

Τμήμα Οπτικής και Οπτομετρίας
Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας
Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα της Αθήνας

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

« ΟΦΘΑΛΜΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ »

ΚΑΤΡΑΛΗ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος

Εισαγωγή

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Φάρμακο

1.2 Δηλητήριο

1.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οφθαλμικές βλάβες

2.1.1 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

2.1.2 Ναρκωτικά και ανταγωνιστές ναρκωτικών

2.2.Στεροειδή Φάρμακα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Αντινεοπλασματικά φάρμακα και οφθαλμός

3.1.1 Αλκυλιούντες παράγοντες

3.1.2 Αντιβιοτικά αντινεοπλασματικά

3.1.3 Αντιμεταβολίτες

3.1.4 Αντιμιτωτικά φάρμακα

3.1.5 Αντιοιστρογόνα

3.1.6 Ανταγωνιστές φυλλικού οξέος

3.1.7 Ιντερφερόνες

3.1.8 Βαρέα μέταλλα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Αντιβιοτικά φάρμακα και οφθαλμός

4.1.1 Αμινογλυκοσίδες

- 4.1.2 Πενικιλλίνες
- 4.1.3 Κεφαλοσπορίνες
- 4.1.4 Μακρολίδες
- 4.1.5.Λινκοζαμίδες
- 4.1.6 Κινολόνες
- 4.1.7 Διάφορα άλλα αντιβιοτικά
 - 4.1.7.1 Τετρακυκλίνες
 - 4.1.7.2 Βακιτρακίνη
- 4.1.8 Φάρμακα κατά των λοιμώξεων του ουροποιητικού
 - 4.1.8.1 Νιτροφουραντοΐνη
 - 4.1.8.2 Πολυμιξίνη Β
 - 4.1.8.3 Σουλφοναμίδια
- 4.2 Φάρμακα κατά των μυκητιάσεων- Αντιμυκητιασικά
 - 4.2.1 Αμφοτερικίνη Β
 - 4.2.2 Γκριζεοφουλβίνη
 - 4.2.3 Νυστατίνη
- 4.3 Αντιϊικά
 - 4.3.1 Ακυκλοβίρη
 - 4.3.2 Τριφλουριδίνη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

- 5.1 Φάρμακα καρδιαγγειακού συστήματος και οφθαλμός
 - 5.1.1 Αντιστηθαγγικοί παράγοντες
 - 5.1.2 Αντιαρρυθμικά
 - 5.1.2.1 Αντιχολινεργικά
 - 5.1.2.2 Β-αδρενεργικοί αναστολείς
 - 5.1.2.3 Κινιδίνη
 - 5.1.3.Αντιυπερτασικά
 - 5.1.3.1.Α-αδρενεργικοί αγωνιστές
 - 5.1.3.2.Β-αδρενεργικοί αναστολείς
 - 5.1.3.3.Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
 - 5.1.3.4.Γαγγλιονικοί αποκλειστές

5.2.Φάρμακα για την καρδιακή ανεπάρκεια και οφθαλμός

5.2.1.Διγοξίνη

5.2.2.Διγίτοξίνη

5.2.3.Σπειρονολακτόνη

5.2.4.Φουροσεμίδη

5.2.5.Θειαζίδια

5.2.6.Μανιτόλη

Κεφάλαιο 6

6.Φάρμακα Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και οφθαλμός

6.1.Αγχολυτικά Φάρμακα και οφθαλμός

6.1.1.Βαρβιτουρικά

6.1.2.Μη βαρβιτουρικά κατασταλτικά, Αιθυλική Αλκοόλη

6.1.3.Βενζοδιαζεπίνες

6.2.Διεγερτικά φάρμακα και οφθαλμός

6.2.1.Αμφεταμίνη

6.2.2.Κοκαΐνη

6.2.3.Νικοτίνη

6.2.4.Μεθυλοφαινιδάτη

6.2.5. Διαιθυλαμίδη του λυσεργικού οξέος (LSD)

6.2.6.Τετραϋδροκανναβινόλη (THC)

6.2.7.Φαινκυκλιδίνη (PCP)

6.3.Αντικαταθλιπτικά φάρμακα και οφθαλμός

6.3.1.Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

6.3.1.1.Ιμιπραμίνη

6.3.1.2.Αμοξαπίνη

6.3.1.3.Μαπροτιλίνη

6.3.2.Αναστολείς επαναπρόσληψης Σερετονίνης

6.3.2.1.Φλουοξετίνη

6.3.2.2.Τραζοδόνη

6.3.3.Αναστολείς της Μονοαμνοοξειδάσης

6.3.4.Άλατα Λιθίου

6.4.Νευροληπτικά Φάρμακα και οφθαλμός

6.4.1.Φαινοθειαζίνες

6.4.2.Θειοξανθίνες

6.4.3.Βουτυροφαίνες

6.4.4 Αριπιπραζόλη

6.5.Αντιεπιληπτικά φάρμακα και οφθαλμός

6.5.1.Φαινυτοΐνη

6.5.2. Καρβαμαζεπίνη

6.5.3.Λαμοτριγίνη

6.5.4.Βαλπροϊκό Οξύ

Βιβλιογραφία

Ιστοσελίδες

Πρόλογος

Ξεκίνησα τις σπουδές μου στο τμήμα Οπτικής και Οπτομετρίας της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος το Φεβρουάριο του 2010, κατόπιν επιλογής μου, με την επιθυμία και συνάμα σκοπό να διευρύνω και να εμπλουτίσω τις γνώσεις μου πάνω στον οφθαλμό, στην ανατομία, στη φυσιολογία, στις παθήσεις και στις θεραπείες τους. Από την πρώτη στιγμή έδειξα ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τα μαθήματα που είχαν άμεση σχέση με τη δράση των φαρμάκων στους οφθαλμούς και κυρίως για το θεραπευτικό αποτέλεσμά τους. Στις μέρες μας, συνεχώς ανακαλύπτονται νέες, πολλά υποσχόμενες φαρμακευτικές ουσίες που σκοπό έχουν να θεραπεύσουν άμεσα και αποτελεσματικά τις παθήσεις του οφθαλμού. Από την άλλη πλευρά, κάποιες από αυτές τις ουσίες έχουν και αρνητικές επιδράσεις πάνω στο οφθαλμό, για αυτό το λόγο πριν από τη χρήση τους πρέπει να γίνεται μια σωστή και ολοκληρωμένη αξιολόγησή τους, προκειμένου να προβλέψουμε και να ισοσκελίσουμε το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε συνάρτηση με μια ενδεχόμενη τοξικότητα. Όλοι αυτοί οι λόγοι συνέτρεξαν στο να επιλέξω αυτήν την πτυχιακή εργασία με θέμα «Οφθαλμικά Νοσήματα Σχετιζόμενα Με Τοξικότητα Φαρμάκων».

Η εργασία αυτή αποτελεί μια προσπάθεια μου να συνδυάσω τις γνώσεις, που αποκόμισα από τους καθηγητές μου και από τη προσωπική μου μελέτη, με την εμπειριστατωμένη και κοινά αποδεκτή γνώση βιβλιογραφιών, προκειμένου να αναλύσω βαθύτερα και να σας παρουσιάσω οφθαλμικά νοσήματα που σχετίζονται με τοξικότητα φαρμάκων.

Σε όλη αυτή την προσπάθεια μου, η υπεύθυνη καθηγήτρια μου κα Χατζηχρήστου έπαιξε πρωταρχικό και ουσιώδη ρόλο καθώς μου παρείχε σημαντική και απεριόριστη βοήθεια. Μου έδωσε τις κατευθυντήριες οδούς που έπρεπε να ακολουθήσω και αξιολόγησε την προσπάθεια μου σε όλη την πορεία της, για να έχουμε ένα αξιόλογο και επιθυμητό αποτέλεσμα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους καθηγητές που σε όλα αυτά τα χρόνια φοίτησής μου, στάθηκαν στο πλευρό μου και μου προσέφεραν τις πολύτιμες γνώσεις τους, τον χρόνο τους και την αμέριστη συμπαράστασή τους στην τωρινή μου προσπάθεια.

Εισαγωγή

Σκοπός της εργασίας είναι να παρουσιάσουμε και να αναλύσουμε τα οφθαλμικά νοσήματα που μπορούν να προκύψουν από τη συστηματική και τοπική χορήγηση των φαρμακευτικών ουσιών στον ανθρώπινο οργανισμό. Πρώτα από όλα, θα κάνουμε μια γενική αναφορά και θα δώσουμε τους ορισμούς του φαρμάκου, του δηλητηρίου και των ανεπιθύμητων ενεργειών. Κατόπιν, θα παραθέσουμε κάποιες κατηγορίες φαρμάκων και θα αναλύσουμε τις πιθανές παρενέργειες κάθε φαρμακευτικής ουσίας της εκάστοτε κατηγορίας.

Κεφάλαιο 1

1.1.Φάρμακο

Φάρμακο αποκαλούμε οποιαδήποτε ουσία, η οποία ανάλογα με τον τρόπο και την συχνότητα χορήγησης της, επιφέρει και το ανάλογο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο τρόπος χορήγησης καθορίζεται κυρίως από τις ιδιότητες του φαρμάκου ενώ η συχνότητα της χορηγηθείσας ποσότητας είναι πολύ σημαντική, καθώς αν μια ουσία χορηγηθεί σε μικρότερη δόση από τη θεραπευτική δε θα φέρει αποτέλεσμα ενώ αν χορηγηθεί σε υψηλότερη δόση από τη θεραπευτική θα προκαλέσει δηλητηρίαση ακόμα και θάνατο. Το φάρμακο τότε αποκαλείται δηλητήριο (Τσόχας, 1997).

1.2.Δηλητήριο

Δηλητήριο αποκαλούμε κάθε ουσία η οποία με την είσοδο της στον οργανισμό επιφέρει ανεπιθύμητες ενέργειες και προκαλούν παροδική διαταραχή ή και οριστική κατάλυση των λειτουργιών του οργανισμού, με αποτέλεσμα τη νόσηση ή και το θάνατο. Επομένως, δηλητήρια χαρακτηρίζονται ουσίες οι οποίες χωρίς να έχουν οποιαδήποτε μεταξύ τους χημική σχέση ή άλλη συγγένεια μπορούν να διαταράξουν τη φυσιολογική λειτουργία των οργάνων και των συστημάτων ενός οργανισμού. Δρουν με τις χημικές τους ιδιότητες και όχι με τις φυσικές τους. Η επιστήμη που ασχολείται με τα δηλητήρια ονομάζεται τοξικολογία (Κουτσελίνης, 2004).

1.3.Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αρκετές φορές με τη χορήγηση ενός ή περισσότερων φαρμάκων μπορεί να έχουμε μαζί με τη θεραπευτική δράση και την εμφάνιση τοξικότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με τη δοσολογία των φαρμάκων μπορεί να εμφανιστούν αμέσως μετά την πρώτη χορήγηση ή αργότερα, να προκαλέσουν τοπικές εκδηλώσεις ή να έχουν γενικό χαρακτήρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δυσάρεστες εκδηλώσεις που αμέσως υποχωρούν με την ελάττωση της χορηγούμενης δόσης ή με τη διακοπή της θεραπείας. Πολλές φορές, ακόμη και με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών συνεχίζεται η χορήγηση του φαρμάκου προς όφελος της θεραπευτικής δράσης (Τσόχας, 1997).

Από την άλλη πλευρά, οι παρενέργειες είναι δυσάρεστες εκδηλώσεις οι οποίες συμβαίνουν και η διακοπή του φαρμάκου δεν μπορεί να τις αναιρέσει. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η γαστρορραγία μετά τη λήψη ασπιρίνης. Συνειδητοποιούμε πως αν υπάρξει παρενέργεια την αντιμετωπίζουμε ανάλογα και ο ασθενής δεν λαμβάνει πια το φάρμακο

Η χρόνια ή παροδική χορήγηση ορισμένων φαρμάκων από τη στοματική κοιλότητα ή παρεντερικά μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση ποικίλων παρενεργειών σε μία ή περισσότερες περιοχές του οφθαλμού και στο οπτικό σύστημα. Είναι σημαντικό να αναγνωρίζουμε τις οφθαλμικές τοξικές δράσεις πριν τη λήψη συστηματικών φαρμάκων ώστε να ενημερώνουμε τον ασθενή. Συνήθως οι επιδράσεις αυτές εμφανίζονται της πρώτες δύο εβδομάδες της θεραπείας αλλά μπορεί και να καθυστερήσουν ανεξάρτητα από την δόση (Albert and Jakobiec, 1994).

Ο οφθαλμός αποτελεί ένα συνδυασμό διαφορετικών ιστών με εκκριτικά και απορροφητικά όργανα, διαπερατές και ημιδιαπερατές μεμβράνες και χρωστικά στρώματα. Το κάθε μέρος μπορεί να αντιδράσει τοξικά και να προκληθούν μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές με αποτέλεσμα την εμφάνιση προβλημάτων όρασης. Πρέπει να επισημάνουμε ότι ο τρόπος χορήγησης των φαρμάκων τοπικά στον οφθαλμό ή συστηματικά (από το στόμα, παρεντερικά, ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς) μπορεί να προκαλέσει διαφορετικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο οφθαλμό, ακόμη κι αν πρόκειται για το ίδιο φάρμακο.

Οι τοξικές δράσεις από τα συστηματικά φάρμακα μπορεί να εμφανίζονται λόγω συσσώρευσης ή να είναι εξαρτώμενες από τη χορηγούμενη δόση του φαρμάκου. Η τοξικότητα μπορεί να εξαρτάται και από τη διαλυτότητα του φαρμάκου και την ικανότητά του να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Ωστόσο, άλλες ανεπιθύμητες οφθαλμικές μεταβολές μπορεί να είναι μη αναστρέψιμες, όπως για παράδειγμα με την εθαμβουτόλη που σχετίζεται με οπτική νευροπάθεια. Ως εκ τούτου, είναι κρίσιμο να γνωρίζει κανείς τη φύση της τοξικότητας και την πρόγνωση, ώστε να σχεδιάζονται κατάλληλες στρατηγικές για την παρακολούθηση και τη διαχείριση των ασθενών. (Albert and Jakobiec, 1994)

Οι παρενέργειες που προκαλούνται από ένα μέλος μιας δεδομένης χημικής ομάδας είναι συχνές, αλλά δεν προκαλούνται πάντα από τα άλλα μέλη της ίδιας ομάδας. Ως εκ τούτου, η γνώση των παρενεργειών ενός φαρμάκου θα πρέπει να μας αφυπνίζει για την παρακολούθηση τυχόν παρενεργειών, όταν χορηγούνται φάρμακα από μια παρόμοια χημική ομάδα.

Συνειδητοποιούμε ότι οι οφθαλμίατροι πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις κατάλληλες οπτικές δοκιμασίες και τους απαιτούμενους ελέγχους για κάθε χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Επιπρόσθετα, είναι σημαντική και επιτακτική ανάγκη όσοι ασχολούνται με τον οφθαλμό, ιατροί ή οπτικοί, να:

- 1)Αναγνωρίζουν τον τοξικό παράγοντα και τη χημική ομάδα στην οποία ανήκει
- 2)Γνωρίζουν αν οι παρενέργειες είναι αναστρέψιμες ή μη, ώστε να καθορίζουμε το σχέδιο δράσης μας
- 3)Γνωρίζουν αν η τοξικότητα μιας ουσίας είναι αθροιστική ή ανεξάρτητη της δόσης, να ελέγχουν σχολαστικά συγκεκριμένες παραμέτρους και τέλος (Albert and Jakobiec,1994)

Κεφάλαιο 2

2.1.Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα και οφθαλμικές βλάβες

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι χημικά ανόμοιες ουσίες που χρησιμοποιούνται για την καταστολή της φλεγμονής, ως αναλγητικά και ως αντιπυρετικά. Η δράση τους σχετίζεται με την αναστολή του ενζύμου κυκλοοξεγενάση, αυτό το ένζυμο είναι υπεύθυνο για τη παραγωγή προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ (Flach, 1992). Αυτοί οι παράγοντες χρησιμοποιούνται ευρύτερα για τη θεραπεία των μυοσκελετικών παθήσεων, της αγκυλωτικής σπονδυλοαρθρίτιδας και της οξείας ουρικής αρθρίτιδας (Insel, 1990). Οι προσταγλανδίνες παράγονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η φλεγμονώδης δράση τους εκδηλώνεται με διαστολή των αγγείων και αύξηση της διαπερατότητας των μεμβρανών τους (Goh,1989). Οι προσταγλανδίνες εμφανίζονται στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού και προκαλούν την εμφάνιση παροδικού πόνου, φωτοφοβία, αγγειοδιαστολή του επιπεφυκότα και μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. (Albert and Jakobiec,1994)

2.1.1.Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (NSAIDS)

Τα ΜΣΑΦ είναι φωτοευαίσθητοποιητές και έχουν τη δυνατότητα πρόκλησης φωτοτοξικότητας του πρόσθιου και οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού. Οπτική νευρίτιδα έχει συσχετισθεί με αυτή την κατηγορία φαρμάκων και είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της θεραπείας. Οπτική νευρίτιδα καλείται η φλεγμονώδης απομυελινωτική διαταραχή του οπτικού νεύρου. Μπορεί να προκληθεί από αρκετές αιτίες. Η θεραπεία της τυπικής της μορφής με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών συντομεύει την περίοδο της οξείας οπτικής δυσλειτουργίας, αλλά δεν επηρεάζει το τελικό οπτικό αποτέλεσμα (Toosy, Mason, Miller, January 2014).

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα ΜΣΑΦ και οι πιθανότερες οφθαλμικές τους παρενέργειες.

Ιβουπροφαίνη: υπάρχουν τεκμηριωμένες μελέτες για την πρόκληση διαθλαστικών σφαλμάτων, διπλωπία, φωτοφοβία, οπτική νευρίτιδα με κεντρικά σκοτώματα και μειωμένη έγχρωμη όραση (J.K. Aronson, 2009). Η εμφάνιση μιας αναστρέψιμης τοξικής αμβλυωπίας έχει επίσης παρατηρηθεί. Η

οπτική νευρίτιδα και η τοξική αμβλυωπία είναι αναστρέψιμες σε χρονικό διάστημα 1-3 μήνες αλλά η έγχρωμη όραση δεν βελτιώνεται σε χρονικό διάστημα λιγότερο των 8 μηνών. Μπορεί να μην είναι και αναστρέψιμο αν η χορήγηση δεν σταματήσει (Fraunfelder, 1996).

Ινδομεθακίνη:, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την εμφάνιση κερατικών στιγμάτων, ελκών και κερατοειδικών εναποθέσεων. Οι κερατοειδικές εναποθέσεις δεν αποτελούν ένδειξη για διακοπή του φαρμάκου (Fraunfelder, 1996).

Φλουρβιπροφαίνη: Η πιο συνηθισμένη παρενέργεια της φλουρβιπροφαίνης είναι το αίσθημα καύσου και τσιμπήματος. Η Φλουρβιπροφαίνης πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε χειρουργημένους ασθενείς γιατί μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία οφθαλμικών ιστών (Fraunfelder, 1996).

Σουπροφαίνη : μπορεί να προκαλέσει μικρό ερεθισμό, κνησμό, ερυθρότητα, αλλεργική αντίδραση, ιρίτιδα, πόνο, φωτοφοβία και στικτή κερατίτιδα (Albert and Jakobiec, 1994). Επειδή δεν υπάρχει καθιερωμένη μέθοδος ταξινόμησης του μεγέθους της στικτής κερατίτιδας (SPK), είναι μερικές φορές δύσκολο να αναγνωρισθεί η χρονική πορεία των αλλαγών στον κερατοειδή και να αξιολογηθεί η επίδραση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στικτής κερατίτιδας ή οι δυσμενείς επιδράσεις των φαρμάκων που την επάγουν (Kazunori Miyata et al. 2003).

Δικλοφενάκη: Η χρήση της μπορεί να σχετίζεται με δευτερογενή συμπτώματα ερεθισμού. Η ταυτόχρονη χρήση της δικλοφενάκης και φακών επαφής υδρογέλης μπορεί να προκαλέσει κάψιμο και ερυθρότητα (Albert and Jakobiec, 1994).

Ναπροξένη: Μετά τη λήψη της, πολλοί ασθενείς παραπονιούνται για μειωμένη όραση, ωστόσο εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο των 5%. Είναι πιθανό αλλά αρκετά σπάνιο να προκαλέσει οπτική ή οπισθοβολβική νευρίτιδα. Η λήψη της τότε θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως (Fraunfelder, 1994). Επιπλέον, η χορήγηση της μπορεί να προκαλέσει καλοήγη ενδοκρανιακή υπέρταση. Επίσης, δεν είναι γνωστό το αν ή όχι η ουσία αυτή προκαλεί πρόσθιο ή οπίσθιο καταρράκτη, ωστόσο υπάρχουν 20 αναφορές αλλά δεν υπάρχει απόδειξη. Επιπρόσθετα, η θολερότητα του κερατοειδούς καθώς και η εμφάνιση έλκους του κερατοειδούς έχουν συσχετισθεί με τη χρήση της

ναπροξένης και παράλληλα υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν πως η ναπροξένη συσχετίζεται με αγγειακές διαταραχές. Συνοψίζοντας, το φάρμακο αυτό είναι ο πιο ισχυρός φωτοευαισθητοποιητής σε σχέση με τα υπόλοιπα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, με αποτέλεσμα να μπορεί να προκαλεί διαταραχές στον αμφιβληστροειδή και ειδικά στον ψευδοφακό (Szmyd and Perry, 1996).

Η ακεταμινοφαίνη ή παρακεταμόλη έχει πολύ καλή αναλγητική και αντιπυρετική δράση αλλά ασθενέστερη αντιφλεγμονώδη δράση. Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται σε αυτό το φάρμακο είναι αρκετά σπάνιες, ωστόσο έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες οφθαλμικές αντιδράσεις σε πολύ χαμηλές δόσεις. Σε χρόνια χορήγηση μπορεί να προκαλέσει αλλαγή χρώματος στον επιπεφυκότα ή στα αιμοφόρα αγγεία του αμφιβληστροειδούς, προσδίδοντας πράσινη ή καφέ χροιά (Fraunfelder 1996).

Σαλικυλικά Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται σε σαλικυλικά είναι αρκετά σπάνιες, ωστόσο μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και σε θεραπευτικά επίπεδα δόσης. Αυτό είναι πιθανόν να οφείλεται στην ιδιοσυγκρασία του φαρμάκου ή στην υπερευαισθησία που παρουσιάζει ο ασθενής. Χαρακτηριστικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου αποτελούν οφθαλμικές αντιδράσεις που οφείλονται κυρίως στις ανισορροπίες οξέος-βάσεως, στις μεταβολικές διαταραχές, στην τοξική εγκεφαλοπάθεια, στα αιμορραγικά φαινόμενα ή στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η ασπιρίνη εμφανίζει ένα πολύ μεγάλο ποσοστό αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Οι τοξικές αντιδράσεις είναι πιο συχνές και πιο σοβαρές σε βρέφη και σε παιδιά. Μπορεί να συμβεί, παροδική τύφλωση που διαρκεί για ώρες, για μέρες ή ακόμα και για εβδομάδες. Επίσης, έχει αναφερθεί οπτική ατροφία με μόνιμη τύφλωση. Τα σαλικυλικά έχουν ανιχνευθεί στα δάκρυα σε μια δόσοεξαρτώμενη σχέση. Η λήψη ασπιρίνης σε διαβητικούς που χορηγείται για τη θεραπεία της καρδιοαγγειακής νόσου ή για άλλες ιατρικές ενδείξεις, φαίνεται να μην επηρεάζει τη σοβαρότητα ή την διάρκεια των υαλοειδών/προαμφιβληστροειδικών αιμορραγιών (E.Y. Chew, et al., 1995). Στην περίπτωση τοπικής οφθαλμικής χορήγησης, τα σαλικυλικά έχουν προκαλέσει τοξικές αντιδράσεις στον επιπεφυκότα και βλάβες στον κερατοειδή, ενώ δεν φαίνεται να έχουν προστατευτική επίδραση στην πρόληψη του καταρράκτη (E.Y. Chew, et al., 1996).

Συνοψίζοντας :η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι η εξής

- Μείωση της όρασης
- Μείωση της χρωματικής αντίληψης
- Διαθλαστικά σφάλματα
- Οπτικές παραισθήσεις
- Φωτοφοβία
- Διπλωπία

Στον βλεφαρικό επιπεφυκότα

- Ερεθισμός, αλλεργία, ερυθρότητα, οίδημα
- Αποχρωματισμός των αγγείων του επιπεφυκότος, προσδίδοντας πράσινη ή καφέ χροιά
- Κερατικά υποεπιθηλιακά στίγματα, εναποθέσεις, διαβρώσεις, έλκη (ινδομεθακίνη, ναπροξένη)
- Οπτική νευρίτιδα
- Τοξική αμβλυωπία
- Στα οπτικά πεδία συναντάμε περιφερικά και κεντρικά σκοτώματα, ημιανοψία (Pavan-Langston, Dedorah, 2006)

2.1.2.Ναρκωτικά και ανταγωνιστές ναρκωτικών

Τα ναρκωτικά αναλγητικά είναι παράγωγα του οπίου. Τα οπιοειδή αναλγητικά είναι φυσικές ή συνθετικές ουσίες που διεγείρουν τους οπιοειδείς υποδοχείς που βρίσκονται σε διάφορα σημεία του νευρικού συστήματος και μειώνουν την αντίληψη του πόνου. Ισχυροί αγωνιστές οπιοειδών υποδοχέων είναι η μορφίνη, η διυδρομορφίνη, η μεπεριδίνη, η φεντανίλη και η μεθαδόνη. Λιγότερο ισχυροί αγωνιστές είναι η κωδεΐνη, η προποξυφαΐνη και η λοπεραμίδη. Ανταγωνιστές είναι η ναλοξόνη και η ναλτρεξόνη (Τσόχας και Χατζηχρήστου,2005).

Η **Μορφίνη** είναι ένα ισχυρό αναλγητικό το οποίο χρησιμοποιείται για την ανακούφιση του πόνου. Δεν προκαλεί σοβαρή οφθαλμική τοξικότητα και όλες οι παρενέργειες που μπορούν να εμφανιστούν είναι παροδικές. Η μύση είναι η πιο συχνή οφθαλμική παρενέργεια και εμφανίζεται ακόμα και σε θεραπευτικές δόσεις. Η μύση των οπιοειδών είναι πολύ χαρακτηριστική και καλείται στην αγγλική γλώσσα "Pinpoint Pupils". Οι πιο συνηθισμένες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εμφανιστεί σε χρόνιους χρήστες αφορούν διαταραχές στην έγχρωμη όραση και στα οπτικά πεδία. Όμως, θα πρέπει να τονίσουμε ότι δεν έχει διευκρινιστεί αν οφείλονται σε ανεπάρκεια βιταμίνης ή στο ίδιο το φάρμακο. Στέρηση της Μορφίνης σε εξαρτώμενα άτομα μπορεί να προκαλέσει υπερβολική δακρύρροια, ακανόνιστες κόρες οφθαλμών και διπλωπία (Grandall and Leopold, 1996).

Η **διυδρομορφίνη** ή **ηρωίνη** χρησιμοποιείται σαν ισχυρό αναλγητικό προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά καθώς και στο τελευταίο στάδιο του καρκίνου για την παροδική ανακούφιση του πόνου. Η διυδρομορφίνη σπάνια προκαλεί σοβαρές οφθαλμικές παρενέργειες, ωστόσο έχει παρατηρηθεί βακτηριακή και μυκητιασική ενδοφθαλμίτιδα πιθανότατα λόγω της μεθόδου χορηγήσεως. Εάν δεν διαγνωστεί έγκαιρα η ενδοφθαλμίτιδα και δε θεραπευτεί πλήρως, μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Το σύνδρομο Horner εμφανίζεται σε χρόνιους τοξικομανείς, οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία σε φάρμακα του συμπαθητικού και βλεφαρόπτωση (Grandall and Leopold, 1996).

Η **Μεπεριδίνη** χρησιμοποιείται σαν ισχυρό αναλγητικό για την ανακούφιση του πόνου, σαν προεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή και για να συμπληρώσει την χειρουργική αναισθησία. Καμία από τις εμφανιζόμενες οφθαλμικές παρενέργειες της μεπεριδίνης είναι μείζονος σημασίας και μάλιστα όλες είναι παροδικές. Η μύση είναι ασυνήθιστη σε θεραπευτικές δοσολογίες και σπάνια σημαντική. Η μυδρίαση και το μειωμένο κορικό αντανακλαστικό στο φως εμφανίζονται μόνο σε οξεία τοξικότητα καθώς και στους μακροχρόνιους λήπτες μεπεριδίνης. Η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης είναι ελάχιστη. Οφθαλμικές παρενέργειες όπως βλεφαρίτιδα ή επιπεφυκίτιδα έχουν παρατηρηθεί δευτερογενώς μετά την τοπική χορήγηση μεπεριδίνης (Goetting and Thirman, 1996).

