

## Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab Alone or Combined with Triamcinolone versus Macular Photocoagulation in Diabetic Macular Edema

Obudi A, MD; Remezani AR, MD; Salehipour M, MD; Rostami P, MD; Yaseri M, PhD; Soheilian M, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*Corresponding author: masoud\_soheilian@yahoo.com

**Purpose:** To compare the results of intravitreal bevacizumab (IVB) injection alone or in combination with intravitreal triamcinolone acetonide (IVT) versus macular laser photocoagulation (MPC) as primary treatment of diabetic macular edema (DME).

**Methods:** In this randomized clinical trial, 150 eyes of 129 patients with clinical DME and no previous treatment were enrolled. The eyes were randomly assigned to one of the three study arms: the IVB group received 1.25 mg IVB (50 eyes); the IVB/IVT group received 1.25mg of IVB and 2 mg of IVT (50 eyes); and the MPC group underwent focal or modified grid laser (50 eyes). Retreatment was performed at 12-week intervals whenever indicated.

**Results:** Visual acuity (VA) changes among the groups were statistically significant at 6 ( $P < 0.001$ ) and 24 ( $p = 0.012$ ) weeks. VA change was significant only in the IVB group at 12 weeks. VA changes  $\pm$  standard deviation at 36 weeks were  $-0.28 \pm 0.25$ ,  $-0.04 \pm 0.33$ , and  $+0.01 \pm 0.27$  LogMAR in the IVB, IVB/IVT, and MPC groups, respectively ( $P = 0.053$ ). Significant reduction in central macular thickness (CMT) was observed in all groups only up to 6 weeks; however, CMT changes were not significantly different among the groups in all visits. Overall, retreatment was required for 27 eyes up to 36 weeks (14 in the IVB group, 10 in the IVB/IVT group, and 3 in the MPC group). In the IVB group, in which greater VA improvement was observed, only one injection was required in 72% of the cases. VA improvement more than 2 Snellen lines at 36 weeks occurred in 37%, 25%, and 14.8% of patients in the IVB, IVB/IVT and MPC groups, respectively.

**Conclusions:** Intravitreal bevacizumab injection in patients with DME yielded a better visual outcome at 24 weeks compared with macular photocoagulation. After 6 weeks changes in CMT and VA were not compatible. No adjunctive effect of IVT was demonstrated.

**Key Words:** Bevacizumab, Triamcinolone, Photocoagulation, Macular Edema

• Bina J Ophthalmol 2011; 16 (3): 226-238.

Received: 14 April 2010

Accepted: 15 February 2011

### اثر تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب با یا بدون تریامسینولون در مقایسه با فوتوکواگولاسیون ماکولا به عنوان درمان اولیه ادم ماکولای دیابتی بر اساس تحلیل میان دوره‌ای

دکتر آرش عبودی<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا رضائی<sup>۲</sup>، دکتر مسعود صالحی‌پور<sup>۱</sup>، دکتر پویا رستمی<sup>۳</sup>، دکتر مهدی یاسری<sup>۴</sup> و دکتر مسعود سهیلیان<sup>۵</sup>

**هدف:** مقایسه اثر یک نوبت تزریق داخل زجاجیه بواسیزوماب (IVB) به تنهایی یا همراه با تریامسینولون (IVT) و فوتوکواگولاسیون لیزری ماکولا (MPC) به عنوان درمان اولیه ادم ماکولای دیابتی (DME).

**روش پژوهش:** تعداد ۱۵۰ چشم از ۱۲۹ بیمار مبتلا به DME بارز بالینی بدون سابقه درمان قبلی، در این کارآزمایی بالینی به صورت تصادفی به سه گروه مساوی تقسیم شدند. در گروه IVB، بواسیزوماب به میزان ۱/۲۵ میلی‌گرم در داخل زجاجیه تزریق و در گروه IVB/IVT علاوه بر بواسیزوماب، ۲ mg تریامسینولون نیز تزریق گردید. در گروه MPC، از لیزر گرید موضعی یا اصلاح

شده استفاده شد. در صورت لزوم هر ۱۲ هفته یک بار معالجه مجدد صورت پذیرفت. پیامد اصلی مورد سنجش، تغییر در بهترین دید اصلاح شده در هفته ۲۴ بود.

**یافته‌ها:** تغییرات حدت بینایی در هفته ۶ ( $P < 0/001$ ) و ۲۴ ( $P = 0/012$ ) در همه گروه‌ها معنی‌دار بود. نتیجه درمانی قابل توجه در گروه IVB در تمام معاینات و در گروه IVB/IVT تنها در هفته ۶ و ۱۲ مشاهده شد. میانگین تغییرات حدت بینایی  $\pm$  انحراف معیار در هفته ۳۶ در سه گروه IVB، IVB/IVT و MPC به ترتیب  $0/25 \pm 0/28$ ،  $0/33 \pm 0/4$  و  $0/27 \pm 0/1$  لوگمار بود ( $P = 0/053$ ). کاهش قابل ملاحظه ضخامت مرکزی ماکولا (CMT) در تمام گروه‌ها تنها تا ۶ هفته دیده شد و تغییرات CMT بین گروه‌ها در پی‌گیری‌های مختلف معنی‌دار نبود. به طور کلی در طی ۳۶ هفته، درمان مجدد در ۲۷ چشم ضرورت یافت (۱۴ چشم در گروه IVB، ۱۰ چشم در گروه IVB/IVT و ۳ چشم در گروه MPC). در گروه IVB با بیش‌ترین میزان بهبود حدت بینایی، در ۷۲ درصد موارد تنها یک تزریق انجام شد. بهبود حدت بینایی بیش از ۲ خط اسنلن در هفته ۳۶ در گروه‌های IVB، IVB/IVT و MPC به ترتیب ۳۷، ۲۵ و ۱۴/۸ درصد بود.

**نتیجه‌گیری:** در بیماران مبتلا به DME، تزریق بواسیزوماب نسبت به فوتوکواگولاسیون ماکولا منجر به نتیجه بهتر در هفته ۲۴ می‌گردد. پس از ۶ هفته، تغییرات CMT و حدت بینایی متناسب نبوده و استفاده از تریامسینولون منجر به نتایج درمانی بهتر نخواهد گردید.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۰؛ دوره ۱۶، شماره ۳: ۲۳۸-۲۲۶.

• پاسخ‌گو: دکتر مسعود سهیلیان (e-mail: masoud\_soheilian@yahoo.com)

۱- فلوشیپ رتین - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دانشیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- پزشک عمومی

۴- دکترای آمار حیاتی - دانشکده بهداشت - دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران - پاسداران - بوستان نهم - خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی) - پلاک ۲۳ - مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۲۵ فروردین ۱۳۸۹

تایید مقاله: ۲۶ بهمن ۱۳۸۹

## مقدمه

ادم ماکولای دیابتی (DME) با شیوع تقریبی ۱۰ درصد یکی از علل عمده کاهش حدت بینایی بیماران دیابتی محسوب می‌گردد<sup>۱</sup>. درمان متداول DME، فوتوکواگولاسیون لیزری (MPC) است که احتمالاً با مکانیسم نوسازی یاخته‌های اپی‌تلیوم رنگ‌دانه‌دار شبکیه یا بهبود اکسیژن‌رسانی به لایه‌های بیرونی آن، موجب بهبود حدت بینایی می‌گردد<sup>۲،۳</sup>. مطالعه ETDRS نشان داد که فوتوکواگولاسیون لیزری در درمان ادم ماکولای مقاوم به درمان (CSME) موثر می‌باشد<sup>۴</sup>. این درمان سبب کاهش افت بینایی متوسط به میزان ۵۰ درصد می‌شود و در ۱۷ درصد موارد، بهبود حدت بینایی معادل ۳ خط اسنلن حاصل می‌گردد. به رغم این مزایا، استفاده از MPC موجب اسکار ناشی از لیزر می‌گردد که در طول زمان به تدریج گسترش یافته و ممکن است بهبود دید را محدود نماید. علاوه بر آن در DME منتشر، نتایج درمانی MPC چندان رضایت‌بخش نمی‌باشد. Lee و Oik<sup>۵</sup> نشان دادند که با

