

تأثیر پروپرانولول در مبتلایان به رتینوپاتی سرروز مرکزی

دکتر فرزانه کیان‌ارنی^۱ و دکتر فرناز فشارکی^۲

چکیده

هدف: تعیین اثر پروپرانولول خوراکی در بهبود رتینوپاتی سرروز مرکزی (CSR) در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان فارابی و فیض اصفهان در سال‌های ۸۰-۱۳۷۹.

روش پژوهش: تحقیق به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور انجام شد. بیماران مبتلا به CSR به طور تصادفی به دو گروه درمان و شاهد، هرکدام شامل ۳۰ نفر تقسیم شدند. برای گروه درمان قرص پروپرانولول به میزان ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز و برای گروه شاهد دارونمای مشابه تجویز شد. بیماران به طور هفتگی تا زمان بهبود کامل معاینه شدند. مدت زمان ابتلا به بیماری، حدت بینایی نهایی برحسب لاگمار و فراوانی نسبی حدت بینایی نهایی ۱۰/۱۰ بین دو گروه درمان و شاهد با استفاده از آزمون‌های t و کای دو مقایسه شد.

یافته‌ها: دو گروه به لحاظ سن، جنس، چشم گرفتار، تنش‌های روانی و یافته‌های بالینی با هم مشابه بودند. مدت زمان رسیدن به بهبود در گروه درمان، 62 ± 29 روز و در گروه شاهد، 89 ± 44 روز بود ($P < 0.05$). میانگین حدت بینایی نهایی در گروه درمان، ۰٫۹۸ لاگمار و در گروه شاهد، ۰٫۹۷ بود (NS). فراوانی نسبی دید کم‌تر از ۱۰/۱۰ در گروه شاهد، ۳۰ درصد و در گروه درمان، ۲۳٫۳ درصد بود (NS). نیاز به لیزر در گروه شاهد ۳۰ درصد و در گروه درمان ۳٫۳ درصد بود ($P < 0.01$).

نتیجه‌گیری: پروپرانولول مدت ابتلا به بیماری و نیاز به لیزر را در مبتلایان به CSR کاهش می‌دهد ولی روی میزان دید نهایی بیماران تأثیری ندارد. با توجه به این که مبتلایان اکثراً در سنین فعال زندگی هستند، مصرف پروپرانولول در این بیماران توصیه می‌شود.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۲؛ سال ۹، شماره ۲: ۱۴۸-۱۴۴.

• پاسخ‌گو: دکتر فرناز فشارکی

۱- چشم‌پزشک- استادیار- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- چشم‌پزشک- شبکه بهداشت و درمان خمینی‌شهر اصفهان

اصفهان- بیمارستان فارابی

تاریخ دریافت مقاله: ۷ اسفند ۱۳۸۱

تاریخ تأیید مقاله: ۶ مرداد ۱۳۸۲

اختصارات

CSR: central serous retinopathy

VEP: visual evoked potential

RPE: retinal pigment epithelium

NS: not significant

مقدمه

رتینوپاتی سرروز مرکزی (CSR) بیماری شایعی است که اغلب، مردان سالم را در سنین ۵۰-۳۰ سالگی گرفتار می‌کند. علایم آن شامل کاهش حدت بینایی، محو شدن دید،

تمامورفوپسی، میکروپسی و اختلال در دید رنگ می‌باشد. افراد مبتلا به این بیماری ممکن است مردمک مارکوس‌گان، اختلال در آزمایش‌های الکتروفیزیولوژی چشم و اختلال آزمایش پتانسیل برانگیخته بینایی (VEP) هم پیدا کنند. این

روش پژوهش

مطالعه به روش کارآزمایی بالینی شاهددار و دوسوکور انجام شد. بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های فیض و فارابی اصفهان طی سال‌های ۸۰-۱۳۷۹ که تشخیص CSR برایشان مطرح بود به محقق شماره ۱ (ک.ا) ارجاع شدند و به وسیله افتالموسکوپ و آنژیوگرافی با فلورسین تشخیص تایید شد.