Η **Μεθαδόνη** είναι ένα συνθετικό αναλγητικό που είναι χρήσιμο στη θεραπεία των χρόνιων επώδυνων καταστάσεων και στην αγωγή αποτοξίνωσης των ασθενών που είναι εξαρτώμενοι από την ηρωίνη ή από άλλες παρόμοιες ουσίες. Σπάνια προκαλεί σοβαρές οφθαλμικές παρενέργειες. Αν και η μύση είναι ασυνήθιστη, μπορεί να εμφανιστεί σε θεραπευτικές δόσεις και να είναι ιδιαίτερα σοβαρή. Ο Nelson σε έρευνα του αναφέρει αυξημένα περιστατικά στραβισμού σε βρέφη με εξαρτώμενες μητέρες (Nelson et.al, 1996).

Η **Κωδεΐνη** είναι ένα από τα πιο ήπια αναλγητικά που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του ήπιου έως μέτριου πόνου. Η κωδεΐνη χρησιμοποιείται επίσης και ως αντιβηχικός παράγοντας. Σπάνια προκαλεί σημαντικές οφθαλμικές επιπτώσεις και αν προκαλέσει είναι συνήθως ασήμαντες. Η κωδεΐνη μπορεί να προκαλέσει μύση. Έχει αναφερθεί ότι προκαλεί παροδική μυωπία που είναι οξεία και προφανώς παροδική (Leslie, Dyson and Proudfoot, 1996).

Η **Προποξφαΐνη** είναι επίσης ένα από τα πιο ήπια αναλγητικά που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του μέτριου πόνου. Δεν προκαλεί συχνά σημαντικές παρενέργειες από οφθαλμικής πλευράς. Η προποξφαΐνη σε αντίθεση με την κωδεΐνη προκαλεί μύση μόνο σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας (Leslie, Dyson and Proudfoot, 1996).

Η **Ναλοξόνη** και η **Ναλτρεξόνη** χρησιμοποιούνται κυρίως για να ανατάξουν το κώμα και την καταστολή του αναπνευστικού που προκαλούνται από υπερβολική δόση οπιοειδών. Αν και οι οφθαλμικές παρενέργειες αυτών των ανταγωνιστών ναρκωτικών είναι κοινές, έχουν μικρή κλινική σημασία διότι χρησιμοποιούνται ως δοκιμασία εξέτασης για τη λήψη ή μη ναρκωτικών ουσιών. Στους μη χρήστες οι ανταγωνιστές ναρκωτικών θα προκαλέσουν μύση ή δεν θα έχουν καμία επίδραση στις κόρες των οφθαλμών τους, ενώ στους χρήστες ναρκωτικών θα προκαλέσουν μυδρίαση. Επιπλέον, οι οπτικές ψευδαισθήσεις που παρατηρούνται θεωρούνται σαν ανεπιθύμητη οφθαλμική αντίδραση και σαν ένα σύμπτωμα στέρησης. Η **Ναλοξόνη** έχει αναφερθεί πως προκαλεί μόνο πολύμορφο ερύθημα. Η **Ναλτρεξόνη** μπορεί να προκαλέσει φωτοευαισθησία, απολεπιστική δερματίτιδα βλεφάρων, φωτοφοβία, οφθαλμικό πόνο, οίδημα και αίσθημα καύσου (Drago, et.al.1990).

Συγκεκριμένα η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι η εξής

- Μείωση της όρασης.
- Οπτικές παραισθήσεις
- Διπλωπία
- Μυωπία
- Φωτοφοβία
- Κίτρινη όραση
- Διαταραχές αντίληψης χρωμάτων
- Οίδημα βλεφάρων
- Δακρύρροια
- Παράλυση προσαρμογής
- Μυδρίαση ή ανισοκορία
- Μύση (Pavan-Langston, Dedorah, 2006)

Στην περίπτωση της μορφίνη χαρακτηριστική φράση είναι η εξής «Κόρη σαν τη μύτη καρφίτσας». Όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν μύση. Είναι πολύ σημαντικό στην κλινική διάγνωση διότι σε άλλες περιπτώσεις κώματος και αναπνευστικής καταστολής προκαλείται διαστολή της κόρης.

- Παρέσεις εξοφθάλμιων μυών
- Νυσταγμός
- Οπτική ατροφία
- Περιορισμός ή σκοτώματα οπτικών πεδίων
- Μείωση αυτόματων οφθαλμικών κινήσεων (Pavan-Langston, Dedorah, 2006)

2.2.Στεροειδή Φάρμακα

Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται συστηματικά για τη θεραπεία φλεγμονωδών και αλλεργικών αντιδράσεων. Στην οφθαλμιατρική χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία οφθαλμικών φλεγμονωδών και αλλεργικών διαταραχών. Τοπικά, τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται για την καταστολή της φλεγμονής και των αλλεργικών αντιδράσεων.

Οι οφθαλμικές παρενέργειες λόγω της συστηματικής ή της οφθαλμικής χορήγησης στεροειδών είναι αρκετά συχνές και έχουν σημαντική κλινική σημασία. Αυτή η ομάδα φαρμάκων προκαλεί τις περισσότερες παρενέργειες, ίσως λόγω της συχνότητας της χρήσης τους. Ο χρόνος που απαιτείται για την εμφάνιση μιας παρενέργειας από την χορήγηση του κορτικοστεροειδούς ποικίλει. Επιθηλιακές αλλαγές μπορεί να αναπτυχθούν σε λίγες μέρες μετά τη λήψη του στεροειδούς, ενώ μπορεί να χρειαστούν ακόμη και χρόνια για την ανάπτυξη του οπίσθιου καταρράκτη (Albert and Jakobiec, 1994).

Σε ευπαθή άτομα, η συστηματική χορήγηση αυτών των φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στον οπίσθιο φακό. Πιο συγκεκριμένα, το 50% των ασθενών που χρησιμοποιούν **κολλύριο 0,1% δεξαμεθαζόνης** έχουν παρουσιάσει κάποιες αλλαγές στο φακό. Επιπλέον, η υπερβολική χρήση κορτικοστεροειδών ρινικά σε ευαίσθητα άτομα έχει συσχετιστεί με μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αλλοίωσης του οπίσθιου φακού ή αλλιώς οπίσθιος υποεπιπεφυκοτικός καταρράκτης. Πρέπει να επισημάνουμε ότι ο οπίσθιος καταρράκτης που εμφανίζεται με τη λήψη στεροειδών είναι μη αναστρέψιμος. Χαρακτηριστικό αποτελεί το παράδειγμα της εισπνεόμενης **μπεκλομεθαζόνης**. Η μακροχρόνια χρήση της, όταν χορηγείται σε υψηλότερες δόσεις από την συνιστώμενη, προκαλεί γλαύκωμα και οπίσθιο καταρράκτη (Albert and Jakobiec, 1994).

1) Ενδοφθάλμια πίεση και γλαύκωμα

Σε μια μελέτη, το 1950, ο McLean ανέφερε ότι η τοπική χορήγηση στεροειδών προκαλεί αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Η πρώτη τεκμηριωμένη περίπτωση κορτιζόνης που προκάλεσε γλαύκωμα εμφανίζεται από τον Francois το 1954. Η σχέση δόσης-απόκρισης είναι ιδιαίτερα σημαντική για αυτή την κατηγορία φαρμάκων.

Γνωρίζουμε πως υπάρχει μια διαφορετική ευαισθησία μεταξύ των ατόμων. Πιο έντονη επίδραση των στεροειδών με αποτέλεσμα την αύξηση της

ενδοφθάλμιας πίεσης έχουμε σε άτομα με υποψία γλαυκώματος, σε άτομα με μυωπία, σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, σε ασθενείς με γλαύκωμα, σε συγγενείς των ασθενών με γλαύκωμα και σε διαβητικούς ασθενείς. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη σχέση δόσης-απόκρισης περιλαμβάνουν, τη συγκέντρωση του φαρμάκου, την αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα του την διάρκεια του και τη συχνότητα της χρήσης.

Η σχέση -χρόνος-απόκρισης -και στεροειδών και επαγόμενης αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης έχει σημαντικές επιπτώσεις. Μια κλινική σημαντική αύξηση στην ενδοφθάλμια πίεση απαιτεί τυπικά 1 έως 2 εβδομάδες τοπικής θεραπείας. Μια μικρότερη συγκέντρωση του φαρμάκου φθάνει τοπικά στον οφθαλμό δια μέσου της συστηματικής οδού και μπορεί να εξηγήσει τη διαφορά στο χρόνο απόκρισης της ενδοφθάλμιας πίεσης μεταξύ τοπικής και συστηματικής οδού χορήγησης. Μετά από τη συστηματική χορήγηση το μέγεθος της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης έχει σημειωθεί ότι είναι παρόμοιο με την απόκριση μετά από τοπική θεραπεία.

Ο μηχανισμός αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης εξαιτίας της χορήγησης στεροειδών φαίνεται να περιλαμβάνει μια αρχική αύξηση του υδατοειδούς υγρού, όπως προτείνεται από τον Linner το 1959, με μια δευτερεύουσα επίδραση στην εγκατάσταση των εκροών.

Αρκετοί βιοχημικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη μείωση της εκροής με βάση την επίδραση των στεροειδών σε κύτταρα του δοκιδωτού δικτύου. Αυτά περιλαμβάνουν την αναστολή της προσταγλανδίνης και τις μεταβολές της γλυκοζαμινογλυκάνης στην παραγωγή ή στον μεταβολισμό της. Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση επαγόμενη από τα στεροειδή συνήθως είναι αναστρέψιμη, ιδιαίτερα με μικρής διάρκειας θεραπείας. Ωστόσο, μη αναστρέψιμο γλαύκωμα έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μυωπία. Με τη διακοπή των στεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε εξομάλυνση της ενδοφθάλμιας πίεσης, αλλά ανωμαλίες του οπτικού πεδίου και βλάβη του οπτικού νεύρου μπορεί να είναι μόνιμες (M.Albert, A.Jakobiec, 1994). Μια ευνοϊκή τροποποίηση της τοξικότητας μπορεί να επιτευχθεί με τη μειωμένη συχνότητα χορήγησης, την αραίωση των πιο ισχυρών παραγόντων ή τη χρήση των στεροειδών, όπως η φθορομεθολόνη η οποία αποσυντίθεται γρήγορα ή η μεδρυζόνη που έχει κακή οφθαλμική διείσδυση .

Ο Taravella και οι συνεργάτες του έχουν αναφέρει πως η τοπική οφθαλμική χορήγηση στεροειδών μπορεί να προκαλέσει μια κερατοειδική κερατοπάθεια, ειδικά σε ασθενείς με κερατοεπιπεφυκίτιδα. Η τοπική χρήση των στεροειδών φαρμάκων για τη θεραπεία της βλεφαρικής δερματίτιδας μπορεί να οδηγήσει σε οφθαλμική μόλυνση λόγω συσσώρευσης ποσότητας φαρμάκου, το οποίο είναι ικανό να προκαλέσει όλα τα δυσάρεστα αποτελέσματα που παρατηρούνται με την τοπική οφθαλμική εφαρμογή των στεροειδών. Ειδικότερα, τα αποτελέσματα αυτά είναι η εμφάνιση μικροκυστών στο χρωστικό επιθήλιο της ίριδας και προκαλούν μυδρίαση της κόρης, που με τη σειρά της μπορεί να επισπεύσει το γλαύκωμα κλειστής γωνίας λόγω αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης. Στη συνέχεια, η αυξημένη πίεση προκαλεί οίδημα οπτικής θηλής, οίδημα του αμφιβληστροειδούς και αιμορραγίες στον αμφιβληστροειδή. Άμεση συνέπεια αυτών είναι να μικραίνουν τα οπτικά πεδία. Παρατηρούνται δηλαδή σκοτώματα, συστολή και διευρυμένο τυφλό σημείο (Taravella, et.al,1994).

2) Σχηματισμός καταρράκτη

Είναι γενικώς αποδεκτό πως η χρήση των κορτικοστεροειδών είναι καταρρακτογενή και προκαλούν οπίσθιο υποκαψικό καταρράκτη(PSCs). Η σύνδεση του PSCs με τη συστηματική χρήση των κορτικοστεροειδών αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Black και τους συνεργάτες του, το 1960. Ο PSCs αναπτύχθηκε σε ασθενείς που λαμβάνουν μέτριες ή υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών για διάρκεια άνω του 1 έτους. Περαιτέρω έρευνες του Ogelsby και των συνεργατών του έδειξαν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν δόση λιγότερη των 10 mg/μέρα **πρεδνιζόνης** ή ισοδύναμο ή ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή για λιγότερο του ενός έτους είναι απίθανο να αναπτύξουν PSCs. Επίσης, καταρράκτης έχει παρατηρηθεί και σε μικρής διάρκειας θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Οι ερευνητές υποστηρίζουν πως δεν υπάρχει μια ασφαλής καταρρακτογενής δόση. Η συστηματική και η τοπική χορήγηση των κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσει το σχηματισμό PSCs. Μολονότι, η επαγόμενη από τα στεροειδή PSCs είναι εξαρτώμενη από τη δόση και τη διάρκεια της χορήγησης, η ακριβής σχέση των αλλαγών του φακού σε συνάρτηση με τη συνολική δόση, την ένταση της δόσης και τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι πλήρως κατανοητή. Μερικές μελέτες δείχνουν ότι η ατομική ευαισθησία και ίσως ακόμη και γενετικοί

καθοριστικοί παράγοντες μπορεί να είναι σημαντική. Παιδιά και διαβητικοί φαίνεται να είναι πιο ευπαθείς ομάδες (Meyer and Fraunfelder,1990).

Τα γλυκοκορτικοειδή δεσμεύονται επίσης σε συγκεκριμένες ομάδες αμινοξέων. Οι δεσμοί δισουλφιδίου δημιουργούν συσσωμάτωση πρωτεΐνης με συνέπεια την αλλαγή στο δείκτη διάθλασης. Ο πρώιμος PSC που είναι μέρος του γεροντικού καταρράκτη και ο πρώιμος PSC που προκαλείται από τα στεροειδή είναι παρόμοιος, αλλά διακρίνονται από άλλα δευτερεύοντα είδη καταρράκτη διότι αρχικά, στην πρώτη περίπτωση, δεν υπάρχει εμπλοκή του γειτονικού οπίσθιου φλοιού. Αργότερα, όμως οι αλλαγές του φακού που προκαλούνται από τα στεροειδή είναι σχεδόν δυσδιάκριτες από τα άλλα δευτερεύοντα είδη καταρράκτη που συνδέονται με την ενδοφθάλμια φλεγμονή, την μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια ή την ακτινοβολία. Η πλειοψηφία των ασθενών που αναπτύσσουν PSC από τη χορήγηση στεροειδών δεν έχουν κλινική σημαντική οπτική εξασθένηση, ενώ περίπου 7% χρειάζονται χειρουργική επέμβαση καταρράκτη. Η αναστρεψιμότητα της επαγόμενης από τα στεροειδή PSC έχει περιγραφεί σε παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο μετά τη διακοπή της θεραπείας με στεροειδή, ωστόσο εξέλιξη των μεταβολών του φακού μπορεί επίσης να συμβεί παρά την διακοπή της θεραπείας με στεροειδή (M.Albert, A.Jakobiec,1994).

3) Καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων και επιπτώσεις στην επανεπιθηλίωση του κερατοειδούς

Η επίδραση των κορτικοστεροειδών επί της επούλωσης μηχανικών τραυμάτων του κερατοειδούς και του σκληρού χιτώνα υπήρξε το επίκεντρο πολλών ερευνών. Μολονότι, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών ήταν κάπως ασαφή, έχει αποδεχθεί μια σχέση δόσης-απόκρισης για την επίδραση των κορτικοστεροειδών επί της επούλωσης πληγών του κερατοειδούς έχει αποδειχθεί. Τοπική και συστηματική χορήγηση κορτιζόνης και παράγωγα της επιβραδύνουν την διαδικασία επούλωσης. Τα κορτικοστεροειδή επηρεάζουν την διαδικασία επούλωσης πρωτίστως στο στρώμα του κερατοειδούς παρά στο επιθήλιο. Οι επιδράσεις των κορτικοστεροειδών στη διαδικασία επούλωσης μπορεί να σχετίζεται και με την έκταση της κερατοειδικής βλάβης. Μελέτες ερευνών έχουν αποδείξει ότι το ένζυμο κολλαγενάση που παράγεται από τη Pseudomonas και τον ιό του απλού έρπητα προκαλεί έλκη του κερατοειδούς, αλκαλικά εγκαύματα, και εξελκώσεις που σχετίζονται με

αγγειακές νόσους του κολλαγόνου και το σύνδρομο Stevens-Johnson. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επάγουν την ταχεία καταστροφή ή την τήξη του κερατοειδούς και ακόμη και διάτρηση σε αυτές τις συνθήκες, ενδεχομένως με την ενίσχυση της δραστηριότητας της κολλαγενάσης.

Υπάρχει διαφωνία σχετικά με τη χρήση των τοπικών στεροειδών στη θεραπεία του κερατοειδικού αλκαλικού εγκαύματος. Αυτή η μορφή της ζημίας καταστρέφει τα κερατοκύτταρα, αφήνοντας το κολλαγόνο ευάλωτο σε κολλαγονόλυση χωρίς την ικανότητα για ανανέωση. Η τοπική χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί να εφαρμοστεί κατά την πρώτη εβδομάδα ενός αλκαλικού τραυματισμού, να καταστείλει την φλεγμονώδη απόκριση χωρίς τον κίνδυνο τήξης του κερατοειδούς. Μετά, η τοπική χορήγηση κορτικοστεροειδούς ενισχύει την δημιουργία κερατοειδικών ελκών. Ο μηχανισμός πιστεύεται ότι οφείλεται σε μειωμένη διαδικασία επανόρθωσης. Η διαδικασία επούλωσης είναι ήδη ελαττωματική σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα και νευροτροφική κερατίτιδα. Η χρήση του κορτικοστεροειδούς σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να ενισχύσει την προβληματική επούλωση και απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση. Παράλληλα, πρέπει να αναφέρουμε ότι σε φυσιολογικές συνθήκες στα δάκρυα υπάρχει λυσοζύμη σε υψηλή συγκέντρωση. Αυτή είναι ένα ένζυμο που ασκεί βακτηριολυτική δράση για τους gram-θετικούς οργανισμούς. Τα κορτικοστεροειδή επιφέρουν μειωμένη παραγωγή λυσοζύμης στα δάκρυα. Συνεπώς σε περιπτώσεις μηχανικών τραυμάτων, όχι μόνο καθυστερεί η επούλωση τους, αλλά κι ο οφθαλμός κι ιδιαίτερα ο επιπεφυκότας και ο κερατοειδής γίνονται πιο επιρρεπείς στις βακτηριακές λοιμώξεις (Petroutsos et.al.,1982).

4) Μολυσματική κερατίτιδα

Επειδή τα κορτικοστεροειδή μεταβάλλουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις του ξενιστή στη μόλυνση, η χρήση τους στην παρουσία ενός δραστικού μολυσματικού παράγοντα, συχνά, αντενδείκνυται. Επιπλέον, η χρόνια χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να μεταβάλλει την φυσιολογική και τη παθογόνα χλωρίδα από τον επιπεφυκότα. Η συχνότητα εμφάνισης της λέπτυνσης του κερατοειδούς και διάτρησης του σε σοβαρή μολυσματική κερατίτιδα μπορεί να είναι αυξημένη λόγω της πιθανής ενίσχυσης των κολλαγονολυτικών ενζύμων ή τη μειωμένη σύνθεση κολλαγόνου και την

επούλωση τραυμάτων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η συνετή χρήση των κορτικοστεροειδών μπορεί να είναι σκόπιμη για να περιοριστεί η δομική βλάβη που σχετίζεται με τη φλεγμονώδη διαδικασία. Σε γενικές γραμμές, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση των κορτικοστεροειδών έως ότου ο μολυσματικός παράγοντας έχει ελεγχθεί από ειδική αντιμικροβιακή θεραπεία (M.Albert, A.Jakobiec,1994). Η τοπική οφθαλμική χορήγηση προκαλεί στα βλέφαρα και στον επιπεφυκότα υπεραίμια, οίδημα και αγγειονευρωτικό οίδημα.

5) Μυδρίαση

Ο Armaly το 1970 ανέφερε πρώτα την μυδρίαση που σχετίζεται με την τοπική χορήγηση των κορτικοστεροειδών. Μελέτες σε ζώα επιβεβαίωσαν ότι η μυδρίαση παρατηρήθηκε με τοπική θεραπεία με Δεξαμεθαζόνη που οφείλεται στο μεταφορέα και όχι στο ίδιο το στεροειδές. Ο μεταφορέας, ο οποίος περιέχει ένα συνδυασμό συντηρητικών, αντιοξειδωτικών, και επιφανειοδραστικών παραγόντων, συγκεκριμένα πολυσορβικό 80, φαινυλαιθανόλη και EDTA, είναι υπεύθυνος για ένα άμεσο μυοπαθητικό αποτέλεσμα. Τα συστατικά του μεταφορέα διαταράσσουν προφανώς την διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Η μυδρίαση μπορεί να προκαλέσει οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας σε ευαίσθητα άτομα (Taravella, et.al, 1994).

6) Κλινικές εκδηλώσεις από ενέσιμα κορτικοστεροειδή

Οι ενέσεις των στεροειδών στον επιπεφυκότα έχουν επιφέρει επιπρόσθετες παρενέργειες. Οι στεροειδικές ενέσεις που γίνονται πάνω σε έναν ευαίσθητο κερατοειδή ή στον σκληρό χιτώνα μπορεί να προκαλέσουν λέπτυνση ή και ρήξη στο σημείο της ένεσης. Επίσης, οπίσθιος καταρράκτης και γλαύκωμα έχουν παρατηρηθεί με αυτή τη μορφή χορήγησης. Οι ενδοφθalmικές ενέσεις στεροειδών έχουν προκαλέσει τύφλωση, που πιθανώς οφείλονται στο μεταφορέα του φαρμάκου, δεδομένου ότι το ίδιο το φάρμακο είναι μη τοξικό για τον αμφιβληστροειδή και το οπτικό νεύρο, στις περισσότερες των περιπτώσεων. Ειδικότερα, με τη χορήγηση ενδοφθalmικών στεροειδών σε ενέσιμη μορφή παρατηρείται οφθαλμικός πόνος και μείωση της όρασης. Στην αρχή, παρατηρείται αυξημένη ενδοφθalmια πίεση που στη συνέχεια μειώνεται. Επίσης, εμφανίζονται αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, εκφυλισμός

του αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, τοξική αμβλυωπία και ενδοφθαλμίτιδα (Meyer and Fraunfelder ,1990).

Πίνακας 1: Οι επιδράσεις στον οφθαλμό των ΜΣΑΦ, των ναρκωτικών και των στεροειδών φαρμάκων.

A/A	NSAID	Ναρκωτικά και ανταγωνιστές Ναρκωτικών	Στεροειδή Φάρμακα
Μείωση όρασης	✓	✓	✓
Μείωση χρωματικής αντίληψης	✓		
Διαταραχές χρωματ. Αντιληψ.		✓	
Διαθλαστικά Σφάλματα	✓	✓	
Οπτικές παραισθήσεις	✓	✓	
Φωτοφοβία	✓	✓	
Διπλωπία	✓	✓	
Ερεθισμός βλεφαρικού επι/τα	✓	✓	
Εναποθέσεις κερατοειδούς	✓		
Οπτική νευρίτιδα	✓		
Τοξική αμβλυωπία	✓		✓
Περιορισμός οπτικών πεδίων	✓	✓	✓
Αποχρωματισμός αγγείων επι/τα	✓		

Παράλυση προσαρμογής		✓	
Μυδρίαση		✓	✓
Μύση		✓	
Παρέσεις εξοφθάλμιων μυών		✓	
Νυσταγμός		✓	
Οπτική ατροφία		✓	
Οπίσθιος υποεπιπεφυκ. καταρράκτης			✓
Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση			✓
Οίδημα οπτικής θηλής			✓
Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες			✓
Καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων κερατοειδούς			✓
Μολυσματική κερατίτιδα			✓

Κεφάλαιο 3

3.1.Αντινεοπλασματικά φάρμακα και οφθαλμός

Στόχος των αντινεοπλασματικών φαρμάκων είναι η παρεμπόδιση της κυτταρικής αναπαραγωγής των καρκινικών κυττάρων. Τα φάρμακα αυτά, όμως, δεν αναγνωρίζουν αποκλειστικά τα καρκινικά κύτταρα από τα φυσιολογικά με αποτέλεσμα να εμφανίζουν μεγάλη τοξικότητα.

Με τη χορήγησή τους μπορεί να προκαλέσει στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού παροδικό κάψιμο και τσούξιμο. Επίσης, είναι δυνατή και η πρόκληση υπεραιμίας του επιπεφυκότα και χήμωση.

Τα αντινεοπλασματικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ενδογενούς ραγοειδίτιδας σε ασθενείς που δεν έχουν αποτελεσματική ανταπόκριση σε συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών. Χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με μικρές δόσεις στεροειδών φαρμάκων.(Albert and Jakobiec,1994)

3.1.1.Αλκυλιούντες Παράγοντες

Οι αλκυλιούντες παράγοντες ασκούν την κυτταροτοξική τους δράση συνδεδεμένοι ομοιοπολικά με πυρηνόφιλες ομάδες διαφόρων συστατικών του κυττάρου. Η κυριότερη κυτταροτοξική αντίδραση που θανατώνει το νεοπλασματικό κύτταρο είναι η αλκυλίωση του DNA. Δεν κάνουν διακρίσεις ανάμεσα στα κύτταρα που βρίσκονται στον κυτταρικό κύκλο και στα αδρανή κύτταρα αλλά είναι πιο τοξικοί για τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα.

Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ποικίλων λεμφικών και συμπαγών καρκίνων. Όλοι οι αλκυλιούντες παράγοντες είναι μεταλλαξιογόνοι και καρκινογόνοι. Αλκυλιούντες παράγοντες είναι η Μπουσουλφάνη, η Χλωραμβουκίλη, η Κυκλοφωσφαμίδη(Cytosan), η Δεκαρβαζίνη, Melphalan, Uracil mustard .(Albert and Jakobiec,1994 : A. Harvey, C. Champe, 2003).

Η **Κυκλοφωσφαμίδη** είναι ένας ισχυρός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας ο οποίος χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ασθένειας του Behcet , για εξωτερική οφθαλμική φλεγμονώδη νόσο οφειλόμενη στην κοκκιωμάτωση του Wegener, για το έλκος του Mooren και για προχωρημένη οφθαλμοπάθεια του Graves. Η συνηθισμένη θεραπευτική δόση είναι 1-2 mg/kg ανά μέρα. Οι

παρενέργειες που προκαλεί είναι θολή όραση, ξηρή βλεφαροεπιπεφυκίτιδα και ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα (Meyer and Fraunfelder ,1990).

Η **Χλωραμβουκίλη** ασκεί την επίδρασή της πρωτίστως πάνω στα β-κύτταρα. Χρησιμοποιείται για την ασθένεια του Behcet. Η συνηθισμένη θεραπευτική δόση είναι 6-10 mg την ημέρα. Οι πιο εμφανείς οφθαλμικές παρενέργειες είναι διπλωπία και ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού και στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού είναι καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση με οίδημα οπτικής θηλής και πιο σπάνια αιμορραγική αμφιβληστροειδοπάθεια (Meyer and Fraunfelder ,1990).

Συγκεκριμένα η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι η εξής

- Μείωση της όρασης. Παρουσιάζεται συνήθως και στους δύο οφθαλμούς αν και η απώλεια μπορεί να μην είναι συμμετρική.
- Φωτοφοβία
- Οπτικές ψευδαισθήσεις
- Αδιευκρίνιστος πόνος, καύσος

Στο βλεφαρικό επιπεφυκότα

- Αλλεργία, ερυθρότητα, δακρύρροια, υπέρχρωση, φωτοευαισθησία, οίδημα, απώλεια βλεφαρίδων ή τριχών φρυδιών, ξηροφθαλμία, υποεπιπεφυκοτική αιμορραγία
- Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, αγγειακά έμφρακτα
- Οπτική νευρίτιδα, οπτική ατροφία
- Οίδημα οπτικών θηλών
- Ψευδοόγκος παρεγκεφαλίδας (Pavan-Langston, Dedorah, 2006)

3.1.2.Αντιβιοτικά Αντινεοπλασματικά

Τα φάρμακα αυτά οφείλουν την κυτταροτοξική τους δράση στην αλληλεπίδραση τους με το DNA, η οποία αποδιοργανώνει τη λειτουργία του. Είναι ειδικά για τον κυτταρικό κύκλο. Χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά είναι η Μπλεομυκίνη, η

Δοξορουβικίνη, η Ακτινομυκίνη, η Μιτοξανδρόνη (A. Harvey, C. Champe, 2003).