استفاده از MPC گرید (grjd) تعدیل‌شده، حدت بینایی در DME منتشر در ۶۰/۹ درصد بیماران ثابت می‌ماند، در ۲۴/۶ درصد کاهش و در ۱۴/۵ درصد افزایش می‌یابد. با توجه به موارد فوق، گرایش به سایر درمان‌ها از جمله تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون استوناید (IVT)<sup>۶-۱۱</sup> یا تزریق عوامل ضد عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGF: vascular endothelial growth factor)<sup>۱۲-۱۵</sup> افزایش یافته است. درمان استروئیدی نیز احتمالاً از طریق افزایش پروتئین‌های اتصالی محکم (tight-junction) که موجب انقباض موضعی عروق و کاهش نشت مواد از جدار رگ‌ها می‌شوند<sup>۱۶-۳</sup> و یا به واسطه خواص آنژیواستاتیکی ناشی از مهار VEGF، در درمان DME مفید می‌باشد<sup>۱۷، ۱۱</sup>. داروهای ضد VEGF با تاثیر بر پروتئین‌های اندوتلیال در بیماری‌های عروقی چشم مانند DME، موجب کاهش نفوذپذیری رگ‌ها می‌شوند<sup>۱۸</sup>. سطح VEGF-A در بیماران مبتلا به DME به طور قابل توجهی بالاتر است که نشان دهنده نشت وسیع

در ناحیه ماکولا در این گروه می‌باشد.<sup>۱۹،۲۰</sup>

تاکنون حداقل ۹ ایزوفرم VEGF انسانی یافت شده است. داروهای ضد VEGF که در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل پگاپتانیب، رانی‌بیزوماب، و بواسیزوماب می‌باشند. پگاپتانیب یک آپتامراسید ریبونوکلیک است که تنها بر ایزوفرم VEGF-۱۶۵ تاثیر می‌گذارد و اثرات سودمند آن بر روی DME اخیراً شناخته شده است.<sup>۱۲</sup> رانی‌بیزوماب و بواسیزوماب آنتی‌بادی‌های نوترکیب با عملکرد ضد VEGF-A هستند که در درمان DME نتایج امیدوارکننده‌ای دارند.<sup>۲۱،۲۲</sup>

در سال‌های اخیر استفاده از داروهای ضد VEGF به صورت قابل توجهی شایع شده است. اگرچه ابعاد متفاوت این داروها از جمله رژیم مناسب درمانی، طول مدت درمان، فواید درمان ترکیبی و ایمنی دارو در مهار طولانی مدت VEGF، هم‌چنان مبهم بوده و مستلزم مطالعات بیش‌تر می‌باشد.

ما در گذشته نتایج ۱۲ هفته‌ای کارآزمایی بالینی تصادفی سه بازویی که تاثیر تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب (IVB) را به تنهایی و یا همراه با تریامسینولون در مقایسه با MPC به عنوان خط اول درمان DME، مورد بررسی قرار داده و دریافتیم یک بار تزریق IVB به تنهایی نتایج بینایی بهتری در مقایسه با فوتوکوآگولاسیون لیزری دارد.<sup>۲۲</sup> البته این اثربخشی با کاهش قابل توجه ضخامت ماکولا همراه نبود و تریامسینولون هیچ اثر درمانی بیش‌تری ایجاد نکرد. جهت تکمیل این کارآزمایی بالینی، بیماران مجدداً فراخوان شدند و پی‌گیری و درمان تا ۳۶ هفته ادامه یافت.

### روش پژوهش

این کارآزمایی بالینی توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تایید شد. محققان ضمن توضیح روش مداخله و عوارض احتمالی آن، از همه بیماران رضایت آگاهانه اخذ نمودند.

### افراد مورد مطالعه

تعداد ۱۵۰ چشم از ۱۲۹ بیمار مبتلا به ادم ماکولای بارز بالینی براساس معیارهای ETDRS وارد مطالعه شدند. سابقه فوتوکوآگولاسیون لیزری موضعی یا کامل شبکیه، عمل جراحی یا تزریق داخل چشمی، گلوکوم یا افزایش فشار داخل چشمی (IOP)، حدت بینایی معادل یا بهتر از ۲۰/۴۰ و یا بدتر از ۲۰/۳۰۰، نورگ‌زایی عنیبیه، کدورت واضح مدیا و رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو با خطر بالا و فعال، نابینایی چشم مقابل، بارداری،

کراتینین سرم بیش از ۳ mg/dl و دیابت قندی کنترل‌نشده معیار خروج افراد از مطالعه محسوب شدند.

### روش مداخله

ابتدا ارزیابی کامل چشمی شامل اندازه‌گیری بهترین دید اصلاح‌شده (BCVA)، معاینات اسلیت‌لمپ، بیومیکروسکوپی، اندازه‌گیری فشار چشم و فوندوسکوپی انجام شد. سپس آزمون‌های آنسیلاری (Ancillary) شامل فتوگرافی فوندوس، OCT (optical coherence tomography) و فلورسین آنژیوگرافی صورت پذیرفت. BCVA به وسیله جدول اسنلن اندازه‌گیری و معادل لوگمار آن ثبت گردید. کدورت عدسی به صورت بالینی ارزیابی و از صفر تا +۴ تقسیم‌بندی شد. ضخامت شبکیه در دایره‌ای به قطر ۳/۵ mm در اطراف نقطه تثبیت (fixation) توسط OCT (Zeiss, Dublin, CA) اندازه‌گیری و این ضخامت در دایره‌ای به قطر ۱ mm به مرکز فوه‌آ، جهت انجام تجزیه تحلیل آماری مورد استفاده قرار گرفت.

چشم‌های واجد شرایط در یکی از سه گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه IVB تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب به تنهایی و در گروه IVT/IVB، تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب همراه با تریامسینولون انجام شد. در گروه MPC، فوتوکوآگولاسیون لیزری ماکولا مطابق دستورالعمل اصلاح‌شده ETDRS<sup>۵</sup> در نواحی حاوی میکروآنورسیمی‌های در حال نشت شبکیه صورت پذیرفت. در موارد دو طرفه، هر چشم به صورت جداگانه وارد مطالعه شد، به عبارت دیگر امکان داشت هر دو چشم یک بیمار در یک گروه قرار گیرد. در فواصل ۱۲ هفته‌ای در موارد ضروری شامل ادم ماکولای بالینی پایدار بر طبق معیار ETDRS و حدت بینایی کم‌تر از ۲۰/۴۰، درمان مجدد انجام شد.

### روش جراحی

تزریق در شرایط استریل و با استفاده از بی‌حسی موضعی و اسپیکولم پلکی انجام شد. در گروه IVB، ۱/۲۵ mg (۰/۰۵ ml) بواسیزوماب (اواستین، شرکت Genen-tech، سان‌فرانسیسکو، کالیفرنیا) به وسیله سوزن شماره ۲۷ از ناحیه تمپورال فوقانی به داخل زجاجیه تزریق شد. در گروه IVB/IVT، علاوه بر تزریق داخل زجاجیه‌ای بواسیزوماب به روش فوق، ۲ mg (۰/۰۵ ml) تریامسینولون نیز با یک سوزن شماره ۲۷ مجزا از ناحیه تمپورال تحتانی به داخل زجاجیه تزریق گردید. در مواردی که دو چشم یک بیمار در این گروه قرار داشتند، تزریق چشم دوم دو روز بعد از چشم اول انجام شد. گروه MPC نیز تحت درمان با

SPSS Inc, Chicago, IL) ویرایش ۱۵) انجام شد. به منظور توصیف داده‌های کیفی، از فراوانی و درصد و در داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. جهت مقایسه داده‌های کیفی، آزمون کای مربع یا آزمون دقیق فیشر و در داده‌های کمی، آنالیز واریانس صورت پذیرفت.