یافته‌های CSR در افتالموسکوپ عبارتند از برآمدگی کم‌عمق نسبتاً دایره‌ای شکل با حدود مشخص در شبکیه حسی و وجود مایع سروز در زیر شبکیه که اغلب شفاف است ولی گاهی غیرشفاف است و الگوی کورویید را محو می‌کند. ممکن است رسوبات ظریف زرد رنگ در سطح خلفی شبکیه و یا بازتاب نوری در حاشیه ناحیه دکولمان سروز دیده شود. اغلب دکولمان RPE در ناحیه دکولمان سروز قابل مشاهده است که به صورت برآمدگی معمولاً کوچک با محدوده مشخص به رنگ خاکستری یا زرد می‌باشد. گاهی دکولمان RPE فقط در خارج ناحیه دکولمان شبکیه روی می‌دهد، یا چندین مورد دکولمان RPE هم‌زمان وجود دارند و یا فقط دکولمان RPE بدون دکولمان شبکیه وجود دارد.^۸

در آنژیوگرافی با فلورسین، ناحیه کوچک هیپرفلورسان زودرس و نشت در نزدیکی محل دکولمان RPE دیده می‌شود. گاهی نشت به صورت دود سیگار بالا می‌رود و بعد منتشر می‌گردد و ناحیه دکولمان سروز شبکیه را پر می‌کند ولی در اکثر موارد، نشت موضعی یا منتشر مشاهده می‌شود. معمولاً فقط در یک ناحیه نشت دیده می‌شود که اغلب به فاصله یک میلی‌متر از مرکز قووا و سوپرانازال است.^۱

معیارهای ورود به مطالعه بعد از تایید تشخیص عبارت بودند از:

- ۱) نداشتن منع مصرف پروپرانولول،
- ۲) عدم ابتلا به بیماری‌های دیگر چشم مثل آب‌مروارید، اختلالات شبکیه و غیره که باعث کاهش بینایی می‌شوند و
- ۳) عدم اندیکاسیون درمان با لیزر.

سپس هر بیمار واجد شرایط به محقق شماره ۲ (ف.ف) ارجاع می‌گردید و طبق جدول اعداد تصادفی، به نیمی از بیماران قرص پروپرانولول (گروه درمان) و به نیمی دیگر دارونما (گروه شاهد) با شکل و رنگ مشابه پروپرانولول (شرکت دارویی

بیماری یکی از اختلالات شایع شبکیه است و عبارت است از جدا شدن ایدیوپاتیک شبکیه حسی از اپی‌تلیوم پیگمانته در ناحیه ماکولا.^۲ درمان پیشنهادی فعلی برای این بیماران، استفاده از لیزر است که عوارضی مثل ایجاد اسکوتوم مرکزی بینایی و نورگزایی کورویید را در پی دارد و استفاده از آن فقط در بیماران خاصی مانند افراد مبتلا به بیماری دوطرفه، افراد مبتلا به غلایم باقی‌مانده از حمله قبلی بیماری در چشم مقابل یا در همان چشم و افرادی که از نظر شغلی نیاز به دید دقیق دارند، توصیه می‌شود.^{۳،۴} علت بروز این بیماری، به طور کامل مشخص نشده است.

این بیماری در شخصیت‌های نوع A و افرادی که تحت تنش‌های روانی و جسمی هستند، شایع‌تر است. در ضمن، همراهی با عواملی مانند مواد منقبض‌کننده عروق، هیپرکورتیزولیسم درون‌زاد^۵ و استفاده از استروئید سیستمیک^۶ در این بیماری مشاهده شده است و می‌توان با تزریق وریدی آدرنالین در حیوانات، CSR ایجاد کرد.

با توجه به همراهی بیماری با شرایط تنش‌زا که توام با ترشح هورمون‌های آدرنژیک می‌باشد^۷، ایجاد بیماری در حیوانات با تزریق وریدی آدرنالین و همراهی بیماری با مصرف عوامل منقبض‌کننده عروق، این فرضیه مطرح می‌شود که ممکن است عوامل آدرنژیک دارای نقش اتیولوژیک در این بیماری باشند و بنابراین ممکن است عوامل مسدودکننده گیرنده‌های آدرنژیک، بهبود این بیماری را تسریع نمایند. تاکنون دو مطالعه در این باره انجام شده و اثر داروهای مسدودکننده گیرنده‌های بتا (متوپرولول و نادرولول) را در بهبود CSR بررسی نموده‌اند^{۸،۹} ولی مطالعات موجود، هنوز کافی نیستند.

