

مقایسه تأثیر تیمولول و بتاکسولول بر کاهش فشار داخل چشمی و عوارض موضعی و سیستمیک آنها

مرتضی سماواتی (M.D.)⁺*

چکیده

سابقه و هدف: این مطالعه به منظور مقایسه اثرات مفید و عوارض تیمولول و بتاکسولول در کاهش فشار داخل چشمی مبتلایان به گلوکوم زاویه باز اولیه یا هیپرتانسیون چشمی انجام پذیرفته است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسویه کور تصادفی شده و به صورت متقاطع (Cross-Over) بر روی ۲۹ چشم از ۲۰ بیمار واجد شرایط انجام شد. هر بیمار تیمولول ۰/۵ درصد و بتاکسولول ۰/۵ درصد (ساخت کارخانه سینا دارو) را به طور جداگانه در دو مرحله، دو بار در روز به مدت ۴ هفته دریافت کرد. قبل از شروع درمان و بین دو مرحله درمانی، دوره پاکسازی (Wash out) وجود داشت میزان تأثیر این دو دارو بر فشار داخل چشمی، ترشح اشک پایه، تعداد نبض و میانگین فشار خون شریانی و عوارض کوتاه مدت چشمی در پایان مطالعه مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: این مطالعه روی ۲۹ چشم از ۲۰ بیمار با فشار چشم اولیه $28/45 \pm 1/64$ میلی‌متر جیوه انجام گرفت بعد از چهار هفته درمان با تیمولول و بتاکسولول فشار چشم بیماران به ترتیب $7/24 \pm 1/97$ میلی‌متر جیوه ($25/36 \pm 1/22$ درصد) و $3/55 \pm 1/18$ میلی‌متر جیوه ($12/52 \pm 0/82$ درصد) کاهش یافت این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار گردید. ($P < 0/001$) کاهش فشارخون شریانی با بتاکسولول و تیمولول به ترتیب $6/37 \pm 3/96$ میلی‌متر جیوه ($P < 0/001$) و $6/30 \pm 3/84$ میلی‌متر جیوه ($P < 0/001$) بود. تفاوت مشاهده شده بین دو گروه معنی‌دار نگردید. کاهش نبض با تیمولول و بتاکسولول به میزان $7/37 \pm 3/22$ ضربان در دقیقه و $7/41 \pm 3/77$ ضربان در دقیقه بود. اختلاف مشاهده شده بین دو گروه معنی‌دار نگردید.

استنتاج: تیمولول نسبت به بتاکسولول در درمان مراحل اولیه گلوکوم و هیپرتانسیون چشمی ارجح است ولی هر دو دارو در بیماران قلبی عروقی باید با احتیاط مصرف شوند.

واژه های کلیدی: بتاکسولول، تیمولول، فشار داخل چشمی، گلوکوم زاویه باز اولیه، هیپرتانسیون چشمی

مقدمه

بیش از پنج میلیون نفر در دنیا شده است (۱). گلوکوم بعد از آب مروارید و تراخیم سومین علت کوری در جهان

۱-۲ درصد جمعیت سفیدپوست بالای ۴۰ سال مبتلا به گلوکوم هستند امروزه این بیماری باعث کوری

⁺ مؤلف مسئول: همدان - خیابان میرزاده عشقی - بیمارستان امام خمینی

تاریخ تصویب: ۸۶/۱/۲۷

* متخصص چشم پزشکی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی همدان

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۶/۲۰

تاریخ دریافت: ۸۵/۳/۲۳

است. افزایش فشار داخل چشمی نقش عمده‌ای در آتروفی اپتیک گلوکومی ایفاء می‌کند (۱) داروها پائین آورنده فشار داخل چشمی مثل تیمولول و بتاکسولول، اپی نفرین، دوززولامید ولاتانوپروست و داروهای دیگر نقش مهمی در درمان این بیماری ایفاء می‌کنند (۲). بتابلوکرها جزء شایع‌ترین داروهای ضد گلوکومی هستند که تیمولول یکی از مهم‌ترین این داروهاست. تیمولول عوارض ناخواسته عمومی و موضعی دارد. عوارض موضعی این دارو شامل: بی‌حسی قرنیه، سوزش و خشکی چشم و گاهی تاری دید است. از نظر عمومی نیز این دارو عوارضی مثل برونکواسپاسم دارد که در بیماران انسدادی ریه و آسماتیک‌ها خطر آفرین است (۲،۳). جهت رفع این عوارض بتابلوکرها اختصاصی (بتایک بلوکر) مثل بتاکسولول ساخته شد که عوارض عمومی کمتری دارد و در بیماران انسدادی ریوی بهتر تحمل می‌گردد (۲،۳). هدف مطالعه حاضر مقایسه اثرات مفید و عوارض این دو دارو می‌باشد.

