون‌های مختلفی مثل جلوگیری و درمان ادم سیستمیک ماکولا (CME) جهت جلوگیری از میوز هنگام اعمال جراحی چشمی و به عنوان داروهای ضد التهابی و ضد درد مورد استفاده قرار می‌گیرند. Miyake و همکاران اثر این داروها را در جلوگیری از ایجاد CME بعد از جراحی چشمی ثابت کرده‌اند (۱۳). از طرف دیگر لاتانوپروست خود دارای عوارضی مثل CME و یووئیت است که NSAID های چشمی می‌توانند در درمان این عوارض نیز استفاده شوند. علی‌رغم مزیت‌های NSAID ها در بیماران گلوکومی، چشم پزشکان باید از اثرات آنتاگونیستی این داروها بر اثرات کاهش دهنده‌ی فشار داخل چشمی لاتانوپروست آگاه باشند و در صورتیکه مجبور به استفاده‌ی همزمان این دو دارو شوند فشار داخل چشمی را در فواصل کوتاه‌تری کنترل نمایند تا در صورت افزایش IOP به موقع متوجه شده و تمهیدات لازم را به کارگیرند.

### نتیجه گیری

مصرف همزمان دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد و لاتانوپروست موجب کاهش اثرات کاهنده‌ی IOP اعمال شده توسط لاتانوپروست می‌شود درحالی‌که مصرف دیکلوفناک سدیم بدون همراهی با لاتانوپروست تأثیرچندانی بر IOP ندارد. از اینرو باید در مورد تجویز همزمان لاتانوپروست و NSAID های چشمی توجه بیشتری داشته باشیم.

### References:

- Centofanti M, Oddone F, Vetrugno M, Manni G, Fogagnolo P, Tanga L, et al. Efficacy of the fixed combinations of bimatoprost or latanoprost plus timolol in patients uncontrolled with prostaglandin monotherapy: A multicenter, randomized, investigator-masked, clinical study. *Eur J Ophthalmol* 2009; **19**(1): 66-71.
- Chiba T, Kashiwagi K, Chiba N, Tsukahara S. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory ophthalmic solution on intraocular pressure reduction by Latanoprost in patient with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2006; **90**(3): 314-317.
- Kashiwagi K, Tsukahara S. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory ophthalmic solution on intraocular pressure reduction by Latanoprost. *Br J Ophthalmol* 2003; **87**(3): 297-301.
- Gaynes BI, Fiscella R. Topical anti-inflammatory drugs for ophthalmic use: a safety review. *Drug Saf* 2002; **25**(4): 233-250.
- Alm A. Can NSAIDs and prostaglandin analogues be combined? *Br J Ophthalmol* 2006; **90**(3): 259-260.
- Kapalan -Messas A, Navea N, Avni N, Marshal J. Ocular hypotensive effects of Cholinergic and adrenergic drugs may be influenced by prostaglandinsE2 in the human and rabbit eye. *European Journal of Ophthalmology* 2003; **13**(1): 18-23.
- David F. Benefits of NSAIDs for CME prevention in cataract surgery. *Ocular Surgery* 2005; **9**(1): 3-5.
- Ogawa T, Sakaue T, Terai T, Fukiague C. Effects of Bromfenac Sodium, on-steroidal anti inflammatory

در تحقیق دیگری که توسط محققین همین مطالعه انجام شده است، اثر مهاری دیکلوفناک سدیم ۰/۱ درصد بر روی اثر کاهنده‌ی IOP توسط لاتانوپروست در بیماران مبتلا به گلوکوم زاویه باز اولیه نشان داده شده است (۲). البته مطالعاتی هم وجود دارند که نشان می‌دهند NSAIDs موجب تقویت اثر لاتانوپروست بر کاهش IOP می‌شوند.

Costagliola و همکاران نشان دادند که داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی موضعی چشمی و سیستمیک موجب کاهش بیشتر IOP در بیماران گلوکومی تحت درمان با لاتانوپروست می‌شوند (۱۲).

مطالعه‌ی ما موافق بررسی‌هایی است که نشان دهنده‌ی اثرات مهاری داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی بر روی عملکرد کاهنده‌ی فشار داخل چشمی لاتانوپروست هستند. البته موضوعی که در این مطالعه نسبت به مطالعات گذشته تازگی دارد این است که اثر NSAIDs بر IOP هنگامیکه بدون همراهی با لاتانوپروست تجویز شوند نیز به طور همزمان بررسی شده است. همانطور که در مبحث یافته‌ها ذکر شد، اثر NSAID های چشمی بر روی IOP هنگامیکه بدون همراهی با لاتانوپروست مصرف شوند از نظر آماری معنی دار نیست. (هر چند کاهش مختصر در میزان IOP به مقدار ۰/۵۲ میلی‌متر جیوه مشاهده شد). این مطلب تاییدکننده‌ی این موضوع است که مکانیزم اثر محلول‌های چشمی NSAIDs بر روی افزایش IOP از طریق جلوگیری از اثر لاتانوپروست بر روی جلوگیری از تولید پروستاگلاندین‌های اندوژن اعمال می‌شود.

البته این مساله که آیا اثر داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی بر روی اثر لاتانوپروست موجب پیشرفت نقص میدان بینایی افراد گلوکومی می‌شود یا خیر و اینکه این پیشرفت نیاز به چه مدت زمانی از مصرف همزمان لاتانوپروست و NSAIDs دارد هنوز مشخص نیست و نیاز به مطالعات بیشتری دارد. از طرف دیگر داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی سیستمیک دارای کاربرد بسیار بیشتری نسبت به NSAID های چشمی در جامعه‌ی ما هستند و

- drug, on ocular inflammation. *Nippon Gunka Gakkai Zasshi* 1995; **99**(4): 406-411.
9. Moreno JJ. Arachidonic acid release and prostaglandinE2 synthesis as irritant index of surfactant in 3T6 fibroblast cultures. *Toxicology* 2000; **143**(3): 717-725.
10. Jorgensen HP, Sonderguard J. Biosynthesis of prostaglandins by human inflamed skin. *Acta Derm Venereol* 1976; **56**(1): 11-13.
11. Doughty MJ, Laiquzzamam M, Muller A, OIBah E, Button N. Central corneal thickness in European (white) individuals, especially children and the eldry, and assessment of its possible importance in clinical measures of intraocular pressure. *Ophthal Physiol Opt* 2002; **22**(6): 491-450.
12. Costagliola C, Campa C, Perri P, Parmeggiani F, Mario R. Topical and oral Ketorolac Administration increase the intraocular pressure-lowering effect of Latanoprost. *Current Eye Research* 2008; **33**(5): 477-482.
13. Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ishihashi S, Miyake S. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoids macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol* 1999; **117**(1): 34-40.