پروپرانولول هم مانند نادرولول یک داروی مسدودکننده گیرنده‌های بتا-آدرنژیک است که هر دو گیرنده‌های β_1 و β_2 را مسدود می‌کند در حالی که متوپرولول فقط گیرنده‌های β_1 را مسدود می‌کند. با توجه به این که متوپرولول و نادرولول در ایران در دسترس نمی‌باشند، بر آن شدیم در این تحقیق از پروپرانولول که ارزان و به راحتی در دسترس است، استفاده کنیم. این مطالعه به منظور تعیین تاثیر پروپرانولول در مبتلایان به رتینوپاتی سروز مرکزی، بر روی مراجعه‌کنندگان به مراکز چشم‌پزشکی فیض و فارابی اصفهان طی سال‌های ۸۰-۱۳۷۹ انجام شد.

پنج نفر از بیماران شامل ۳ مورد دارای پیوند کلیه، یک مورد مبتلا به اسکروز مولتیپل و یک مورد بیمار کلیوی، استروئید مصرف می‌کردند.

مدت زمان رسیدن بهبود بیماران در گروه درمان، 62 ± 29 روز و در گروه شاهد، 89 ± 44 روز بود که در گروه مورد ۲۷ روز ($30/3$ درصد) کوتاه‌تر بود ($P < 0.05$). حدت بینایی بیماران برحسب گروه‌های درمانی در جدول (۱) ارایه شده است و نشان می‌دهد که در گروه شاهد، ۳۰ درصد بیماران دید کم‌تر از ۱۰/۱۰ و در گروه درمان، ۲۳/۳ درصد دید کم‌تر از ۱۰/۱۰ داشته‌اند. این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P < 0.08$).

جدول ۱- توزیع هر گروه از بیماران براساس حدت بینایی

گروه	حدت بینایی	۱۰/۱۰	<۱۰/۱۰	جمع
شاهد	۲۱ (۷۰)	۹ (۳۰)	۳۰	
درمان	۲۳ (۷۶٫۷)	۷ (۲۳٫۳)	۳۰	

میانگین حدت بینایی اولیه درمان در گروه مورد ۰٫۷۱ لاگمار و در گروه شاهد ۰٫۷۲ لاگمار بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. میانگین حدت بینایی نهایی بعد از انجام لیزر در گروه درمان ۰٫۹۸ لاگمار و در گروه شاهد ۰٫۹۷ لاگمار بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. هیچ‌کدام از بیماران دو گروه در مدت مطالعه، دچار عوارض مصرف پروپرانولول یا بیماری دیگری که بر روی حدت بینایی اثر بگذارد، نشدند.

بحث

تحقیق نشان داد که مصرف پروپرانولول به میزان ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز باعث کاهش دوره بیماری CSR شده است. باید در نظر بگیریم که در صورت لزوم، بیماران گروه شاهد، لیزر درمانی شدند که باعث کاهش دوره بیماری شد و اگر دوره بیماری بدون درمان (به طور متوسط ۵ ماه) را با دوره بیماری در گروه درمان (حدود ۲ ماه) مقایسه کنیم، متوجه می‌شویم که پروپرانولول اثر قابل ملاحظه‌ای در تسریع بهبود

امین) داده می‌شد که از طریق داروخانه بیمارستان فیض به بیماران تحویل می‌گردید. مقدار پروپرانولول بعد از مشاوره با متخصص داخلی، ۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز (مقدار ضد اضطراب پروپرانولول) تعیین شد.