مواد و روش‌ها

روش مطالعه حاضر کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور به صورت متقاطع می‌باشد، ۲۹ چشم از ۲۰ بیمار وارد این مطالعه شده‌اند. معیارهای ورود به مطالعه شامل باز بودن زاویه زاویه اطاق قدامی و وجود علائم گلوکوم زاویه باز اولیه که شامل ۱- بالا بودن فشار چشم (۳۰-۲۱ میلی متر جیوه) بدون درمان ۲- کاپ گلوکومی (نسبت C/D بین ۰/۴ الی ۰/۷- اسیمتری کاپ بیش از ۰/۲ - NOTCHING لبه کاپ، بزرگ شدن عمومی کاپ، خونریزی لبه دیسک و از بین رفتن لایه فیبرهای عصبی) ۳- نقص میدان بینایی شامل خالی شدن اطراف لکه کور، اسکوتوم بزرگ، اسکوتوم قوسی شکل، اسکوتوم سیدل و دپرسیون محیطی میدان بینایی بود. بیمارانی که علیرغم بالا بودن فشار چشمی ۳۰-۲۱

میلی متر جیوه دیفکت میدان بینایی و کاپ گلوکومی نداشتند نیز وارد مطالعه شدند (هیپرتانسیون چشمی) معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود علل ثانویه افزایش فشار چشم نسبت کاپ به دیسک بیشتر از ۰/۷ و نقص پیشرفته میدان بینایی (Central Complete Double Arcuate Scotoma) یا (OR Temporal Island of Vision)، فشار چشم بالای ۳۰ میلی‌متر جیوه در هر مرحله‌ای از بیماری، وجود ۲۰/۵۰ بیماری چشمی به غیر از گلوکوم، دید کمتر از ۲۰/۵۰ با اصلاح، برادیکاری، آسم و بیماری‌های انسدادی ریه و مصرف هر داروی عمومی که بر فشار داخل چشمی اثر می‌گذارد مثل بتابلوکر، کورتیکواستروئیدها، مهارکننده آنهیدراز کربونیک، نیترات‌ها و آگونیست‌های α_2 بیماران واجد شرایط انتخاب شده و پس از توجیه کامل آنها و گرفتن رضایت کتبی وارد مطالعه شدند. بیمارانی که قبلاً داروی ضد گلوکومی می‌گرفتند به مدت سه هفته داروهای قبلی شان قطع گردید تا اثرات آنها پاک گردد. طی این دوره هر هفته یکبار بیماران مورد اندازه‌گیری فشار چشم باتونومتری گلدمن، اندازه‌گیری فشارخون و نبض بعد از ۱۰ دقیقه استراحت در وضعیت نشسته با دستگاه اتوماتیک OMRON قرار گرفتند. اطلاعات گرفته شده و معاینات انجام شده قبل از ورود به مطالعه شامل سن، جنس، سابقه فشارخون، سابقه خانوادگی گلوکوم و مصرف دارو، بهترین دید اصلاح شده، رفراکشن، تونومتری گلدمن، گونیوسکوپی، فوندوسکوپی و تعیین نسبت کاپ به دیسک، معاینه میدان بینایی با پری‌متری هامفری ۷۵۰ و برنامه 24-2 و تعیین ترشح پایه اشک بعد از ریختن قطره تراکائین (تست شیرمر) بعد بیماران به طور تصادفی به دو گروه تخصیص یافتند، یک گروه قطره تیمولول و گروه دیگر قطره بتاکسولول دریافت نمود بیمار و پزشک مربوطه از نوع دارو بی‌خبر بودند قطره