میزان بهبود VA و CMT در هر گروه در پی‌گیری‌های مختلف با استفاده از تناسب "میزان تغییر در هفته‌های ۶، ۱۲، ۲۴ و ۳۶ نسبت به مقدار پایه تقسیم بر مقدار پایه" بیان شد.

از آزمون  $t$  زوجی جهت مقایسه VA و CMT نهایی با مقادیر پایه در هر گروه درمانی استفاده گردید. از مدل رگرسیون حاشیه‌ای GEE (generalized estimating equation methods) جهت مقایسه تاثیر درمان بر حدت بینایی و CMT در گروه‌ها (با حذف اثر مقادیر پایه و در نظر گرفتن همبستگی ممکن بین دو چشم بیماران در موارد دو چشمی) استفاده شد. در محاسبات دوبه‌دو به منظور پرهیز از مشکلات مقایسه‌های چندگانه از روش بن‌فرونی بهره گرفتیم. از آنجایی که این مطالعه در دو مرحله گزارش شده است بر پایه شیوه‌ارایه شده توسط Pocock<sup>۲۳</sup> به منظور ثابت نگاه داشتن خطای نوع اول در سطح ۰/۰۵، مقادیر  $P$  کم‌تر از ۰/۰۲۹ را به عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفتیم.

#### یافته‌ها

تعداد ۱۵۰ چشم از ۱۲۹ بیمار وارد مطالعه شدند و از شهریور ۱۳۸۴ تا اردیبهشت ۱۳۸۶ مورد پی‌گیری قرار گرفتند. میانگین سن بیماران  $۶۱/۲ \pm ۶/۱$  سال و ۷۹ چشم (۵۲/۷ درصد) مربوط به بیماران مذکر بود. در ۱۴۱ چشم (۹۴ درصد)، رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو و در ۹ چشم (۶ درصد) رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو در مراحل اولیه مشاهده گردید. در جدول (۱) مشخصات عمومی هر گروه خلاصه شده است.

در طول مدت پی‌گیری در ۲۷ چشم تکرار درمان ضرورت یافت که ۱۴ چشم در گروه IVB، ۱۰ چشم در گروه IVB/IVT و ۳ چشم در گروه MPC قرار داشتند. در سه چشم از گروه IVB، سه چشم از گروه IVB/IVT و یک چشم از گروه MPC، سه نوبت درمان انجام شد. روند ورود افراد به مطالعه و علل داده‌های ناکامل در نمودار (۱) مشخص گردیده است.

فوتوکواگولاسیون لیزری موضعی یا MPC گرید اصلاح شده قرار گرفتند.

گروه‌های IVB و IVB/IVT در روزهای اول و هفتم پس از تزریق، جهت بررسی IOP و واکنش اتاق قدامی مورد معاینه قرار گرفتند. معاینات کامل چشم و OCT در هفته‌های ۶، ۱۲، ۲۴، ۳۶ تکرار و آنژیوگرافی فلورسین در صورت لزوم انجام شد. اندازه‌گیری فشار خون در شروع مطالعه و نیز در تمام پی‌گیری‌ها صورت پذیرفت.

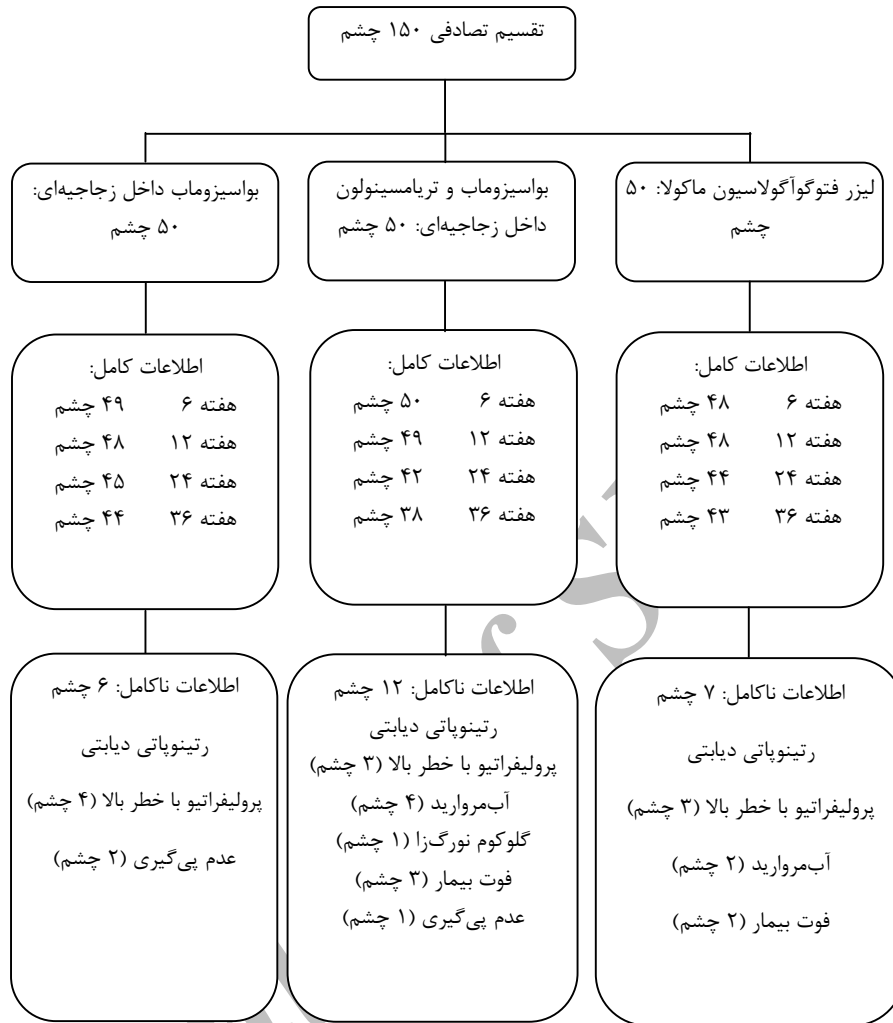
پیامد اصلی مورد بررسی، تغییر BCVA در هفته ۲۴ بود. سایر پیامدها عبارت بودند از میزان تغییرات حدت بینایی در هفته‌های ۶، ۱۲ و ۳۶ و نیز عوارض وابسته به تزریق و تغییرات ضخامت ناحیه مرکزی قرنیه (CMT) که به وسیله OCT تعیین می‌شد.

جهت به دست آوردن تفاوت آماری در حد ۰/۰۲ لوگمار (معادل ۲ خط اسنلن) در میانگین BCVA بین گروه‌ها، با توان ۹۰ درصد، خطای آلفا معادل ۰/۰۵ و انحراف معیار ۰/۳۳، حجم نمونه در هر گروه معادل ۵۰ چشم محاسبه گردید. گروه‌بندی توسط متخصص آمار و از طریق روش بلوک جایگشتی تصادفی با استفاده از رایانه انجام شد. طول بلوک به صورت تصادفی از ۶ تا ۱۲ متغیر بود. محققینی که مداخلات را انجام می‌دادند از جزئیات تصادفی‌سازی و یافته‌های قبلی اطلاع نداشتند.

به منظور پنهان‌سازی نوع درمان در گروه‌های IVB و IVB/IVT، یک منبع نوری به مدت ۲۰ ثانیه به ناحیه ماکولا تابانده شد تا عمل MPC شبیه‌سازی گردد. در گروه MPC نیز شبیه‌سازی از طریق تزریق موضعی دارونما (Sham) به وسیله سرنگ فاقد سوزن در قسمتی از ملتحمه صورت پذیرفت. در زمان تزریق از مشاهده سرنگ به وسیله بیماران جلوگیری می‌شد. همه اقدامات مذکور توسط کارکنان اتاق عمل انجام شد تا از عدم اطلاع محققان از نوع درمان و دوسوکور بودن مطالعه اطمینان حاصل گردد. هم‌چنین، مقدار BCVA و OCT به وسیله کارشناسان صلاحیت‌دار که هیچ‌گونه اطلاعی درباره نحوه انتخاب تصادفی و یافته‌های قبلی نداشتند اندازه‌گیری شد.

#### تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل یافته‌ها، توسط نرم‌افزار آماری SPSS



نمودار ۱- روند ورود افراد به مطالعه و علل داده‌های ناکامل

جدول ۱- مقایسه حدت بینایی اصلاح‌شده و ضخامت ناحیه مرکزی ماکولا (CMT) در مراحل مختلف پی‌گیری بعد از درمان

نوبت پی‌گیری	حدت بینایی (لوگمار)				CMT (میکرومتر)			
	*P	MPC	IVB/IVT	IVB	*P	MPC	IVB/IVT	IVB
ابتدای مطالعه	<۰٫۰۰۱	۰٫۵۵±۰٫۲۶	۰٫۷۳±۰٫۲۸	۰٫۷۱±۰٫۲۸		۳۰۰±۱۱۸	۳۵۹±۱۳۷	۳۴۱±۱۴۹
هفته ۶	۰٫۵۵۶	۰٫۶۰±۰٫۲۶	۰٫۶۰±۰٫۲۹	۰٫۵۴±۰٫۲۶		۲۸۴±۱۱۱	۳۰۹±۱۲۲	۲۷۸±۱۰۲
هفته ۱۲	۰٫۳۲۴	۰٫۵۵±۰٫۳۶	۰٫۶۰±۰٫۳۵	۰٫۴۹±۰٫۲۸		۲۹۶±۱۲۷	۳۲۰±۱۳۹	۲۹۳±۱۳۲
هفته ۲۴	۰٫۸۲۵	۰٫۶۰±۰٫۴۱	۰٫۵۸±۰٫۳۳	۰٫۵۰±۰٫۲۸		۲۹۰±۱۱۷	۳۲۷±۱۵۳	۳۱۷±۱۳۲
هفته ۳۶	۰٫۲۷۲	۰٫۵۲±۰٫۳۷	۰٫۶۲±۰٫۴۰	۰٫۵۰±۰٫۲۸		۲۹۱±۱۰۶	۳۳۲±۱۳۷	۲۹۰±۱۳۲

IVB: تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه، MPC: لیزر فتوگواگولاسیون ماکولا، IVT: تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه  
\* میزان P براساس مدل رگرسیون حاشیه‌ای (GEE) بدون تعدیل براساس مقادیر پایه

نابرابری سطح پایه BCVA و CMT بر روی نتایج، بررسی‌های آماری با تطبیق این مقادیر در مدل رگرسیون انجام شد (جدول ۳).

نسبت و میانگین بهبود BCVA و CMT در هر گروه در معاینات مختلف، در جداول (۲) و (۳) ارائه گردیده است. جهت حذف اثر

جدول ۳- متوسط تغییرات و درصد بهبود بهترین حدت بینایی اصلاح شده و ضخامت ناحیه مرکزی ماکولا (CMT) در پی گیری‌های مختلف

میزان **P	گروه درمانی			نوبت پی گیری	تغییرات حدت بینایی (لوگمار)
	MPC	IVB/IVT	IVB		
<0.001	0.06±0.19	-0.11±0.21	-0.18±0.19	۰-۶ هفته	تغییرات حدت بینایی (لوگمار)
	۳۲.۰	-۱۵.۴	۲۴.۸	درصد بهبود	
	0.047	+0.002	+<0.001	میزان *P	
0.016	0.02±0.31	-0.11±0.28	-0.21±0.19	۰-۱۲ هفته	تغییرات حدت بینایی (لوگمار)
	۱۳.۳	-۱۴.۷	-۳۱.۲	درصد بهبودی	
	0.040	+0.019	+<0.001	میزان *P	
+0.012	0.01±0.36	-0.07±0.28	-0.23±0.22	۰-۲۴ هفته	تغییرات حدت بینایی (لوگمار)
	۸.۶	-۷.۳	-۳۱.۰	درصد بهبود	
	0.858	0.178	<0.001+	میزان *P	
0.053	0.01±0.27	-0.04±0.33	-0.28±0.25	۰-۳۶ هفته	تغییرات حدت بینایی (لوگمار)
	۲.۷	-۶.۳	-۳۵.۱	درصد بهبود	
	0.865	0.579	+<0.001	میزان *P	
0.265	-25±60	-61±119	-65±114	۰-۶ هفته	تغییرات CMT (میکرومتر)
	-6.0	-۱۲.۶	-۱۳.۵	درصد بهبود	
	+0.015	+0.004	+<0.001	میزان *P	
0.040	4±90	-36±128	-37±115	۰-۱۲ هفته	تغییرات CMT (میکرومتر)
	۳.۱	-۵.۸	-۷.۸	درصد بهبود	
	0.814	0.101	0.38	میزان *P	
0.842	-15±80	-14±102	-24±103	۰-۲۴ هفته	تغییرات CMT (میکرومتر)
	-۱.۶	-۲.۹	-۳.۱	درصد بهبود	
	0.269	0.440	0.176	میزان *P	
0.261	-8±67	-5±113	-56±140	۰-۳۶ هفته	تغییرات CMT (میکرومتر)
	0.6	۱.۰	-۱۰.۱	درصد بهبود	
	0.541	0.845	0.044	میزان *P	

IVB: تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه، MPC: لیزر فتوکواگولاسیون ماکولا، IVT: تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه

علامت + به معنی افزایش مقدار عددی یا بهبود

علامت - به معنی کاهش مقدار عددی یا وخیم تر شدن علائم است

\* داخل گروهی

\*\* میزان P بین گروهی براساس مدل رگرسیون حاشیه‌ای GEE بدون تعدیل براساس مقادیر پایه

+ حد معنی داری براساس آزمون میان دوره‌ای (interim analysis) و روش Pocock<sup>33</sup> معادل  $P < 0.029$  می‌باشد.

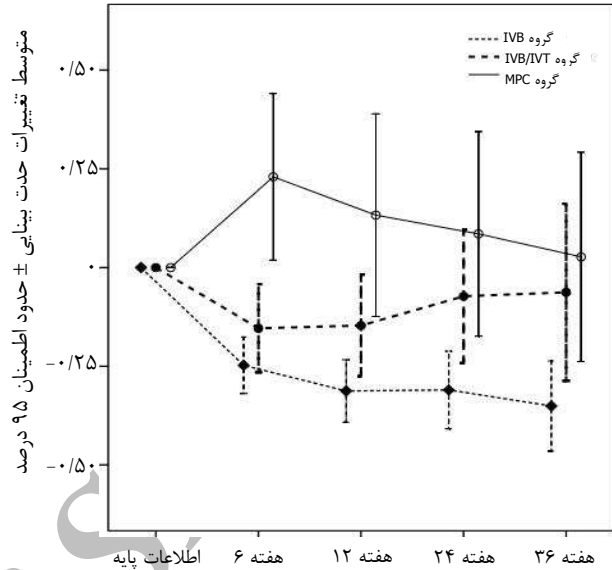
در همه گروه‌های مورد مطالعه، تغییرات حدت بینایی براساس مدل رگرسیون حاشیه‌ای GEE تنها در هفته‌های ۶ و ۲۴ از لحاظ آماری معنی دار بود (به ترتیب  $P < 0.001$  و  $P = 0.012$ ). در مقایسه دوبه‌دوی گروه‌ها، بهبود تغییرات حدت بینایی در هفته ۶ در هر دو گروه IVB و IVB/IVT نسبت به گروه MPC بهتر بود ( $P < 0.001$ )، اما تفاوت معنی داری بین گروه IVB و IVB/IVT دیده نشد ( $P = 0.199$ ).

