

醋甲唑胺治疗难治性葡萄膜炎黄斑水肿的临床观察

姜允彬, 朱 鸿, 陈钰虹, 王 泓

作者单位: (200080) 中国上海市, 上海交通大学附属第一人民医院眼科

作者简介: 姜允彬, 在读硕士研究生, 研究方向: 葡萄膜炎。

通讯作者: 王泓, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 葡萄膜炎及眼底病. wanghong700520@126.com

收稿日期: 2017-02-22 修回日期: 2017-06-09

Effect of methazolamide in patients with refractory uveitic macular edema

Yun - Bin Jiang, Hong Zhu, Yu - Hong Chen, Hong Wang

Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Hong Wang. Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China. wanghong700520@126.com

Received: 2017-02-22 Accepted: 2017-06-09

Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy and safety of methazolamide in treating refractory uveitic macular edema.

• **METHODS:** Retrospective self - controlled study was designed. A total of 15 patients (20 eyes) with refractory uveitic macular edema which used methazolamide as adjuvant therapy were enrolled in Shanghai First People's Hospital from January 2015 to June 2016. The changes of central macular thickness (CMT) and best corrected visual acuity (BCVA) were observed at baseline and 2, 4, 8wk after treatment. We also focused on the incidence of complications and relapse.

• **RESULTS:** The CMT was $445.95 \pm 154.10 \mu\text{m}$, $338.83 \pm 138.34 \mu\text{m}$, $251.50 \pm 40.20 \mu\text{m}$, $244.90 \pm 35.68 \mu\text{m}$ at baseline, 2, 4 and 8wk after treatment, respectively. The differences among them were statistically significant ($F=15.467$, $P<0.05$). The BCVA (log MAR) were 0.40 ± 0.17 , 0.28 ± 0.21 , 0.19 ± 0.20 , 0.18 ± 0.21 at baseline, 2, 4 and 8wk respectively, with a significant difference among them ($F=5.208$, $P<0.05$). When the cumulative dose reached to 700mg and 1400mg, no one had methazolamide-related complications; and when it came to 2800mg, 5 patients (33%) had methazolamide-related complication. After the withdrawal of methazolamide 1wk, 1 and 3mo, 3 patients (20%), 5 patients (33%) and 8 patients (53%) relapsed, respectively.

• **CONCLUSION:** Methazolamide is beneficial in improving macular edema and vision in 4wk. When the cumulative dose is more than 1400mg, we need pay

attention to the complications. After discontinuing methazolamide for 1wk, macular edema relapsed in some patients, and more than half of patients recurred after 3mo. So the patients should be followed closely in 3mo after withdrawal of methazolamide.

• **KEYWORDS:** uveitis; macular edema; refractory; carbonic anhydrase inhibitor; methazolamide

Citation: Jiang YB, Zhu H, Chen YH, et al. Effect of methazolamide in patients with refractory uveitic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2017;17(7):1359-1361

摘要

目的: 评价醋甲唑胺辅助治疗难治性葡萄膜炎黄斑水肿 (refractory uveitic macular edema, RUME) 的有效性及安全性。

方法: 采用回顾性自身对照观察研究。收集 2015-01/2016-06 就诊于上海市第一人民医院眼科的口服醋甲唑胺的 RUME 患者 15 例 20 眼。观察基线、用药 2、4、8wk 后黄斑中心凹厚度 (CMT)、最佳矫正视力 (BCVA) 的变化、并发症发生率及停药后的复发率。

结果: 基线、用药 2、4、8wk 后 CMT 分别为 445.95 ± 154.10 、 338.83 ± 138.34 、 251.50 ± 40.20 、 $244.90 \pm 35.68 \mu\text{m}$, 用药前后不同时间点 CMT 总体间比较, 差异具有统计学意义 ($F=15.467$, $P<0.05$)。基线、用药 2、4、8wk 后 BCVA (LogMAR) 分别为 0.40 ± 0.17 、 0.28 ± 0.21 、 0.19 ± 0.20 、 0.18 ± 0.21 。用药前后不同时间点 BCVA 总体间比较, 差异具有统计学意义 ($F=5.208$, $P<0.05$)。累计用药 700、1400mg 时无醋甲唑胺相关并发症出现; 累计用药 2800mg 时, 共 5 例 (33%) 患者出现醋甲唑胺相关并发症, 停药 1wk、1、3mo 后分别有 3 例 (20%)、5 例 (33%)、8 例 (53%) 复发。

结论: 口服醋甲唑胺 4wk 即可有效改善 RUME 患者黄斑水肿、提高视力; 累计用药超过 1400mg 时, 需警惕并发症发生; 停药 1wk 后即有患者水肿复发, 3mo 后超过一半患者水肿复发, 故停药后 3mo 内应密切随访。

