

玻璃体内注射曲安奈德治疗 DME 的投药剂量研究

周 李, 黄学文, 黄 海

作者单位: (637000) 中国四川省南充市, 川北医学院第二临床学院

作者简介: 周李, 女, 硕士, 研究方向: 屈光与眼底病。

通讯作者: 周李. zhoulis121@126. com

收稿日期: 2011-09-14 修回日期: 2011-09-30

Dosage study of intravitreal injection with triamcinolone acetonide for DME

Li Zhou, Xue-Wen Huang, Hai Huang

Department of Ophthalmology, the Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Li Zhou. Department of Ophthalmology, the Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. zhoulis121@126. com
Received: 2011-09-14 Accepted: 2011-09-30

Abstract

• **AIM:** To look for the minimum effective dosage of intravitreal injection with triamcinolone acetonide (TA) for diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** A total of 45 eyes in 38 DME patients who were diagnosed by FFA were collected. They were divided into two groups: 22 eyes in group A and the other 23 eyes in group B. Different dosage of 40g/L TA (2mg or 4mg) were respectively used for intravitreal injection for the two groups. Before the treatment, the average best-corrected visual acuity (BCVA) was 0.06 ± 0.06 and 0.06 ± 0.05 in the two groups respectively ($t = 0.076, P = 0.94$), and all the intraocular pressure (IOP) was below 21mmHg. The average follow-up duration was 6 months after treatment. The BCVA, IOP, changes of lens and ocular fundus and FFA before and after treatment were observed.

• **RESULTS:** The average BCVA after treatment was 0.13 ± 0.05 and 0.12 ± 0.04 in the two groups respectively. The differences caused by treatment for each group were statistically significant ($t = -4.39, P = 0.00; t = -5.75, P = 0.00$). The hypertension rate was 9% (2 eyes) in group A and 39% (9 eyes) in group B ($\chi^2 = 3.99, P = 0.04$). For 19 eyes in group A and 22 eyes in group B, the treatment showed effective by FFA ($\chi^2 = 0.32, P = 0.56$). The recurrence rate was 23% and 13% respectively, the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.21, P = 0.64$). No refractory glaucoma and cataract development eye occurred. Intravitreal injection with TA again was effective if macular edema recurred.

• **CONCLUSION:** No matter the dosage is 2mg or 4mg, intravitreal injection with TA is a promising therapeutic method for DME, its short-term recurrence rate is not obviously different. But 2mg TA injection may cause less increased IOP than 4mg TA injection.

• **KEYWORDS:** diabetes; macular edema; triamcinolone

acetonide; therapeutic use; administration dosage

Zhou L, Huang XW, Huang H. Dosage study of intravitreal injection with triamcinolone acetonide for DME. *Cuqi Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011; 11(11):1983-1984

摘要

目的: 寻找玻璃体内注射曲安奈德(TA)治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的最小有效剂量。

方法: 选择FFA证实为DME的患者38例45眼,将其随机分为两组:A组19例22眼,B组19例23眼。两组分别采用40g/L的TA 2mg和4mg玻璃体内注射。治疗前两组的平均最佳矫正视力(BCVA)分别为 0.06 ± 0.06 和 0.06 ± 0.05 ($t = 0.076, P = 0.94$),并且眼压 < 21 mmHg。用药后随访6mo,对比观察用药前后的视力、眼压、晶状体和眼底改变以及FFA表现。

结果: 治疗后平均BCVA:A组22眼为 0.13 ± 0.05 ,B组23眼为 0.12 ± 0.04 ;两组患者治疗前后比较差异均有统计学意义($t = -4.39, P = 0.00; t = -5.75, P = 0.00$)。用药后眼压 > 21 mmHg A组2眼(9%),B组9眼(39%),高眼压发生率的差异有统计学意义($\chi^2 = 3.99, P = 0.04$)。FFA显示治疗有效A组为19眼,B组22眼,两组有效率差别无统计学意义($\chi^2 = 0.32, P = 0.56$)。在6mo内复发率A组5眼(23%),B组3眼(13%),其差异无统计学意义($\chi^2 = 0.21, P = 0.64$)。两组中均无发生难治性青光眼和白内障发展眼。黄斑水肿复发眼再次玻璃体内注射TA有效。

结论: 玻璃体内注射TA 2mg或4mg对于DME均有一定疗效,其短期复发率没有明显差异。玻璃体内注射2mg TA较注射4mg能较少引起眼压升高。

关键词: 糖尿病; 黄斑水肿; 曲安奈德; 治疗应用; 投药剂量
DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.11.036