در مقایسه با میزان پایه، بهبود حدت بینایی در گروه IVB در تمام پی‌گیری‌ها تا هفته ۳۶ ( $P < 0.001$ ) و در گروه IVB/IVT تنها در هفته‌های ۶ و ۱۲ بارز بود (به ترتیب  $P = 0.002$  و  $P = 0.019$ ). در گروه MPC حدت بینایی نسبت به میزان پایه به صورت قابل توجه تغییر پیدا نکرد (جدول ۳). در نمودار (۲)، متوسط تغییرات بینایی در پی‌گیری‌های مختلف در مقایسه با میزان پایه در هر گروه نشان داده شده است.

در هفته ۲۴، تفاوت تغییرات حدت بینایی بین دو گروه IVB و MPC از لحاظ آماری معنی‌دار و به نفع گروه IVB بود ( $P=0.003$ ). این تفاوت بین گروه‌های IVB/IVT و MPC نیز مشاهده گردید ( $P=0.033$ )؛ اما بین دو گروه IVB و IVB/IVT تفاوت معنی‌داری دیده نشد ( $P=0.373$ ). در هفته‌های ۱۲ و ۳۶ بهبود حدت بینایی در گروه IVB نسبت به سایر گروه‌ها به صورت غیرمعنی‌دار بیش‌تر بود (جدول ۳).

جهت بررسی اثر روش‌های مختلف درمانی بر حدت بینایی، نسبت چشم‌هایی که بیش از ۲ خط اسنلن بهبود حدت بینایی داشتند با موارد بهبود ثابت بین ۲ خط و کاهش بیش از ۲ خط مقایسه گردید. به طور کلی، درصد حدت بینایی ثابت در بین گروه‌ها در تمام پی‌گیری‌ها به طور نسبی یکسان بود، هر چند گروه‌های IVB و IVB/IVT نسبت به گروه MPC درصد بالاتری از دید بیش از ۲ خط اسنلن را تجربه نمودند. در گروه MPC نسبت بالاتری از چشم‌ها کاهش بیش از ۲ خط اسنلن حدت بینایی داشتند. این تفاوت‌ها در هفته‌های ۶، ۱۲ و ۲۴ از لحاظ آماری بین گروه‌ها معنی‌دار بود (جدول ۴).

لوگمار



نمودار ۲- متوسط تغییرات حدت بینایی بر حسب مقدار پایه در پی‌گیری‌های مختلف بیماران شرکت‌کننده در مطالعه IVB: بواسیزوماب داخل زجاجیه، IVT: تریامسینولون داخل زجاجیه، MPC: لیزر فتوگواگولاسیون ماکولا

جدول ۴- تغییرات حدت بینایی بر طبق جدول اسنلن در پی‌گیری‌های مختلف در مقایسه با میزان پایه

میزان P	گروه درمان			میزان بهبود حدت بینایی	نوبت پی‌گیری
	MPC	IVB/IVT	IVB		
0.003*	5/1	26/3	27/9	خط ۲ <	هفته ۶
	71/8	65/8	69/8	خط ۲ =	
	23/1	7/9	2/3	خط ۲ >	
0.002*	8/6	27/0	36/4	خط ۲ <	هفته ۱۲
	71/4	62/2	63/6	خط ۲ =	
	20/0	10/8	0	خط ۲ >	
0.014*	11/4	21/2	31/4	خط ۲ <	هفته ۲۴
	65/7	63/6	68/6	خط ۲ =	
	22/9	15/2	0	خط ۲ >	
0.164	14/8	25/0	37/0	خط ۲ <	هفته ۳۶
	66/7	54/2	59/3	خط ۲ =	
	18/5	20/8	3/7	خط ۲ >	

IVB: تریامسینولون داخل زجاجیه، MPC: لیزر فتوگواگولاسیون ماکولا، IVT: تریامسینولون داخل زجاجیه  
\* میزان P براساس مدل رگرسیون حاشیه‌ای GEE بدون تعدیل براساس مقادیر پایه

شدند. در این تقسیم‌بندی نیز هیچ تفاوت معنی‌داری از لحاظ تعداد چشم بین گروه‌ها مشاهده نگردید (جدول ۵). اگرچه، در زیرگروه  $\mu < 300$ ، میزان CMT پایه در گروه IVB/IVT به طور واضح بیش‌تر از سایر گروه‌ها بود ( $P=0/018$ ). هیچ تفاوت معنی‌داری در سایر زیرگروه‌ها در CMT پایه وجود نداشت. پس از انجام مداخله، کاهش CMT بین همه گروه‌های درمانی فقط در زیر گروه CMT اولیه معادل  $400 \mu m$  و بیش‌تر در تمام معاینات به جز هفته ۲۴ متفاوت بود.

در مقایسه با مقادیر پایه، CMT به طور واضح در همه گروه‌ها تنها در هفته ۶ کاهش یافت. میزان کاهش CMT در گروه IVB نسبت به دو گروه دیگر بیش‌تر بود، اگرچه این تفاوت در هیچ یک از معاینات پی‌گیری به حد معنی‌دار نرسید (جدول ۳). مدل رگرسیون حاشیه‌ای GEE نیز هیچ تفاوت آماری معنی‌داری را در تغییرات CMT در بین سه گروه در معاینات مختلف نشان نداد (جدول ۳). در نهایت چشم‌ها براساس CMT اولیه به سه زیر گروه (کم‌تر از  $300 \mu m$ ،  $300-399 \mu m$  و معادل یا بیش از  $400 \mu m$ ) تقسیم

جدول ۵- مقادیر متوسط ضخامت ناحیه مرکزی ماکولا (CMT) براساس اطلاعات پایه بیماران شرکت‌کننده در مطالعه

میزان P	متوسط $\pm$ انحراف معیار CMT پایه ( $\mu m$ )			تعداد (درصد)			CMT اولیه
	MPC	IVB/IVT	IVB	MPC	IVB/IVT	IVB	
0/018	224 $\pm$ 40	243 $\pm$ 46	224 $\pm$ 30	30 (59/2)	21 (42/6)	25 (50)	<300
0/060	334 $\pm$ 35	345 $\pm$ 32	341 $\pm$ 32	11 (22/4)	13 (25/5)	10 (20/8)	300-399
0/672	502 $\pm$ 86	524 $\pm$ 98	540 $\pm$ 97	9 (18/4)	16 (31/9)	15 (29/2)	$\geq 400$

IVB: تزریق بواسیزوماب داخل زجاجیه، MPC: لیزر فتوکواگولاسیون ماکولا، IVT: تزریق تریامسینولون داخل زجاجیه

بیش‌تر یا معادل 23 mmHg در 8 چشم از گروه IVB/IVT (16 درصد) دیده شد و به جز یک چشم که به سمت گلوکوم نورگزا پیش‌رفت کرد، در همه موارد با درمان دارویی کنترل گردید. در 5 چشم کدورت عدسی پیش‌رفت نمود که 4 چشم در گروه IVB/IVT و یک چشم در گروه MPC قرار داشتند. در ابتدا نورگزایی به ترتیب در 4 چشم از گروه IVB و 2 چشم در گروه IVB/IVT و 3 چشم در گروه MPC وجود داشت که این نورگزایی در همه موارد به جز یک چشم در گروه MPC برطرف شد. علاوه بر این، در 8 چشم در طول مدت معاینه، رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو اولیه مشاهده گردید که یک چشم در گروه IVB، 4 چشم در گروه IVB/IVT و 3 چشم در گروه MPC قرار داشتند. شدت رتینوپاتی دیابتی در این چشم‌ها در طول مدت پی‌گیری ثابت باقی ماند. تعداد 10 چشم مبتلا به رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو با خطر بالا بودند (4 چشم در گروه IVB، 3 چشم در گروه IVB/IVT و 3 چشم در گروه MPC)، این موارد درمان و از مطالعه حذف شدند. افزایش قابل توجه فشار خون، حوادث ترمبوآمبولی و عوارض جدی چشمی مانند خون‌ریزی زجاجیه، اندوفتالمیت و جادشدگی رتین در این مطالعه مشاهده نگردید. 4 بیمار (5 چشم) در طول مدت مطالعه فوت شدند (2 نفر در گروه IVB/IVT و 2 نفر در گروه MPC).