Η επίδρασή τους στον οφθαλμό είναι η ίδια με αυτή των αλκυλιούντων παραγόντων.

3.1.3.Αντιμεταβολίτες

Οι αντιμεταβολίτες σχετίζονται δομικά με φυσιολογικά συστατικά του κυττάρου. Εμποδίζουν την παροχή των φυσιολογικών πρόδρομων ουσιών των πουρινικών ή πυριμιδινικών νουκλεοτιδίων, είτε εμποδίζοντας τη σύνθεση τους είτε συναγωνιζόμενοι με αυτές στη σύνθεση DNA ή RNA. Είναι ειδικά για τον κυτταρικό κύκλο. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η Μερκαπτοπουρίνη, η Θειογουανίνη, η φλουορουρακίλη (A. Harvey, C. Champe, 2003).

Η **Φλουορουρακίλη** χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συμπαγών όγκων, για ακτινικές κερατώσεις και ενδοδερμικά για καρκίνο του δέρματος. Αρκετοί ασθενείς εμφανίζουν δυσμενείς οφθαλμικές επιπτώσεις. Οι πιο συνηθισμένες επιπτώσεις είναι ήπια βλεφαρίτιδα και ερεθισμός του επιπεφυκότα. Επίσης παρατηρούνται οφθαλμοκινητικές διαταραχές. Σε μακριάς διάρκειας συστηματική χορήγηση ανιχνεύεται στα δάκρυα και σε αυτό οφείλεται ο τοπικός ερεθισμός που οδηγεί σε ουλώδεις αλλαγές στον επιπεφυκότα και στο δακρυϊκό σύστημα παροχέτευσης καθώς και στο ουλώδες εκτρόπιο. Μπορεί να προκαλέσει ελάττωμα στο επιθήλιο του κερατοειδούς διότι το φάρμακο επιδρά στο πολλαπλασιασμό του επιθηλίου. (Hickey- Dwyer and Wishart, 1993).

Συγκεκριμένα η επίδραση τους στον οφθαλμό και οι κλινικές εκδηλώσεις τους μπορεί να είναι η εξής

- Μείωση της όρασης
- Φωτοφοβία
- Διπλωπία
- Διαταραχές έγχρωμης όρασης
- Δακρύρροια, υπεραιμία, οίδημα, καύσος, πόνος, φωτοευαισθησία,
- Νυσταγμός

Στον οφθαλμο παρατηρούνται:

- Παράλυση της προσαρμογής
- Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες
- Ελκη κερατειδους
- Στο βλεφαρικό επιπεφυκότα: έλκη, απώλεια βλεφαρίδων ή τριχών φρυδιών, υποεπιπεφυκοτική αιμορραγία, ουλώδες εκτρόπιο, υπέρχρωση (Pavan-Langston, Dedorah, 2006)

3.1.4. Αντιμιτωτικά Φάρμακα

Τα αντιμιτωτικά φάρμακα δρουν στη φάση της μίτωσης του κυττάρου και παρεμβαίνουν στη διεργασία του διπλασιασμού προκαλώντας βλάβες στα μικροσωληνάρια που συνδέουν τα χρωμοσώματα με το κεντροσωμάτιο και καθιστούν αδύνατη την έλξη τους προς τους πόλους των κυττάρων.

Συνδέονται με την τουβουλίνη με αποτέλεσμα να μην της επιτρέπεται να πολυμεριστεί και να σχηματίσει μικροσωληνίσκους. Αντιμιτωτικά φάρμακα είναι η Βινκριστίνη, η Βινπλαστίνη, η Ετοποσίδη, η Πακλιταξέλη, η Δοσιταξέλη, η Ναβελμπίνη (Τσόχας, Χατζηχρήστου 2013).

Συγκεκριμένα η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι η εξής

- Μείωση της προσαρμογής στο σκοτάδι
- Εναποθέσεις κερατοειδούς ή έλκη
- Σκληρίτιδα
- Ιρίτιδα.

Οι κλινικές εκδηλώσεις

- Παράλυση εξοφθalmικών μυών
- Περιορισμός οπτικού πεδίου
- Σκοτώματα, κεντρικά ή παρακεντρικά
- Ημιανωπία οφείλεται στην αλλοίωση των οπτικών οδών μετά το χίασμα

- Φλοιϊκή τύφλωση (Pavan-Langston, Dedorah, 2006)

3.1.5. Αντιοιστρογόνα

Οι ορμόνες που παράγονται από το σώμα συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκουν τον όγκο και τον διεγείρουν σε πολλαπλασιασμό. Για να επιδράσει μια ορμόνη σε ένα κύτταρο θα πρέπει αυτό να διαθέτει κυτταροπλασματικούς υποδοχείς που είναι ειδικοί για αυτή την ορμόνη. Με τη χορήγηση φαρμάκων-ορμονών δεσμεύουν τους υποδοχείς που υπάρχουν στον όγκο. Οι ουσίες αυτές έχουν μόριο συγγενές με εκείνο των ορμονών με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η σύνδεση της ορμόνης του οργανισμού με τον υποδοχέα και να μην μεταβιβάζεται το μήνυμα στο κύτταρο.

Αντιοιστρογόνα είναι η ταμοξιφαίνη, τα παραγωγα των αναστολεων της αρωματάσης όπως η εξαμεστανη, η λετροζόλη και η αναστραζόλη (Τσόχας και Χατζηχρήστου, 2013).

Συγκεκριμένα η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι η εξής

- Μείωση της όρασης
- Υποεπιθηλιακές κερατοειδικές σπειροειδείς θολερότητες
- Αμφιβληστροειδικές ή ωχρικές αιμορραγίες, οίδημα, λευκοκίτρινες θολερότητες διάθλασης, εκφύλιση, διαταραχές αμφιβληστροειδικού χρωστικού επιθηλίου
- Περιορισμός οπτικού πεδίου
- Παρακεντρικά σκοτώματα (Pavan-Langston, Dedorah, 2006)

3.1.6. Ανταγωνιστές φυλλικού οξέος

Ανταγωνιστής φυλλικού οξέος είναι η Μεθοτρεξάτη. Η Μεθοτρεξάτη σχετίζεται δομικά με το φυλλικό οξύ και δρα σαν ανταγωνιστής αυτής της βιταμίνης, αναστέλλοντας το ένζυμο που μετατρέπει το φυλλικό οξύ στη δραστική του μορφή, το τετραυδροφυλλικό οξύ. Το φυλλικό οξύ είναι απαραίτητο για το σχηματισμό των πυρηνικών βάσεων. Η αδυναμία παραγωγής πυρηνικών βάσεων οδηγεί το κύτταρο σε θάνατο καθώς δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί ο διπλασιασμός του DNA. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του κερατοειδικού έλκους του Moogen και της χρόνιας κυκλίτιδας. Προκαλεί αναστρέψιμο

οφθαλμικό ερεθισμό που χαρακτηρίζεται από αίσθημα καύσου και φαγούρας από υπερβολική δόση Μεθοτρεξάτης. Υψηλό ποσοστό της εμφανίζεται στα δάκρυα και αυτό εξηγεί τον οφθαλμικό ερεθισμό. Περίπου 1 στους 4 εμφανίζει περικογχικό οίδημα, βλεφαρίτιδα, υπεραιμία επιπεφυκότα και φωτοφοβία (Harvey, Champe, 2003 : Τσόχας, Χατζηχρήστου 2013).

Συγκεκριμένα η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι η εξής

- Κερατίτιδα
- Παράλυση εξοφθάλμιων μυών
- Περικογχικό οίδημα (Pavan-Langston, Dedorah, 2006)

3.1.7.Ιντερφερόνες

Οι ανθρώπινες ιντερφερόνες ταξινομούνται σε τρεις τύπους, τους α,β και γ. Έχουν την ικανότητα να διεγείρουν τα κύτταρα «natural killer» ή φυσικοί φονείς. Οι ιντερφερόνες συνδέονται με υποδοχείς της επιφάνειας κυττάρων και όταν συνδεθούν ούτε ενδοκυτταρώνονται ούτε αποικοδομούνται (A. Harvey, C. Champe, 2003).

Συγκεκριμένα η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι η εξής

- Μείωση της όρασης
- Οπτικές ψευδαισθήσεις

Στο βλεφαρικό επιπεφυκότα

- Απώλεια βλεφαρίδων ή τριχών φρυδιών, επιπεφυκίτιδα
- Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες
- Κυστικό οίδημα ωχράς
- Οίδημα οπτικών θηλών
- Ανώμαλο ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα, οπτικό προκλητό δυναμικό
- Μείωση της κίνησης των εξοφθάλμιων μυών (Pavan-Langston, Dedorah, 2006)

3.1.8.Βαρέα Μέταλλα

Κύριος εκπρόσωπος τους είναι η Σισπλατίνη. Ανήκει στην τάξη των ρυθμιστικών συμπλόκων του λευκόχρυσου. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι παρόμοιος με τους αλκυλιούντες παράγοντες με αποτέλεσμα να αναστέλλει τη σύνθεση του DNA και του RNA (A. Harvey, C. Champe, 2003).

Συγκεκριμένα η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι η εξής

- Παράλυση εξοφθάλμιων μυών
- Οφθαλμοκυκλιτική κρίση
- Κογχικός πόνος
- Φλοιϊκή τύφλωση
- Ημιανωπία Ωφείλεται στην αλλοίωση των οπτικών οδών μετά το χίασμα (Pavan-Langston, Dedorah, 2006).

Πίνακας 2: Οι επιδράσεις στον οφθαλμό των αντινεοπλασματικών φαρμάκων

A/A	Αλκυλιούντες Παράγοντες	ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ	ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ	Αντιμυτωτικά Φάρμακα	Μη στεροειδή αντιοιστρογόνα	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ	Ιντερφερόνες	ΒΑΡΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑ
ΜΕΙΩΣΗ ΟΡΑΣΗΣ	✓	✓	✓		✓		✓	
ΦΩΤΟΦΟΒΙΑ	✓	✓	✓					
ΟΠΤΙΚΕΣ ΨΕΥΔΑΙΣΘΗΣΕΙΣ	✓	✓					✓	
ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ ΒΛΕΦΑΡΙΚΟΥ ΕΠΙΠ/ΤΑ	✓	✓	✓				✓	
ΑΜΦΙ/ΚΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΕΣ	✓	✓	✓		✓		✓	
ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΙΤΙΔΑ,ΟΠΤΙΚΗ ΑΤΡΟΦΙΑ	✓	✓			✓			
ΟΙΔΗΜΑ ΟΠΤΙΚΩΝ ΘΗΛΩΝ	✓	✓					✓	

ΨΕΥΔΟΟΓΚΟΣ ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑΣ	✓	✓						
ΔΙΠΛΩΠΙΑ			✓					
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΓΧΡΩΜΗΣ ΟΡΑΣΗΣ			✓					
ΠΑΡΑΛΥΣΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ			✓					
ΝΥΣΤΑΓΜΟΣ			✓					
ΜΕΙΩΣΗ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ ΣΤΟ ΣΚΟΤΑΔΙ				✓				
ΕΛΚΗ				✓				
ΣΚΛΗΡΥΤΙΔΑ				✓				
ΙΡΙΤΙΔΑ				✓				

ΠΑΡΑΛΥΣΗ ΕΞΟΦΘΑΛΜΙΩΝ ΜΥΩΝ				✓		✓	✓	✓
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΟΠΤΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ				✓	✓			
ΣΚΟΤΩΜΑΤΑ				✓	✓			
ΗΜΙΑΝΩΠΙΑ				✓				✓
ΦΛΟΙΙΚΗ ΤΥΦΛΩΣΗ				✓				✓
ΚΕΡΑΤΙΤΙΔΑ						✓		
ΠΕΡΙΚΟΓΧΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ						✓		
ΚΥΣΤΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ ΩΧΡΑΣ							✓	
ΟΦΘΑΛΜΟΚΥΚΛΙΤΙΚΗ ΚΡΙΣΗ								✓
ΚΟΓΧΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ								✓
ΚΕΡΑΤΟΕΙΔΙΚΕΣ					✓			

ΘΟΛΕΡΟΤΗΤΕΣ								
-------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Κεφάλαιο 4

4.1.Αντιβιοτικά φάρμακα και οφθαλμός

Η επιτυχημένη αντιβιοτική θεραπεία βασίζεται στη ταυτοποίηση του οργανισμού, στην ευαισθησία του οργανισμού στο αντιβιοτικό, στην βιοδιαθεσιμότητα του αντιβιοτικού στο σημείο μόλυνσης καθώς και στην χαμηλότερη δόση τοξικότητας του αντιβιοτικού. Σε κρίσιμες καταστάσεις που δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση του μικροοργανισμού, εφαρμόζεται εμπειρική θεραπεία δηλαδή η ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών που καλύπτει gram-θετικούς και gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς.

Τα αντιβιοτικά διακρίνονται σε βακτηριοστατικά και βακτηριοκτόνα. Τα βακτηριοστατικά διακόπτουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων σε συγκεντρώσεις που μπορούν να επιτευχθούν στον ορό του ασθενούς και το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται εξολοθρεύοντας τα παθογόνα μικρόβια. Αντίθετα τα βακτηριοκτόνα θανατώνουν τα βακτήρια και ο συνολικός αριθμός των βιώσιμων βακτηρίων μειώνεται. Σε πολλές περιπτώσεις μπορεί ένα αντιβιοτικό να είναι βακτηριοστατικό για ένα μικρόβιο και βακτηριοκτόνο για ένα άλλο (Harvey and Champe, 2003).

4.1.1.Αμινογλυκοσίδες

Οι αμινογλυκοσίδες είναι βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά που αναστέλλουν μη αναστρέψιμα την πρωτεϊνική σύνθεση και λειτουργία του ριβοσώματος. Η καναμυκίνη, αμικασίνη, η γενταμυκίνη, η τομπραμυκίνη, η νεομυκίνη και η στρεπτομυκίνη χρησιμοποιούνται ευρύτατα σήμερα (Camprochiaro and Lim, 1994).

Η **αμικασίνη** είναι ένας ημισυνθετικός αμινογλυκοσίδης που είναι παράγωγο της θειικής καναμυκίνης. Χάρη στη μοναδική της μοριακή δομή, διαθέτει ευρύτερο αντιβιοτικό φάσμα από την καναμυκίνη (Albert and Jakobiec, 1994). Χρησιμοποιείται κυρίως για gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς. Από οφθαλμικής πλευρά σπάνια προκαλεί ανεπιθύμητες συνέπειες. Ωστόσο τελευταίες έρευνες του Camprochiaro το 1994 τονίζουν πως με την ενδοϋαλώδη χορήγηση αμικασίνης παρατηρείται μια εντοπισμένη αύξηση της

συγκέντρωσής της στις περιοχές που εξαρτώνται από τον αμφιβληστροειδή. Επομένως, μπορεί να παίζει ρόλο στην τοξικότητα του αμφιβληστροειδούς. Αν κάποια από τα παρακεντρικά τριχοειδή δεν εμπλέκονται, τότε η διατήρηση της κεντρικής όρασης είναι δυνατή. Με την τοπική χορήγηση αμικασίνης έχει παρατηρηθεί ερεθισμός και κνίδωση βλεφάρων (Camprochiaro and Lim, 1994).

Η **γενταμυκίνη** είναι δραστική έναντι σε gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς (Ps.aeruginosa, , E.Coli, και Proteus.) Από τη συστηματική χορήγηση γενταμυκίνης, οι επαγόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λίγες. Η καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση με οίδημα οπτικής θηλής και η απώλεια της όρασης ,μετά από τη συστηματική χρήση της, αναφέρονται ως οι πιο σημαντικές οφθαλμικές παρενέργειες. Οι αρνητικές επιπτώσεις της ,από οφθαλμικής πλευράς, είναι αντιστρέψιμες και παροδικές μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Επίσης, η τοπική χορήγηση της γενταμυκίνης μπορεί να προκαλέσει σημαντικές τοπικές παρενέργειες. Οι πιο συνηθισμένες οφθαλμικές παρενέργειες είναι η επιφανειακή στικτή κερατίτιδα και το ερύθημα των βλεφάρων, η έκκριση λευκού πυώδους υγρού ,ενώ η χρόνια χρήση μπορεί να προκαλέσει βλεφαρίτιδα (Yoshizumi , 1990). Επιπλέον, έχει αναφερθεί αποχρωματισμός του δέρματος σε έγχρωμους ασθενείς μετά τη τοπική χρήση της γενταμυκίνης. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί νέκρωση του επιπεφυκότα. Η διαδικασία αυτή μπορεί να ξεκινήσει 5 με 7 μέρες μετά τη χορήγηση της γενταμυκίνης και παρέρχεται περίπου 2 βδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Η ενδοφθάλμια χορήγηση γενταμυκίνης έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία ότι προκάλεσε ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς, οπτική ατροφία και τύφλωση (Nataschia Corti, Anne Taegtmeyer, and Alexander Imhof, 2011). Ο βαθμός της οφθαλμικής βλάβης που προκαλείται, εξαρτάται κυρίως από το τραύμα της εγχύσεως, τη ποσότητα της ένεσης, τη θέση της ένεσης και την τοξικότητα του φαρμάκου. Ενέσεις γενταμυκίνης στον πρόσθιο θάλαμο σπάνια προκαλούν οφθαλμικές βλάβες. Το αντίθετο, όμως συμβαίνει με την ενέσιμη χορήγηση γενταμυκίνης στον οπίσθιο θάλαμο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η χορηγούμενη ποσότητα γενταμυκίνης στον οπίσθιο θάλαμο συνήθως είναι περισσότερη από την εγχεόμενη ποσότητα στον πρόσθιο θάλαμο. Επίσης, έχει παρατηρηθεί αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση που μπορεί

να προκαλέσει σημαντικές ενδοφθάλμιες αιμορραγίες και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Τελειώνοντας, η γενταμυκίνη μπορεί να προκαλέσει μυδρίαση και οπτικές ψευδαισθήσεις. (Albert and Jakobiec, 1994 : Fraunfelder, 1996)

Η **τομπραμυκίνη** είναι αποτελεσματική έναντι πολλών gram-αρνητικών μικροοργανισμών και αρκετών gram-θετικών μικροοργανισμών, περιλαμβάνοντας τον σταφυλόκοκκο και τον στρεπτόκοκκο. Η τομπραμυκίνη εμφανίζει λίγες οφθαλμικές παρενέργειες επαγόμενες από τη συστηματική της χορήγηση. Γενικότερα, με τη συστηματική χορήγηση τομπραμυκίνης μπορεί να προκληθεί μειωμένη όραση, οπτική ψευδαίσθηση, μειωμένη έγχρωμη όραση και νυσταγμός. Επίσης, παρατηρείται πάρεση ή παράλυση των εξοφθάλμιων μυών και πτώση. Η τοπική εφαρμογή της μπορεί να σχετίζεται με μια μικρή εμφάνιση ερεθιστικών αντιδράσεων, ιδιαίτερα σε μορφή αλοιφής. Δηλαδή μπορεί να παρατηρηθούν δακρύρροια, υπεραιμία, οφθαλμικό άλγος, οίδημα και αίσθημα καύσου. Επίσης, παρατηρείται σικτική κερατίτιδα, έκκριση λευκού υγρού, φωτοφοβία, εκχύμωση και ερύθημα του επιπεφυκότα που σταδιακά οδηγεί στη νέκρωση του. Με την ενδοφθάλμια έγχυση τομπραμυκίνης σε ενέσιμη μορφή έχει αναφερθεί εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς και οπτική ατροφία (Lindquist et.al., 1991).

Η **νεομυκίνη** είναι μια αντιβακτηριδιακή αμινογλυκοσίδη, δραστική ενάντια στους Ps. Aeruginosa, Aerobacter, K. pneumonia, P. vulgaris, E.coli, Salmonella, Shigella και σε πολλά στελέχη του S. aureus. Είναι σπάνια η εμφάνιση παρενεργειών από τη χορήγησή της, μολοταύτα υπάρχουν καταγεγραμμένες αναφορές σύμφωνα με τις οποίες παρατηρήθηκαν μειωμένες αντιδράσεις της κόρης ή πλήρης αδράνεια της, που οφείλονται στην εφαρμογή της νεομυκίνης στις υπεζωκοτικές ή περιτοναϊκές κοιλότητες κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων στο θώρακα ή στην κοιλιακή χώρα. Επιπλέον, κατά την οφθαλμική χορήγηση της έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις στα βλέφαρα και στον επιπεφυκότα καθώς και εμφάνιση επιπολής σικτικής κερατίτιδας. Παράλληλα, έχουν προκληθεί δερματικές αντιδράσεις από τοπική χορήγηση κρέμας νεομυκίνης. Πιο συγκεκριμένα, διάφορες μελέτες συγκαταλέγουν τη νεομυκίνη μέσα στα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα που προκαλούν περιοφθαλμική

αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής (Meyer and Fraunfelder, 1990). Η τοξικότητά της πιθανολογείται ότι οφείλεται στην πρόκληση βλάβης στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των κυττάρων. Επιδρά κυρίως στα κύτταρα των επιφανειακών στρωμάτων και επέρχεται ο θάνατός τους. Μετά από χρόνια οφθαλμική έκθεση στη νεομυκίνη εμφανίζονται και μυκητιασικές λοιμώξεις. Τέλος, έχει αναφερθεί περιστατικό νυσταγμού σε παιδί μετά από θεραπευτική αγωγή με κρέμα νεομυκίνης (Garcia- Ferrer et.al., 1991).

Η **στρεπτομυκίνη** είναι μια αντιβακτηριδιακή αμινογλυκοσίδη, δραστική ενάντια στους *Brucella*, *Pasteurella*, *Mycobacterium* και *Shigella*. Η χρήση της ως αντιβιοτικό είναι περιορισμένη καθώς υπάρχουν πολύ πιο αποτελεσματικές αμινογλυκοσίδες. Οι τοξικές οφθαλμικές επιδράσεις της είναι σπάνιες, συνήθως παροδικές και αναστρέψιμες μετά από συστηματική χορήγηση. Όμως, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι ενδοραχιαία έγχυση στρεπτομυκίνης σε ενέσιμη μορφή μπορεί να προκαλέσει μόνιμη τύφλωση και οπτική ατροφία. Επιπλέον, μπορεί να προκληθεί νυσταγμός χωρίς ταυτόχρονη βλάβη του αιθουσαίου. Τέλος, δερματίτιδα εξ επαφής εμφανίζεται πολύ συχνά σε υγειονομικό προσωπικό (ιατροί - νοσηλεύτες) που χειρίζεται στρεπτομυκίνη και μπορεί να εξελιχθεί σε περικογχικό οίδημα και επιπεφυκίτιδα (Camprochiaro and Lim, 1994).

Πρέπει να τονίσουμε πως έχουν πραγματοποιηθεί εκτεταμένες έρευνες τοξικότητας των αμινογλυκοσίδων, λόγω της ευρύτερης ωτοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας που παρουσιάζεται με τη συστηματική χρήση τους. Οι έρευνες αυτές απέδειξαν την επιλεκτική συσσώρευση των αμινογλυκοσίδων στα λυσοσώματα των καλλιεργημένων ινοβλαστών. Η συσσώρευση της αμινογλυκοσίδης προκαλεί διαταραχές στον καταβολισμό των φωσφολιπιδίων, πιθανόν μέσω της μειωμένης δραστηριότητας της σφιγγομυελινάσης και των φωσφολιπασών. Ο Libert και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν την κυτταρική τοξικότητα του επιπεφυκότα μετά τη χορήγηση **γενταμυκίνης**. Η ηλεκτρονική μικροσκοπία αποκάλυψε μια συσσωρευμένη ουσία στα λυσοσώματα που αποτελείται από κοκκώδες υλικό με πλειόμορφα φοιδωτή δομή, που αντιστοιχεί στην παρουσία του συμπλόκου λιπιδίων. Είναι αποδεδειγμένο πως η **αμικασίνη** προκαλεί τη μικρότερη νεφροτοξικότητα και αμφιβληστροειδική τοξικότητα, συνεπώς οι

λυσοσωματικές αλλαγές που πραγματοποιούνται αποτελούν κριτήριο της τοξικότητας των αμινογλυκοσίδων. Περαιτέρω έρευνες έδειξαν την **γενταμυκίνη** ως πιο τοξική σε σχέση με την **τομπραμυκίνη** και την **αμικασίνη** ως τη λιγότερη τοξική. Εν κατακλείδι, στο πρόσθιο τμήμα του οφθαλμού με τη συστηματική χρήση της **γενταμυκίνης**, της **τομπραμυκίνης** και της **νεομυκίνης** μπορεί να προκληθεί τοξική επιπεφυκίτιδα, χήμωση, ερύθημα βλεφάρων και στική κερατίτιδα. Επίσης έχει παρατηρηθεί οίδημα θηλής, παράλυση των εξοφθάλμιων μυών και οπτική ατροφία (Libert et.al., 1994).

4.1.2.Πενικιλίνες

Οι πενικιλίνες είναι αντιβιοτικά ευρέως φάσματος και ανήκουν στα λιγότερα τοξικά φάρμακα. Η πιο γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια τους είναι η ανάπτυξη υπερευαισθησίας. Οι πενικιλίνες είναι παράγοντες με βακτηριοκτόνα δράση που δρουν παρεμβαίνοντας στη σύνθεση πεπτιδογλυκάνης του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Οι πενικιλίνες διαθέτουν έναν ισχυρό δακτύλιο β-λακτάμης που συνδέεται με έναν δακτύλιο θειαζολιδίνης και ένα άκυλο πλευρικής αλυσίδας. Παρουσιάζουν παρόμοια δράση με τις πενικιλίνες G, ενώ διαφέρουν στη σταθερότητα και στη διαλυτότητα τους. Θα πρέπει να επισημάνουμε πως η φύση της πλευρικής αλυσίδας επηρεάζει το αντιμικροβιακό τους φάσμα, τη σταθερότητά τους στο γαστρικό οξύ και την ευαισθησία τους σε βακτηριολυτικά ένζυμα (Albert and Jakobiec, 1994).

Οι ημισυνθετικές πενικιλίνες είναι κυρίως αποτελεσματικές έναντι των σταφυλόκοκκων, των πνευμονιόκοκκων και διαφόρων άλλων άλλα gram-θετικών και gram-αρνητικών βακτηρίων. Παρουσιάζουν λίγες ανεπιθύμητες από οφθαλμικής πλευράς παρενέργειες, εκτός από δερματολογικές ή αιματολογικές καταστάσεις που σχετίζονται και έχουν αναφερθεί με τις ημισυνθετικές πενικιλίνες (Harvey and Champe, 2003). Η συχνότητα των αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων λόγω της **αμπικιλίνης**, είναι όμως αρκετά υψηλή. Η **ναφκιλλίνη** έχει αναφερθεί ότι προκαλεί νέκρωση του επιπεφυκότα με την ενέσιμη χορήγηση του αντιβιοτικού στον επιπεφυκότα. Πολλοί, ίσως και όλοι, από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να ληφθούν σε

θεραπευτικά επίπεδα κι όμως να προκαλέσουν τοπικές αλλεργικές αντιδράσεις (Albert and Jakobiec, 1994).

Γενικότερα, με τη συστηματική χορήγηση πενικιλινών μπορεί να προκαλέσει στα βλέφαρα ή στον επιπεφυκότα αλλεργικές αντιδράσεις, οίδημα, βλεφαροεπιπεφυκίτιδα, φωτοευαισθησία, κνίδωση, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, απολεπιστική δερματίτιδα και σύνδρομο Lyell. Επίσης, έχει παρατηρηθεί παράλυση των εξοφθάλμιων μυών, πτώση και διπλωπία. Με την τοπική οφθαλμική χρήση ή την εφαρμογή υποεπιπεφυκοτικών ενέσεων μπορεί να εμφανιστούν ερεθισμός, υπεραιμία, οφθαλμικός άλγος και οίδημα. Στα βλέφαρα ή στον επιπεφυκότα μπορεί να παρατηρηθούν αλλεργικές αντιδράσεις και αγγειονευρωτικό οίδημα (Heigle and Peyman, 1990).

Η **κλοξακιλλίνη** έχει αναφερθεί πως προκαλεί θολερότητα του κερατοειδούς κυρίως με την ενέσιμη χορήγηση της στον επιπεφυκότα. Η **ναφκιλλίνη** έχει παρατηρηθεί πως προκαλεί κερατοειδική νέκρωση ,και αυτός ο παράγοντας με τη χορήγησή του ενέσιμα στον επιπεφυκότα. Τέλος, με τη χορήγηση της **μεθικιλλίνης** ενδοθαλαμικά μέσω ενέσιμης μορφής μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση ραγοειδίτιδας, οίδημα του κερατοειδούς και βλάβες στον φακό.