بعد از تجویز دارو، بیماران جهت پی‌گیری به محقق شماره (۱) ارجاع می‌شدند و هفته‌ای یک بار معاینه کامل چشم صورت می‌گرفت و از نظر عوارض پروپرانولول نیز بررسی می‌شدند. زمانی که شبکیه بیمار در معاینه مسطح می‌شد، آنژیوگرافی با فلورسین درخوابست می‌گردید و در صورتی که نشت از بین رفته بود، این زمان به عنوان زمان بهبود در نظر گرفته می‌شد. بیمارانی که حین مصرف پروپرانولول به عوارض آن یا به بیماری دیگری که روی حدت بینایی اثر بگذارد مبتلا شده بودند، از مطالعه حذف شدند.

مدت زمان ابتلا به بیماری یعنی فاصله زمانی بین اولین گزارش علائم توسط بیمار تا زمان بهبود و میانگین حدت بینایی نهایی بین دو گروه، بعد از تبدیل آن به لاگمار با استفاده از آزمون t مقایسه شدند. برای مقایسه فراوانی نسبی حدت بینایی ۱۰/۱۰ در دو گروه از آزمون کای دو استفاده شد.

یافته‌ها

گروه درمان، شامل ۷۵ درصد مرد و ۲۵ درصد زن و گروه شاهد شامل ۶۹ درصد مرد و ۳۱ درصد زن بود. میانگین سن بیماران در کل 35 ± 8 سال (۶۰-۲۶ سال) بود. میانگین سن در گروه درمان، 34 ± 7 سال و در گروه شاهد 36 ± 8 سال بود. در ۳۱ مورد چشم راست و در ۲۹ مورد چشم چپ گرفتار بود. تنش روانی در ۶۸ درصد بیماران در کل، شامل ۷۶ درصد در گروه درمان و ۶۶ درصد در گروه شاهد وجود داشت. اختلاف بین دو گروه از جنبه‌های فوق به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. یافته بالینی subretinal fleck در ۳۶ درصد از افراد گروه شاهد و در ۳۰ درصد از افراد گروه درمان وجود داشت.

در مدت ۱۲ ماه که بیماران پی‌گیری شدند، عود در ۸ مورد ($13/3$ درصد) در کل مشاهده شد که شامل ۵ مورد ($16/7$ درصد) در گروه شاهد و ۳ مورد (10 درصد) در گروه درمان بود و این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

به علت طولانی شدن مدت ابتلا به بیماری، یک نفر ($3/3$ درصد) در گروه درمان و ۹ نفر (30 درصد) در گروه شاهد نیاز به لیزر پیدا کردند ($P < 0.01$).

است^۹. به علاوه، چون CSR بیش‌تر افراد سالم در سنین فعال زندگی را گرفتار می‌کند، کاهش مدت علایم و اختلال و ناتوانی ناشی از آن با مصرف پروپرانولول که ارزان، با دسترسی آسان و فاقد عوارض بینایی است و عوارض سیستمیک چندانی هم ندارند، در بیمارانی که منع مصرف ندارند، از اهمیت خاصی برخوردار است. با توجه به نتایج این تحقیق و مطالعات قبلی، مصرف پروپرانولول در بیماران مبتلا به CSR توصیه می‌شود.

پیشنهاد می‌شود که اثر داروهای مسدودکننده گیرنده بتا بر روی میزان عود بیماری و عوارض باقی‌مانده بیماری، مورد پژوهش قرار گیرد. در پژوهشی که به تازگی انجام شده است، اثر استازولامید در بهبود CSR بررسی شده و نشان داده است که استفاده از استازولامید باعث کوتاه شدن زمان رسیدن به احساس بهبود بینایی توسط بیمار (گروه درمان، 4.7 ± 5.7 روز و گروه شاهد، 34.3 ± 4.5 روز) و هم‌چنین کوتاه شدن زمان رسیدن به بهبود بالینی (گروه درمان، 2.3 ± 1.1 هفته و گروه شاهد، 7.7 ± 1.5 هفته) شده است ولی میزان عود بیماری حدت بینایی نهایی در گروه‌های درمان و شاهد تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای نداشته است^{۱۴}. براساس این تحقیق، به نظر می‌رسد که اثر استازولامید در بهبود CSR قابل مقایسه با اثر پروپرانولول می‌باشد. مصرف استازولامید به علت بروز عوارض جانبی در بیماران، مشکل‌ساز است. چنانچه مطالعات دیگر نتیجه این تحقیقات را تایید نمایند، مصرف استازولامید در بیماران دارای منع مصرف پروپرانولول، توصیه می‌شود.