关键词: 葡萄膜炎; 黄斑水肿; 难治性; 碳酸酐酶抑制剂; 醋甲唑胺

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.7.42

引用: 姜允彬, 朱鸿, 陈钰虹, 等. 醋甲唑胺治疗难治性葡萄膜炎黄斑水肿的临床观察. *国际眼科杂志* 2017;17(7):1359-1361

0 引言

葡萄膜炎是一类可累及虹膜、睫状体、玻璃体、视网膜及脉络膜等眼内组织的自身免疫性疾病。发达国家其致盲率为 5%~20%, 多发于青壮年, 严重影响患者工作生活, 加重社会负担^[1]。葡萄膜炎继发黄斑水肿 (uveitic

macular edema, UME)是引起葡萄膜炎致盲最严重的并发症之一^[2],主要由多种炎症因子损伤视网膜内外屏障引起。糖皮质激素可以抑制中性粒细胞迁移和炎症因子产生,稳定内皮细胞,是治疗非感染性 UME 的首选方案。而一些非感染性 UME 经全身糖皮质激素和(或)免疫抑制剂正规治疗 3mo 后,黄斑持续或反复水肿,形成难治性葡萄膜炎黄斑水肿(refractory uveitic macular edema, RUME)^[3-5]。目前,尽管有抗-VEGF 药物及新型生物制剂治疗 RUME 的报道,但这些新型药物价格昂贵、有效期短,有些为有创治疗而且多需重复治疗亦缺乏成熟的临床经验,难以作为常规治疗药物在临床上推荐使用^[6-9]。碳酸酐酶抑制剂给药方便,价格便宜,曾经作为高血压治疗的常用药物,还可以通过增强视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)重吸收功能治疗 UME^[10-11]。目前药物副作用及停药后水肿复发是使用受限的主要原因,且该领域仍然缺少相关用药经验的报道,本研究拟观察口服醋甲唑胺治疗 RUME 的有效剂量及安全剂量,为 RUME 找到一种更为便捷、安全的辅助治疗方式。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2015-01/2016-06 在上海市第一人民医院眼科确诊的 RUME 患者 15 例 20 眼,其中男 7 例 10 眼,女 8 例 10 眼,平均年龄 46.40±17.59 岁,平均病程 7.67±3.29a。葡萄膜炎类型包括特发性后葡萄膜炎 5 例 7 眼(35%)、特发性全葡萄膜炎 8 例 9 眼(45%)、白塞病 2 例 4 眼(20%)。纳入标准:根据国际葡萄膜炎小组所制定标准^[12]明确诊断为非感染性葡萄膜炎且经 OCT 证实并发黄斑水肿者;经激素和(或)免疫抑制剂治疗 3mo 后,水肿持续或反复发作且能随访≥5mo 者。存在以下任意一项者即排除:伴有严重心血管疾病或肝肾功能不全者;糖尿病患者;磺胺类药物过敏者;有尿道结石和膀胱手术者;低钾血症者;妊娠者;过去 3mo 内有结膜下、球周、玻璃体腔注射史及内眼手术史;OCT 显示有玻璃体-黄斑牵引者、屈光介质混浊无法行 OCT 扫描者。

1.2 方法 所有纳入患者均接受详细的病史询问及眼科检查,包括:最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、非接触眼压、裂隙灯显微镜眼前节检查、前置镜眼底检查及 OCT 黄斑扫描。视力检查采用标准对数视力表进行,并将结果转化为最小角(LogMAR)对数视力记录,OCT 检查采用“快速黄斑扫描”程序,对黄斑部进行扫描,利用自带软件测量黄斑中心凹视网膜厚度。患者口服醋甲唑胺 25mg/次,2 次/d,同时口服氯化钾缓释片 500mg/次,2 次/d,8wk 后停药,用药前后糖皮质激素和(或)免疫抑制剂剂量保持不变。观察用药后 2、4、8wk 时黄斑中心凹厚度(central macular thickness, CMT)、BCVA 变化,记录用药过程中副反应发生率及停药后水肿复发情况。

疗效判断标准:视力稳定:视力变化 2 行以内;有效:视力提高 2 行或以上;下降:视力下降 2 行或以上;OCT 示 CMT 降低超过 20% 表示黄斑水肿明显好转;OCT 示 CMT ≤260μm 且囊腔消失,表示 RUME 消退^[13]。停药后 CMT 增厚超过 50μm 或视力下降超过 2 行及以上者即为水肿复发^[14]。

统计学分析:采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。研究对象一般资料及各检测指标均数皆采用均数±

