

更昔洛韦玻璃体腔注射治疗病毒性视网膜炎

包娅利¹, 朱丹¹, 陶勇²

作者单位:¹(010050)中国内蒙古自治区呼和浩特市,内蒙古医科大学附属医院眼科;²(100044)中国北京市,北京大学人民医院眼科

作者简介:包娅利,在读硕士研究生,研究方向:眼底病。
通讯作者:朱丹,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:玻璃体视网膜病. zhudnn@yahoo.com.cn;陶勇,博士,副教授,研究方向:葡萄膜病. drtaoyong@163.com
收稿日期:2012-11-06 修回日期:2013-02-19

Discourse on intraocular injection of ganciclovir treatment for retinitis

Ya-Li Bao¹, Dan Zhu¹, Yong Tao²

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China

Correspondence to: Dan Zhu. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia Autonomous Region, China. zhudnn@yahoo.com.cn; Yong Tao. Department of Ophthalmology, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China. drtaoyong@163.com

Received:2012-11-06 Accepted:2013-02-19

Abstract

• Ganciclovir (GCV) is an effective agent against ocular herpes simplex virus (HSV) and human cytomegalic inclusion disease virus (CMV) infection. The main obstacle to its ophthalmic dosage forms is its low ocular bioavailability, especially its poor vitreous availability. Intravitreal injection of GCV to treat retinitis in order to become a research focus at this stage.

• **KEYWORDS:** intravitreal injection; ganciclovir; viral retinitis

Citation: Bao YL, Zhu D, Tao Y. Discourse on intraocular injection of ganciclovir treatment for retinitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(3):496-497

摘要

更昔洛韦(ganciclovir, GCV)是抗单纯疱疹病毒和巨细胞病毒感染的有效药物。眼科在治疗病毒性视网膜炎时全身使用更昔洛韦,最大的问题是它在眼部药物浓度低,而全身毒副作用大。玻璃体内注射这一给药途径有望成为更昔洛韦治疗病毒性视网膜炎的有效方法,我们对此进行综述。

关键词: 玻璃体腔注射;更昔洛韦;病毒性视网膜炎

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.03.20

引用:包娅利,朱丹,陶勇.更昔洛韦玻璃体腔注射治疗病毒性视网膜炎.国际眼科杂志 2013;13(3):496-497

0 引言

病毒性视网膜炎是一类由病毒引起的视网膜炎,主要的病理类型包括:急性视网膜坏死、巨细胞病毒性视网膜炎、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、水痘带状疱疹病毒性视网膜炎等。在AIDS患者中尤易发生机会性感染^[1]。在1982年,Kelvin开发出选择性抗病毒药物——更昔洛韦,用于治疗疱疹病毒和巨细胞病毒感染^[2]。更昔洛韦在细胞内磷酸化后,活化的丙氧鸟苷三磷酸可以通过干扰病毒DNA的合成,抑制这类病毒的复制^[1]。但在临床上,长期、大量、全身使用更昔洛韦治疗病毒性视网膜炎,会产生明显的毒副作用。因此更昔洛韦眼局部给药途径成为研究的热点,我们将更昔洛韦玻璃体腔注射治疗病毒性视网膜炎进行综述。

1 更昔洛韦的抗病毒疗效

更昔洛韦是在1989年由美国食品和药物管理局批准用来治疗和预防巨细胞病毒性视网膜炎的抗病毒药物。以人巨细胞病毒(CMV)感染的视网膜炎为例,用药后在被感染的细胞线粒体中先被脱氧鸟苷激酶转化成单磷酸盐,然后经鸟苷酸激酶及磷酸甘油激酶代谢成三磷酸盐(GTP)。GTP竞争性抑制脱氧鸟苷与DNA聚合酶结合,从而抑制DNA合成,阻止DNA链延长。GTP对细胞DNA聚合酶的作用极弱,因而对CMV有高度特异性抑制作用。适用于免疫缺陷患者并发巨细胞病毒性视网膜炎的诱导期和维持期治疗。