در هفته 6 در زیر گروه  $\mu \geq 400$ ، درصد کاهش CMT به طور متوسط در گروه IVB بیش از سایر گروه‌ها بود ( $14/3 \pm 18/1$ ،  $24/8 \pm 28/3$  و  $19/7 \pm 34/1$  به ترتیب در گروه‌های MPC، IVB/IVT و IVB). در هفته 12 در همین زیرگروه، کاهش CMT در هر 3 گروه قابل توجه بود ( $30/1 \pm 7/7$ ،  $22/2 \pm 4/5$  و  $27/18 \pm 10/9$  به ترتیب در گروه IVB، IVB/IVT و MPC،  $P < 0/001$ ). بیش‌ترین تفاوت در گروه IVB/IVT دیده شد. در هفته 36 در زیر گروه  $\mu \geq 400$ ، کاهش CMT نسبت به مقادیر پایه در تمام گروه‌ها دیده شد. اگر چه فقط در گروه‌های IVB و MPC معنی‌دار گردید ( $34/8 \pm 27/2$  درصد در گروه IVB،  $35/9 \pm 8/8$  درصد در گروه IVB/IVT و  $14/6 \pm 15/1$  درصد در گروه MPC،  $P < 0/001$ ).

جهت کاهش خطای احتمالی با توجه به مواردی که اطلاعات آن‌ها موجود نبود، تغییرات حدت بینایی و CMT این بیماران نیز با بیمارانی که اطلاعات آنها کامل بود در هر معاینه مقایسه شد که هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری یافت نشد.

واکنش گذرای اتاق قدامی (سلول از مقدار جزئی تا 1) در 10 (20 درصد) و 9 (18 درصد) چشم به ترتیب در گروه IVB و IVB/IVT دیده شد. این عوارض جانبی در همه موارد پس از یک هفته به صورت خودبه‌خود برطرف شد. افزایش فشار داخلی چشم



## بحث

این کار آزمایشی بالینی تصادفی سه بازویی، مزیت و سودمندی تزریق IVB را در بهبود حدت بینایی به تنهایی یا همراه با تریامسینولون استوناید نسبت به MPC در مراحل اولیه ادم ماکولای دیابتی تا هفته ۲۴ نشان داد. این اثر درمانی در گروه IVB تا مدت زمان بیش‌تر و تا ۳۶ هفته باقی ماند. در گروه IVB/IVT این اثر تنها تا ۱۲ هفته مشاهده گردید و در گروه MPC در معاینات مختلف پی‌گیری هیچ‌گونه بهبودی در حدت بینایی حاصل نشد. در مورد کاهش CMT، تزریق IVB و IVB/IVT نسبت به MPC مزیتی نداشتند. کاهش واضح CMT در مقایسه با مقادیر پایه در همه گروه‌ها تنها تا هفته ۶ دیده شد. هم‌چنین، این مطالعه نشان داد که در درمان اولیه DME، تریامسینولون نه تنها هیچ تأثیر بیش‌تری نسبت به بواسیزوماب ندارد بلکه با عوارض ناخواسته نیز همراه می‌باشد.

با در نظر گرفتن نقش کلیدی VEGF در پاتوفیزیولوژی رتینوپاتی دیابتی، مهار این عامل یک رویکرد درمانی مورد توجه می‌باشد. بواسیزوماب یک بلوک‌کننده کامل VEGF بوده و ممکن است عملکردهای طبیعی فیزیولوژیک آن را مختل نماید که خود می‌تواند به عنوان یکی از معایب این دارو در نظر گرفته شود.<sup>۲۴،۲۵</sup> با این وجود، مزیت‌هایی چون توجه اخیر عموم به این دارو، دسترسی آسان‌تر و قیمت قابل قبول آن، دلیل استفاده ما از بواسیزوماب در این کارآزمایی بالینی بود.

تأثیر سودمند IVB بر روی DME در مطالعات اخیر و هم‌چنین نتایج اولیه این مطالعه بیان شده است.<sup>۲۲</sup> در مرحله دوم مطالعات شبکه تحقیقات بالینی رتینوپاتی دیابتی (DRCR)، بهبود متوسط در حد ۱ خط در عرض ۳ هفته در یک دوره درمان ۱۲ هفته‌ای (دو نوبت IVB به میزان ۱/۲۵ یا ۲/۵ mg) گزارش گردیده است.<sup>۲۶</sup> در مطالعه ما بهبود حدت بینایی متوسط در حد ۰/۳ لوگ‌مار (۳ خط اسنلن) به مدت ۳۶ هفته پایدار بود. به علاوه ۷۲ درصد از نمونه‌های مطالعه ما تنها به یک تزریق IVB در طول مدت مطالعه احتیاج داشتند. هم‌چنین گروه DRCC اعلام کردند که MPC در مقایسه با IVB اثر درمانی ضعیف‌تری داشته و این یافته مشابه نتایج تحقیق ما می‌باشد. علاوه بر آن، CMT در عرض سه هفته پس از تزریق IVB ثابت و سپس در اغلب چشم‌ها در طی ۳ الی ۶ هفته کاهش یافت که این نتیجه نیز با نتایج ما که حاکی از کاهش CMT پس از ۶ هفته می‌باشد هم‌خوانی دارد. اگر چه گروه DRCC پیشنهاد کردند که فاصله زمانی ۶ هفته‌ای بین دو تزریق طولانی می‌باشد، مطالعه ما نشان داد که تأثیر درمانی یک نوبت تزریق IVB

می‌تواند تا ۳۶ هفته پایدار مانده و موجب بهبود حدت بینایی گردد. بهبود بینایی بدون کاهش قابل توجه CMT، ممکن است به علت افزایش خون‌رسانی به ماکولا باشد زیرا این بهبود ارتباط کم‌تری با کاهش نشت یا بازجذب مایع دارد. به علاوه در DME تغییرات حدت بینایی همیشه همراه با تغییرات CMT نیست.<sup>۲۷</sup>

زمان تزریق IVB جهت درمان DME، ۶ و ۱۲ هفته گزارش شده است. هم‌چنین براساس نتایج مطالعه Areal و همکاران<sup>۲۸</sup> در طول مدت ۶ ماه، ۲۰/۵ درصد از نمونه‌ها به ۲ بار و ۷/۷ درصد از آن‌ها به ۳ بار تزریق احتیاج داشتند. در مطالعه ما نیز ۲۲ و ۶ درصد از چشم‌ها به ترتیب نیازمند ۲ و ۳ تزریق بودند. این تزریقات مکرر مهار کننده VEGF، ممکن است با مکانیسم بلوک سیتوکین‌های حمایت‌کننده سلول‌های عصبی، منجر به آتروفی شبکیه شوند<sup>۲۹،۳۰</sup>. بدین ترتیب در درمان اولیه DME، تزریقات مکرر از پیش تعیین‌شده، چندان مناسب نبوده و تصمیم‌گیری جهت تکرار درمان باید منحصر به شرایط هر بیمار باشد.