周李, 黄学文, 黄海. 玻璃体内注射曲安奈德治疗 DME 的投药剂量研究. 国际眼科杂志 2011; 11(11):1983-1984

0 引言

曲安奈德(TA)又称丙酮氟羟泼尼松龙、丙酮去炎松或去炎松A等,为不溶于水的白色或类白色结晶状粉末,临床常用其醋酸酯。TA玻璃体腔注射是治疗糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)的有效方法之一。目前国内外报道的TA玻璃体腔注射常用剂量为4mg,术后有较多患者出现注射后高眼压。本文旨在找到治疗DME的最小有效剂量以减少术后高眼压发生率。我们对2009-07/2010-11对连续就诊的DME患者,采用玻璃体内注射不同剂量TA的方法进行治疗,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2009-07/2010-11来南充市中心医院眼科门诊就诊,最佳矫正视力 < 0.4 ,经前置镜眼底检查、荧光素眼底血管造影(FFA)检查证实为黄斑水肿的患者38例45眼。将患者按就诊时间随机分为两组,其中A组19例22眼,B组19例23眼。A组男9例10眼,女10例12

眼,年龄 30~69(平均 43.5)岁,无人工晶状体眼,其中曾行黄斑格栅样光凝治疗无效的患者 2 例 3 眼。B 组男 9 例 11 眼,女 10 例 12 眼,年龄 35~70(平均 45.1)岁,1 眼为人工晶状体眼,其中曾行黄斑格栅样光凝治疗无效的患者 4 例 5 眼。

1.2 方法 每例患者均采用标准对数视力表检查最佳矫正视力,Goldmann 压平眼压计测量眼压,裂隙灯及 +90.00D 前置镜检查眼前节及眼底(术前及术后 3mo 内每周复查 1 次,注药 3mo 以后每月复查 1 次)。术前及术后 1,6mo 常规做 FFA 检查。两组患眼平均最佳矫正视力 BCVA 均为 0.06。术前两组患眼中眼压均 <21mmHg,平均 11.2 ± 2.3 和 13.2 ± 2.5 mmHg(1mmHg=0.133kPa)。明确诊断后患者签署知情同意书,倍诺喜表面麻醉,在手术室按常规眼科手术要求消毒铺巾,置开睑器,用 27 号针头的一次性 1mL 空针抽取 40g/L 的 TA 混悬液,于颞下角膜缘后 4mm 处进针行玻璃体内注射。A 组注射 TA 2mg,B 组注射 TA 4mg。注射完毕后,即刻检查眼压,如眼压高于正常即行前房穿刺至眼压正常。检查视力手动存在,涂红霉素眼膏于结膜囊。嘱患者保持半坐卧位 24h,24h 后,抗生素眼药水滴眼,3 次/d,共 3d。术后若检查发现眼压升高给予降眼压药物治疗。术后 1,6mo 常规复查 FFA。术后如有视力明显减退或眼底检查提示黄斑水肿加重者增加做 FFA 检查的次数。若 FFA 显示黄斑区渗漏明显减轻或无荧光素渗漏,即黄斑区水肿明显减轻或消失为治疗有效。反之无效或复发。手术前后在裂隙灯下根据 LOCS III 晶状体混浊分级记录法评定晶状体混浊程度。

统计学分析:用 SPSS 11.0 进行统计学分析。TA 治疗前后平均最佳矫正视力差异采用配对资料 *t* 检验,两组间视力差异采用独立样本 *t* 检验。FFA 检查治疗后有效性及高眼压发生率组间比较采用四格表卡方检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

术前 BCVA:A 组为 0.06 ± 0.06 ;B 组为 0.06 ± 0.05 ,术前组间差异无统计学意义($t = 0.076, P = 0.94$)。用药后 6mo BCVA:A 组为 0.13 ± 0.05 ,B 组为 0.12 ± 0.04 ,术后 6mo BCVA 水平差别无统计学意义($t = 0.083, P = 0.4$)。两组患者治疗前与治疗后比较差异均有统计学意义($t = -4.39, P = 0.00; t = -5.75, P = 0.00$)。

用药后 6mo,A 组 2 眼(9%),B 组 9 眼(39%)眼压 >21mmHg,高眼压发生率的差异有统计学意义($\chi^2 = 3.99, P = 0.04$)。眼压升高多发生于术后 1wk 到术后 2mo。眼压升高者给予降眼压药物治疗有效,未发生难治性青光眼。