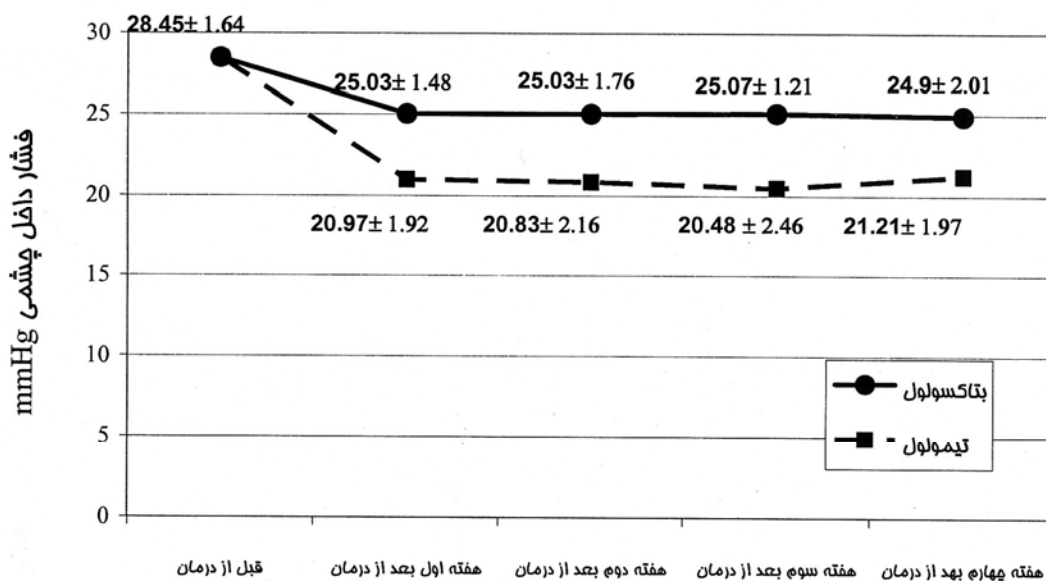
یافته ها

۲۹ چشم از ۲۰ بیمار وارد این مطالعه شدند. ۲۰ بیمار شامل ۱۲ مرد و ۸ زن با سن $58 \pm 11/5$ سال (۳۵ تا ۸۰ سال) بودند. میانگین فشارخون شریانی و نبض اولیه بیماران به ترتیب $141/2 \pm 10/73$ (میلی متر جیوه) و $81/1 \pm 10/42$ (ضربان در دقیقه) بود. ۱۷ چشم (۵۸/۶ درصد) گلوکوم زاویه باز اولیه و ۱۲ چشم (۴۱/۶ درصد) هیپرتانسیون چشمی داشتند. در این مطالعه گلوکوم زاویه باز اولیه به بیمارانی گفته می شد که فشار چشم بالا تر از ۲۱ میلی متر جیوه همراه با دیفکت میدان بینایی گلوکومی و کاپ گلوکومی داشتند بیمارانی که فقط فشار چشم بالاتر از ۲۱ میلی متر جیوه بدون دیفکت میدان و کاپ گلوکومی بودند هیپرتانسیون چشمی نام گذاری شده بودند.

میانگین فشار داخل چشمی اولیه $28/45 \pm 1/64$ میلی متر جیوه بود. کاهش فشار داخل چشمی بعد از درمان با تیمولول به طور چشمگیری به نفع تیمولول بوده و اختلاف دو گروه نیز از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/001$) (تصویر شماره ۱). اما اختلاف دو گروه بتاکسولول و تیمولول در مورد کاهش فشارخون شریانی و نبض و اشک پایه از نظر آماری ناچیز و معنی دار نبود (جدل شماره ۱).

از شکایات بیماران سوزش چشم، خارش، اشک ریزش و احساس مزه تلخ در درمان با بتاکسولول به طور واضح و معنی داری بیش از تیمولول بود، بقیه شکایات شامل احساس جسم خارجی، سردرد، تاری دید، و ترس از نور در گروه بتاکسولول و تیمولول از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت. شایع ترین شکایت بیماران در هر دو گروه تیمولول و بتاکسولول سوزش چشم بود که در گروه بتاکسولول شیوع بیش تری داشت (۶۲/۱ درصد).