Επιπρόσθετα, θα αναφερθούμε στην ομάδα των **πενικιλινών G**. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει τη νατριούχο βενζυλοπενικιλλίνη ή νατριούχο πενικιλλίνη G και την οξεάντοχη πενικιλλίνη φαινοξυμεθυλοπενικιλλίνη ή πενικιλλίνη V. Είναι δραστικές ενάντια σε στρεπτόκοκκους, S.aureus, γονόκοκκους, μηνιγγιτιδόκοκκους, πνευμονιόκοκκους, T.pallidum, Clostridium, B.anthraxis, C.diphtheriae και σε διάφορα στελέχη Antinomycetes. Η συστηματική της χορήγηση περιστασιακά επιφέρει οφθαλμικές παρενέργειες. Η πιο σοβαρή είναι το οξύ οίδημα οπτικής θηλής και δευτερευόντως η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Ασθενείς με σύνδρομο Sjörgen ή ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων. Όλες οι άλλες πιθανές αντιδράσεις που μπορεί να εμφανιστούν είναι παροδικές και αναστρέψιμες (Heigle and Peyman, 1990).

4.1.3.Κεφαλοσπορίνες

Οι κεφαλοσπορίνες είναι βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά που στο ευρύ αντιμικροβιακό τους φάσμα περιλαμβάνουν gram θετικούς και gram αρνητικούς κόκκους καθώς και gram αρνητικά βακτήρια. Ανήκουν στις β-λακτάμες, όπως οι πενικιλίνες. Δρουν παρεμποδίζοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων. Με βάση την ανθεκτικότητά τους στα αδρανοποιητικά ένζυμα, τις β-λακτάμες, και τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες διακρίνονται σε τέσσερις γενιές. Πιο συγκεκριμένα, θα αναφερθούμε στην κεφακλόρη και στην κεφουροξίμη που είναι β γενιάς (Harvey and Champe, 2003).

Η **κεφακλόρη** και η **κεφουροξίμη** είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές ενάντια στους στρεπτόκοκκους, σταφυλόκοκκους, πνευμονιόκοκκους και στα στελέχη των *E.coli*, *P.mirabilis* και *Klebsiella*. Αυτή η κατηγορία αντιβιοτικών σπάνια προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη συστηματική χορήγησή τους. Εντούτοις, έχουν αναφερθεί γενικευμένες αλλεργικές αντιδράσεις και συγκεκριμένα αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου III. Οι αντιδράσεις αυτές χαρακτηρίζονται από υπεραιμία του σκληροκερατοειδικού ορίου, ήπια επιπεφυκίτιδα και περιφερικό αμφιβληστροειδικό οίδημα. Όλες αυτές οι παρενέργειες είναι παροδικές και εξαφανίζονται με τη παύση της χορήγησής τους. Τέλος, η ενδοϋαλώδης χορήγησή τους, σε ενέσιμη μορφή, είναι τοξική για τον αμφιβληστροειδή, ενώ μικρότερες δόσεις έχουν αποδειχτεί ακίνδυνες (Camprochiaro and Green, 1992).

4.1.4.Μακρολίδες

Οι **μακρολίδες** είναι μια ομάδα αντιβιοτικών που αναστέλλουν τη πρωτεϊνική σύνθεση του βακτηριακού ριβοσώματος. Θεωρούνται βακτηριοστατικά φάρμακα αν και υψηλότερη δόση μπορεί να έχουν βακτηριοκτόνο δράση. Στις μακρολίδες ανήκουν η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη. Έχουν αναφερθεί οπτικές παραισθήσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση κλαριθρομυκίνης σε δυο παιδιά που την έλαβαν σε θεραπευτικές δόσεις. Τα συμπτώματα σταδιακά εξαφανίστηκαν μετά τη παύση χορήγησης της ((Nataschia Corti, Anne Taegtmeyer, and Alexander Imhof, Miscellaneous antibacterial drugs chapter 26, 2011). Επίσης, έχει αναφερθεί μια σοβαρή

αλληλεπίδραση ερυθρομυκίνης με καρβαμαζεπίνη (αντιεπιληπτικό) που οδήγησε σε μυδρίαση και νυσταγμό. Τελειώνοντας, έχει προκληθεί σύνδρομο Stevens-Johnson μετά από χρήση οφθαλμικής αλοιφής με ερυθρομυκίνη (May and Calvert, 1990).

4.1.5.Λινκοζαμίδες

Σε αυτή την ομάδα αντιβιοτικών ανήκουν η λινκομυκίνη, η βανκομυκίνη και η κλινδαμυκίνη. Η κλινδαμυκίνη είναι ένα ημισυνθετικό αντιβιοτικό, χλωριωμένο παράγωγο της λινκομυκίνης (Albert and Jakobiec, 1994) και δραστικότερη από αυτή. Είναι αποτελεσματική ενάντια σε gram θετικούς και αρνητικούς μικροοργανισμούς. Όλες οι οφθαλμικές παρενέργειες που προκαλεί η κλινδαμυκίνη είναι παροδικές και αναστρέψιμες μετά την παύση της χορήγησης της. (Fraunfelder, 1996 : ΕΟΦ, 2007).

4.1.6.Κινολόνες

Μια σημαντική κατηγορία αντιβιοτικών είναι οι κινολόνες. Ο παλαιότερος εκπρόσωπός τους είναι το ναλιδικό οξύ. Όμως, η χρήση του σύντομα περιορίστηκε λόγω της μειωμένης φαρμακοκινητικής του και της ταχείας ανάπτυξης αντοχής των παθογόνων μικροοργανισμών. Συνεπώς, οι επιστήμονες τροποποίησαν το ναλιδικό οξύ, επεμβαίνοντας στο χημικό δακτύλιό του και πρόσθεσαν το μόριο του φθορίου. Άμεση συνέπεια ήταν η σύνθεση της β γενιάς κινολονών, οι φθοριοκινολόνες. Οι πιο γνωστές από αυτές είναι η σιπροφλοξασίνη, η νορφλοξασίνη και η οφλοξασίνη (ΕΟΦ, 2007). Το ναλιδικό οξύ είναι δραστικό ενάντια στο E.coli, Aerobacter, Klebsiella. Χορηγείται πρωτίστως κατά του Proteus. Δυστυχώς, η χρήση του εμφάνισε πολυάριθμες παρενέργειες. Σύμφωνα με μαρτυρίες ασθενών, προκαλούσε μια περίεργη οφθαλμική διαταραχή κατά την οποία τα αντικείμενα, που παρατηρούσαν, εμφάνιζαν έντονους λαμπερούς χρωματισμούς. Σε άλλες περιπτώσεις, οι ασθενείς ανέφεραν απώλεια όρασης που διαρκούσε από 30 λεπτά έως 3 μέρες. Επιπρόσθετα, είχε διαπιστωθεί αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση που κατ' επέκταση οδηγούσε σε οίδημα οπτικής θηλής. Παρόλα αυτά, οι παρενέργειές του σταματούν μετά τη μείωση της χορηγούμενης δόσης ή την παύση του (Harvey and Champe, 2003).

Οι φθοριοκινολόνες χρησιμοποιούνται κατεξοχήν για την αντιμετώπιση gram αρνητικών και gram θετικών αναερόβιων βακτηρίων. Ο μηχανισμός δράσης τους έγκειται στην ικανότητά τους να εμποδίζουν την ενζυμική δραστηριότητα του βακτηριακού DNA, τροποποιώντας τη δομή του και κατ' επέκταση τη λειτουργικότητά του (Albert and Jakobiec, 1994). Μέχρι τώρα, σπάνια έχουν παρατηρηθεί οφθαλμικές παρενέργειες από την οφθαλμική χορήγηση τους. Ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει αυξημένη φωτοευαισθησία όπως έντονη λάμψη και έντονη φωτεινότητα των χρωμάτων και των φώτων. Επίσης, έχει αναφερθεί μια περίπτωση τοξικής οπτικής νευροπάθειας οφειλόμενη σε υψηλές δόσεις σιπροφλοξασίνης χορηγούμενης από το στόμα, όμως ευτυχώς ήταν μερικώς αναστρέψιμη. Επιπλέον, μερικοί ασθενείς, σε ποσοστό 10%, εμφανίζουν παροδικά οφθαλμικά εγκαύματα και μια γενική αίσθηση δυσανεξίας. Ακόμη, σε πρόσφατες μελέτες με τη χορήγηση φθοριοκινολονών έχει παρατηρηθεί και η εμφάνιση διπλωπίας. Εκτιμάται πως ο λόγος εμφάνισης της είναι ο χρόνος χορήγησης του φαρμάκου καθώς και η πιθανή τενοντίτιδα των οφθαλμικών μυών (W. Fraunfelder, T. Fraunfelder, September 2009 : Natascia Corti, Anne Taegtmeyer, and Alexander Imhof, Miscellaneous antibacterial drugs, chapter 26, 2011). Αυτό που πρέπει να τονίσουμε ιδιαίτερω είναι η εναπόθεση του φαρμάκου ως λευκό κρυσταλλικό ίζημα πάνω στο επιθήλιο, πάνω στο κερατοειδικό στρώμα καθώς και πάνω στα βλέφαρα και στις βλεφαρίδες που δίνει την αίσθηση της ύπαρξης ξένου σώματος. Η οφλοξασίνη μπορεί να προκαλέσει διπλωπία, φωτοευαισθησία ακόμη και νυσταγμό.

4.1.7. Διάφορα άλλα αντιβιοτικά

4.1.7.1. Τετρακυκλίνες

Οι τετρακυκλίνες είναι αντιμικροβιακά, πολυκυκλικά παράγωγα του καρβοξαμιδικού ναφθαλενίου, με ευρύ φάσμα εναντίον gram θετικών, gram αρνητικών μικροοργανισμών και του μυκοπλάσματος. Ο μηχανισμός δράσης τους έγκειται στην αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης των μικροβίων. Οι πιο γνωστές είναι η τετρακυκλίνη, η οξυτετρακυκλίνη και η δοξυκυκλίνη. Οι τετρακυκλίνες έχουν κατηγορηθεί για διάφορες παρενέργειες αλλά ευτυχώς οι περισσότερες από αυτές είναι αναστρέψιμες. Η πιο γνωστή είναι η καλοήθης

ενδοκρανιακή υπέρταση, καθώς οι τετρακυκλίνες διέρχονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό λόγω της αυξημένης λιπιδικής διαλυτότητάς τους. Μετέπειτα, η αυξημένη πίεση επιφέρει πάρεση ή ακόμη και παράλυση των εξοφθάλμιων μυών. Έχουν ενοχοποιηθεί για περιπτώσεις οξείας ή χρόνιας μυασθένειας Gravis. Παράλληλα, προκαλούν καστανόξανθη χρώση του επιπεφυκότα μετά από χρόνιες θεραπευτικές αγωγές για αυτό και χαρακτηρίζονται ως φωτοευαίσθητοποιητές (Petroutsos, et.al., 1982).

4.1.7.2.Βακιτρακίνη

Η **βακιτρακίνη** είναι ένας βακτηριοκτόνος παράγοντας δραστικός ενάντια σε gram θετικούς κόκκους, Neisseria και σε μικροοργανισμούς που προκαλούν γάγγραινα από αέρια. Δρα επεμβαίνοντας στη σύνθεση των πεπτιδογλυκάνων στο κυτταρικό τοίχωμα (Albert and Jakobiec, 1994). Οφθαλμικές παρενέργειες από τη συστηματική ή την τοπική χορήγησή της είναι σπάνιες. Ωστόσο, με την αυξανόμενη και συχνή χρήση ενισχυμένων εναιωρημάτων βακιτρακίνης, μερικοί ασθενείς εμφάνισαν στική κερατίτιδα και επιπεφυκίτιδα. Επίσης, έχουν αναφερθεί σοβαρές οφθαλμικές και περιοφθαλμικές αντιδράσεις καθώς και αντιδράσεις υπερευαίσθησίας από τοπική χορήγηση αλοιφής με βακιτρακίνη (Heigle and Peyman, 1990).

4.1.8 Φάρμακα κατά των λοιμώξεων του ουροποιητικού

4.1.8.1 Νιτροφουραντοΐνη

Η νιτροφουραντοΐνη είναι ένα βακτηριοκτόνο παράγωγο του φουρανίου ιδιαίτερα δραστικό κατά των μικροοργανισμών που προκαλούν λοιμώξεις του ουροποιητικού όπως E.coli, S.aureus και εντερόκοκκους. Οι πιο σοβαρές παρενέργειές της είναι ο οξύς κνησμός, το αίσθημα καύσου και η έντονη δακρύρροια, που επιμένουν ακόμα και μετά την παύση του φαρμάκου. Επιπλέον, έχει αναφερθεί περιστατικό παράλυσης των εξοφθάλμιων μυών, όπου μετά την παύση χορήγησης χρειάστηκε παρέλευση 5 μηνών για αποθεραπεία. Επιπρόσθετα, η μακροχρόνια χρήση της μπορεί να προκαλέσει οξέα περιστατικά πολυνευροπαθειών με απομυελίνωση και εκφυλισμό των αισθητικών και κινητικών νευρώνων. Τέλος, έχει παρατηρηθεί αυξημένη

ενδοκρανιακή πίεση οφειλόμενη στο σχηματισμό κρυσταλλικού ιζήματος μέσα στον αμφιβληστροειδή (Ibanez, Williams, Boniuk, 1994).

4.1.8.2. Πολυμυξίνη Β

Η πολυμυξίνη Β είναι ένα βακτηριοκτόνο πολυπεπτίδιο δραστικό ενάντια σε gram αρνητικούς βάκιλους και ιδιαίτερα αποτελεσματική κατά *Ps.aeruginosa*. Έχει την ικανότητα να αυξάνει τη διαπερατότητα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Έχουν καταγραφεί περιστατικά τοπικής αλλεργικής αντίδρασης και έντονης ερυθρότητας από οφθαλμική χορήγησή και σπανιότερα αναφυλακτικές επιδράσεις που εκτείνονται σε ολόκληρο το σώμα του ασθενούς. Αντίθετα, ενδοθαλαμιαία χορήγησή της με μορφή ένεσης επιφέρει μόνιμες αλλαγές στον αμφιβληστροειδή χιτώνα και στο φακό (Albert and Jakobiec, 1994).

4.1.8.3. Σουλφοναμίδια

Τα σουλφοναμίδια είναι βακτηριοστατικοί παράγοντες και χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση gram θετικών και ορισμένων gram αρνητικών οργανισμών. Παρεμποδίζουν τη χρήση του π-αμινοβενζοϊκού οξέος από τα βακτήρια. Είναι φάρμακα πρώτης εκλογής για τοξοπλάσμωση και για νοκαρδίαση. Αν και έχουν αναφερθεί πολλές παρενέργειες από τη χρήση τους, είναι συνήθως σπάνιες και αναστρέψιμες. Η πιο συνηθισμένη είναι η πρόκληση μυωπίας (Albert and Jakobiec, 1994 : Fraunfelder, 1996). Είναι παροδική, διόφθαλμη και μπορεί να υπερβεί αρκετές διοπτρίες. Πιθανότατα, οφείλεται σε αύξηση της διαμέτρου του οπίσθιου φακού, οφειλόμενου σε ακτινωτό οίδημα του σώματος. Επιπλέον, μπορούν να προκαλέσουν επιπεφυκίτιδες, κερατίτιδες, προβλήματα των βλεφάρων, αναστρέψιμη οπτική νευρίτιδα και διόφθαλμη ραγοειδίτιδα. Τελειώνοντας, ακόμη πιο σπάνια είναι η πρόκληση αναφυλακτικών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η εμφάνιση συνδρόμου Stevens-Johnson και η απολεπιστική δερματίτιδα (Tilden, Rosenbaum, Fraunfelder, 1991).

4.2 Φάρμακα κατά των μυκητιάσεων- Αντιμυκητιασικά

Τα αντιμυκητιασικά φάρμακα είναι απαραίτητα στην καθημερινότητά μας για την αντιμετώπιση επιφανειακών λοιμώξεων του δέρματος, των βλεννογόνων και για τη θεραπεία συστηματικών μυκητιάσεων. Οι επιφανειακές μυκητιάσεις είναι συχνές και αντιμετωπίζονται εύκολα με τοπική θεραπευτική αγωγή. Αντίθετα, σε περιπτώσεις εκτεταμένων βλαβών ή σε παραμελημένες περιπτώσεις απαιτείται η χορήγηση τους από το στόμα ή ακόμη απαιτείται και χειρουργική επέμβαση. Τα πιο γνωστά είναι η αμφοτερικίνη Β, η γκριζεοφουλβίνη και η νυστατίνη.

4.2.1.Αμφοτερικίνη Β

Η **αμφοτερικίνη Β** ανήκει στα πολυένια και είναι δραστική κατά *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Coccidiomyces*, *Candida* και *Aspergillus*. Συνδέεται εκλεκτικά με την εργοστερόλη της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των μυκήτων, μεταβάλλει τη διαπερατότητά της και επιφέρει το θάνατό τους (Albert and Jakobiec, 1994). Η πιο κοινή παρενέργειά της είναι η θολή όραση, η οποία είναι παροδική. Οι αλλεργικές αντιδράσεις είναι τόσο σπάνιες, αφού οι επιστήμονες τις θεωρούσαν ανύπαρκτες μέχρι την εμφάνιση του πρώτου περιστατικού. Συνεπώς συμπεραίνουμε πως η αμφοτερικίνη είναι ερεθιστική για τους οφθαλμούς και επιφέρει ερυθρότητα και οίδημα του αμφιβληστροειδή και του επιπεφυκότα. Μάλιστα, επειδή επηρεάζει τις κυτταροπλασματικές μεμβράνες, αυξάνει τη διαπερατότητα του αμφιβληστροειδή σε διάφορες φαρμακευτικές ουσίες. Επιπλέον, έχουν καταγραφεί σπάνιες περιπτώσεις ιριδοκυκλίτιδας με ύφαιμα, δηλαδή αίμα στον πρόσθιο θάλαμο του οφθαλμού, μετά από οφθαλμική χορήγηση. Σε περιπτώσεις, υπο-επιπεφυκοτικών ενέσεων της παρατηρείται ο σχηματισμός οζιδίων, οξύς πόνος, μόνιμη κίτρινη χρώση του οφθαλμού και σε σοβαρές περιπτώσεις νέκρωση του επιπεφυκότα (O'day, Smith, Stevens, 1991).

4.2.2.Γκριζεοφουλβίνη

Η **γκριζεοφουλβίνη** είναι αποτελεσματική σε περιπτώσεις δερματοφυτιάσεων, μυκητιάσεις των νυχιών και του τριχωτού της κεφαλής. Από τη χορήγησή της μπορεί να προκύψουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις,

οι οποίες με τη σειρά τους θα έχουν επίδραση στους οφθαλμούς. Έχει παρατηρηθεί μειωμένη οπτική οξύτητα σχετιζόμενη με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση καθώς και οίδημα της ωχράς κηλίδας. Γενικότερα, θα μπορούσαμε να πούμε ότι πρόκειται για ένα φωτοευαίσθητο φάρμακο και σε συνδυασμό με αυξημένη ηλιακή έκθεση, πολλαπλασιάζεται η πιθανότητα πρόκλησης αλλεργικών αντιδράσεων (Fraunfelder, 1996).

4.2.3.Νυστατίνη

Η **νυστατίνη** ανήκει στα πολυένια και είναι δραστική ενάντια σε *Candida*. Όλες οι πιθανές παρενέργειές της είναι αντιστρέψιμες και παροδικές μετά την παύση της οφθαλμικής χορήγησης (Albert and Jakobiec, 1994).

4.3 Αντιϊικά

Τα αντιϊικά φάρμακα, που χρησιμοποιούνται ευρέως, είναι η τριφλουριδίνη και η ακυκλοβίρη. Ο μηχανισμός δράσης τους βασίζεται στην αναστολή της σύνθεσης του DNA του ιού του απλού έρπητα και είναι αποτελεσματικά σε λοιμώξεις του επιπεφυκότα και του κερατοειδούς.

4.3.1.Ακυκλοβίρη

Μολονότι από άποψη αποτελεσματικότητας και τοξικότητας τα παραπάνω φάρμακα είναι συγκρίσιμα, η νεότερη ακυκλοβίρη φαίνεται να είναι λιγότερο τοξική και περισσότερο αποτελεσματική σε περιπτώσεις δενδριτικών κερατίτιδων. Η ακυκλοβίρη είναι ένα παράγωγο πουρίνης, η οποία μόλις έρχεται σε επαφή με τους ιούς μετατρέπεται από την αρχική της μορφή θυμιδίνη-κινάση στη μονοφωσφορική της μορφή και κατόπιν στην τριφωσφορική. Σε αυτή η μορφή είναι ιδιαίτερα δραστική και αναστέλλει την DNA πολυμεράση των ιών (Albert and Jakobiec, 1994). Επιπρόσθετα, η ακυκλοβίρη χορηγείται πολύ συχνά συστηματικά λαμβανόμενη *per os* σε οφθαλμικές λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρα και του απλού έρπητα. Οι παρενέργειές από τη χορήγησή της είναι ιδιαίτερα σπάνιες. Παρ' όλα αυτά, η πιο συχνή είναι το περιοφθαλμικό οίδημα, με ή χωρίς περιστοματικό μούδιασμα. Δεδομένου ότι το φάρμακο εκκρίνεται στα ανθρώπινα δάκρυα,

μια προϋπάρχουσα οφθαλμική ξηροφθαλμία μπορεί να επιδεινωθεί. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου ασθενείς έχουν παραισθήσεις, ενώ σε περιπτώσεις τοπικής εφαρμογής με κρέμα έχουν εμφανιστεί ήπια αλλά παροδικά εγκαύματα ή ακόμη και αίσθημα τσουξίματος. Αυτό πιθανότατα να οφείλεται στην καθυστερημένη διαλυτοποίηση της αλοιφής στο προκερατοειδικό δακρυϊκό φιλμ. Επιπλέον, έχει προκληθεί επιφανειακή στικτή κερατίτιδα, η οποία είναι αναστρέψιμη με την παύση του φαρμάκου. Τέλος, στένωση ή και έμφραγμα του δακρυϊκού πόρου, βλεφαροεπιπεφυκίτιδα και μεσοβλεφάρια αλλεργική αντίδραση είναι διάφορα συμπτώματα που έχουν περιστασιακά εκδηλωθεί από τη χρήση της, όπως και διάφορα άλλα συμπτώματα από αλλεργικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Gizzi, et.al., 1990).

4.3.2.Τριφλουριδίνη

Η τριφλουριδίνη (TFT) είναι αλογονωμένο παράγωγο πυριμιδίνης, με τρία μόρια φθορίου υποκατεστημένα στην πέμπτη μεθυλική ομάδα της θυμιδιλάτης. Είναι ισχυρός αναστολέας στη σύνθεση θυμιδίνης και με τη σειρά της αναστέλλει τη σύνθεση του DNA (Albert and Jakobiec, 1994). Ομοίως με τη ακυκλοβίρη, χρησιμοποιείται σε οφθαλμικές λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ζωστήρα και του απλού έρπητα. Από τη συστηματική χορήγησή της, ιατρικές παρατηρήσεις καταδεικνύουν παραισθήσεις στους ασθενείς και βλεφαρόσπασμο. Επίσης, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της διαπιστώθηκε ότι χανόταν το μικρό, ακαριαίο σχεδόν, χρονικό διάστημα που φυσιολογικά υπάρχει ανάμεσα στις οφθαλμικές σακκαδικές κινήσεις. Όμως, να τονίσουμε ότι οι ασθενείς επανέρχονταν σε φυσιολογική κατάσταση μετά την παύση του φαρμάκου. Επιπρόσθετα, πολλές φορές, οι οφθαλμικές παρενέργειες από τη χρήση της δεν αξιολογούνται σωστά, με αποτέλεσμα να παραβλέπονται και ακόμη πιο συχνά να θεωρούνται επιπλοκές της αρχικής ασθένειας. Θα μπορούσαμε να προσθέσουμε ότι οι ασθενείς με μειωμένη παραγωγή δακρύων είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών της. Ειδικότερα, θόλωση, στίξη και μικρές στικτές ατέλειες είναι συνήθη πάνω στο κερατοειδικό επιθήλιο. Αυτές οι μεταβολές είναι επώδυνες και ενδεχομένως αντιστρέψιμες έως κάποιο βαθμό. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μη αντιστρέψιμων μεταβολών είναι η μόνιμη φραγή του δακρυϊκού πόρου,

ισχαιμική επιπεφυκίτιδα και μόνιμη δυσπλασία του κερατοειδικού επιθηλίου (Gizzi, et.al., 1990). Τελειώνοντας, είναι γενικά αποδεκτό ότι υπάρχουν αλληλεπιδράσεις με άλλα παράγωγα πυριμιδίνης, όχι μόνο από οφθαλμική χρήση αλλά και από δερματική επάλειψη.

Πίνακας 3 : Οι επιδράσεις στον οφθαλμό των αντιβιοτικών φαρμάκων

A/A	Αμινογλυκοσίδ ες	Πενικιλλίνε ς	Κεφαλοσπορίν ες	Μακρολίδε ς	Λινκοζαμίδε ς	Κινολόνε ς	Τετρεκυκλίने ς	Βακитρακίν η
Μείωση όρασης	✓					✓	✓	
Οπτικές παραισθήσεις	✓			✓				
Διαταραχές έγχρωμης όρασης	✓				✓	✓	✓	
Ερεθισμός βλεφαρικού επι/τα	✓	✓	✓		✓			✓
Αμφιβληστροειδικ ές αιμορραγίες	✓		✓		✓			
Οίδημα οπτικής θηλής	✓	✓	✓			✓		
Οπτική νευρίτιδα	✓					✓		
Νυσταγμός	✓			✓				
Πάρηση εξοφθάλμιων μυών	✓	✓			✓		✓	

Στικτή κερατίτιδα	✓							✓
Μυδρίαση				✓				
Σύνδρομο Stevens- Johnson				✓				
Διπλωπία						✓		
Κερατοειδικές εναποθέσεις						✓		
Καστανόξανθη χρώση επι/τα							✓	

Πίνακας 4: Οι επιδράσεις στον οφθαλμό των φαρμάκων κατά των λοιμώξεων του ουροποιητικού, των αντιμυκητιασικών και των αντιϊκών

A/A	Φάρμακα κατά των λοιμώξεων ουροποιητικού	Αντιμυκητιασικά	Αντιϊκά
Μείωση όρασης	✓	✓	
Ερεθισμός βλεφαρικού επι/τα	✓	✓	✓
Πάρεση εξοφθάλμιων μυών	✓		
Μυωπία	✓		
Κερατίτιδα	✓		
Οπτική νευρίτιδα	✓		
Σύνδρομο Stevens- Johnson	✓		
Θολή όραση		✓	
Οίδημα αμφιβληστροειδή		✓	
Κίτρινη χρώση οφθαλμού		✓	
Οίδημα ωχράς κηλίδας		✓	
Περιοφθαλμικό οίδημα			✓
Οπτικές παραισθήσεις			✓

Στικτή κερατίτιδα			✓
Φραγή δακρυϊκού πόρου			✓

Κεφάλαιο 5

5.1.Φάρμακα καρδιαγγειακού συστήματος και οφθαλμός

5.1.1.Αντιστηθαγχοί παράγοντες

Η στηθάγχη είναι ένας χαρακτηριστικός, έντονος οπισθοστερνικός πόνος που προκαλείται λόγω μείωσης της παροχής οξυγόνου στον καρδιακό μυ. Ο σημαντικότερος λόγος που προκαλεί την μείωση παροχής οξυγόνου στον καρδιακό μυ είναι η αθηροσκλήρωση, με αποτέλεσμα τη στένωση των αγγείων, των στεφανιαίων, λόγω αθηρωματικών πλακών ή σπασμού ή θρόμβων. Τέσσερις κατηγορίες φαρμάκων είναι αποτελεσματικές τα νιτρώδη, οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, οι ανταγωνιστές διαύλων ιόντων ασβεστίου και τα παράγωγα της λιδοκαΐνης. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι αυτών των ομάδων είναι η αμιοδαρόνη, το νιτρικό αμύλιο, η διλτιαζέμη, η νιφεδιπίνη, η βεραπαμίλη, ο δινιτρικός ισοσορβίτης, η νιτρογλυκερίνη, η φλεκαϊνίδη, η μεξιλετίνη και η τοκαϊνίδη (Τσόχας, Χατχηχρήστου, 2013).