术后 1mo 复查 FFA 显示治疗有效 A 组 19 眼,B 组 22 眼,两组有效率差别无统计学意义($\chi^2 = 0.32, P = 0.56$)。术后 6mo 复发率 A 组 5 眼(23%),B 组 3 眼(13%),复发率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.21, P = 0.64$)。无效眼再次给予 4mg TA 眼内注射其中 3 眼有效,1 眼无效。复发眼行 4mg TA 玻璃体内注射,术后能提高患眼视力。所有治疗眼均未发生视网膜脱离、玻璃体积血和眼内炎等与注射有关的并发症。术后 6mo 未发现白内障明显进展眼。

3 讨论

TA 玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿已有较多成功的报道^[1,2]。Jonas 等^[3]对 25 例 50 眼糖尿病性黄斑水肿患者进行前瞻性对照研究,结果 92% 的治疗眼视力提高,尤其在最初的 2~6mo 内提高显著($P \leq 0.001$),并显著高于未治疗眼。但是临床研究发现 TA 常规剂量 4mg 术后发生高眼压的机率较高。Gillies 等^[4]前瞻性随机注射 4mg TA 75 眼,眼压 20~40mmHg 者有 32 眼(43%)。

以眼压升高 ≥ 5 mmHg 为标准,Wingate 等^[5]前瞻性分析 113 眼中,注射 TA 后高眼压发生率为 30%。TA 常规剂量术后发生高眼压的机率较高,而术后若发生高眼压除手术外很难将药物清除,只能等待药物自行代谢吸收。而术后若发生难治性高眼压难以将药物清除,只能等待药物自行代谢吸收和进行抗青光眼治疗。抗青光眼药物治疗效果欠佳者还需进行抗青光眼手术,增加了患者的痛苦和治疗费用。目前对 TA 玻璃体注射的报道多为 4mg,因此我们设想减小给药剂量可能会减小术后高眼压的风险。

我们的研究中两组术后 6mo 的平均 BCVA 均较术前有所提高,这与以往研究结果类似^[1]。证明常规剂量注射 TA 对 DME 是有明确治疗效果的,半剂量给药仍然有效。术后患者的 FFA 表现与视力增加的结果一致,即视力提高眼 FFA 复查黄斑水肿减轻和渗漏减少。我们的研究中两组手术后平均 BCVA 的差别没有统计学意义。两组均未发现白内障明显进展眼,因此我们认为两种剂量的注药在短期内不会引起白内障进展。随访 6mo 内 2mg 注药组 5 眼复发,4mg 注药组 3 眼复发,复发率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.21, P = 0.64$)。这证明 2mg 给药并不比 4mg 给药增加复发风险。用药后眼压 >21mmHg,2mg 注药组 2 眼(9.1%),4mg 注药组 9 眼(39.1%),差异有统计学意义($\chi^2 = 3.99, P = 0.04$)。因此我们认为减小剂量给药可能减少术后发生高眼压的机率。复发或无效患者我们选择再次注药 4mg,术后患者视力提高,黄斑水肿减轻。再次注药未选择 2mg,以避免因药物剂量达不到治疗剂量增加再次注药带来的风险。

综上所述,我们建议初始以小剂量 2mg 投药,无效或复发后再增加剂量,这样可以减少患者发生术后高眼压的风险,也能使多数患者在第 1 次术后 DME 得到缓解。4mg TA 在人眼玻璃体内的半衰期是 (15.4 ± 1.9) d,最长作用时间是 (140 ± 17) d^[6]。由于药物在玻璃体内的半衰期有限,术后黄斑水肿仍会复发。对于复发患者,可重复进行 TA 玻璃体内注射或增大注射剂量。有研究者采用大剂量 20~25mg TA 玻璃体内注射。虽然临床药效延长到 7~8mo^[7]。但大剂量 TA 眼内注射因 TA 为白色混悬液,在短期内可能影响患者的视力并且有增加高眼压的风险故不为大多数医师采用。TA 的缓释剂型或控释剂型的研发可能是未来研究的方向。

参考文献

- 1 Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109(5):920-927
- 2 常青,王文吉. 玻璃体内注射曲安奈德治疗黄斑水肿的临床疗效观察. *中华眼底病杂志* 2005;21(4):209-212
- 3 Jonas JB, Harder B, Kampeter BA. Intereye difference in diabetic macular edema after unilateral intravitreal injection of triamcinolone acetate. *Am J Ophthalmol* 2004;138(6):970-977
- 4 Gillies MC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2004;122(3):336-340
- 5 Wingate RJB, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:431-432
- 6 Audren F, Tod M, Massin P, et al. Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetate on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(10):3435-3441
- 7 Jonas JB, Degenring RF, Kampeter BA, et al. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetate as treatment for diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):158-160