标准差表示。治疗前后不同时间点 CMT、BCVA 的总体差异比较采用重复测量数据方差分析,多重比较采用 LSD-*t* 检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 CMT 的变化 基线 CMT 为 445.95±154.10μm,用药 2wk 时为 338.83±138.34μm,7 眼(35%)水肿明显好转;4wk 时为 251.50±40.20μm,13 眼(65%)水肿明显好转,其中 6 眼(30%)水肿消退;8wk 时为 244.90±35.68μm,15 眼(75%)水肿明显好转,其中 7 眼(35%)水肿消退。用药前后不同时间点 CMT 总体比较,差异具有统计学意义($F=15.467, P<0.05$),其中,用药 2、4、8wk 后 CMT 均明显小于基线水平(均 $P<0.05$),用药 4wk 与 8wk 相比,CMT 下降无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 治疗前后 BCVA 的变化 基线 BCVA 为 0.40±0.17,用药 2wk 时为 0.28±0.21,5 眼(25%)视力有效提高,15 眼(75%)视力稳定;4wk 时为 0.19±0.20,8 眼(40%)视力有效提高,12 眼(60%)视力稳定;8wk 时为 0.18±0.21,15 眼(75%)视力有效提高,5 眼(25%)视力稳定。用药前后不同时间点 BCVA 比较,差异具有统计学意义($F=5.208, P<0.05$)。用药 2wk 后 BCVA 较基线降低,但差异无统计学意义($P>0.05$),用药 4、8wk 后 BCVA 较基线水平明显降低且差异具有统计学意义(均 $P<0.05$),提示用药 4、8wk 后较用药前 BCVA 明显提高。

2.3 用药过程中副反应发生率及停药后水肿复发情况 用药 8wk 时 5 眼(25%)水肿虽明显缓解,视力保持稳定,其中 2 眼(10%)视力无变化,3 眼(15%)视力仅提高 1 行。累计用药 700mg、1 400mg 时,无醋甲唑胺相关并发症出现;累计用药 2 800mg 时,共 5 例(33%)患者出现醋甲唑胺相关的并发症,其中 4 例发生疲乏及四肢麻木症状,1 例出现呕吐症状。累计用药 2 800mg 时并发症发生率明显高于累计用药 1 400mg,差异有统计学意义($P<0.05$)。停药 1wk 后 3 例(20%)复发,表现为 CMT 增厚和(或)囊腔扩大,停药 1mo 后 5 例(33%)水肿复发、停药 3mo 后 8 例(53%)复发。

3 讨论

UME 是葡萄膜炎患者最严重的并发症之一,常引起视力严重下降。虽然糖皮质激素是治疗非感染性 UME 的一线用药,但总有一些患者对口服糖皮质激素和(或)免疫抑制剂无应答,对其他现有的治疗方案无法依从,黄斑长期处于水肿状态损伤感光细胞,晚期视网膜变薄、纤维化引起不可逆的视力丧失^[15-16]。Cox 等首先发现乙酰唑胺可有效缓解炎症性黄斑水肿,其后的研究证实了碳酸酐酶抑制剂治疗 UME 的有效性^[6,17-18]。Farber 等认为乙酰唑胺可以缓解渗漏、提高视力^[17],而 Whitecup 等认为乙酰唑胺能缓解渗漏,不能有效提高视力^[16]。我们应用醋甲唑胺治疗 RUME,同时利用 OCT 观察 RUME 形态变化,用药 4wk 后 CMT 与 BCVA 均有显著改善,这与 Farber 等的结果类似,之所以与 Whitecup 等的研究结果不同,可能是他们纳入的 UME 患者水肿持续时间更长,感光细胞受到不可逆损伤。同时,我们还发现用药 2wk 后 CMT 即有明显降低,用药 4wk 后 BCVA 有效提高,提示黄斑形态好转与视力提高之间存在时间延迟。用药 8wk 后,CMT 较用药 4wk 虽有改善但差异并无统计学意义,由此可见口服醋甲唑胺 4wk 可有效改善 RUME。我们的研究中,5 眼(25%)水肿虽缓解,但视力无有效提高,可能也是由于慢

性水肿损伤感光细胞的完整性。我们进一步观察了其OCT的IS/OS层,发现完整性缺失,提示IS/OS层完整性缺失的RUME患者即使水肿消退视力也不能有效改善,除此之外玻璃体混浊及炎症反复发作导致血管阻塞也可能影响视力提高^[19]。醋甲唑胺治疗RUME的机制尚不完全清楚,有研究者认为醋甲唑胺可以作用于RPE细胞顶端及基底膜的碳酸酐酶,恢复RPE极性,增强RPE细胞“泵”的作用,促进渗出液经由RPE细胞重吸收进入脉络膜^[20],缓解水肿。除此之外,也有患者认为碳酸酐酶抑制剂通过增加黄斑区血液循环来减轻水肿,但这一猜想尚存争议^[21-22]。