تجویز شده بدون اتیکت و برچسب بوده و پرستار همکار طرح با ریختن قطره تیمولول یا بتاکسولول در قطره چکان های بی نام آنها را تهیه کرده بود هر دو قطره ساخت کارخانه سینا دارو بود. به بیمار گفته شد هر ۱۲ ساعت ۲ قطره از دارو را صبح ها حدود ساعت ۶-۷ و ۱۲ ساعت بعد در چشم ها بریزند. بیماران در پایان هر هفته به مدت ۴ هفته مورد معاینه از نظر فشار چشمی، فشارخون شریانی، نبض در حال استراحت و ترشح پایه اشک قرار گرفتند. شکایات احتمالی بیماران شامل احساس مزه تلخ، سوزش چشم، تاری دید، ترس از نور، اشک ریزش، خارش چشم، احساس جسم خارجی، سردرد، چشم درد نیز پرسشنامه های مربوطه درج گردید. سپس بیمار وارد مرحله پاکسازی دوم شده و به مدت سه هفته داروی تجویز شده قطع و داروی دوم به او داده شده و عیناً اقدامات فوق تکرار گردید و نتایج ثبت شد فشار داخل چشمی، فشارخون و نبض در پیگیری های هفتگی در زمان حداکثر دارو حدود دو ساعت بعد از چکاندن وعده صبح و حداقل اثر دارو حدود ۵ ساعت بعد از ریختن قطره اندازه گیری شد (۳) در هیچ کدام از بیماران عوارض جانبی شدید نبوده که موجب قطع آن شود. ثبت فشارخون با روش میانگین شریانی (MAP) با فرمول یک سوم فشارخون سیستولی + دو سوم فشارخون دیاستولی محاسبه و ثبت گردید. برای تفسیر نتایج یافته های فشار داخل چشمی، میانگین فشار خون شریانی، نبض و اشک پایه از آزمون آماری تست Wilcoxon signed rank test و برای مقایسه شکایات بیماران از McNemar Test استفاده شد تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از برنامه رایانه ای SPSS ویرایش ۱۳ انجام شد سطح معنی داری در کلیه آزمون ها ۵ درصد در نظر گرفته شد.



تصویر شماره ۱: مقایسه تغییرات فشار داخل چشمی بیماران قبل و بعد از درمان با تیمولول و بتاکسولول

بحث است. گروهی از محققین مثل Feghali-Kaufman (۵) و Fama-Santamaria (۶) در مطالعات خود به این نتیجه رسیده‌اند که تفاوت واضحی بین اثرکاهندگی فشار چشم تیمولول و بتاکسولول مشهود نیست و گروهی دیگر از محققین مثل Collignon-Brach (۷) و Strahlman-Tipping (۸) در مطالعات خود به این نتیجه رسیده‌اند که تیمولول به بتاکسولول ارجحیت دارد. در این مطالعه اثرات کم‌کنندگی فشار چشم توسط تیمولول بیشتر از بتاکسولول بوده که با نتایج Collignon-Brach و Strahlman-Tipping همخوانی بیشتری دارد.

در مطالعات Feghali و Fama مصرف داروهای سیستمیک دیگر به جز بتابلوکرها که می‌توانند روی فشار چشم تأثیر داشته باشند، در نظر گرفته نشده بود که این مسئله می‌تواند در نتایج به دست آمده اثر مخدوش‌کنندگی بگذارد. در این مطالعه مصرف این گونه داروها به عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد در

جدول شماره ۱: مقایسه شکایات بیماران طی دوره درمان با بتاکسولول و تیمولول

شکایات	بتاکسولول تعداد (درصد)	تیمولول تعداد (درصد)	P Value ⁺
اشک ریزش	۱۳ (۴۴/۸)	۶ (۲۰/۷)	P=۰/۰۴۵
خارش	۱۵ (۵۱/۷)	۱ (۳/۴)	P=۰/۰۰۰
احساس جسم خارجی	۲ (۶/۹)	۰ (۰/۰)	P=۰/۰۵
سردرد	۱ (۳/۴)	۱ (۳/۴)	P=۱
چشم درد	۰	۰	-----
مزه تلخ	۹ (۳۱)	۱ (۳/۴)	P=۰/۰۲۱
سوزش چشم	۱۸ (۶۲/۱)	۵ (۱۷/۲)	P=۰/۰۰۲
تاری دید	۶ (۲۰/۷)	۲ (۶/۹)	P=۰/۰۲۲
ترس از نور	۶ (۲۰/۷)	۲ (۶/۹)	P=۰/۰۱۲

⁺ آزمون مورد استفاده McNemar Test

بحث

تیمولول و بتاکسولول داروهای شناخته شده کم‌کننده فشار چشم هستند مقایسه اثر مطلوب این داروها و عوارض ناخواسته آنها در مطالعات مختلف مورد

مطالعه Feghali (۵) بیماران مورد مطالعه از نژاد سفید و سیاه بودند در حالی که در این مطالعه فقط سفید پوست بودند.