در سال‌های اخیر فواید کوتاه مدت تزریق داخل زجاجیه‌ای رانی‌بیزوماب بر بهبود حدت بینایی و کاهش CMT در بیماران DME گزارش گردیده است.<sup>۱۳</sup> در زمینه تأثیر نهایی پگابانتایب، رانی‌بیزوماب و بواسیزوماب بر روی DME به علت روش‌های مختلف بررسی، معیارهای ورود و خروج، مقدار دارو و برنامه تجویز دارو، امکان مقایسه مطالعات صورت گرفته فراهم نمی‌باشد. هم‌چنین جهت بررسی تأثیر تزریق داخل زجاجیه‌ای تریامسینولون بر روی DME، مطالعات آینده‌نگر تصادفی اندکی صورت پذیرفته است<sup>۱۱،۱۳،۹</sup>. در بررسی دو ساله Gillies و همکاران<sup>۱</sup>، تکرار تزریقات IVT موجب بهبود دید و کاهش CMT در موارد ادم ماکولای مقاوم به درمان شد. جهت افزایش اثر درمان، تزریق IVT و IVB در مطالعه ما به صورت ترکیبی صورت پذیرفت اما هیچ اثر بیش‌تری در بهبود VA و کاهش CMT مشاهده نگردید. ضمن آن که طول مدت بهبود VA در گروه IVB/IVT نسبت به گروه IVB کم‌تر بود (۱۲ هفته در مقابل ۳۶ هفته). ممکن است پیش‌رفت کدورت عدسی، افزایش فشار داخل چشمی و اثرات جانبی مواد نگه‌دارنده مربوط به تریامسینولون، علت این مشاهدات باشد.

در مطالعه ما تریامسینولون سبب کاهش بیش‌تر CMT نگردید. برخلاف آن، در یک مجموعه موارد (case series) بر روی ۲۸ چشم از ۱۴ بیمار توسط Shimura و همکاران<sup>۳۲</sup>، تزریق IVT (۴ mg) موجب کاهش CMT و بهبود حدت بینایی در مقایسه با IVB شد. با در نظر گرفتن نتایج این مطالعه و تحقیق حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تزریق IVB و یا IVT به تنهایی نتایج

در کوتاه‌مدت حدت بینایی در گروه IVT بهتر بود<sup>۴۱،۴۲</sup>. در مطالعه ما با پی‌گیری طولانی‌تر، امکان مشاهده تاثیرات مطلوب MPC وجود داشت. ضخامت متفاوت ماکولا در DME موجب اثرات درمانی مختلف می‌گردد. در یک مطالعه اخیر، چشم‌هایی با ضخامت متوسط ماکولا تا حد  $400-300 \mu m$ ، در ابتدا بیش‌تر از چشم‌هایی با ضخامت کم‌تر یا بیش‌تر از این محدوده از اثرات MPC بهره‌مند شدند<sup>۴۳</sup>. جهت بررسی این اثر، ما در مطالعه خود یک بررسی زیرگروهی بر مبنای CMT اولیه انجام دادیم که براساس آن در CMT پایه کم‌تر از  $400 \mu m$ ، تغییرات CMT در تمام گروه‌های درمانی تقریباً یکسان و در مقایره بیش از  $400 \mu m$ ، پاسخ به درمان در بین گروه‌ها متفاوت بود. در این زیر گروه، کاهش CMT در تمام موارد و در تمام معاینات وجود داشت. در پی‌گیری نهایی (هفته ۳۶)، کاهش CMT در گروه IVB بارزتر بود و پس از آن به ترتیب گروه‌های MPC و IVB/IVT قرار داشتند. بنابراین در درمان اولیه DME، انتخاب یکی از این سه رویکرد درمانی، براساس نتایج آناتومیک، زمانی حایز اهمیت بیش‌تری است که CMT پایه بیش از  $400 \mu m$  باشد. با این وجود نتیجه‌گیری قطعی در این مورد باید به دقت و براساس مطالعات گسترده‌تر باشد.

در مطالعه ما پس‌رفت نورگزایی شبکیه در ۶ درصد از چشم‌ها در هر دو گروه تزریق داخل زجاجیه و ۴ درصد از چشم‌های گروه MPC دیده شد. پیش‌رفت به سمت PDR اولیه در ۵ و ۶ درصد و پیش‌رفت به سمت PDR با خطر بالا در ۷ و ۶ درصد به ترتیب در گروه‌های تزریق داخل زجاجیه و گروه MPC دیده شد. پس‌رفت نورگزایی شبکیه در چشم‌های با رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو در همراهی با درمان IVB گزارش شده است<sup>۲۱،۴۴،۴۵</sup>. فقدان تفاوت آشکار در پس‌رفت نورگزایی و میزان پیش‌رفت در بین گروه‌ها در این مطالعه شاید به علت تعداد محدود نمونه‌هایی باشد که این عوارض را تجربه نمودند.

فشار خون، حوادث ترمبوآمبولی و عوارض عمده مرتبط با تزریق داخل زجاجیه در مطالعه ما مشاهده نشد. فشار چشم بیش‌تر یا معادل  $23 \text{ mmHg}$  در ۸ چشم (۱۶ درصد) از گروه IVB/IVT ایجاد شد که با داروهای ضد گلوکوم کنترل گردید؛ تنها یک چشم به سمت گلوکوم نورگزا پیش‌رفت نمود. واکنش خفیف اتاق قدامی به ترتیب در ۲۰ و ۱۸ درصد از چشم‌ها در گروه IVB و IVB/IVT دیده شد که یک روز بعد از تزریق ایجاد و در عرض یک هفته به صورت خودبخود از بین رفت. اگر چه ما با هیچ عارضه با اهمیت در این مطالعه مواجه نشدیم، اما مطالعات بیش‌تر جهت ارزیابی ایمنی این داروها مورد احتیاج می‌باشد.

بهتری نسبت به درمان ترکیبی دارد. در مطالعه Shimura و همکاران<sup>۳۲</sup>، در ۱۶ چشم از ۲۸ چشم، فتوکواگولاسیون تمام شبکیه و در ۱۸ مورد از ۲۴ چشم، عمل آب‌مروراید قبل از انجام مداخله درمانی صورت پذیرفت. از آن‌جا که هر دو روش موجب افزایش پاسخ‌های التهابی می‌گردند، ممکن است تاثیر بهتر تریامسینولون مربوط به این عوامل باشد. لازم به یادآوری است که در مطالعه ما این دو عامل مخدوش کننده به عنوان معیار خروج در نظر گرفته شدند و به عوض مقدار معمول  $4 \text{ mg}$ ، تنها از  $2 \text{ mg}$  تریامسینولون استفاده شد. علت این انتخاب، کاهش عوارض جانبی دارو و نیز جلوگیری از افزایش حجم داخل زجاجیه بود؛ زیرا با تزریق بیش از  $1 \text{ ml}$  تریامسینولون، ممکن است پاراسنتز اتاق قدامی ضرورت یابد.

مقدار مطلوب IVT هم‌چنان مورد بحث است. بیش‌تر محققان جهت تزریق داخل زجاجیه، مقدار  $4 \text{ mg}$  را پیشنهاد می‌کنند<sup>۳۳-۳۵</sup>. اگرچه به تازگی Audren و همکاران<sup>۳۶</sup>، میزان اثربخشی و ایمنی تزریق مقادیر ۲ و ۴ میلی‌گرم تریامسینولون را به داخل زجاجیه جهت درمان DME مقایسه و هیچ تفاوتی را گزارش نکردند. از طرف دیگر، تزریق مقادیر کم‌تر تریامسینولون به داخل زجاجیه منجر به اشباع گیرنده‌های استروئیدی داخل چشم گردیده است<sup>۳۷</sup>. کارآزمایی ETDRS نشان داد که MPC موضعی، کاهش بینایی متوسط را در چشم‌های مبتلا به ادم ماکولای بارز بالینی محدود می‌نماید<sup>۵</sup>. هم‌چنین مطالعات دیگر نشان دادند که  $24/6$  درصد از چشم‌های مبتلا به DME منتشر، هنگامی که با MPC گرید تعدیل شده درمان شدند، افت بینایی معادل ۳ خط اسنلن یا بیش‌تر را تجربه نمودند و با این درمان تنها  $14/5$  درصد موارد بهبود حدت بینایی داشتند. در مطالعه ما، حدت بینایی متوسط تا هفته ۳۶ بعد از فتوکواگولاسیون ماکولا به طور واضح تغییر پیدا نکرد. بهبود حدت بینایی بیش‌تر از ۲ خط اسنلن در هفته ۳۶ در ۳۷، ۲۵ و  $14/8$  درصد از نمونه‌ها به ترتیب در گروه‌های IVT، IVB/IVT و MPC دیده شد. لذا با در نظر گرفتن عوارض جانبی بالقوه MPC شامل ادم ماکولای افزایش یابنده گذرا<sup>۳۸</sup>، اسکوتوم‌های اطراف مرکز، فیبروزهای زیرشبکیه و سوختگی‌های ناخواسته فوئولا<sup>۳۹-۴۰</sup>، به نظر می‌رسد در درمان DME، IVB در مقایسه با MPC انتخاب بهتری باشد. اگرچه ترکیب IVB با MPC ممکن است اثرات درمانی بیش‌تری داشته باشد اما این فرضیه در کوتاه مدت توسط گروه DRCR به اثبات نرسیده است<sup>۲۶</sup>. این گروه به تازگی ثابت نمود که MPC نسبت به IVT در طول مدت ۲ سال در اغلب بیماران مبتلا به DME، تاثیر بیش‌تر و عوارض کم‌تری دارد، اگرچه