Η **αμιοδαρόνη** είναι ένα παράγωγο του βενζοφουρανίου που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των κοιλιακών αρρυθμιών. Όλοι οι ασθενείς που τη λαμβάνουν εμφανίζουν μακροπρόθεσμα εναποθέσεις στον κερατοειδή. Το μέγεθος των εναποθέσεων εξαρτάται από τη λαμβάνουσα δόση και το χρονικό διάστημα της θεραπείας. Συνεπώς, δεν είναι δυνατό να αξιολογηθεί επακριβώς αν ο βαθμός των εναποθέσεων στον κερατοειδή οφείλεται στο ύψος της ημερήσιας δόσης ή στο αθροιστικό αποτέλεσμα των δόσεων. Σε μερικές περιπτώσεις ασθενών, το μέγεθος των εναποθέσεων σταθεροποιείται και δεν εξελίσσεται περισσότερο, ανεξάρτητα από τη δόση ή το διάστημα χορήγησης. Συνήθως, η εναπόθεση ξεκινά σχηματίζοντας μία οριζόντια ακανόνιστη διακλάδωση από τη μέση προς τη περιφέρεια του κερατοειδή. Κατόπιν, αυτή αυξάνεται σε πλάτος, εξαπλώνεται σε μήκος και διακλαδίζεται όλο και περισσότερο. Είναι εμφανής μέσα σε δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και μέσα σε έξι μήνες έχει λάβει τη μέγιστη έκταση της. Γενικότερα, οι ασθενείς παραπονιούνται για θολή όραση ή ύπαρξη φωτοστέφανων γύρω από τα φώτα και για έντονες ενοχλητικές λάμπεις, ιδιαίτερα τη νύχτα (Fraunfelder, Chambers, 2008). Επιπρόσθετα, περιπτώσεις με προϋπάρχουσα ξηροφθαλμία επιδεινώνονται, καθώς η αμιοδαρόνη εκκρίνεται στα δάκρυα.

Μάλιστα, λόγω αντιδράσεων φωτοευαισθησίας έχει αναφερθεί περιοφθαλμικός αποχρωματισμός του δέρματος και παράλληλη έχουν εμφανιστεί οπτικές νευροπάθειες μετά από χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων (Roberts, et.al., 1992).

Το **νιτρικό αμύλιο** χορηγείται για την άμεση αντιμετώπιση της στηθάγχης. Οι οφθαλμικές παρενέργειες από τη χορήγησή της είναι παροδικές και αναστρέψιμες. Επιπλέον, χωρίς να είναι απόλυτα τεκμηριωμένο, έχει κατηγορηθεί ότι επιταχύνει την εξέλιξη του γλαυκώματος κλειστής γωνίας (Fraunfelder, Chambers, 2008).

Η **διλτιαζέμη**, η **νιφεδιπίνη** και η **βεραπαμίλη** είναι αναστολείς των ιοντικών διαύλων ασβεστίου και χορηγούνται για την αγγειοσυσπαστική και για τη χρόνια σταθερή στηθάγχη. Η χρήση τους προκαλεί θολή όραση και οφθαλμικούς ερεθισμούς που συνοδεύονται από περιφερικό οίδημα. Η νιφεδιπίνη είναι η πιο τοξική και επιφέρει τις περισσότερες παρενέργειες. Είναι υπεύθυνη για παροδική τύφλωση λόγω ισχαιμίας καθώς επηρεάζει την κυκλοφορία του αίματος στον αμφιβληστροειδή. Είναι κοινά αποδεκτό ότι οι ασθενείς με γλαύκωμα δεν μπορούν να ρυθμιστούν σωστά, όταν τους συγχρηγούνται αναστολείς διαύλων ασβεστίου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι οφθαλμικές σταγόνες βεραπαμίλης που φαίνεται να αυξάνουν παροδικά την ενδοφθάλμια πίεση (Pavan- Langston, 2007).

Ο **δινιτρικός ισοσορβίτης** είναι ένα αγγειοδιασταλτικό μακράς διάρκειας που δίνεται για τη χρόνια σταθερή στηθάγχη. Σπάνια, εμφανίζονται παρενέργειες από τη χορήγησή του, ενώ αυτές είναι παροδικές και αναστρέψιμες. Η κυριότερη είναι η παροδική θολή όραση. Επιπλέον, η χορήγησή του ενδείκνυται σε ασθενείς με γλαύκωμα, ενώ αντενδείκνυται η συγχρηγήσή του με νιτρώδη σε ασθενείς με αγγειακή εγκεφαλική νόσο καθώς μπορεί να προκληθεί εγκεφαλική ισχαιμία (Roberts, et.al., 1992).

Η **νιτρογλυκερίνη** είναι ένα τρινιτρικό αγγειοδιασταλτικό μικρής διάρκειας χορηγούμενο σε παροξυσμό στηθάγχης. Οι παρενέργειές της είναι σπάνιες, παροδικές και αναστρέψιμες. Πρακτικά δεν μεταβάλλει την ενδοφθάλμια πίεση, οπότε και χορηγείται σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής ή κλειστής γωνίας. Ωστόσο, σε θεωρητικό επίπεδο μπορεί να επιδεινώσει το γλαύκωμα κλειστής

γωνίας. Είναι αξιοσημείωτο ότι έχει καταγραφεί αναστρέψιμη τύφλωση και οπτική ατροφία σε άτομο που κατανάλωσε από το στόμα νιτρογλυκερίνη (Roberts, et.al., 1992).

Η **φλεκαϊνίδα**, η **μεξιλετίνη** και η **τοκαϊνίδα** είναι παράγωγα της λιδοκαΐνης. Η μεξιλετίνη εκδηλώνει την αντιστηθαγική της δράση, ελαττώνοντας τη μέγιστη ταχύτητα εκπόλωσης με μικρή ή καμία μεταβολή στα δυναμικά ηρεμίας καθώς και στη διάρκεια των δυναμικών ενεργείας (Γαληνός). Χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις επίμονων κοιλιακών αρρυθμιών. Οι παρενέργειές τους είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με το κεντρικό νευρικό σύστημα. Προκαλούν θολή όραση και νυσταγμό, που είναι παροδικά συμπτώματα. Μάλιστα, έχουν καταγραφεί περιπτώσεις ασθενών με επιφανειακές γκρι σπειροειδής εναποθέσεις στον κερατοειδή, που οφείλεται στην αυξημένη εναπόθεση λιπιδίων από τη χρήση τους, ενώ σε μονάχα ένα ασθενή έχουν εμφανιστεί επίπονες οφθαλμικές κινήσεις συνοδευόμενες από σπασμούς του έξω ορθού μυ (Moller, Thygesen, Kruit, 1991).

Συνοψίζοντας ότι θα μπορούσαμε να πούμε ότι η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι η εξής

- Μείωση της όρασης
- Διαταραχές έγχρωμης όρασης
- Άλως
- Φωτοφοβία
- Οπτικές ψευδαισθήσεις
- Διπλωπία
- Μυωπία
- Κίτρινη ή μπλε όραση (κυρίως τα νιτρώδη)

Στο βλεφαρικό επιπεφυκότα

- Φλεγμονές, φωτοευαισθησία, οίδημα, δυσχρωμία, απώλεια τριχών φρυδιών ή βλεφαρίδων
- Ξηροφθαλμία

Στον κερατοειδή

- Έλκη, μείωση της αντανάκλασης, καφεκίτρινα επιθηλιακά σπειροειδή ιζήματα (αμιοδαρόνη)
- Περικογχικό οίδημα
- Μυδρίαση
- Μείωση ή αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης
- Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες
- Οίδημα οπτικών θηλών
- Ενδοκρανιακή υπέρταση
- Νυσταγμός
- Διαταραχές οπτικών ειδών (Pavan-Langston, 2006)

5.1.2.Αντιαρρυθμικά

Ο καρδιακός ρυθμός ρυθμίζεται από τον φλεβόκομβο. Σε περίπτωση δυσλειτουργίας στη γένεση των ερεθισμάτων ή στην αγωγή σε οποιαδήποτε θέση της καρδιά μπορεί να προκαλέσει ανώμαλο καρδιακό ρυθμό. Οι αρρυθμίες μπορεί να αναπτυχθούν είτε στους κόλπους, είτε στις κοιλίες. Τα αντιαρρυθμικά ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες τα αντιχολινεργικά, τους βήτα-αδρενεργικούς αναστολείς και την κινιδίνη (Harvey and Champe, 2003).

5.1.2.1.Αντιχολινεργικά

Κύριος εκπρόσωπός τους είναι η δισοπυραμίδα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των κοιλιακών αρρυθμιών.

Συγκεκριμένα η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι η εξής

- Μείωση της όρασης
- Οπτικές ψευδαισθήσεις
- Φωτοφοβία
- Διπλωπία
- Ξηροφθαλμία

Στον βλεφαρικό επιπεφυκότα

- Ερυθρότητα, φωτοευαισθησία
- Μυδρίαση
- Παράλυση της προσαρμογής
- Παράλυση εξοφθάλμιων μυών
- Επιδείνωση γλαυκώματος κλειστής γωνίας (Pavan-Langston, 2006)

5.1.2.2.Βήτα-αδρενεργικοί αναστολείς

Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς μειώνουν τη συχνότητα του καρδιακού ρυθμού και μειώνουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα τη μειωμένη ανάγκη του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Οι β-αναστολείς χρησιμοποιούνται και ως αντιυπερτασικά και ως αντιστηθαγχικά φάρμακα. Κύριοι εκπρόσωποι τους είναι η πρακτολόλη, η προπρανολόλη, η μετοπρολόλη και η πινδολόλη (Harvey and Champe, 2003).

Η **πρακτολόλη** χορηγείται για τη ρύθμιση της στηθάγχης, για ορισμένες αρρυθμίες και για την υπέρταση. Επίσης δίνεται ως συμπλήρωμα στην αναισθησία και ως βρογχοδιασταλτικό. Οι παρενέργειες από τη χρήση της εξαρτώνται άμεσα από το χρονικό διάστημα όπου ο ασθενής λαμβάνει το φάρμακο. Σε περίπτωση που το χρονικό διάστημα λήψης είναι μικρό, οι παρενέργειες μπορούν να αναστραφούν. Σε αντίθετη περίπτωση, όπου δεν γίνει έγκαιρη διάγνωσή τους, οι ασθενείς μπορεί να οδηγηθούν στη μόνιμη

τύφλωση. Παρ' όλα αυτά, οι πιο συνηθισμένες παρενέργειες είναι διάφορες μορφές ξηρής κερατοεπιπεφυκίτιδας. Στη συνέχεια, αυτή δύναται να εξελιχθεί σε οξεία κερατινοποίηση, σε ουλοποίηση ή ακόμη και σε πλήρη απώλεια του θόλου του κερατοειδή. Έχει καταγραφεί σπάνιο περιστατικό σταδιακής απώλειας της διαφάνειας του κερατοειδή, που συνοδεύτηκε από ελάττωση του πάχους του και τελικά οδήγησε σε διάτρηση του. Πρέπει να επισημάνουμε ότι η πρακτολόλη έχει πλέον απομακρυνθεί από τη φαρμακευτική αγορά και συναντάται μόνο στα νοσοκομεία για δική τους χρήση (Fraunfelder, Chambers, 2008).

Η **προπρανολόλη** χορηγείται για τη ρύθμιση της στηθάγχης, για ορισμένες αρρυθμίες, για την υπέρταση, για την υπερτροφική υπαορτική στένωση και για το φαιοχρωμοκύττωμα. Οι παρενέργειές της είναι ασήμαντες και παροδικές. Γενικότερα, όπως και με όλους τους β-αναστολείς, πρέπει να έχουμε στο νου μας μια πιθανή πρόκληση ξηροφθαλμίας. Μια ιδιαίτερη ανεπιθύμητη ενέργεια της είναι η παροδική διπλωπία, που οφείλεται σε φλεγμονή στην ίριδα και στο ακτινωτό σώμα (Roberts, et.al., 1992).

Η **μετοπρολόλη** και η **πινδολόλη** χρησιμοποιούνται και για την ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Οι οπτικές διαταραχές και κυρίως οι ψευδαισθήσεις είναι συνηθισμένες από τη χρήση τους. Περαιτέρω αύξηση της δόσης, επιτείνει τις ψευδαισθήσεις. Είναι κοινά αποδεκτό πως οι β-αναστολείς μπορεί να επιδεινώσουν τη μυασθένεια Gravis και τη διπλωπία. Επιπρόσθετα, μπορεί να ελαττώσουν την έκκριση δακρύων ή ακόμη και να προκαλέσουν ημικρανία η οποία με τη σειρά της να οδηγήσει σε οφθαλμικά σκοτώματα (Fraunfelder, Chambers, 2008).

Πιο συγκεκριμένα η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι η εξής

- Μείωση της όρασης
- Οπτικές ψευδαισθήσεις
- Φωτοφοβία

Στον βλεφαρικό επιπεφυκότα

- Αύξηση ή μείωση της δακρύρροιας, αλλεργία, ερυθρότητα, πτώση, επιπεφυκίτιδα, οίδημα, υπέρχρωση
- Μείωση της αισθητικότητας κερατοειδούς
- Έντονη ξηροφθαλμία
- (Πρακτολόγη) Αύξηση της αγγειοβρίθειας

Στον κερατοειδή

- (πρακτολόγη) Κίτρινες ή λευκές θολερότητες στρώματος
- Βολβικός πόνος
- Παράλυση της προσαρμογής
- Πάρηση εξοφθάλμιων μυών
- Αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης
- Ψευδοόγκος οφθαλμού (Pavan-Langston, 2006)

5.1.2.3.Κινιδίνη

Η κινιδίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία κολπικών, κολποκοιλιακών και κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Η δράση της είναι αντιχολινεργική και αντιαδρενεργική. Οι παρενέργειές της είναι παροδικές, αντιστρέψιμες, εξαρτώνται από τη δόση και είναι αθροιστικές.

Συγκεκριμένα η επίδραση τους στον οφθαλμό μπορεί να είναι οι εξής

- Μείωση της όρασης
- Διαταραχή έγχρωμης όρασης
- Φωτοφοβία
- Διπλωπία
- Νυκταλωπία
- Οπτικές ψευδαισθήσεις

Στον βλεφαρικό επιπεφυκότα

- Αλλεργία, υπέρχρωση, φωτοευαισθησία, οίδημα, υποεπιπεφυκοτική αιμορραγία
- Ξηροφθαλμία
- Κερατικές εναποθέσεις
- Ιρίτιδα
- Μυδρίαση
- Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες
- Οπτική νευρίτιδα
- Παράλυση εξοφθάλμιων μυών
- Τοξική αμβλυωπία (Pavan-Langston, 2006)

5.1.3.Αντιυπερτασικά

Στα αντιυπερτασικά φάρμακα ανήκουν οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές, οι β-αδρενεργικοί αναστολείς, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι γαγγλιονικοί αποκλειστές, οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης και διάφορα αλκαλοειδή (Pavan-Langston, 2007).

5.1.3.1.Α-αδρενεργικοί αγωνιστές

Η **κλονιδίνη** είναι ο κυριότερος εκπρόσωπος των α-αδρενεργικών αγωνιστών. Έχει κατηγορηθεί για περαιτέρω μείωση των οπτικών πεδίων στους γλαυκωματικούς ασθενείς λόγω της μειωμένης διαστολικής και συστολικής πίεσης. Συγκεκριμένα, επιφέρει μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε ποσοστό 30% και μείωση της πίεσης σε ποσοστό 10%, αλλά δεν υπάρχουν ακόμη τεκμηριωμένες μελέτες που να το υποστηρίζουν. Η πιο συχνή της παρενέργεια είναι η μείωση της οπτικής οξύτητας και οι οπτικές ψευδαισθήσεις (Roberts, et.al., 1992). Στις μέρες μας έχει αποσυρθεί.

5.1.3.2.Β-αδρενεργικοί αναστολείς

Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς χρησιμοποιούνται για τη ρύθμιση της υπέρτασης και για τη χρόνια στηθάγχη. Στην οφθαλμιατρική, χρησιμοποιούνται για την ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Βασικοί εκπρόσωποι τους είναι η ατενολόλη, η μετοπρολόλη, η πινδολόλη, η ναδολόλη, η τιμολόλη και φάρμακα τα οποία δρουν σαν β-αποκλειστές όπως η γουανεθιδίνη και η μεθυλντόπα (Harvey and Champe, 2003).

Η **ατενολόλη**, η **μετοπρολόλη**, η **πινδολόλη**, η **ναδολόλη** και η **τιμολόλη** επιφέρουν συνήθως οπτικές διαταραχές και συγκεκριμένα οπτικές ψευδαισθήσεις. Αύξηση της δόσης επιδεινώνει την κατάσταση, ενώ με την παύση του φαρμάκου οι ασθενείς επανέρχονται στη φυσιολογική τους κατάσταση. Γενικότερα, όπως όλοι οι β-αναστολείς, έτσι και αυτοί ενδέχεται να χειροτερέψουν τη μυασθένεια Gravis και να επιφέρουν παροδική διπλωπία. Προφανώς, όσοι ασθενείς εμφανίσουν εξωφθαλμική πάρεση θα πρέπει οπωσδήποτε να εξεταστούν εξονυχιστικά ώστε να αποκλειστεί ή να επιβεβαιωθεί πιθανή μυασθένεια. Επιπλέον, συνηθισμένα συμπτώματα είναι η έντονη ξηροφθαλμία, οι μικροί χρόνοι διάσπασης του δακρυϊκού φιλμ και οι ερυθρότητες λόγω μειωμένης έκκρισης δακρύων. Τέλος, πρέπει να τονίσουμε την βασική τους δράση δηλαδή τη μειωμένη ενδοφθάλμια πίεση (Kumar, Cooney, 1990).

Η **γουανεθιδίνη** δίνεται από τους ιατρούς για τη διαχείριση του γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας και για τη σύσπασση των βλεφάρων οφειλόμενη σε θυρεοειδικές διαταραχές. Οι παρενέργειές της είναι παροδικές και αναστρέψιμες, με κυριότερη την επιδερματοποίηση του κερατοειδούς (Fraunfelder, Chambers, 2008).

Η **μεθυλντόπα** δεν επιφέρει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες, Έχουν αναφερθεί κάποιες ασήμαντες περιπτώσεις ξηροφθαλμίας και κερατοεπιπεφυκίτιδας (Fraunfelder, Chambers, 2008).

5.1.3.3.Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

Οι κυριότεροι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι η καπτοπρίλη και η εναλαπρίλη. Οι παρενέργειές τους είναι παροδικές και αντιστρέψιμες. Η πιο

αναμενόμενη παρενέργεια είναι το αγγειονευρωτικό οίδημα. Εμφανίζεται γύρω από τους οφθαλμούς και συνοδεύεται από ένα καλά οριοθετημένο ερύθημα, το οποίο περιορίζεται αποκλειστικά στον υποδόριο ιστό του κεφαλιού και του λαιμού. Το ερύθημα γίνεται εμφανές μέσα σε διάστημα τριών εβδομάδων. Τέλος, ειδικά για την καπποπρίλη, έχει προκύψει περιστατικό ακοκκιοκυτταραιμίας, που διαγνώστηκε από νεκρωτική βλεφαρίτιδα καθώς ήταν το πρώτο εμφανές σημάδι (Ahmad, 1991).

5.1.3.4.Γαγγλιονικοί αποκλειστές

Οι κυριότεροι εκπρόσωποί τους είναι το εξαμεθόνιο και η μεκαμυλαμίνη. Το εξαμεθόνιο προκαλεί συχνά οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες και οι ιατροί αναγκάζονται να το χρησιμοποιήσουν αποκλειστικά σε περιπτώσεις υπερτασικών κρίσεων. Η μειωμένη όραση και η μυδρίαση είναι συνήθη συμπτώματα και αντιστρέψιμα. Αυτά πιθανότατα να οφείλονται στην ταχεία μεταβολή της πίεσης. Παρ' όλα αυτά, έχουν καταγραφεί σπάνια περιστατικά ασθενών με απώλεια όρασης, περιορισμένα οπτικά πεδία και διόφθαλμη οπτική ατροφία (Roberts, et.al., 1992).

5.2.Φάρμακα για την καρδιακή ανεπάρκεια και οφθαλμός

Καρδιακή ανεπάρκεια ή αλλιώς συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται η αδυναμία της καρδιάς να αντλήσει αρκετό αίμα ώστε να το διοχετεύσει στο υπόλοιπο σώμα. Η καρδιακή ανεπάρκεια συχνά διακρίνεται σε συστολική ή σε διαστολική. Στη συστολική καρδιακή ανεπάρκεια το μυοκάρδιο δε μπορεί να αντλήσει ή να στείλει οξυγονωμένο αίμα στο υπόλοιπο σώμα και στη διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια όπου ο θάλαμος της καρδιάς αδυνατεί να γεμίσει επαρκώς με αίμα. Σκοπός των φαρμάκων για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η αύξηση της καρδιακής παροχής. Τρεις κατηγορίες φαρμάκων χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά 1) τα ινóτροπα φάρμακα που αυξάνουν τη συστολή του καρδιακού μυός 2) τα διουρητικά που χρησιμοποιούνται για τη μείωση του προφορτίου και του μεταφορτίου και 3) τα αγγειοδιασταλτικά που μειώνουν το φορτίο στην καρδιά (Harvey and Champe, 2003).

Κυριότεροι εκπρόσωποι της κατηγορίας των ινοτροπών είναι οι καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες με διαδεδομένη τη χρήση της Διγοξίνης και της Διγίτοξίνης (Τσόχας, Χατζηχρήστου, 2013).

5.2.1.Διγοξίνη

Σχεδόν όλες οι οφθαλμικές παρενέργειες που οφείλονται στη λήψη της διγοξίνης είναι αναστρέψιμες. Η μοναδική δυσμενής οφθαλμική παρενέργεια είναι η διαταραχή της έγχρωμης όρασης όπου μπορεί να εκφραστεί με το φαινόμενο της αντηλιάς ή τη χιονισμένη εμφάνιση των αντικειμένων, τη κίτρινη ή τη μπλε όραση, την εμφάνιση των αντικειμένων με κίτρινη, γκρι, μπλε ή κόκκινη χροιά, την φωτοφοβία και τη διαταραχή της προσαρμογής στο φως και στο σκοτάδι. Η διαταραχή του κίτρινου- μπλε άξονα από τη χορήγηση της διγοξίνης είναι από τα πρώτα σημάδια τοξικότητας της (Pavan-Langston, 2006). Σχεδόν όλοι οι μακροχρόνιοι λήπτες διγοξίνης εμφανίζουν διαταραχές έγχρωμης όρασης, πολλοί από τους οποίους, όμως, αγνοούν την διαταραχή αυτή. Μια άλλη αρκετά συχνή παρενέργεια είναι η εμφάνιση της θολής όρασης. Με τη λήψη της διγοξίνης η ενδοφθάλμια πίεση ενδέχεται να μειωθεί. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί η δημιουργία σκοτωμάτων, κεντρικών ή παρακεντρικών, η εμφάνιση διπλωπίας, οπτικών ψευδαισθήσεων και παράλυσης των εξοφθάλμιων μυών (Piltz et al., 1993). Τέλος, η χορήγηση διγοξίνης για τη θεραπεία του γλαυκώματος δεν χρησιμοποιείται πια εξαιτίας της υψηλής τοξικότητάς της. Τοπική χρήση της μπορεί να προκαλέσει κερατίτιδα.

5.2.2.Διγίτοξίνη

Και στην Διγίτοξίνη όλες οι οφθαλμικές παρενέργειες που εμφανίζονται είναι αναστρέψιμες. Είναι όμως συχνότερες και για αυτόν τον λόγο δεν χρησιμοποιείται ευρύτερα όπως η Διγοξίνη. Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοσίδες λαμβάνουν, επίσης, και άλλα φάρμακα με αποτέλεσμα να καθίσταται δύσκολη η διερεύνηση της τοξικότητας που οφείλεται αποκλειστικά στις γλυκοσίδες (Duncker, H. Krastel, 1990). Από τη λήψη της έχουν παρατηρηθεί διαταραχές στην έγχρωμη όραση όπως μειωμένη μπλε-κίτρινη όραση και κόκκινη- πράσινη όραση. Τα αντικείμενα εμφανίζουν μια κίτρινη, πράσινη, μπλε ή κόκκινη χροιά καθώς και χρωματιστά φωτισμένα

γύρω από τα φώτα και κυρίως μπλε. Επιπρόσθετα, οι οπτικές διαταραχές που μπορούν να εκδηλωθούν είναι όραση που “τρεμοπαίζει”, τα αντικείμενα εμφανίζονται καλυμμένα με καφέ, πορτοκαλί ή άσπρο χιόνι, θαμπή εμφάνιση των αντικειμένων και σκοτώματα. Σε κάποιες περιπτώσεις η χορηγήσή της μπορεί να προκαλέσει ή να ενισχύσει το οίδημα του κερατοειδούς και αυτό οφείλεται στην άμεση τοξική επίδραση στα ενδοθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς (Fraunfelder, Chambers, 2008).

Κυριότεροι εκπρόσωποι της κατηγορίας των διουρητικών είναι η σπειρολακτόνη, η Φουροσεμίδη, οι Θειαζίδες και η μανιτόλη.

5.2.3.Σπειρονολακτόνη

Η Σπειρονολακτόνη είναι ανταγωνιστής της αλδοστερόνης και είναι αποτελεσματική στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ανήκει στα διουρητικά που δρουν στο αθροιστικό σωληνάριο. Λίγες οφθαλμικές παρενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τη χορήγηση της σπειρονολακτόνης και όλες είναι παροδικές και αναστρέψιμες. Από αυτές σημαντικότερες είναι η μείωση της όρασης, η εμφάνιση μυωπίας και η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Στον βλεφαρικό επιπεφυκότα η κλινική εκδήλωση που μπορεί να παρατηρηθεί είναι ερυθρότητα (Pavan-Langston, 2007).

5.2.4.Φουροσεμίδη

Η Φουροσεμίδη ανήκει στα σουλφοναμίδια και συγκεκριμένα στα διουρητικά που δρουν στην αγκύλη του Henle. Τα διουρητικά αυτής της κατηγορίας εμποδίζουν την επαναρρόφηση του νατρίου. Η φουροσεμίδη είναι ένα ισχυρό διουρητικό που χρησιμοποιείται προτίστως στη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η χορήγηση της φουροσεμίδης σπάνια προκαλεί ανεπιθύμητες οφθαλμικές παρενέργειες. Ωστόσο, έχουν παρατηρηθεί με τη χορηγήσή της μείωση της όρασης, φωτοφοβία και διαταραχές στην έγχρωμη όραση με πιο κοινό χαρακτηριστικό τα αντικείμενα να αποκτούν μια κίτρινη χροιά. Επίσης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αμφιβληστροειδικών αιμορραγιών. Στους χρήστες φακών επαφής μπορεί να προκαλέσει μειωμένη ανοχή στους φακούς. Κλινικές εκδηλώσεις στα βλέφαρα μπορεί να

εκδηλωθούν με τη μορφή αλλεργίας, απολεπιστικής δερματίτιδας, φωτοευαισθησίας και πολύμορφου ερυθήματος (Zugerman, La Voo, 1980).

5.2.5.Θειαζίδια

Τα θειαζίδια είναι διουρητικά που δρουν στο άπω εσπειραμένο. Με τη χορήγηση των θειαζιδίων, οι παρατηρούμενες οφθαλμικές παρενέργειες είναι αρκετά σπάνιες και συνήθως παροδικές. Στην κατηγορία των θειαζιδίων ανήκουν η βεννθειαζίδη, η υδροχλωροθειαζίδη, η ινδαπαμίδη, η μετολαζόνη και η κινεθαζόνη. Αυτοί οι παράγοντες, σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση μυωπίας. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην αύξηση της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του φακού και μπορεί να είναι αναστρέψιμη ακόμα και με τη μη διακοπή του φαρμάκου (Fraunfelder, Chambers, 2008). Μελέτη του Sponzel αναφέρει την εμφάνιση οπίσθιου καψικού καταρράκτη (PSC) μετά την χορήγηση ινδαπαμίδης (Sponzel, Rapoza, 1992). Ακόμη, τα θειαζίδια μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλλιαμία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κερατοπάθεια. Όταν, όμως, τα θειαζικά διουρητικά χορηγηθούν σε συνδυασμό με αναστολείς της ανθρακικής ανυδράσης μπορεί να προκαλέσουν υποκαλλιαμία. Τέλος, οι κλινικές εκδηλώσεις τους, από τη χορήγηση θειαζιδίων, στα βλέφαρα και στον βλεφαρικό επιπεφυκότα μπορεί να είναι αλλεργικές αντιδράσεις, επιπεφυκίτιδες, φωτοευαισθησία, κνίδωση, και Steven- Johnson Syndrome.