فشار چشم به طور طبیعی در شبانه روز نوساناتی دارد و از طرف دیگر اثر داروهای کم کننده فشار چشم نیز به صورت منحنی بوده که حداکثر اثر (۲ ساعت بعد از تجویز دارو) و حداقل آن ۵ ساعت بعد از تجویز آن دیده می شود. در بعضی مطالعات به نکات فوق توجه کافی نشده و زمان و دفعات اندازه گیری فشار چشم به طور واضح مشخص نشده بود ولی در این مطالعه به این مسائل توجه شد.

در این مطالعه کاهش میانگین فشارخون کاهش نبض و کاهش اشک بعد از درمان با تیمولول یا بتاکسولول نسبت به اندازه اولیه به لحاظ آماری معنی دار بود که با مطالعه Strahlman (۸) همخوانی دارد ولی با مطالعه Fama (۶) مغایرت دارد در مطالعه حاضر اختلاف تیمولول و بتاکسولول از نظر کاهش فشارخون و نبض و اشک به لحاظ آماری معنی دار نبود که با نتایج به دست آمده از مطالعات قبلی مطابقت دارد (۶-۸). در توجه نتایج غیرمشابه فشارخون، نبض و اشک در مطالعات مختلف عواملی نظیر نژادهای متفاوت در جمعیت های مورد مطالعه (در مطالعه ما همگی بیماران سفید پوست بودند)، تفاوت در افراد معاینه کننده (در مطالعه ما در یک مرکز و توسط یک نفر معاینه شده اند)، یکسان سازی دو گروه درمانی (مطالعه ما بصورت متقاطع انجام شد) موثر بوده است. در این مطالعه مشابه مطالعه FEGHALI (۵) کاهش فشارخون با بتاکسول اندکی بیش تر از تیمولول بود علت این مسئله می تواند به اثر بتا-۲ بلوکری تیمولول مربوط باشد که باعث افزایش مقاومت عروق محیطی می گردد و اثر آن بر کاهش فشارخون کمتر می شود (۴). البته تغییرات فشارخون و نبض بهتر است در مطالعات طولانی مدت بررسی گردد.

در این مطالعه شایع ترین شکایتی که با تیمولول یا بتاکسولول توسط بیمار گزارش شد سوزش چشم بود که با مطالعات قبلی مطابقت دارد (۸-۶). این عارضه در هیچیک از بیماران در حدی نبود که باعث قطع دارو شود. در این مطالعه مشابه مطالعه Fama (۶) علامت سوزش به طور معنی داری با بتاکسولول بیش از تیمولول گزارش شد. خارش، اشک ریزش و احساس مزه تلخ نیز در درمان با بتاکسولول نسبت به تیمولول بیشتر بود که با نتایج اکثریت مطالعات قبلی مطابقت دارد.

در مورد توقف پیشرفت دیفکت بینایی در بیماران گلوکومی که تحت درمان تیمولول یا بتاکسولول قرار گرفته اند، در سال های اخیر مطالعاتی شده است که به نتایج متضادی رسیده اند. بعضی از این مطالعات بتاکسولول را در ممانعت از پیشرفت دیفکت بینایی موثرتر از تیمولول دانسته اند (۱۰) ولی برخی دیگر اثر دو داروی فوق را از این لحاظ یکسان دانسته اند (۱۱ تا ۱۴) در مورد اثر تیمولول و بتاکسولول روی فشار چشم بعضی مطالعات جدید به نتایجی شبیه این مطالعه رسیده و تیمولول را موثرتر از بتاکسولول دانسته اند (۱۲، ۱۴، ۱۵) اگر چه مطالعات دیگری این اثر را در دو دارو یکسان و مشابه دانسته اند (۱۰، ۱۱).