آماری در همه موارد قادر نیستند بر مشکل توزیع نامتناسب عوامل مهم در بین گروه‌ها فایق آیند. یک منبع دیگر خطا، اطلاعات ناقص برخی بیماران به ویژه در گروه درمان ترکیبی می‌باشد. در مطالعه حاضر، ترکیب MPC با داروهای داخل زجاجیه همانند داروهای Anti-VEGF یا استروئیدها بررسی نشد. درمان ترکیبی ممکن است تاثیر مفیدتری بر روی DME نسبت به MPC و یا تزریق داخل زجاجیه‌ای داروها به تنهایی داشته باشند. مطالعه دیگری توسط گروه DRGR در حال انجام است که در آن ترکیب MPC، IVT و همین‌طور MPC با رانی‌بیزوماب در درمان DME مورد بررسی قرار می‌گیرد.<sup>۴۱</sup>

در این مطالعه، ما به خصوصیات اولیه DME اشاره نکردیم. این موارد شامل کاهش بینایی خفیف در مقابل متوسط یا ادم ماکولای منتشر در مقابل ادم موضعی می‌باشند. علاوه بر این، ما نتایج را تا هفته ۳۶ گزارش کردیم که می‌تواند به عنوان پیش‌زمینه مطالعات طولانی‌تر محسوب گردد. در مرکز درمانی لبافی‌نژاد پی‌گیری‌های طولانی‌مدت بیماران تا ۲ سال انجام می‌شود اما مطالعات گسترده‌تر با نتایج طولانی‌تر جهت بررسی تاثیرات درمانی بواسیزوماب با توجه ویژه به خصوصیات و اشکال متفاوت DME پیشنهاد می‌گردد.

برای بیمارانی که اولین بار با DME مراجعه می‌کنند، MPC هم‌چنان به عنوان درمان استاندارد محسوب می‌گردد. اگرچه بنا به دلایل مورد بحث، MPC ممکن است یک درمان ایده‌آل نباشد. در این کارآزمایی بالینی تصادفی، تزریق بواسیزوماب با یا بدون تریامسینولون با فتوکواگولاسیون لیزری ماکولا در درمان DME مقایسه شد و ما به این نتیجه رسیدیم که در مقایسه با MPC، تزریق IVB به طور موثری تا ۲۴ هفته حدت بینایی را افزایش می‌دهد؛ با این وجود، تاثیر آن بر کاهش ادم شبکیه گذرا می‌باشد. در ۷۲ درصد چشم‌ها این تاثیر سودمند تا ۳۶ هفته (حتی با یک نوبت تزریق بواسیزوماب) مشاهده گردید. علاوه بر آن، تاثیر بیش‌تری با تزریق تریامسینولون به دست نیامد. بر مبنای نتایج این مطالعه، تزریق IVB به تنهایی می‌تواند به عنوان یک روش درمانی جانبی یا حتی خط اول در این موارد در نظر گرفته شود.

در مطالعه ما، VA پایه در گروه MPC بهتر از بقیه گروه‌ها بود که ممکن است بر روی نتایج تاثیر داشته باشد، زیرا به طور معمول در مواردی که حدت بینایی اولیه بهتر است، تغییرات اندکی مورد انتظار می‌باشد. جهت برطرف نمودن عدم توازن در VA پایه و CMT در گروه‌ها، تطابق آماری انجام شد تا تاثیر این عامل مخدوش‌کننده کاهش یابد. البته باید متذکر شد که روش‌های

#### منابع

- Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984;91:1-9.
- Hardy RA, Crawford JB. Retina. In: Vaughn D, Asbury T, Riordan-Eva P (ed). *General Ophthalmology*. 15th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999: 178-199.
- Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio, CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004;49:470-490.
- Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1993;115:64-67.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
- Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-1602.
- Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004;111:2044-2049.
- Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-225.
- Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-1538.
- Jonas JB, Kamppeiter BA, Harder B, Vossmerbaeumer U, Sauder G, Spandau, UH. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:200-207.
- Audren F, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Conrath J, Bergmann, JF, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:624-630.
- Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-1757.
- Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert, JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*

- 2006;113:1706-1712.
14. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
  15. Starita C, Patel M, Katz B, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor and the potential therapeutic use of pegaptanib (Macugen) in diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol* 2007;39:122-148.
  16. Sears JE, Hoppe G. Triamcinolone acetate destabilizes VEGF mRNA in Muller cells under continuous cobalt stimulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4336-4341.
  17. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002;47 (suppl):S253-S262.
  18. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:223-232.
  19. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110:1690-1696.
  20. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:806-816.
  21. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DL, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695-1705.
  22. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan, MH. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2007;27:1187-1195.
  23. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 1997;64:191-199.
  24. Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1542-1547.
  25. Gillies MC. What we don't know about Avastin might hurt us. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1478-1479.
  26. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1860-1867.
  27. Schmid KE, Neumaier-Ammerer B, Stolba U, Binder S. Effect of grid laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema in correlation to glycosylated haemoglobin (HbA1c). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1446-1452.
  28. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. And Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114:743-750.
  29. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg, DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11946-11950.
  30. Oosthuysen B, Moons L, Storkebaum E, Beck H, Nuyens D, Brusselmans K, et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2001;28:131-138.
  31. Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, Bijanzadeh B, Tabatabaei A, Azarmina, M, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:483-489.
  32. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetate on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2008;145:854-861.
  33. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:920-927.
  34. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, Liu W, Peters, GB3rd, Miller M. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetate after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003;110:681-686.
  35. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, Regillo CD, Belmont, JB, Martidis, A. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetate injection. *Retina* 2003;23:686-691.
  36. Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Bergmann, JF, et al. Intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol* 2006;142:794-799.
  37. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetate and laser photocoagulation for diabetic macular edema: Version 4.0;2005:1-13 [http://www.t1diabetes.nih.gov/investigator/resources/Protocol\\_B.pdf](http://www.t1diabetes.nih.gov/investigator/resources/Protocol_B.pdf) Accessed December 21, 2008.
  38. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1173-1179.
  39. Thompson MJ, Ip S. Diabetic macular edema: a review of past, present, and future therapies. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:51-67.
  40. Christoforidis JB, D'Amico DJ. Surgical and other treatments of diabetic macular edema: an update. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:139-160.
  41. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetate and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-1459.
  42. Schachat AP. A new look at an old treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1445-1446.
  43. Estabrook EJ, Madhusudhana KC, Hannan SR,

- Newsom RS. Can optical coherence tomography predict the outcome of laser photocoagulation for diabetic macular edema? *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2007;38:478-483.
44. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-339.
45. Mason III JO, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:685-688.

Archive of SID