5.2.6.Μανιτόλη

Η μανιτόλη ανήκει στα οσμωτικά διουρητικά δρώντας στο εγγύς εσπειραμένο. Σε αντίθεση με τα άλλα διουρητικά η χρήση της μανιτόλης αντεδεικνύεται σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια και χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία του γλαυκώματος, αξίζει όμως να αναφερθεί γιατί ανήκει στα διουρητικά. Η μανιτόλη χρησιμοποιείται σε περιστατικά οξέος γλαυκώματος και σε προεγχειρητικές ενδοφθάλμιες διαδικασίες. Ανεπιθύμητες οφθαλμικές ενέργειες από τη χορήγηση μανιτόλης υπάρχουν καθώς είναι ένας ισχυρός παράγοντας ο οποίος χορηγείται παρεντερικά. Μια από τις κυριότερες παρενέργειες της είναι η εμφάνιση υποεπιπεφυκοτικών αιμορραγιών. Αιμορραγίες έχουν αναφερθεί και κατά τη διάρκεια χειρουργιών όπου έχουν χορηγηθεί οσμωτικά

διουρητικά. Ο λόγος εμφάνισής τους είναι η απότομη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (Fraunfelder, Chambers, 2008).

Πίνακας 5: Οι επιδράσεις στον οφθαλμό των αντιστηθαγγικών, των αντιαρρυθμικών, των αντιυπερτασικών φαρμάκων, των καρδιοτονωτικών γλυκοσίδων και των διουρητικών.

Α/Α	Αντιστηθαγγικά φαρμακα	Αντιαρρυθμικά φάρμακα			Αντιυπερτασικά φάρμακα				Καρδιο τονωτικές γλυκοσί δες	Διου ρητι κα
		Αντιχολινεργικά	Β- αδρενεργικοί αναστολείς	κινιδίνη	Α- αδρενεργικοί αγωνιστές	Β- αδρενεργικοί αναστολείς	Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης	Γαγγλιονικοί αποκλειστές		
Μείωση της όρασης	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓
Εναποθέσεις στον κερατοειδή	✓			✓						
Θολρότητα κερατοειδούς			✓							
Θολή όραση	✓								✓	
Οπτική νευρίτιδα	✓			✓						
Ερεθισμός	✓	✓	✓	✓		✓				✓

βλεφαρικού επι/τα										
Αύξηση ή μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓
Διαταραχές έγχρωμης όρασης	✓			✓					✓	✓
Φωτοφοβία	✓	✓	✓	✓		✓			✓	✓
Οπτικές ψευδαισθήσεις	✓	✓	✓	✓	✓	✓			✓	
Διπλωπία	✓	✓	✓	✓		✓			✓	
Μυωπία	✓									✓
Ξηροφθαλμία	✓	✓	✓	✓		✓				
Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες	✓			✓						✓

Νυσταγμός	✓									
Οίδημα οπτικών θηλών	✓									
Πάρηση εξοφθάλμιων μυών		✓	✓	✓		✓			✓	
Τοξική αμβλυωπία				✓						
Ψευδοόγκος οφθαλμού			✓							
Νυκταλωπία				✓						
Αγγειονευρωτικό οίδημα							✓			
Περιορισμός οπτικών πεδίων	✓							✓	✓	
PSC										✓

Κεφάλαιο 6

6.Φάρμακα Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και οφθαλμός

6.1.Αγχολυτικά Φάρμακα και οφθαλμός

Τα αγχολυτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρύτερα για την καταπολέμηση επεισοδίων ήπιου άγχους. Όταν τα συμπτώματα του άγχους επιμένουν, όπως ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος κ.α., τότε μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση αγχολυτικών φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά ενεργοποιούν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και προκαλούν καταστολή (Harvey, Champe, 2003).

6.1.1.Βαρβιτουρικά

Τα βαρβιτουρικά ήταν παλιότερα η κυριότερη κατηγορία φαρμάκων για την καταστολή των ασθενών και την πρόκληση ύπνου. Χρησιμοποιούνται, επομένως ως καταστολείς του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), ως ηρεμιστικά και τέλος ως αντισπασμωδικά. Σήμερα έχουν αντικατασταθεί από τις βενζοδιαζεπίνες. Οι κυριότεροι λόγοι αντικατάστασης είναι η σωματική εξάρτηση, η πρόκληση συνδρόμου στέρησης και η πρόκληση κώματος σε τοξικές δόσεις. Σε περίπτωση διακοπής τους το σύνδρομο στέρησης που εμφανίζεται μπορεί να είναι ισχυρότερο και από το σύνδρομο στέρησης της ηρωίνης (Τσόχας, Χατχηχρήστου, 2013).

Τα βαρβιτουρικά ταξινομούνται κυρίως με βάση την ένταση και την διάρκεια της δράσης στους. Για παράδειγμα η Θειοπεντάλη έχει διάρκεια δράσης περίπου 30 λεπτών και επομένως χορηγείται για την πρόκληση αναισθησίας, η Φαινοβαρβιτάλη έχει διάρκεια δράσης μεγαλύτερης της μια μέρας και επομένως χορηγείται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων και η πεντοβαρβιτάλη, η σεκοβαρβιτάλη και η αμοβαρβιτάλη έχουν βραχεία διάρκεια δράσης και χρησιμοποιούνται ως κατασταλτικές και υπνωτικές ουσίες (Harvey, Champe, 2003).

Τα βαρβιτουρικά μπορεί να εμφανίσουν αρκετά σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά σχεδόν όλες οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε άτομα που είναι χρόνιοι λήπτες καθώς και σε περιπτώσεις

δηλητηρίασης από αυτά. Λιγότερες παρενέργειες εμφανίζονται σε περιπτώσεις που γίνεται αρκετά μικρή χορήγηση θεραπευτικής δόσης καθώς και σε μικρή διάρκεια θεραπείας. Οι πιο συχνές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διαταραχή της οφθαλμικής κίνησης, όπως η μειωμένη σύγκλιση, η πάρεση των εξοφθάλμιων μυών και η εμφάνιση νυσταγμού (Amarenco et al., 1984). Με τη πρόσληψη των βαρβιτουρικών, η κόρη του οφθαλμού είναι αρκετά μεταβλητή συνήθως, όμως, εμφανίζεται μύση εκτός και αν έχουμε τοξικές καταστάσεις όπου εμφανίζεται μυδρίαση και είναι από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η φαινοβαρβιτάλη εμφανίζει τις πιο πολλές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες από άποψη βαρβιτουρικών. Σε χρόνιους χρήστες βαρβιτουρικών μπορεί να δημιουργηθεί και πτώση βλεφάρου. Παροδική ή και μόνιμη απώλεια της όρασης εμφανίζεται σε ασθενείς που βρίσκονται σε κώμα βαρβιτουρικών. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί περιορισμός των οπτικών πεδίων και σκοτώματα. Τέλος, με τη λήψη των βαρβιτουρικών έχει παρατηρηθεί οπτική νευρίτιδα και οπτική ατροφία (Pavan-Langston, 2007).

6.1.2.Μη βαρβιτουρικά κατασταλτικά, Αιθυλική Αλκοόλη

Η αιθυλική αλκοόλη έχει κατασταλτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σε μεγάλες δόσεις επιφέρει και ύπνο. Η αιθυλική αλκοόλη μπορεί να εμφανίσει συνέργεια με την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων ουσιών και να ενισχύσει το αποτέλεσμα τους για παράδειγμα με τη συγχορήγηση βαρβιτουρικών ή αντιισταμινικών. Απορροφάται γρήγορα από τον οργανισμό και κυρίως από το λεπτό έντερο. Χρησιμοποιείται ευρύτερα στα ποτά για την ευχάριστη γεύση του. Στην ιατρική χρησιμοποιείται ως διαλύτης και ως αντισηπτικό (Harvey, Champe, 2003).

Ο μεγάλος αριθμός εμφάνισης ανεπιθύμητων οφθαλμικών ενεργειών έγκειται στο γεγονός πως είναι ο δεύτερος παράγοντας κατανάλωσης μετά το νερό. Η συνηθέστερη οφθαλμική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η παροδική αμβλυωπία που μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 5 μέρες και μπορεί να εμφανιστεί τόσο σε οξύ όσο και σε χρόνια αλκοολισμό. Ο λόγος εμφάνισης της τοξικής αμβλυωπίας είναι η έλλειψη επαρκούς ποσότητας της βιταμίνης Β και αν ο

λήπτης λαμβάνει συμπλήρωμα διατροφής με βιταμίνη Β, η τοξική αμβλυωπία δε θα συμβεί (Fraunfelder, 1996).

Η αιθυλική αλκοόλη μπορεί να έχει άμεση νευροτοξική επίδραση στο νευρικό σύστημα τόσο σε χρόνιους λήπτες όσο και σε μη χρόνιους λήπτες. Η χορήγηση της αιθυλικής αλκοόλης μπορεί να οδηγήσει σε παράλυση των εξοφθάλμιων μυών, σε διπλωπία, σε εσωφορία ή σε εξωφορία, σε σπασμωδικές κινήσεις και σε συγκλίνοντα στραβισμό. Στις κόρες του οφθαλμού μπορεί να παρατηρηθεί μύση, ανισοκορία και μειωμένη ή απουσία αντίδρασης στο φως. Επίσης, παρατηρείται μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με γλαύκωμα, ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό διαρκεί μόνο λίγες ώρες. Έχουν παρατηρηθεί και διαταραχές στην έγχρωμη όραση και συγκεκριμένα οι χρόνιοι λήπτες εμφανίζουν προβλήματα στην όραση του κόκκινου και του πράσινου χρώματος. Η αιθυλική αλκοόλη σε όλους τους λήπτες προκαλεί συστολή των οπτικών πεδίων και ειδικά στους χρόνιους παρατηρούνται και κεντρικά σκοτώματα. Τέλος, η αιθυλική αλκοόλη φαίνεται να επηρεάζει τις ικανότητες οδήγησης ενός ατόμου λόγω του νυσταγμού, της διπλωπίας και των ασυντόνιστων οφθαλμικών κινήσεων. Παρατηρούνται πως οι σακκαδικές κινήσεις των ματιών στις οποίες οι οφθαλμοί κινούνται γρήγορα από το ένα σημείο ενδιαφέροντος στο άλλο είναι σημαντικά επιβραδυμένες λόγω της πρόσληψης αιθυλικής αλκοόλης (Melgaard, 1983).

Ειδικότερα, στους χρόνιους λήπτες αιθυλικής αλκοόλης εμφανίζονται επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες στον κερατοειδή και στον φακό. Παρατηρούνται, δηλαδή, εναποθέσεις στον κερατοειδή, ανωμαλίες στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς, απότομη καμπυλότητα του κερατοειδούς και θολερότητα κερατοειδούς. Στον φακό έχουμε την εμφάνιση του οπίσθιου υποκαψικού καταρράκτη (PSC) (Carones, Brancato, Venturi, 1992).

6.1.3.Βενζοδιαζεπίνες

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι οι συχνότερες χορηγούμενες αγχολυτικές ουσίες στη σημερινή εποχή. Έχουν αντικαταστήσει τα βαρβιτουρικά καθώς οι βενζοδιαζεπίνες είναι ασφαλέστερες και πιο αποτελεσματικές. Στις δράσεις στους συμπεριλαμβάνονται, ακόμα, κατασταλτική, υπνωτική, αντιεπιληπτική και μυοχαλαρωτική δράση. Για την αγχολυτική τους δράση συχνά χορηγείται η

διαζεπάμη και η **αλπραζολάμη**. Για την υπνωτική τους δράση δίνονται η **φλουραζεπάμη**, η **τεμαζεπάμη** και η **τριαζολάμη**. Για την αντισπασμωδική της δράση χορηγείται η **διαζεπάμη** και τέλος, για την αντισπασμωδική τους δράση λαμβάνονται η **κλοναζεπάμη** και η **διαπεπάμη**.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να προκαλέσουν είναι ψυχολογική και σωματική εξάρτηση. Με την απότομη διακοπή τους παρουσιάζονται συμπτώματα στέρησης όπως σύγχυση, άγχος, ανησυχία, αϋπνία και ένταση (Harvey, Champe, 2003 : Τσόχας, Χατζηχρήστου, 2013).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκαλέσει η χορήγηση βενζοδιαζεπίνων στον οφθαλμό είναι σπάνιες και αναστρέψιμες. Γενικότερα, όμως, όλες οι βενζοδιαζεπίνες μπορούν να προκαλέσουν σε επίπεδα θεραπευτικής δόσης μείωση της όρασης. Επιπρόσθετα, μπορεί να προκληθεί μειωμένο αντανακλαστικό του κερατοειδούς και μείωση της αντίληψης του βάθους. Μπορεί να παρατηρηθεί ανώμαλη κίνηση των εξοφθάλμιων μυών που περιλαμβάνει μείωση των αυθόρμητων κινήσεων, ανώμαλη απόκλιση σύζευξης, μείωση των σακκαδικών κινήσεων και παράλυση των εξοφθάλμιων μυών που το αποτέλεσμα τους μπορεί να ενισχυθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση αιθυλικής αλκοόλης. Όλες οι βενζοδιαζεπίνες μπορούν να προκαλέσουν αλλεργική επιπεφυκίτιδα. Ο λόγος εμφάνισης της αλλεργικής επιπεφυκίτιδας είναι γιατί έχουν έναν κοινό μεταβολίτη τον δυσμεθυλδιαζεπάμη ο οποίος αποτελεί ένα κύριο αντιγόνο. Τυπικά η αλλεργική επιπεφυκίτιδα εμφανίζεται εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη των βενζοδιαζεπίνων και φτάνουν στο μέγιστο της δράσης τους εντός 4 ωρών. Τα συμπτώματα υποχωρούν μέσα σε 1 έως 2 μέρες. Επιπλέον συμπτώματα που μπορούν να εμφανιστούν είναι θαμπή όραση, δακρύρροια και αίσθηση ξένου σώματος. Πολλές φορές οι χρήστες φακών επαφής μπερδεύουν αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια και πιστεύουν πως έχουν τοποθετήσει λανθασμένα τους φακούς επαφής. Υπάρχουν αναφορές πως τα παράγωγα βενζοδιαζεπίνων προκαλούν μυδρίαση η οποία μπορεί να επισπεύσει την εμφάνιση γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Τέλος, κλινικές εκδηλώσεις στα βλέφαρα αποτελούν αλλεργικές αντιδράσεις, το αίσθημα καύσου, φωτοευαισθησία, κνίδωση και απώλεια βλεφαρίδων (Tyrrer, Seivewright, 1984).

Συγκεκριμένα για τη **διαζεπάμη** έχουν αναφερθεί οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς είναι το περισσότερο συνταγογραφούμενο φάρμακο της κατηγορίας του. Με την χορήγηση της έχει παρατηρηθεί, επιπρόσθετα, μειωμένο αντανακλαστικό του κερατοειδούς, εναποθέσεις καφέ χροιάς στον κερατοειδή και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στραβισμού (Lutz, 1975).

6.2.Διεγερτικά φάρμακα και οφθαλμός

Τα διεγερτικά φάρμακα, όπως λέει και το όνομα τους, διεγείρουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες τα ψυχοκινητικά τα οποία προκαλούν διέγερση και ευφορία και τα ψευδαισθησιογόνα τα οποία επηρεάζουν έντονα τον τρόπο σκέψης και τη διάθεση. Στην θεραπευτική δράση έχουν μικρή κλινική αξία και χρησιμοποιούνται κυρίως σαν καταχρηστικές ουσίες. Στην πρώτη κατηγορία, τα ψυχοκινητικά διεγερτικά, ανήκουν η αμφεταμίνη, η κοκαΐνη, η μεθυλοφαινιδάτη και η νικοτίνη. Στην δεύτερη κατηγορία τα ψευδαισθησιογόνα ανήκουν η διαιθυλαμιδή του λυσεργικού οξέος (LSD), η φαινκυκλιδίνη (PCP) και η τετραύδροκανναβινόλη (THC) (Harvey, Champe, 2003).

6.2.1.Αμφεταμίνη

Η δράση της αμφεταμίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο περιφερικό νευρικό σύστημα είναι να διεγείρει τους αδρενεργικούς υποδοχείς. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη εγρήγορση, μειωμένη κόπωση, καταστολή της όρεξης και αϋπνία. Για αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης, της υπερκινητικότητας στα παιδιά και για τον έλεγχο της όρεξης (Τσόχας, Χατζηχρήστου, 2013).

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες από την χορήγηση αμφεταμίνης είναι σπάνιες και κυρίως εμφανίζονται σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας έχει αναφερθεί αμφιβληστροειδική φλεβική θρόμβωση καθώς και θολή όραση. Στις κόρες των οφθαλμών έχει παρατηρηθεί μειωμένη αντίδραση στο φως και μυδρίαση που μπορεί να επισπεύσει το γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Ακόμα, έχει παρατηρηθεί διαταραχή στην έγχρωμη όραση με τα αντικείμενα να αποκτούν μια μπλε

χροιά. Έχουν παρατηρηθεί και λίγες περιπτώσεις οπίσθιου υποκαψικού καταρράκτη. Τέλος, σε συνδυασμό με την ηρωΐνη, μπορεί να προκαλέσει σηπτική χοριοειδική εμβολή (Wallace et al., 1992).

6.2.2.Κοκαΐνη

Ο μηχανισμός δράσης της κοκαΐνης είναι ο αποκλεισμός της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης, της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης στις προσυναπτικές ίνες. Η παράταση της ντοπαμινεργικής δράσης στο μεταιχμιακό σύστημα είναι που προκαλεί την έντονη ευφορία που προκύπτει από την λήψη της κοκαΐνης. Ενδοφλέβια χρήση της κοκαΐνης γίνεται από χρήστες ναρκωτικών ουσιών. Ρινική χρήση της γίνεται από χρήστες ναρκωτικών και μπορεί να προκαλέσει καταστροφή του ρινικού επιθηλίου. Στον οφθαλμό χρησιμοποιείται για την αναισθητική του δράση σε διαγνωστικές και χειρουργικές διαδικασίες (Fraunfelder, Chambers, 2008).

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν από την ρινική ή την per os λήψη της κοκαΐνης είναι μείωση της όρασης, οπτικές ψευδαισθήσεις, φωτοευαισθησία, ιρίτιδα και δημιουργία εξόφθαλμου. Στις κόρες του οφθαλμού μπορεί να προκαλέσει μυδρίαση και έλλειψη αντίδρασης στο φως. Έχει παρατηρηθεί με τη λήψη κοκαΐνης δευτερογενή προσβολή του οπτικού νεύρου που περιλαμβάνει οπτική νευρίτιδα και οπτική ατροφία. Υπάρχει ακόμη, ένας μεγάλος αριθμός περιπτώσεων όπου εμφανίζεται οπτική νευροπάθεια που σχετίζεται με τη χρόνια ιγμορίτιδα επαγόμενη από τη χρόνια λήψη κοκαΐνης (Goldberg, et al., 1989).

Με την τοπική χρήση της κοκαΐνης οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί στο επιθήλιο του κερατοειδούς είναι στικτή κερατίτιδα, οίδημα, διάβρωση κερατοειδούς και εξέλκωση. Αντίθετα, στο στρώμα του κερατοειδούς έχουν παρουσιαστεί κίτρινες και άσπρες σκιάσεις καθώς και ουλές. Επίσης, παρατηρείται και καθυστερημένη επούλωση του κερατοειδούς. Στον βλεφαρικό επιπεφυκότα με τη τοπική χορήγηση κοκαΐνης μπορούν να αναπτυχθούν αλλεργικές αντιδράσεις, βλεφαροεπιπεφυκίτιδα και διεύρυνση του μεσοβλεφάρου ανοίγματος. Ειδικότερα, με τη χορήγηση κοκαΐνης μπορεί να εμφανιστούν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια με δευτερεύουσες αλλαγές στα οπτικά πεδία και διάφορα έμφρακτα που μπορούν να προκαλέσουν

δυσλειτουργία των εξοφθάλμιων μυών. Μυδρίαση μπορεί να συμβεί και έχουν υπάρξει αναφορές για επίσπευση γλαυκώματος κλειστής γωνίας. Επομένως, με την τοπική οφθαλμολογική χρήση της κοκαΐνης μπορούν να προκληθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την τοπική χρήση των αναισθητικών διαφέρει, ωστόσο, στην πρόκληση αγγειοσύσπασης του επιπεφυκότα. Με τη τοπική λήψη της κοκαΐνης μπορούν να δημιουργηθούν και οπτικές ψευδαισθήσεις ιδιαίτερα στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες. Τέλος, πρόβλημα μπορεί να δημιουργήσει ένα ανιχνεύσιμο επίπεδο κοκαΐνης στα ούρα το οποίο και παραμένει για 72 ώρες μετά την τοπική χορήγηση της από οφθαλμιάτρους είτε για να απογυμνώσουν τον κερατοειδή είτε σαν τοπικό αναισθητικό (Sachs, Zigelbaum and Hersh, 1993).

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και σε βρέφη των οποίων οι μητέρες τους ήταν χρήστες κοκαΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους. Ο Dominguez ανέφερε σε έρευνα του ότι αρκετά από αυτά τα βρέφη εμφάνιζαν οφθαλμικές ανωμαλίες όπως στραβισμό, νυσταγμό και υποπλασία του οπτικού δίσκου. Στα βρέφη έχει παρατηρηθεί ακόμη καθυστερημένη οπτική ωρίμανση και παρατεταμένο οίδημα βλεφάρων (Dominguez, et al., 1991).

Μια άλλη μορφή χρήσης της κοκαΐνης είναι το κρακ το οποίο είναι η κρυσταλλική μορφή της κοκαΐνης και κυκλοφορεί σε μορφή σκόνης. Η σκόνη αυτή ζεσταίνεται και καπνίζεται. Οι αναθυμιάσεις αυτές μπορούν να προκαλέσουν σημαντικό οφθαλμικό ερεθισμό όπως και ξηρότητα και απώλεια φρυδιών. Είναι σημαντικό ένας ασθενής που κάνει χρήση κρακ κοκαΐνης να ελέγχεται για έλκη κερατοειδούς και για επιθηλιακά ελαττώματα κερατοειδούς. Διάφοροι μικροοργανισμοί βακτηρίων και μυκήτων έχουν ταυτοποιηθεί σε έλκη κερατοειδούς. Ο McHenry έχει αναφέρει σε έρευνα του ,απόφραξη στην κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, μονομερή μυδρίαση, παράλυση κρνιακών νεύρων και οπτικές νευροπάθειες (McHenry, et al., 1993).

6.2.3.Νικοτίνη

Η νικοτίνη αποτελεί το βασικό και δραστικό συστατικό του καπνού. Στη σημερινή εποχή δε χρησιμοποιείται για πολλούς θεραπευτικούς σκοπούς, όπως παλιότερα, παρά μόνο για την διακοπή του καπνίσματος. Η μελέτη της

νικοτίνης είναι σημαντική γιατί αποτελεί τη δεύτερη ουσία μετά την αλκοόλη σαν αντικείμενο κατάχρησης. Η νικοτίνη διεγείρει όλους τους νικοτινικούς υποδοχείς με αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και των εκκρίσεων (Τσόχας, Χατζηχρήστου, 2013).

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από τη λήψη της νικοτίνης μπορεί να είναι μειωμένη όραση, παροδική απώλεια της όρασης και αίσθηση ξηρότητας. Σε σπάνιες περιπτώσεις η μείωση της οπτικής οξύτητας μπορεί να είναι πολύ σοβαρή. Η πιο σοβαρή παρενέργεια, όμως, που μπορεί να παρατηρηθεί είναι το κυστοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας το οποίο παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερο από 3 mg/μέρα αλλά έχει εμφανιστεί και σε ασθενείς με χαμηλότερη δόση από αυτή. Με τη διακοπή του φαρμάκου συνήθως το οίδημα της ωχράς κηλίδας εξαφανίζεται. Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες αλλά συνήθως εμφανίζεται περισσότερο στους άνδρες (Fraunfelder, F.T Fraunfelder and D.R. Illingworth, 1995).

Πολλοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν παροδική θόλωση της όρασης. Σε ασθενείς με ξηροφθαλμία μπορεί να επιδεινωθεί το πρόβλημα τους καθώς η νικοτίνη εκκρίνεται και από τα δάκρυα. Οι παραπάνω οπτικές αλλαγές είναι δόσοεξαρτώμενες. Είναι, ακόμη αμφίβολο αν η χορήγηση της νικοτίνης προκαλεί επιπεφυκίτιδα. Υπάρχει, επίσης, μια ομάδα ασθενών που μπορεί να αναπτύξει κάποια στιγμιά περικογχικό οίδημα και στικτή κερατίτιδα. Δεν υπάρχουν αναφορές και σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για συσχέτιση της νικοτίνης και σχηματισμό καταρράκτη. Παρόλο που αυτός ο παράγοντας μειώνει τα λιπίδια του φακού, και υπάρχουν άλλοι παράγοντες που μειώνουν τα λιπίδια του φακού και τεκμηριωμένα μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση καταρράκτη, δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση νικοτίνης και σχηματισμός καταρράκτη. Τέλος, οι κλινικές εκδηλώσεις που μπορεί να εμφανιστούν στον βλεφαρικό επιπεφυκότα είναι αλλεργικές αντιδράσεις, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση και πτώση βλεφαρίδων (Lesce, Chylack, Suh-Yuh, 1991).

6.2.4. Μεθυλοφαινιδάτη

Η Μεθυλοφαινιδάτη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας κατάθλιψης και στη διαχείριση της υπερκινητικότητας των παιδιών. Παλιότερα τα δισκία μεθυλοφαινιδάτης και η ενδοφλέβια έγχυση της ήταν πολύ διαδεδομένα στους χρήστες ναρκωτικών (Fraunfelder, Chambers, 2008).

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν από την χορήγηση της μεθυλοφαινιδάτης είναι σπάνιες, αναστρέψιμες, και σπάνιας κλινικής σημασίας. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας μπορεί να εμφανιστεί μυδρίαση. Με την *per os* χορήγηση της μεθυλοφαινιδάτης έχουν παρατηρηθεί οπτικές ψευδαισθήσεις και πολύμορφο ερύθημα ενώ στον βλεφαρικό επιπεφυκότα έχουν αναφερθεί κνίδωση και απολεπιστική δερματίτιδα. Με την ενδοφλέβια χορήγηση της μεθυλοφαινιδάτης μπορούν να εμφανιστούν αμφιβληστροειδοπάθεια, νεοαγγείωση, αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς (Gunby, 1979).

6.2.5. Διαιθυλαμίδη του λυσεργικού οξέος (LSD)

Η διαιθυλαμίδη του λυσεργικού οξέος ή αλλιώς LSD δρα ως ανταγωνιστής της σερετονίνης. Διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα το οποίο προκαλεί μυδρίαση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος. Η λήψη του LSD προκαλεί ψευδαισθήσεις και εμφανίζει συχνά αντοχή και σωματική εξάρτηση. Η αλοπεριδόλη μπορεί να αναστείλει την ψευδαισθησιογόνο δράση του LSD (Harvey, Champe, 2003).

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στη λήψη του LSD είναι συχνές με πιο σημαντική την εμφάνιση οπτικών ψευδαισθήσεων. Πιο αναλυτικά, όμως, στις κόρες των οφθαλμών μπορεί να παρατηρηθεί μυδρίαση, ανισοκορία και μειωμένη ή και απουσία αντίδρασης στο φως. Επίσης, με τη λήψη του LSD μπορεί να επηρεαστεί η έγχρωμη όραση και συγκεκριμένα προκαλεί αυξημένη αντίληψη των χρωμάτων. Οι οπτικές αισθήσεις του λήπτη μπορεί να επηρεαστούν όπως βλέποντας χρωματιστά φώτα που αναβοσβήνουν καθώς μπορεί να παρατηρηθεί και μειωμένη προσαρμογή στο σκότος. Τέλος, η λήψη του συγκεκριμένου φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει καταρράκτη, θολερότητα του κερατοειδούς και τερατογόνο

δράση όπως δυσπλασία του αμφιβληστροειδούς και υποπλασία του οπτικού δίσκου (Abraham, 1982).

6.2.6.Τετραϋδροκανναβινόλη (THC)

Το αλκαλοειδές τετραϋδροκανναβινόλη ή αλλιώς THC λαμβάνεται από το φυτό της ινδικής κάνναβης ή αλλιώς την μαριχουάνα. Χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον από χρήστες ναρκωτικών ουσιών όπου μπορεί να καπνισθεί ή να μασηθεί και στην ιατρική όπου χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων ναυτίας και εμετού που παρατηρούνται μετά από χημειοθεραπείες. Οι δράσεις της τετραϋδροκανναβινόλης είναι η εμφάνιση ευφορίας και ελαφριάς ζάλης ενώ μειώνει την μυϊκή ισχύ και τις κινητικές δραστηριότητες που απαιτούν μεγάλη επιδεξιότητα όπως είναι η οδήγηση. Οι δράσεις της εμφανίζονται αμέσως μετά τη λήψη της αλλά η μέγιστη δράση της επέρχεται 20 λεπτά αργότερα. Μετά από περίπου 3 ώρες οι δράσεις της εξαφανίζονται. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την λήψη της τετραϋδροκανναβινόλης είναι η αύξηση του καρδιακού ρυθμού, η πτώση της αρτηριακής πίεσης και η ερυθρότητα των επιπεφυκώτων. Έρευνες έχουν υποδείξει πως δεν προκαλεί σωματική εξάρτηση και για αυτό το λόγο μετά τη διακοπή της δεν εμφανίζονται συμπτώματα στέρησης (Harvey, Champe, 2003: Τσόχας, Χατχηρήστου, 2013).