مطالعه ای مشابه به این مطالعه در دانشگاه شهید بهشتی در سال ۱۳۸۰ روی ۱۴ بیمار انجام شده است دوره پاکسازی و مدت درمان در آن ۲۰۳ هفته و در این مطالعه ۴۰۳ هفته بوده است. در مطالعه ربیع، رجوی (۹) کاهش فشار چشم با تیمولول و بتاکسولول به ترتیب ۲۹ و ۲۳ درصد و در این مطالعه ۲۵ و ۱۲/۵ درصد بوده است. علت این اختلاف در مورد بتاکسولول بر ما روشن نیست از نظر شکایت های بیماران سوزش چشم در هر دو مطالعه شایع تر و درمان با بتاکسولول به طور معنی داری بیشتر بوده است در مورد برتری تیمولول بر بتاکسولول مطالعه ما و ربیع رجوی به نتایج یکسانی دست یافته اند.

نتیجه گیری و پیشنهادات

بر اساس نتایج این مطالعه در مراحل اولیه بیماری گلوکوم و هیپرتانسیون چشمی تجویز تیمولول بر بتاکسولول ارجح است اگرچه لازم است هر دوی این

داروها در بیماران قلبی با احتیاط مصرف شوند جهت بررسی اثرات مفید چشمی و عوارض ناخواسته و سیستمیک این داروها لازم است که اولاً مطالعاتی طولانی تر و ثانیاً با حجم نمونه بیشتری انجام پذیرد.

فهرست منابع

1. In: Liesegang TJ, Deutsch TA, Grand MG, eds. Basic and clinical science course: Glaucoma. San Francisco: *The Academy*; 2004-2005: 10-7.
 2. Weitzman M, Caprioli J. Medical therapy of glaucoma. In: Tasman W, Jaeger EA. *Duane's clinical ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott; 2001, Vol. 3, Chap. 56. 1-51.
 3. Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The glaucomas*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1996, vol 3, Chap 68:1426-1433.
 4. Drance SM. Introductory comments on potential differences between B-blockers in the treatment of open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999; 43(suppl): S173-S175.
 5. Feghali JG, Kaufman PL, Radius RL, Mandell AI. A comparison of betaxolol and timolol in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmologica* 1988; 66: 180-186.
 6. Fama F, Santamaria S. Comparison of the; ocular effects of three beta-blockers: timolol, carteolol, and betaxolol. *Ann Ophthalmol*. 1996; 28(5): 317-320.
 7. Collignon- brach J. Longterm effect of topical beta-blockers on intraocular pressure and visual field sensitivity in ocular hypertension and chronic open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1994; 38(suppl): S149- S 155.
 8. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double- masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (trusopt), timolol, and betaxolol. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 1009-1016.
- محمد ربیع حسین- رجوی ژاله- رحمتی کامل
محسن. مقایسه تأثیر تیمولول و بتاکسولول ساخت ایران بر فشار داخل چشمی مجله. چشم پزشکی بینا. ۱۳۸۱ سال ۷ شماره ۳: ۲۴۵-۲۳۶
10. Miki H, Miki K. The effect on the intraocular pressure and visual field resulting from a switch in the treatment from timolol to betaxolol *J ocul pharmacol ther*. 2004; 20(6): 509-17.
 11. Rainer G, Dorner GT, Garhofer G, Vass C, Pflieger T, Schemetterer L. Changing anti glaucoma therapy from timolol to betaxolol: effect on ocular blood flow. *Ophthalmologica*. 2003; 217(4): 288-93.

12. Araie M, Azuma I, Kitazaway. Influence of topical betaxolol and timolol on visual field in Japanese open-angle glaucoma patients. *JPN J Ophthalmol*. 2003; 47(2): 199-207.
13. Vainio-Jylha E, Vuori ML, Nummelin K. Progression of retinal nerve fiber layer damage in betaxolol-and timolol- treated glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002; 80(5): 495-500.
14. Nordmann JP, Mertz B, Yannolis NC, Schwenninger C, Kapik B, Shams N. Unoprostone monotherapy study group- EU. A double-masked- randomised comparison of the efficacy and safety of unoprostone with timolol and betaxolol in patients with primary open- angle glaucoma including pseudo exfoliation glaucoma or ocular hypertention. *AM J Ophthalmol*. 2002; 133(1): 1-10.
15. Watson PG, Barnett MF, Parker V, Haybittle J. A 7 year prospective comparative study of three topical beta blockers in the management of primary open angle glaucoma. *BR J Ophthalmol*. 2001; 85(8): 962-8.

Archive of SID