与乙酰唑胺相比,醋甲唑胺脂溶性更高、作用更强、代谢缓慢,所以其使用剂量减少,副作用亦比乙酰唑胺小。本研究中患者仅出现疲乏、四肢麻木和呕吐三种并发症,与以往乙酰唑胺治疗UME的研究相比^[12,16-17],并发症种类少。尽管如此,累计用量达到2800mg时仍有5例(33%)患者出现醋甲唑胺相关并发症,且明显高于累计用量1400mg,故当累计用药超过1400mg时应引起临床医生足够重视,注意监测血钾。停药患者水肿复发,可能的原因是RUME患者炎症处于亚临床状态,醋甲唑胺只能被动地促进视网膜内液体重吸收,不能从源头上抑制炎症,保护血视网膜屏障,消除血管渗漏^[12]。本研究中短期停药(1wk)即有20%患者水肿复发,提示我们停药后应密切随访。

本研究存在以下不足:在评价视功能时,我们还可以利用色觉、视觉对比敏感度等指标,这些指标可能对醋甲唑胺的治疗作用可能更加敏感;回顾性研究;样本量小、随访时间短;因此,研究结果具有一定的局限性,醋甲唑胺辅助治疗RUME的安全性及有效性仍需大样本量前瞻性随机对照试验加以验证。

综上,口服醋甲唑胺4wk即可有效改善RUME患者黄斑水肿、提高视力;累计用药超过1400mg时,需警惕并发症发生,停药1wk后即有患者水肿复发,3mo后超过一半患者水肿复发,故停药后3mo内应密切随访。醋甲唑胺可以作为辅助治疗RUME的方法之一。

参考文献

- Tomkins-Netzer O, Talat L, Bar A, et al. Long-term clinical outcome and causes of vision loss in patients with uveitis. *Ophthalmology* 2014; 121(12):2387-2392
- Roesel M, Ruttig A, Schumacher C, et al. Risk factors for the development of macular edema in noninfectious uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(5):625-630
- Acharya NR, Hong KC, Lee SM. Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009;148(2):303-309
- Soheilian M, Eskandari A, Ramezani A, et al. A pilot study of intravitreal diclofenac versus intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21(2):124-129

- 姜允彬,王泓. 难治性葡萄膜炎黄斑水肿的治疗进展. *中华眼底病杂志* 2017;33(1):96-99
- Tomkins-Netzer O, Lightman S, Drye L, et al. Outcome of treatment of uveitic macular edema: the multicenter uveitis steroid treatment trial 2-year results. *Ophthalmology* 2015;122(11):2351-2359
- Reddy AK, Cabrera M, Yeh S, et al. Optical coherence tomography-guided ranibizumab injection for cystoid macular edema in well-controlled uveitis: twelve-month outcomes. *Retina* 2014; 34(12):2431-2438
- Mesquida M, Molins B, Llorens V, et al. Long-term effects of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology* 2014;121(12):2380-2386
- Zheng YZ. The prospects of the biotherapy for refractory uveitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2016;52(7):551-556
- Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988;106(9):1190-1195
- Wolfensberger TJ. The role of carbonic anhydrase inhibitors in the management of macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999; 97(3-4):387-397
- Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 1987;103(2):234-235
- Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T, et al. Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina* 2005; 25(2):182-188
- Acharya NR, Hong KC, Lee SM. Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009;148(2):303-309
- 冀垒兵,许正华,肖云,等. 葡萄膜炎性黄斑水肿对视功能的影响. *国际眼科杂志* 2015;15(6):1026-1029
- Gueux-Crosier Y. The pathogenesis and clinical presentation of macular edema in inflammatory diseases. *Doc Ophthalmol* 1999;97(3-4):297-309
- Whitcup SM, Csaky KG, Podgor MJ, et al. A randomized, masked, cross-over trial of acetazolamide for cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1996;103(7):1054-1062
- Farber MD, Lam S, Tessler HH, et al. Reduction of macular oedema by acetazolamide in patients with chronic iridocyclitis: a randomised prospective crossover study. *Br J Ophthalmol* 1994;78(1):4-7
- Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T, et al. Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina* 2005; 25(2):182-188
- Wolfensberger TJ, Chiang RK, Takeuchi A, et al. Inhibition of membrane-bound carbonic anhydrase enhances subretinal fluid absorption and retinal adhesiveness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(1):76-80
- Grunwald JE, Zinn H. The acute effect of oral acetazolamide on macular blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(3):504-507
- Pedersen DB, Koch JP, la Cour M, et al. Carbonic anhydrase inhibition increases retinal oxygen tension and dilates retinal vessels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(2):163-168