Οι οφθαλμικές ενέργειες που παρατηρούνται από την λήψη της τετραϋδροκανναβινόλης μπορεί να ποικίλλουν με βάση την συγκέντρωση των κανναβινοειδών που περιέχονται στο φυτό. Μια από τις πρώτες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται είναι οι οπτικές ψευδαισθήσεις. Προβλήματα μπορούν να εμφανιστούν και στην έγχρωμη όραση. Τα πιο κοινά είναι η μειωμένη έγχρωμη όραση, τα αντικείμενα να αποκτούν μια κίτρινη ή βιολετί χροιά και η αυξημένη αντίληψη των χρωμάτων. Η λήψη της τετραϋδροκανναβινόλης μπορεί να επιφέρει μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης για την οποία μπορεί να υπάρξει σημαντική διακύμανση λόγω της διαφορετικής ατομικής απόκρισης. Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία του γλαυκώματος δε μπορούν να το χρησιμοποιήσουν για μεγάλο χρονικό διάστημα λόγω των παρενεργειών που εμφανίζει καθώς και την έλλειψη ελέγχου του γλαυκώματος. Επίσης, με τη

λήψη της τετραϋδροκανναβινόλης μπορεί να παρατηρηθεί μη ειδικός οφθαλμικός ερεθισμός με συμπτώματα όπως υπεραιμία, επιπεφυκίτιδα, φωτοφοβία και αίσθημα καύσου. Στις κόρες των οφθαλμών μπορεί να εμφανιστεί μύση και ανισοκορία. Τέλος, με τη χορήγηση της τετραϋδροκανναβινόλης μπορεί να προκληθεί μειωμένη δακρύρροια και μειωμένη προσαρμογή στο σκότος (Green, Roth, 1982).

6.2.7.Φαινκυκλιδίνη (PCP)

Η φαινκυκλιδίνη αναστέλλει την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης. Οι δράσεις της φαινκυκλιδίνης είναι διαχωριστική αναισθησία δηλαδή αναισθησία στον πόνο αλλά χωρίς απώλεια της συνείδησης και αναλγητική. Σε αυξημένες δόσεις έχει παρατηρηθεί αναισθησία, λήθαργο ή και κώμα αλλά τα μάτια παραμένουν ανοιχτά. Έχει αποσυρθεί από την αγορά λόγω των ψυχιατρικών διαταραχών που προκαλεί αλλά εξακολουθεί να είναι ευρέως διαθέσιμο στην αγορά παράνομων ουσιών (Harvey, Champre, 2003).

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να εμφανιστούν από τη λήψη της φαινκυκλιδίνης ακόμα και σε χαμηλές δόσεις είναι ένας χαρακτηριστικός τύπος νυσταγμού, οπτικές ψευδαισθήσεις καθώς και διαστρέβλωση της εικόνας του σώματος. Στις οφθαλμικές κόρες παρατηρούνται μύση και μειωμένη αντίδραση στο φως. Ακόμη, μπορούν να εμφανιστούν οξείες τοξικές αντιδράσεις που μπορούν να διαρκέσουν μέχρι και μία βδομάδα μετά από μία μόνο δόση αν και οι ψυχικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρατηρηθούν και αργότερα. Αξιοσημείωτη ανεπιθύμητη οφθαλμική ενέργεια είναι μια κατάσταση στην οποία ο λήπτης έχει απώλεια αισθήσεων αλλά τα μάτια παραμένουν ανοιχτά και παρατηρείται κενό βλέμμα χωρίς αυθόρμητη κίνηση. Αυτό είναι χαρακτηριστικό του κώματος που παρατηρείται μετά τη λήψη της φαινκυκλιδίνης (Pearlson, 1981).

6.3.Αντικαταθλιπτικά φάρμακα και οφθαλμός

Η κατάθλιψη είναι μια κατάσταση στην οποία παρατηρείται μεταβολή στην συμπεριφορά και στην ψυχική κατάσταση του ατόμου. Τη μία χρονική στιγμή το άτομο εμφανίζει μειωμένη ενεργητικότητα, δεν έχει ύπνο και όρεξη και

μπορεί να εμφανίσει τάσεις αυτοκτονίας και την άλλη χρονική στιγμή μπορεί να εμφανίσει ενθουσιασμό, γρήγορη σκέψη και ομιλία και υπερβολική αυτοπεποίθηση. Η δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων είναι η αναστολή της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης ή της ντοπαμίνης ή της σεροτονίνης και επομένως ενισχύεται η δράση τους. Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τους αναστολείς επαναπρόσληψης σερετονίνης, τους αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAO) και τα άλατα λιθίου (Harvey, Champe, 2003: Τσόχας, Χατχηρήστου, 2013).

6.3.1.Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αποκλείουν την πρόσληψη της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης στο νευρώνα και αποκλείουν τους μουσκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς, τους ισταμινικούς και α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Ενώ όλα τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν παρόμοια δράση η επιλογή τους γίνεται από την ανοχή του ασθενούς στις ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και τη διάρκεια της δράσης τους. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά βελτιώνουν τη ψυχική διάθεση, τη νοητική εγρήγορση και τη σωματική δραστηριότητα. Η δράση τους εμφανίζεται μετά από 2 ή 3 εβδομάδες. Τα φάρμακα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για παρατεταμένη θεραπεία της κατάθλιψης χωρίς να μειώνεται η δραστηριότητά τους. Τα πιο γνωστά είναι η ιμιπραμίνη, η αμοξαπίνη και η μαππροτιλίνη (Harvey, Champe, 2003: Τσόχας, Χατχηρήστου, 2013).

6.3.1.1.Ιμιπραμίνη

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται από τη χορήγηση της ιμιπραμίνης είναι αναστρέψιμες και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι μικρής κλινικής σημασίας. Θεωρείται πως είναι και σπάνιες σε σύγκριση με τον τεράστιο αριθμό ανθρώπων που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα. Οι πιο συχνές οφθαλμικές ενέργειες που παρατηρούνται είναι η μειωμένη όραση και η εμφάνιση μυδρίασης που μπορεί να επισπεύσει το γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Μάλιστα, έχουν παρατηρηθεί αρκετές περιπτώσεις εμφάνισης γλαυκώματος κλειστής γωνίας με τη χορήγηση της ιμιπραμίνης. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί οφθαλμική ξηρότητα ακόμη, και σε άτομα με

φυσιολογική παραγωγή δακρύων. Σε ασθενείς με ήδη προβληματική παραγωγή δακρύων η ιμιπραμίνη μπορεί να εκδηλώσει ή να επιδεινώσει υπάρχουσα κερατοεπιπεφυκίτιδα. Ακόμα, με τη χορήγηση της ιμιπραμίνης μπορεί να παρατηρηθεί στους εξοφθάλμιους μυς πάρεση ή παράλυση κυρίως του έξω ορθού, μείωση των αυθόρμητων κινήσεων, βλεφαρόσπασμο και νυσταγμό. Οι κλινικές εκδηλώσεις που μπορούν να εμφανιστούν στον βλεφαρικό επιπεφυκότα από τη λήψη της ιμιπραμίνης είναι ερεθισμός, οίδημα, φωτοευαισθησία και κνίδωση. Τέλος, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά δε θα πρέπει να συνδυάζονται με παρασκευάσματα επινεφρίνης καθώς αλληλεπιδρούν και μπορεί να επιφέρουν μέχρι και θάνατο (Fraunfelder, Chambers, 2008).

6.3.1.2.Αμοξαπίνη

Οι ανεπιθύμητες οφθαλμικές αντιδράσεις από την χορήγηση της αμοξαπίνης είναι σπάνιες από πλευράς μεγάλης κλινικής σημασίας. Οι αντιχολινεργικές επιδράσεις είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται και περιλαμβάνουν θαμπή όραση και μυδρίαση που μπορεί να επισπεύσει το γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Υπάρχουν, επίσης, αρκετές αναφορές που σχετίζουν τη χορήγηση της αμοξαπίνης με την εμφάνιση κερατοεπιπεφυκίτιδας. Ακόμη, μπορεί να παρατηρηθεί μειωμένη ή απουσία αντίδρασης στο φως, οπτικές ψευδαισθήσεις, νυσταγμός και πάρεση ή παράλυση των εξοφθάλμιων μυών. Οι κλινικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται στον βλεφαρικό επιπεφυκότα είναι ερύθημα, οίδημα, φωτοευαισθησία, κνίδωση και βλεφαρόσπασμος. Τέλος, η αμοξαπίνη μπορεί να βρεθεί στην οφθαλμική μελανίνη και να προκαλέσει βλάβες στον αμφιβληστροειδή. Έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις ανωμαλίας στην χρωστική του αμφιβληστροειδούς από τη χορήγηση της αμοξαπίνης (Horstl, Pohlmann- Eden, 1990).

6.3.1.3.Μαπροτιλίνη

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στην χορήγηση της μαπροτιλίνης συνήθως είναι σπάνιες και μικρής κλινικής σημασίας. Η συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται είναι η αντιχολινεργική δράση της που περιλαμβάνει θαμπή όραση και μυδρίαση όπου μπορεί να

επισπεύσει το γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Μάλιστα σε αρκετούς ασθενείς με τη χορήγηση της μαπροτιλίνης έχει παρατηρηθεί αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση. Σε υψηλές δόσεις μαπροτιλίνης έχουν προκληθεί και οπτικές ψευδαισθήσεις. Ακόμη, έχουν παρατηρηθεί αιμορραγίες στον επιπεφυκότα και στον αμφιβληστροειδή. Τέλος, οι κλινικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται στον βλεφαρικό επιπεφυκότα είναι ερύθημα, μη ειδική επιπεφυκίτιδα, οίδημα, φωτοευαισθησία, αγγειονευρωτικό οίδημα, πολύμορφο ερύθημα και κνίδωση (Park, Proudfoot, 1977).

6.3.2.Αναστολείς επαναπρόσληψης Σερετονίνης

Οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σερετονίνης αποτελούν μια νέα γενιά αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που αναστέλλουν επιλεκτικά την επαναπρόσληψη της σερετονίνης. Διαφέρουν από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά στο γεγονός πως αναστέλλουν μη επιλεκτικά την πρόσληψη της νορεπινεφρίνης και της σερετονίνης και αποκλείουν τους μουσκαρινικούς, τους H1- ισταμινικούς και α- αδρενεργικούς υποδοχείς. Οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σερετονίνης παρουσιάζουν λιγότερες αντιχολινεργικές δράσεις και εκδηλώνουν μικρότερη καρδιοτοξικότητα. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η φλουοξετίνη, η φλουβοξαμίνη, η σετραλίνη και η τραζοδόνη (Harvey, Champe, 2003).

6.3.2.1.Φλουοξετίνη

Η Φλουοξετίνη αποτελεί το πλέον συνταγογραφούμενο φάρμακο κατά της κατάθλιψης παγκοσμίως. Χρησιμοποιείται ακόμα και για τη θεραπεία της νευρικής βουλιμίας (Harvey, Champe, 2003).

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται είναι σπάνιες σε σχέση με το πλήθος κόσμου που την λαμβάνει και αναστρέψιμες. Ωστόσο έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις πρόκλησης μυδρίασης η οποία μπορεί να επισπεύσει το γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Επίσης, έχει παρατηρηθεί και θολή όραση μικρής όμως κλινικής σημασίας. Από τη χορήγηση της φλουοξετίνης, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις διπλωπίας και νυσταγμού αλλά συνδέονται κυρίως με την ταυτόχρονη χορήγηση και άλλων φαρμάκων όπως άλατα λιθίου και διαζεπάμης. Ενώ έχει αποδειχθεί πως η φλουοξετίνη προκαλεί ξηροστομία

δεν είναι ακόμα αποδεκτά τεκμηριωμένο πως προκαλεί κερατοεπιπεφυκίτιδα ή αλλιώς σύνδρομο του sicca. Το σύνδρομο αυτό γνωστό και ως σύνδρομο του Sjogren, είναι μια αυτοάνοση ασθένεια στην οποία παρατηρείται ξηροφθαλμία, ξηροστομία αφού οι αδένες που παράγουν τα δάκρυα και το σάλιο καταστρέφονται (clinicaltrials.columbus, 2014). Σε ασθενείς που λάμβαναν φλουοξετίνη παρατηρήθηκε επανερργοποίηση του έρπητα των γεννητικών οργάνων ενώ δεν έχει παρατηρηθεί καμία περίπτωση επανερργοποίησης του οφθαλμικού έρπητα. Τέλος, οι κλινικές εκδηλώσεις που έχουν παρατηρηθεί στον βλεφαρικό επιπεφυκότα είναι εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα και οφθαλμικός πόνος (Reed, Glick, 1991).

6.3.2.2. Τραζοδόνη

Η Τραζοδόνη διαφέρει από την φλουοξετίνη ως προς την δράση της για την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης. Δεν είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με την φλουοξετίνη αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες της είναι διαφορετικές.

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται από τη χορήγηση της τραζοδόνης είναι περιστασιακές και αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσολογίας ή με τη διακοπή του φαρμάκου. Η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η εμφάνιση του φαινομένου *παλινοψίας*. Η παλινοψία είναι μια οπτική διαταραχή στην οποία οι εικόνες των αντικειμένων επιμένουν να υπάρχουν ακόμα και αν το αντίστοιχο ερέθισμα έχει φύγει. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εμφανιστεί και σε άτομα με φυσιολογική όραση. Ωστόσο ένα άτομο με παλινοψία η οποία εμφανίζεται επανειλημμένα είναι αδύνατο ή δύσκολο να το αγνοήσει (palinopsiafoundation, 2014). Άλλοι ασθενείς παραπονιούνται για την εμφάνιση μιας γυαλάδας πάνω στα αντικείμενα. Είναι γενικώς αποδεδειγμένο πως με τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου προκαλείται αυξημένος ρυθμός εναλλαγής της φωτεινότητας. Γενικότερα, με τη χορήγηση της τραζοδόνης έχουν εμφανιστεί οπτικές ψευδαισθήσεις, μη ειδικός οφθαλμικός ερεθισμός που περιλαμβάνει υπεραιμία, φωτοφοβία, οφθαλμικό πόνο και αίσθημα καύσου. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί κεντρικά και παρακεντρικά σκοτώματα, διπλωπία καθώς και οπτική νευρίτιδα. Τέλος, οι κλινικές εκδηλώσεις που έχουν παρατηρηθεί στον βλεφαρικό επιπεφυκότα

είναι αλλεργικές αντιδράσεις, ερύθημα, βλεφαροεπιπεφυκίτιδα, φωτοευαισθησία και πολύμορφο ερύθημα (Rongioletti, Rebor, 1986).

6.3.3.Αναστολείς της Μονοαμινοοξειδάσης

Η μονοαμινοοξειδάση ή αλλιώς MAO είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται στο νευρικό ιστό, στο έντερο και στο ήπαρ. Στον νευρικό ιστό η MAO απαμινώνει οξειδωτικά και αδρανοποιεί όσους νευροδιαβιβαστές, όπως νορεπινεφρίνη, ντοπαμίνη και σεροτονίνη, διαφύγουν από τα συναπτικά κυστίδια. Οι αναστολείς της MAO αδρανοποιούν αυτό το ένζυμο επιτρέποντας στους νευροδιαβιβαστές να συσσωρεύονται στο προσυναπτικό χάσμα και να διαφεύγουν στο συναπτικό χάσμα. Η χρήση τους σήμερα είναι περιορισμένη εξαιτίας της των διαιτητικών περιορισμών που επιβάλλονται στους ασθενείς. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η ισοκαρβοξαμίδα, η φαινελζίνη και η τρανυλκυπρομίνη (Harvey, Champe, 2003: Τσόχας, Χατχηχρήστου, 2013).

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται από τη χορήγηση των MAO είναι αναστρέψιμες και ασήμαντες. Οι αντιδράσεις στις κόρες των οφθαλμών συμβαίνουν κυρίως σε καταστάσεις υπερδοσολογίας και περιλαμβάνουν μυδρίαση – που μπορεί να επισπεύσει το γλαύκωμα κλειστής γωνίας-, μύση, ανισοκορία και απουσία αντίδρασης στο φως. Από την επίδραση τους στους εξοφθάλμιους μυς έχει παρατηρηθεί διπλωπία και στραβισμός. Επίσης, έχουν αναφερθεί και διαταραχές στην έγχρωμη όραση και συγκεκριμένα έχουν εμφανιστεί μειωμένη έγχρωμη όραση και μειωμένη όραση στο κόκκινο και στο πράσινο (Thomann, Hess, 1980).

Με τη χορήγηση της φαινελζίνης έχει παρουσιασθεί νυσταγμός και οπτικές ψευδαισθήσεις και με τη λήψη της τρανυλκυπρομίνης έχει παρατηρηθεί επιπλέον μείωση των οπτικών πεδίων και νυσταγμός (Thomann, Hess, 1980).

6.3.4.Άλατα Λιθίου

Τα άλατα λιθίου χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επεισοδίων μανίας. Τα άλατα λιθίου είναι πολύ τοξικά καθώς η θεραπευτική και η τοξική δόση δεν απέχουν πολύ μεταξύ τους. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται περιλαμβάνονται αταξία, τρόμος, σύγχυση και σπασμοί. Τα άλατα λιθίου δεν

έχουν κατασταλτική δράση και δεν προκαλούν ευφορία ή κατάθλιψη (Harvey, Champe, 2003: Τσόχας, Χατχηχρήστου, 2013).

Το λίθιο επηρεάζει πολλές περιοχές του οπτικού συστήματος και σαφώς μπορεί να προκαλέσει νυσταγμό και άλλες ανωμαλίες των οφθαλμικών μυών ως άμεση επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Δευτερογενής επιπτώσεις όπως εξόφθαλμος μπορεί να προκύψουν εξαιτίας της άμεσης επίδρασης του λιθίου στον θυρεοειδή και οίδημα οπτικής θηλής εξαιτίας της αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης. Η χορήγηση των αλάτων λιθίου μπορεί να προκαλέσει και παροδική τύφλωση. Σε γενικές γραμμές οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη των αλάτων λιθίου μπορεί να είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου ή με μείωση της δόσης τους. Ωστόσο, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ο νυσταγμός μπορεί να είναι μόνιμος (Corbett, et al., 1989).

Θολή όραση εμφανίζεται συχνά σε άτομα που λαμβάνουν άλατα λιθίου αλλά είναι μικρής κλινικής σημασίας ώστε να απαιτείται διακοπή της θεραπείας. Συνήθως, μέσα σε διάστημα χρόνου, η θολή όραση μπορεί να εξαφανιστεί διατηρώντας, ακόμη και την ίδια δοσολογία φαρμάκου. Η θολή όραση αποτελεί, όμως ένα σημάδι για την εμφάνιση άλλων προβλημάτων από τη λήψη των αλάτων λιθίου όπως ενδοκρανιακή υπέρταση. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ενδοκρανιακή υπέρταση λαμβάνουν τα άλατα λιθίου για πολλά έτη. Τα άλατα λιθίου, όπως έχω αναφέρει, μπορεί να προκαλέσουν πολλά είδη νυσταγμού ο πιο χαρακτηριστικός όμως είναι ο υποτονικός νυσταγμός. Η εμφάνιση νυσταγμού μπορεί να παρατηρηθεί και σε θεραπευτικές δόσεις και πολλές φορές αποτελεί και την μοναδική οφθαλμική ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίζεται από τη χορήγηση των αλάτων λιθίου (Corbett, et al., 1989).

Η χορήγηση αλάτων λιθίου μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες στους εξοφθαλμικούς μυς και να επιφέρει τη δημιουργία διπλωπίας. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα με τα άλατα λιθίου και αλοπεριδόλη έχει παρατηρηθεί ένα σύνδρομο το οποίο ονομάζεται oculogyric crises (OGC). Σύμφωνα με αυτό το σύνδρομο έχουμε μια παρατεταμένη ακούσια ανοδική απόκλιση των ματιών (cmdg.org/Movement_/drug, 2014).

Η χορήγηση λιθίου μπορεί να μειώσει την έκκριση δακρύων αλλά στα αρχικά στάδια χορήγησης της φαίνεται να αυξάνει τη δακρύρροια. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί και με τη χορήγηση τεχνητών δακρύων.

Οφθαλμικός ερεθισμός έχει, επίσης, παρατηρηθεί με συμπτώματα οιδήματος, μη ειδικής επιπεφυκίτιδας και πτώσης βλεφαρίδων. Έχει αποδειχθεί πως τα άλατα λιθίου μπορούν να επιδεινώσουν την υπάρχουσα κερατοεπιπεφυκίτιδα (T. Fraunfelder, W. Fraunfelder, Jefferson, 1992).

6.4.Νευροληπτικά Φάρμακα και οφθαλμός

Τα νευροληπτικά ή μείζονα ηρεμιστικά φάρμακα ονομάζονται και αντισχιζοφρενικά και αντιψυχωσικά και χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Τα νευροληπτικά φάρμακα περιλαμβάνουν τα κλασσικά και τα άτυπα αντιψυχωσικά. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν τα παράγωγα της φαινοθειαζίνης, τα παράγωγα του θειοξανθενίου, τα παράγωγα της βουτυροφαινόνης, οι διβενζοδιαζεπίνες, και οι βενζισοξαζόλες. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν η αριπιπραζόλη, η αλανζαπίνη, η κουετιαπίνη και η ρισπεριδόνη (Γαληνός). Η σχιζοφρένεια είναι μια ψυχική διαταραχή που προκαλείται από κάποια εγκεφαλική δυσλειτουργία και παρατηρούνται παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις, διαταραχές σκέψης και ομιλίας. Η συχνότητα εμφάνισης της σχιζοφρένειας είναι αρκετά μεγάλη και εμφανίζεται συχνά σε έφηβους και μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρία. Τα νευροληπτικά φάρμακα δεν έχουν θεραπευτική δράση αλλά επιτρέπουν στον ασθενή να λειτουργεί σε ικανοποιητικό βαθμό μέσα στο περιβάλλον του. Ο τρόπος δράσης τους φαίνεται να είναι ο αποκλεισμός των ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Τα νευροληπτικά χωρίζονται σε πέντε κατηγορίες, στις φαινοθειαζίνες, στις διβενζοδιαζεπίνες, στις βουτυροφαινόνες, στις θειοξανθίνες και στις βενζισοξαζόλες (Harvey, Champe, 2003: Τσόχας, Χατχηρήστου, 2013).

6.4.1.Φαινοθειαζίνες

Οι φαινοθειαζίνες είναι από τα πιο ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα στον κόσμο. Από αυτή την κατηγορία το πιο γνωστό είναι η χλωροπρωμαζίνη. Θεωρούνται από τα πιο ασφαλή αντιψυχωσικά φάρμακα και το συνολικό ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι αρκετά μικρό και ανέρχεται

στο 3%. Ωστόσο, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαινοθειαζίνες για αρκετό μεγάλο διάστημα μπορεί να παρουσιάσουν ένα ποσοστό οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενέργειων που αγγίζουν στο 30%. Αν η θεραπεία με φαινοθειαζίνες συνεχιστεί για πάνω από 10 χρόνια το ποσοστό φτάνει ακόμα και στο 100%. Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες και εξαρτώμενες και από την συγκεκριμένη φαινοθειαζίνη που χορηγείται. Οι πιο σημαντικές που παρατηρούνται είναι από την χορήγηση της χλωροπρομαζίνης και της θειοριδαζίνης. Τα φάρμακα αυτά σε υψηλές δόσεις μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές δυσμενείς οφθαλμικές αντιδράσεις μέσα σε λίγες μέρες από τη χορήγηση τους ενώ σε φυσιολογικές δόσεις οι ίδιες οι οφθαλμικές επιδράσεις θα χρειαστούν πολλά χρόνια για να παρατηρηθούν (Fraunfelder, Chambers, 2008).

Είναι αρκετά δύσκολο να εντοπίσουμε μια συγκεκριμένη οφθαλμική ανεπιθύμητη ενέργεια μιας συγκεκριμένης φαινοθειαζίνης γιατί οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν περισσότερους από έναν τύπο φαινοθειζίνης. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη οφθαλμική επίδραση των φαινοθειζινών είναι η μείωση της όρασης και αυτό, πιθανώς, οφείλεται στην αντιχολινεργική τους δράση. Σε χρόνια θεραπεία, η χορήγηση της χλωροπρομαζίνης μπορεί να προκαλέσει μελαγχρωστικές εναποθέσεις στον οφθαλμό. Αυτές οι εναποθέσεις εμφανίζονται πρώτα στην επιφάνεια του φακού στο άνοιγμα της κόρης και κατόπιν στην μεμβράνη του Descemet. Σε ακραίες περιπτώσεις εναποθέσεις μπορούν να παρουσιαστούν και στο επιθήλιο του κερατοειδούς. Σε χρόνια θεραπεία φαινοθειαζινών μπορεί να εμφανιστεί αμφιβληστροειδοπάθεια, ασθένειες του οπτικού νεύρου και τύφλωση. Με τη χορήγηση της θειοριδαζίνης έχει αποκαλυφθεί πως μπορεί να προκαλέσει αμφιβληστροειδικές χρωστικές αλλαγές. Αυτές οι αλλαγές είναι δόσοεξαρτώμενες και σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί και φωτοτοξικές αντιδράσεις που μπορούν να οδηγήσουν στον εκφυλισμό του αμφιβλήστροειδούς. Συγκεκριμένα η χορήγηση της θειοριδαζίνης παρουσιάζει μια μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης φωτοτοξικών αντιδράσεων σε σχέση με την χλωροπρομαζίνη. Τέλος, οι φαινοθειαζίνες συνδέονται με χρωστικές που βρίσκονται στον οφθαλμό και στο δέρμα και απελευθερώνονται με αργό

αριθμό. Αυτή η αργή απελευθέρωση είναι και ο λόγος για την εμφάνιση των οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών και μετά τη διακοπή της χορήγησης τους (Power, et al., 1991).

6.4.2.Θειοξανθίνες

Όλες οι θειοξανθίνες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Η χλωροπροθιξίνη χρησιμοποιείται, επιπλέον, και ως αντιεμετικό. Σε θεραπεία μικρής διάρκειας οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται από τη χορήγηση των θειοξανθινών είναι αντιστρεπτές και συνήθως μικρής κλινικής σημασίας. Ωστόσο, σε θεραπεία μακράς διάρκειας έχει παρατηρηθεί μείωση της όρασης και μυδρίαση που μπορεί να επισπεύσει το γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Από τη χορήγηση των θειοξανθινών στον κερατοειδή έχουν παρατηρηθεί εναποθέσεις στον κερατοειδή στην περίπτωση της χλωροπροθιξίνης και χρώση των φακών στην περίπτωση της θειοξανθίνης. Στον αμφιβληστροειδή οι χρωστικές αλλαγές είναι εξαιρετικά σπάνιες. Επίσης έχουν παρατηρηθεί διπλωπία και *oculogyric crises*. Οι κλινικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται στον βλεφαρικό επιπεφυκότα είναι αλλεργικές αντιδράσεις, φωτοευαισθησία, αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση και απολεπιτική δερματίτιδα (Fraunfelder, Chambers, 2008).

6.4.3.Βουτυροφαίνες

Τα παράγωγα της βουτυροφαίνης χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση της οξείας και χρόνιας σχιζοφρένειας, για τη μάνιοκατάθλιψη και για τις διάφορες ψυχώσεις. Η δροπεριδόλη χρησιμοποιείται επίσης ως συμπλήρωμα σε αναισθησία και ως αντιεμετικό.

Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση των παράγωγων της βουτηροφαίνης είναι παροδικές και αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμάκου. Σε πολλές αναφορές υποστηρίζεται πως με τη χορήγηση της αλοπεριδόλης παρατηρείται διαστολή της κόρης του οφθαλμού καθώς και η εμφάνιση μυωπίας. Μετά από χρόνια θεραπεία χορήγησης αυτών των φαρμάκων μπορεί να εμφανιστεί καψικός καταρράκτης. Επίσης, έχει αναφερθεί πως σε μεμονωμένα άτομα τα οποία λάμβαναν πολλαπλούς ηρεμιστικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου και της αλοπεριδόλης,

παρατηρήθηκε ζημιά στο ενδοθήλιο του κερατοειδούς. Με τη διακοπή του φαρμάκου, όμως, οι κερατοειδικές ανωμαλίες μπορεί να εξαφανιστούν. Η μειωμένη ενδοφθάλμια πίεση που μπορεί να παρουσιαστεί από αυτούς τους παράγοντες είναι μικρής κλινικής σημασίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις που μπορεί να εμφανιστούν είναι αλλεργικές αντιδράσεις, φωτοευαισθησία, αγγειονευρωτικό οίδημα, βλεφαρόσπασμος και απολεπιστική δερματίτιδα . (Isaac, et al., 1991).