بیماران داشته است. تنها ۳/۳ درصد از بیماران گروه درمان نیاز به درمان با لیزر پیدا کردند در حالی که در گروه شاهد ۳۰ درصد نیاز به درمان با لیزر داشتند و به نظر می‌رسد که با مصرف پروپرانولول، تعداد بیمارانی که نیاز به لیزردرمانی پیدا می‌کنند، کاهش قابل ملاحظه‌ای می‌یابد.

طبق تحقیقاتی که به تازگی در مورد فیزیوپاتولوژی CSR با استفاده از آنژیوگرافی ایندوسیانین سبز انجام شده‌اند، ایسکمی کوروئید به عنوان واقعه اولیه تلقی می‌شود. آزاد شدن واسطه‌های شیمیایی از گویچه‌های سفید هیپوکسیک باعث احتقان سیاهرگی و مویرگی کوروئید و سبب نشت مایع و پروتئین از مویرگ‌های کوروئید و دکولمان اپی‌تلیوم پیگمانته شبکه (RPE) می‌گردد. دکولمان RPE باعث استرس مکانیکی یاخته‌های RPE و از بین رفتن سد چشمی-خونی خارجی و دکولمان سروز شبکه حسی و ایجاد CSR می‌شود^{۱۱-۱۳}. اختلال در تنظیم سمپاتیک و سطح خونی کاتکول‌آمین‌ها باعث ایسکمی کوروئید می‌گردد و پروپرانولول که مسدودکننده گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک است، احتمالاً باعث تنظیم دستگاه سمپاتیک بدن می‌شود و بهبود CSR را تسریع می‌کند. با توجه به آن که CSR در شخصیت‌های نوع A و شرایط تنش‌زا شایع‌تر است^۲ و پروپرانولول به عنوان داروی ضد اضطراب نیز مصرف می‌شود و برای رفع علایم بدنی اضطراب موثر است، مصرف این دارو در CSR منطقی به نظر می‌رسد. در مطالعات قبلی هم اثر داروهای بتا بلوکر نادولول و متوپرولول در CSR نشان داده شده

منابع

- Liesegang T, Deutsh T, Gilbert Grand M. Retina and vitreous. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2002-2003:47.
- Gass JD. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment. 4th ed. St Louis: Mosby; 1997: 22.
- Watzke R, Burton T, Wools R. Direct and indirect laser photocoagulation of central serous retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1979;88:914-918.
- Folk JC, Pulido JS. Laser photocoagulation of the retina and choroid. *Ophthalmology* monograph 11. San Francisco: American academy of ophthalmology; 1997: 32.
- Bouzas EA, Scott MH, Mastorakos G, Chrousos GD, Kaise-Kupfer MI. Central serous retinopathy in endogenous hypercortisolism. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1229-1233.
- Polak BCD, Baarsina GS, Soyers B. Diffuse retinal pigment epitheliopathy complicating systemic corticosteroid treatment. *Br J Ophthalmol* 1995;79:922-925.
- Arci R, Deutmann AF. Die Behand lung der Zentralen serous choroidopathie Mit dem

- betare zeptoren blocker Metoprolol. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993;202:199-205 (Abstract).
- 8- Duker JS. Retina. In: Yanoff M, Duker S eds. *Ophthalmology*. London: Mosby; 1999:8/30/1-8/30/4.
- 9- Browing DJ. Nadolol in treatment of central serous retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1993;116:770-771.
- 10- Prunt C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous choroidopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121:26-34.
- 11- Marmor MF. New hypothesis on the pathogenesis and treatment of serous retinal detachment. *Greafes Arch Din Exp Ophthalmol* 1986;224:321-324.
- 12- Guyer DR, Yanuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA. Digital Indocyanine-green videoangiography of central serous choroidopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1057-1062.
- 13- Spaide RF, Hall L, Haas A. Indocyanine-green angiography of older patients with central serous chorioretinopathy. *Retina* 1996;16:203-213.
- 14- Pikkil J, Beiran I. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109:1723-1725.