6.4.4 Αριπιπραζόλη

Η αριπιπραζόλη είναι ένας εκλεκτικός μονοαμινεργικός ανταγωνιστής με υψηλή συγγένεια για τη σεροτονίνη, τη ντοπαμίνη, τους αδρενεργικούς και τους ισταμινεργικούς υποδοχείς. Από την άλλη, δρα ως ανταγωνιστής σε άλλους υποδοχείς αλλά με χαμηλότερη δραστικότητα (Γαληνός). Σε διάφορες περιπτώσεις ασθενών έχει διαπιστωθεί παροδική εμφάνιση μυωπίας. Πιο συγκεκριμένα, ασθενής παραπονέθηκε ότι είχε θολή όραση και στα δύο μάτια και κατόπιν εξέτασης βρέθηκε να έχει μυωπία της τάξης των 3.00 διοπτριών. Μετά την παύση της χορήγησης, ο ασθενής απέκτησε την αρχική του όραση. Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διπλωπίας. Μέχρι σήμερα δεν έχει εξακριβωθεί ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται αυτή η διαταραχή στην όραση, Πιθανολογείται ότι μπορεί να οφείλεται στον ακτινωτό σπασμό ή είναι αποτέλεσμα των σεροτονεργικών νευρικών ινών (Jeffrey K. Aronson, 2014, Antipsychotic drugs chapter 6).

6.5.Αντιεπιληπτικά φάρμακα και οφθαλμός

Η επιληψία είναι μια ασθένεια αρκετά γενικευμένη και γνωστή από τα αρχαία χρόνια. Η επιληψία εμφανίζεται με επαναλαμβανόμενους παροξυσμούς ή αλλιώς σπασμούς και μπορεί να επιφέρει και απώλεια συνείδησης. Οι σπασμοί αυτοί μπορεί να επαναληφθούν και διαφέρουν στο κάθε άτομο ως προς τη διάρκεια και τη συχνότητά τους. Στο περίπου 50% των ασθενών η χορήγηση φαρμάκων μπορεί να ελέγξει πλήρως τους παροξυσμούς ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς ο έλεγχος των σπασμών βελτιώνεται σημαντικά. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορούν να ταξινομηθούν σε δυο κατηγορίες, στην μερική επιληψία όπου υπάρχει ακούσιος σπασμός μυών και ο ασθενής δεν έχει απώλεια συνείδησης και στην γενικευμένη επιληψία όπου ο ασθενής

εμφανίζει παροξυσμούς που μπορεί να ξεκινούν τοπικά αλλά γρήγορα εξαπλώνονται και στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου και συνήθως εμφανίζει απώλεια συνείδησης. Τα σημαντικότερα φάρμακα που χορηγούνται και θα εξετάσουμε είναι η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η λαμοτριγίνη (Harvey, Champe, 2003; Τσόχας, Χατζηχρήστου, 2013) και το βαλπροϊκό οξύ (Fraunfelder F.T,1996).

6.5.1.Φαινυτοΐνη

Η φαινυτοΐνη είναι φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της μερικής επιληψίας και ιδιαίτερα για την έναρξη θεραπείας σε ενήλικους. Σχεδόν όλες οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της φαινυτοΐνης είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Το πρώτο σημάδι εμφάνισης συστηματικής τοξικότητας από τη λήψη της φαινυτοΐνης είναι η εμφάνιση νυσταγμού και σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Ο νυσταγμός μπορεί να παραμείνει για δύο χρόνια ή και περισσότερο μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Σε τοξικές δόσεις μπορεί να προκληθεί παράλυση των εξοφθάλμιων μυών αλλά είναι αρκετά σπάνιο και αναστρέψιμο. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διπλωπίας. Η διπλωπία φαίνεται να οφείλεται στην επίδραση του φαρμάκου στα κέντρα σύγκλισης του οφθαλμού. Πριν από την τελική εμφάνιση της διπλωπίας οι ασθενείς αναφέρουν πως προϋπάρχει μια ενόχληση στους οφθαλμούς τους (Remler, et al., 1990).

Με τη λήψη της φαινυτοΐνης έχουν παρατηρηθεί και προβλήματα στην έγχρωμη όραση. Οι διαταραχές στην έγχρωμη όραση εκδηλώνονται με συμπτώματα όπως πάγωμα, λευκή χροιά στα αντικείμενα, μειωμένη φωτεινότητα και μερική απώλεια χρώματος. Στην κόρη του οφθαλμού παρατηρείται μυδρίαση και μειωμένη αντίδραση στο φως. Σε ασθενείς που λαμβάνουν παρατεταμένη περίοδο φαινυτοΐνης με ταυτόχρονη χορήγηση φαινοβαρβιτάλης μπορεί να προκληθεί η εμφάνιση καταρράκτη. Οι κλινικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται στον βλεφαρικό επιπεφυκότα είναι αλλεργικές αντιδράσεις, έλκωση, ερεθισμός, πολύμορφο ερύθημα και απολεπιστική δερματίτιδα (Remler, et al., 1990).

6.5.2. Καρβαμαζεπίνη

Η καρβαμαζεπίνη ελαττώνει τη διάδοση των ανώμαλων νευρικών ώσεων στον εγκέφαλο και εμποδίζει με αυτό τον τρόπο την επαναληπτική παραγωγή δυναμικών ενέργειας στην επιληπτική εστία (Harvey, Champe, 2003).

Από τις οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες της καρβαμαζεπίνης οι πιο συχνές είναι η εμφάνιση διπλωπίας, η θολή όραση και μια αίσθηση «βαριών ματιών». Οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες θα εμφανιστούν στους περισσότερους ασθενείς αν υπερβούν μία συνιστώμενη δόση και θα εξαφανίζονται καθώς η δόση μειώνεται. Οι περισσότερες από τις οφθαλμικές ανωμαλίες είναι αναστρέψιμες και συχνά υποχωρούν χωρίς τη μείωση της χορηγούμενης ποσότητας καρβαμαζεπίνης. Περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών με τη λήψη του φαρμάκου θα εμφανίσουν κάποια στιγμή νευρολογικές ή αιμοποιητικές αντιδράσεις μερικές από τις οποίες είναι συνδεδεμένες με ανωμαλίες των ματιών. Αυτό μπορεί να συμβεί ως ένα οξύ φαινόμενο και να προκαλέσει την εμφάνιση νυσταγμού, σύγχυσης, υπνηλίας και αταξίας. Σε καταστάσεις υπερδοσολογίας της καρβαμαζεπίνης μπορεί να παρατηρηθεί διαστολή της κόρης του οφθαλμού που μπορεί να επισπεύσει το γλαύκωμα κλειστής γωνίας, απουσία ή μειωμένη αντίδραση της κόρης του οφθαλμού στο φως και οίδημα οπτικής θηλής. Η καρβαμαζεπίνη μπορεί να ανιχνευτεί στα δάκρυα (West, Burke, Stachan, 1990).

6.5.3. Λαμοτριγίνη

Η λαμοτριγίνη αποτελεί ένα νεότερο αντιεπιληπτικό φάρμακο και εμποδίζει την επαναλαμβανόμενη πυροδότηση νευρικών ώσεων. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μερικής επιληψίας και της γενικευμένης επιληψίας αλλά ως συμπληρωματική θεραπεία (Harvey, Champe, 2003).

Με τη χορήγηση της λαμοτριγίνης οι οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν είναι διπλωπία και θολή όραση. Μερικοί ασθενείς δεν μπορούν να ανεχτούν το φάρμακο λόγω των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς μπορούν να εμφανιστούν επίσης εξάνθημα, αυξημένη συχνότητα των κρίσεων, ναυτία και εμετό. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να

προκαλέσει και νυσταγμό αλλά αν η χορηγούμενη ποσότητα λαμοτριγίνης μειωθεί το φαινόμενο αυτό μπορεί να υποχωρήσει (Goa, Ross, Chrisp, 1993).

6.5.4.Βαλπροϊκό Οξύ

Το βαλπροϊκό οξύ είναι ένα παράγωγο του καρβοξυλικού οξέος ,ενώ το βαλπροϊκό νάτριο είναι το άλας του καρβοξυλικού οξέος. Χρησιμοποιούνται για την προφυλακτική διαχείριση ήπιων επιληπτικών κρίσεων (Fraunfelder F.T,1996) και για την αντιμετώπιση της μανίας σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (Radu, 2013) .Παράλληλα, σε ασθενείς με άνοια ή σε κατάσταση παραληρήματος που τους χορηγήθηκε βαλπροϊκό οξύ ανέφεραν ακουστικές και οπτικές παραισθήσεις. Σε ορισμένους ασθενείς, που ακολουθούν αυτή τη θεραπευτική αγωγή, έχουν παρατηρηθεί διάφορες μορφές διπλωπίας, ταλαντωψία δηλαδή η αίσθηση ότι τα αντικείμενα πάλλονται, κάθετος νυσταγμός ή ακόμη κι ανωμαλίες στο αιθουσαίο-οφθαλμικό αντανακλαστικό τους (Fraunfelder F.T,1996). Επιπρόσθετα, το βαλπροϊκό οξύ ,σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά φάρμακα, θεωρείται γενικά ως το πιο δυνητικό να προκαλέσει μιτοχονδριακή τοξικότητα. Μια τέτοια μιτοχονδριακή διαταραχή που σχετίζεται με γενετική ανωμαλία είναι η χρόνια προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία. Η ασθένεια αυτή χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα αργή και προοδευτική παράλυση του εξοφθάλμιων μυών. Μια άλλη μιτοχονδριακή διαταραχή που μπορεί να προκληθεί είναι το σύνδρομο MELAS που χαρακτηρίζεται από μυοκλονική επιληψία, μυοπάθεια. αισθητική αταξία, διόφθαλμο καταρράκτη και μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια (Radu, 2013). Γενικά, παρουσιάζει τη δυνατότητα να προκαλεί αναστρέψιμες μη-ειδικές αμφιβληστροειδικές και οπτικές ανωμαλίες, σε ορισμένες περιπτώσεις εντός του θεραπευτικού εύρους δόσεων (Eichenbaum et al, 2014).

Πίνακας 6: Οι επιδράσεις στον οφθαλμό των αγχολυτικών και των διεγερτικών φαρμάκων

A/A	Αγχολυτικά φάρμακα			Διεγερτικά φάρμακα						
	Βαρβιτουρικά	Αιθυλική αλκοόλη	Βενζοδιαζεπίνες	Αμφεταμίνη	Κοκαΐνη	Νικοτίνη	Μεθυλοφαινιδάτη	LSD	THC	PCP
Μείωση όρασης	✓		✓		✓	✓				
Πάρεση εξοφθάλμιων μυών	✓	✓	✓							
Νυσταγμός	✓	✓			✓					✓
Μύση ή μυδρίαση	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Περιορισμός οπτικών πεδίων	✓	✓			✓					
Οπτική νευρίτιδα	✓				✓					
αμβλυωπία		✓								
διπλωπία		✓								
στραβισμός		✓	✓		✓					

φωτοφοβία		✓		✓	✓			✓	✓	✓
Μείωση ενδοφθάλμιας πίεσης		✓							✓	
Διαταραχές έγχρωμης όρασης		✓		✓				✓	✓	
διπλωπία		✓								
Εναποθέσεις κερατοειδούς		✓	✓							
PSC		✓		✓				✓		
Θολή όραση		✓		✓		✓		✓	✓	
επιπεφυκίτιδα			✓		✓				✓	
Ερεθισμός αλλεργικού επι/τα			✓		✓	✓	✓		✓	
Οπτικές ψευδαισθήσεις					✓		✓	✓	✓	✓
Στικτή κερατίτιδα					✓	✓				
Κυστοειδές οίδημα						✓				

ωχράς κηλίδας										
Αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες							✓			

Πίνακας 7: Οι επιδράσεις στον οφθαλμό των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, των αναστολέων επαναπρόσληψης σερετονίνης, των MAO, των αλάτων λιθίου, των νευροληπτικών και των αντιεπιληπτικών φαρμάκων

A/A	Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	Αναστολείς επαναπρόσληψης Σερετονίνης	MAO	Άλατα Λιθίου	Νευροληπτικά φάρμακα	Αντιεπιληπτικά φάρμακα
Μείωση όρασης	✓			✓	✓	
Μυδρίαση	✓	✓	✓		✓	✓
Ξηροφθαλμία	✓					
Πάρεση εξοφθάλμιων μυών	✓			✓		✓
Νυσταγμός	✓	✓	✓	✓		✓
Ερεθισμός βλεφαρικού επι/τα	✓	✓		✓	✓	✓
Φωτοφοβία	✓		✓			✓
Θολή όραση	✓	✓		✓		✓
Επιπεφυκίτιδα	✓					
Οπτικές ψευδαισθήσεις	✓	✓	✓			✓
Αμφιβληστροειδικές βλάβες	✓				✓	
Διπλωπία		✓	✓	✓	✓	✓
Παλινοψία		✓				
Εναλλαγή φωτεινότητας		✓				
Περιορισμός οπτικών πεδίων		✓	✓			

Οπτική νευρίτιδα		✓				
Στραβισμός			✓			
Διαταραχές έγχρωμης όρασης			✓			✓
Οίδημα οπτικής θηλής				✓		✓
OGC				✓	✓	
Μελαγχρωστικ ές εναπαθέσεις					✓	
Εναποθέσεις στον κερατοειδή					✓	
Καψικός καταρράκτης					✓	✓
Μυωπία					✓	
Οφθαλμοπληγ ία						✓
Σύνδρομο MELAS						✓

Συμπεράσματα και Επίλογος

Συνοψίζοντας όλες τις παραπάνω πληροφορίες που συλλέξαμε από διάφορες έγκριτες και διαπιστευμένες πηγές, συνειδητοποιούμε ότι όλα τα φάρμακα και οι δραστικές ουσίες πρέπει να χρησιμοποιούνται ορθολογικά και με σύνεση. Οι εκάστοτε θεράποντες ιατροί πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους τη μοναδικότητα του ασθενούς, τις συγκεκριμένες παραμέτρους της ασθένειάς τους και να εφαρμόζουν μια εξατομικευμένη θεραπεία. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει ,με κύριο γνώμονα την υγεία και ασφάλεια του ασθενή, να συγκεράσουν τα οφέλη με τις αρνητικές επιπτώσεις από τη χορήγηση φαρμάκων. Χαρακτηριστικό είναι ότι ουσίες ακόμη και εντός των θεραπευτικών τους δόσεων είναι ικανές να επιφέρουν τοξικότητα και να προκαλέσουν διάφορα οφθαλμικά νοσήματα.

Ο ιατρικός κόσμος μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα, τα τελευταία 50 χρόνια, έκανε αλματώδεις ανακαλύψεις και βρήκε νέες πρωτοποριακές θεραπείες με όσο το δυνατόν λιγότερες παρενέργειες. Σήμερα, χάρη στις τεχνολογικές εξελίξεις, ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες, τηλεπικοινωνίες, ο ιατρικός κόσμος και οι ερευνητές έχουν έρθει πιο κοντά. Ανταλλάζουν άμεσα τις ιδέες τους, τις σκέψεις τους, τις θεωρίες τους και τα ερευνητικά τους αποτελέσματα, με αποτέλεσμα να οδηγούνται ακόμη πιο γρήγορα σε νέες θεραπείες. Συνεπώς, γίνεται αντιληπτό ότι αφού καταφέραμε τόσα πολλά τα τελευταία χρόνια, καταλαβαίνουμε ότι το άμεσο μέλλον θα μας επιφυλάσσει πολλές νέες ανακαλύψεις και θεραπείες που θα μας εντυπωσιάσουν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abraham H.D., (1982), A chronic impairment of color vision in users of LSD, Br. J. Psychiatry 140:518
- Ahmad S., (1991) Enalapril and reversible alopecia Arch. Intern. Med. 151:404
- Albert Daniel M., Frederick A.Jakobiec, (1994) "Principles and practice of ophthalmology basic sciencies" Εκδόσεις W.B.Saunders company, USA
- Amarenco P., I. Royer, L. Guillevin, (1984), Ophthlmoplegia externa in barbiturate poisoning. Presse Med 13:2453
- Aronson J.K. (2009) **Chapter 9 - Anti-inflammatory and antipyretic analgesics and drugs used in gout**
Side Effects of Drugs Annual, Volume 31, Pages 181-215
- Campochiaro P.A, Lim J.I., (1994) Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis Arch. Ophthalmol 112:48-53
- Campochiaro PA, Green R, (1992) Toxicity of intravitreal ceftazidime in primate retina, Arch. Ophthalmol 110:1625-1629
- Carones F., R. Brancato, E. Venturi, (1992), Corneal endothelial anomalies in the fetal alcohol syndrome. Arch Ophtalmol 110:1128-1131.
- Chew Emily Y., Michael L. Klein, Robert P. Murphy, Nancy A. Remaley, Frederick L. Ferris III, (1995), Effects of aspirin on vitreous/ preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. Arch. Ophthalmol. 113:52-55
- Corbett J., et al., (1989), Downbeating nystagmus and other ocular motor defects caused by lithium toxicity. Neurology 39:481-487
- Dominguez A.A., et al., (1991), Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs, Am. J. Dis. Child., 145:688-695
- Drago F., et.al. (1990) Ocular instillation of naloxone increases intraocular pressure in morphine- addicted patients, Expermentia 41:266

- Duncker G., H. Krastel, (1990), Ocular digitalis effects in normal subjects. *Lens eye toxicity research* 7(3&4):281-303
- Flach Aj., (1992), Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 36;259
- Fraunfelder F.T. (1996) «Drug-induced ocular side effects» Williams and Wilkins, USA
- Fraunfelder F.T., (1994), Possible optic nerve side effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicol.* 13(4);311-316
- Fraunfelder F.T., F.W. Fraunfelder, J.W. Jefferson, (1992), The effects of lithium on the human visual system. *J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicol.* 11(2):97-169
- Fraunfelder F.W., F.T Fraunfelder and D.R. Illingworth, (1995), Adverse ocular effects associated with niacin therapy, *Br. J. Ophthalmol*, 79
- Fraunfelder Frederick W., MD, Frederick T. Fraunfelder, MD, September 2009, Diplopia and Fluoroquinolones , Ophthalmology, Volume 116, Issue 9, Pages 1814–1817.
- Fraunfelder F.T., Fraunfelder F.W., Chambers W.A., (2008) Drug-induced ocular side effects, Saunders, USA
- G. Eichenbaum , J. Zhou , M.F. Kelley , W. Roosen , P. Costa-Giomi , C. Loudon , N.A. Di Prospero ,G. Pandina , J.B. Singh , L. Ford , J.A. Moyer , T.M. Nork , J.N. Ver Hoeve , G.D. Aguirre , 2014, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* «Implications of retinal effects observed in chronic toxicity studies on the clinical development of a CNS-active drug candidate Elsevier.
- Garcia- Ferrer FJ., Pepose IS, Murray PR., (1991) Antimicrobial efficacy and corneal endothelial toxicity of Dex- Sol corneal storage medium supplemented with vancomycin, *Ophthalmology* 98:863
- Gizzi M., Rudolph S., Perakis A., (1990) Ocular flutter in vidarabine toxicity *Am. J. Ophthalmol* 109:105
- Goa K.L., S.R. Ross, P. Chrisp, (1993), Lamotrigine. *Drugs* 46(1):152-176

- Goetting M.G., Thirman M.J., (1996) Neurotoxicity of meperidine, Ann. Emerg. Med. 14:1007
- Goh Y., (1989), The metabolism and actions of prostaglandins in the eye. Folia Ophthalmol Jpn 40;2589
- Goldberg R.A., et al., (1989), Orbital inflammation and optic neuropathies associated with chronic sinusitis of intranasal cocaine abuse, Arch. Ophthalmol, 107:831-835
- Grandall, D.C., Leopold, I.H.,(1996) The influence of systemic drugs on tear constituents, Ophthalmology 86:115
- Green K., M. Roth, (1982), Ocular effects of topical administration of tetrahydrocannabinol in man, Arch. Ophthalmol 100:265
- Gunby P., (1979), Methylphenidate abuse produces retinopathy, JAMA 241:546
- Harvey Richard A., Pamela C. Champe, (2003) «Φαρμακολογία 2^η έκδοση» Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα
- Heigle T.J., Peyman G.A., (1990) Retinal toxicity of intravitreal ticarcillin, Ophthalmic Surg. 21:263
- Hickey- Dwyer M., Wishart P.K., (1993) Serious corneal complication of 5- Fluorouracil Br.J.Ophthalmol 77:250-251
- Horstl H., B. Pohlmann- Eden, (1990), Amplitudes of somatosensory evoked potentials reflect cortical hyperexcitability in antidepressant-induced myoclonus, Neurology 40:924-926
- Ibanez H.E., Williams D.F., Boniuk I., (1994) Crystalline retinopathy associated with long- term nitrofurantoin therapy Case report Arch. Ophthalmol 112:304-305
- Insel P., (1990) , Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. New York, Macmillan.
- Isaac N.E., et al., (1991), Exposure to phenothiazine drugs and risk of cataract. Arch. Ophthalmol. 109:256-260
- Jeffrey K. Aronson, (2014), Antipsychotic drugs chapter 6
- Kumar K.L., Cooney T.G., (1990) Visual symptoms after atenolol therapy for migraine, Ann. Intern. Med. 112(1):712-713

- Lesce M.C., L.T. Chylack, W. Suh-Yuh, (1991), The lens opacities case- control study. Risk factors for cataract. *Arch. Ophthalmol.* 109:244-251
- Leslie P.J., Dyson E.H., Proudfoot A.T., (1996) Opiate toxicity after self poisoning with aspirin and codeine, *Br. Med. J.* 292:96
- Libert J, Ketelbart- Balasse PE, et.al., (1994) Cellular toxicity of gentamycin, *Am. J. Ophthalmol* 87:405
- Lindquist TD, Roth BP, Fritsche TR, (1991) Safety and efficacy of corneal storage media, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32:1063
- Lutz E.G., (1975), Allergic conjunctivitis due to diazepam, *Am. J. Psychiatry* 132(5):548
- May EF., Calvert PC., (1990) Aggravation of myasthenia gravis by erythromycin, *Ann. Neurol.* 28:577-579
- McHenry J.G., et al., (1993), Ophthalmic complication of crack cocaine, *Ophthalmology* 100(12):1747
- Melgaard B., (1983), The neurotoxicity of ethanol, *Acta Neurol. Scand.* 67:131
- Meyer S.M., Fraunfelder F.T.,(1990) Posterior subcapsular cataracts associated with nasal or inhalation corticosteroids, *Am.J.Ophthalmol* 109(4):489-490
- Miyata Kazunori, MD. Shiro Amano, MD. Mitsuru Sawa, MD. Teruo Nishida, (2003), *Arch Ophthalmol.* 121(11):1537-1539. doi:10.1001/archopht.121.11.1537.
- Moller H.U., Thygesen, Kruit P.J., (1991) Corneal deposits associated with flecainide, *Br. Med. J.* 302:506-507
- Natascia Corti, Anne Taegtmeier, and Alexander Imhof,(2011), *Miscellaneous antibacterial drugs, chapter 26*
- Nelson L.B et.al, (1996) Occurrence of strabismus in infants born to drug- dependent women, *Am. J. Dis. Child* 141:175-178
- O'day D.M., Smith R., Stevens J.B., (1991) Toxicity and pharmacokinetics of subconjunctival amphotericin B *Cornea* 10(5):411-417

- Park J., A.T. Proudfoot, (1977), Acute poisoning with maprotiline hydrochloride, Br. Med. J. 1:1573
- Pavan- Langston Deborah, (2007) Manual of ocular diagnosis and therapy, LWW, USA
- Pavan-Langston, Deborah (2006) «Εγχειρίδιο διάγνωσης και θεραπείας παθήσεων οφθαλμού.» Εκδόσεις Σιώκης, Αθήνα
- Pearlson G.D., (1981), Psychiatric and medical syndromes associated with phencyclidine (PCP) abuse, Johns Hopkins Med. J. 148:25
- Petroustos G., et.al., (1982), Corticosteroids and corneal epithelial wound healing, Br.J.Ophthalmol, 66:705
- Piltz J.R. et al., (1993), Digoxin toxicity, recognizing the varied visual presentations. J. Clin. Neurol. Ophthalmol. 13:275
- Power W.J., et al., (1991), Welding arc maculopathy and fluphenazine. Br. J. Ophthalmol. 75:433-455
- Radu M. Nanau, Manuela G. Neuman (2013), Adverse drug reactions induced by valproic acid, The Canadian Society of Clinical Chemists. Published by Elsevier Inc
- Reed S.M., G.W. Glick, (1991), Fluoxetine and reactivation of the herpes simple virus, Am. J. Psychiat. 148:949-950
- Remler B.F., et al., (1990), The characteristics and mechanism of visual disturbance associated with anticonvulsant therapy. Neurology 40:791-796
- Roberts J.E., et.al., (1992) Exposure to bright light and the concurrent use of photosensitizing drugs N. Engl. J. Med 326(22):1500
- Rongioletti F., A. Rebora, (1986), Drug eruption from trazodone, J. Am. Acad. Dermatol. 14:274.
- Sachs R., B.M. Zagelbaum and P.S. Hersh, (1993), Corneal complication associated with the use of crack cocaine, Ophthalmology 100(2):187-191
- Sponsel W.E., P.A.Rapoza, 1992, Posteriorsubcapsular cataract associated with indapamide therapy. Arch. Ophthalmol 110:454
- Szmyd L., Perry, (1996), Keratopathy associated with the use of naproxen, Am.J.Ophthalmol 99:598

- Taravella MJ, et.al, (1994) Calcific band keratopathy associated with the use of topical steroid- phosphate preparations, Arch. Ophthalmol 112:608-613
- Thomann P., R. Hess, (1980), Toxicology of antidepressant drugs. Handb. Exp. Pharmacol. 55:527
- Tilden M.E., Rosenbaum J.T., Fraunfelder F.T., (1991) Systemic sulfonamides as a cause of bilateral, anterior uveitis Arch. Ophthalmol 109:67-69
- Toosy Ahmed T, Deborah F Mason, David H Miller, January 2014
Optic neuritis
The Lancet Neurology, Volume 13, Issue 1, Pages 83-99
- Tyrer P.J., N. Seivewright, (1984), Identification and management of benzodiazepine dependence, Postgrad. Med. J. 60:41
- Wallace R.T. et al., (1992), Sudden retinal manifestations of intranasal cocaine and methamphetamine abuse, Am. J. Ophthalmol. 114:158-160.
- West J., J.P. Burke, I. Stachan, (1990), Carbamazepine, epilepsy and optic nerve hypoplasia. Br. J. Ophthalmol. 74:511
- Yoshizumi MO, (1990) Gentamicin toxicity after cataract extraction or traumatic perforation in the eye Presented at the Retina society, Quebec City
- Zugerman C., E.J. La Voo, (1980), Erythema multiforme caused by oral Furosemide, Arch. Dermatol. 116:518
- Δρ Τσόχας Κωνσταντίνος Αθ., (1997) «Οφθαλμική Φαρμακολογία» Εκδόσεις Λυχνός, Αθήνα
- Δρ Τσόχας Κωνσταντίνος Αθ., Δρ Ελένη Θ. Χατχηρήστου, (2013) «Κλινική Φαρμακολογία» Εκδόσεις Λυχνός. Αθήνα
- Κουτσελίνης Αντ., (2004) «Τοξικολογία Α΄ Τόμος» Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Αθήνα
- Φωτεινάκης Β., Ε. Πατέρας, Αρ. Χανδρινός (2000) «κλινική διάθλαση» Εκδόσεις Έλλην, Περιστέρι

Ιστοσελίδες

- <http://www.clinicaltrials.columbus.com/diseases-and-conditions/s/sicca-syndrome>
- http://www.cmdg.org/Movement_drug/Oculogyric_Crisis/oculogyric_crisis.htm
- <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/04.02>
είσοδος στην ιστοσελίδα στις 10-9-2014 στις 19.07
- <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/aripiprazole>
είσοδος στην ιστοσελίδα στις 10-9-2014 στις 19.18
- <http://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/mexiletine>
είσοδος στην ιστοσελίδα στις 1-5-2014 στις 12.01
- <http://www.palinopsiafoundation.org/about-palinopsia/>
- Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων ΕΟΦ (2007) «Εθνικό συνταγολόγιο 2007» Εκδόσεις Κορυφή , Παλλήνη Αττικής
Είσοδος στην ιστοσελίδα στις 17-5-2014 στις 10.42
Είσοδος στην σελίδα στις 17-5-2014 στις 12.30
Είσοδος στην σελίδα στις 17-5-2014 στις 19.05