2 更昔洛韦的耐药性

某些病毒变异株不能使更昔洛韦磷酸化,这是产生耐药性的主要机制。艾滋病患者中存在着大量的缺乏胸苷激酶的HSV变异株,不能使更昔洛韦有效的磷酸化而耐药性。更昔洛韦也可以与直接作用于病毒DNA聚合酶的一些药物产生交叉耐药性。例如CMV UL97基因变异株不能使更昔洛韦磷酸化,此变异株最初是在实验室中逐渐增加更昔洛韦浓度的条件下,使CMV AD169病毒传代而产生的,其后在临床中也分离到此CMV突变株,其对更昔洛韦的敏感性下降,但对直接作用于病毒DNA聚合酶的磷乙酸或磷甲酸仍敏感。CMV变异株可使UL97蛋白激酶的高稳定区缺失4个氨基酸,实验室或临床分离的耐更昔洛韦变异株有点状突变或两个区域缺乏,表明这些区域具有结合核苷酸和传递磷酸酶的功能。UL97基因突变或缺损的CMV不能使更昔洛韦有效地磷酸化,但对磷甲酸仍然敏感。大多数临床分离的更昔洛韦耐药株可用限制酶分析法快速地检出突变的UL97基因。CMV的DNA聚合酶基因突变也能对更昔洛韦产生耐药性^[3]。

3 全身使用更昔洛韦的副作用

静脉滴注(5mg/kg)几小时内,视网膜下液体内药物浓度接近或高于血药浓度。但会引起严重的毒副作用,骨髓抑制为其常见的严重不良反应^[1]。动物实验还观察

到有精巢、前列腺及精囊萎缩,胸腺萎缩,骨髓形成低下,皮肤附属器官萎缩和消化道黏膜萎缩等变化^[4];以及附睾萎缩及精子形成低下、缺损等,可以致畸。血液学改变包括,白细胞及血小板减少,嗜酸性粒细胞增多。还可以出现头痛、恶心、腹泻、发热,血尿、血尿素氮升高、肌酐增加、嗜酸性细胞增多症及肝功能异常等。

有研究显示^[5],全身使用常规剂量的更昔洛韦时,眼后节组织中的药物浓度很低,可能是由于血-房水屏障和血-视网膜屏障的作用所致。因此,在治疗病毒性视网膜炎时使用静脉滴注更昔洛韦疗效差,且全身毒性高^[6]。采用玻璃体腔注射的给药途径治疗病毒性视网膜炎成为研究的重点。

4 更昔洛韦的玻璃体药代动力学

将 0.227 μmol (即 58.04 μg) 的更昔洛韦溶于 50 μL, pH=7.4 的无菌等渗磷酸盐缓冲盐水中,即成为玻璃体内注射的更昔洛韦药液。研究结果显示,玻璃体的 GCV 的消除半衰期为 270±15.7 min。玻璃体内注射更昔洛韦的清除率和更昔洛韦在玻璃体内药物浓度-时间曲线下剩余面积 (area under the vitreous time concentration curve, AUC) 分别为 4.39±0.603 μL/min 和 10.6±1.27 mg·min/mL^[6]。

5 更昔洛韦玻璃体腔注射的常用剂量

目前,多用于 50 岁以上高龄患者。在全身用药效果不佳时,可以联合玻璃体腔注射。先将本品稀释为 2mg/mL, 取 0.1 mL 或 0.2 mL (约含更昔洛韦 200 μg, 400 μg) 直接注入玻璃体腔内,每周 1 或 2 次,连续 3wk 给药,持续治疗每周 1 次^[4]。

CMV 视网膜炎经全身抗 HIV 病毒治疗后,CD4⁺T 淋巴细胞计数提高至 200 个/mm³时,眼底病变还会继续进展,视力进行性下降,应及时采取更昔洛韦玻璃体注射治疗^[1]。

6 更昔洛韦玻璃体腔注射治疗病毒性视网膜炎

6.1 急性视网膜坏死治疗 对于全身药物治疗后,病情不能控制,但尚未发生 PVR 或视网膜脱离的视网膜坏死 (ARN) 患者,及早进行更昔洛韦玻璃体腔注射术可获得满意疗效,显著改善其预后。中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院报告 14 例 14 眼 ARN 患者,全身抗病毒治疗 1wk 以上,病情未得到控制,并有加重趋势,在未发生 PVR 或视网膜脱离时,即刻进行了更昔洛韦玻璃体腔注射,成功地控制了眼部炎症,85.7% (12/14) 的术眼通过单纯更昔洛韦玻璃体腔注射术成功地控制了病情,术后视力显著提高;12 眼视力均 ≥0.2,其中 ≥0.5 者 10 眼 (71.4%), ≥1.0 者 5 眼 (35.7%)。另外 2 眼注射后,病情不能控制,发生了 PVR 及视网膜脱离,而行玻璃体切除术。术后眼部炎症得到控制,视网膜复位,视力较前亦有提高^[7]。

6.2 巨细胞病毒视网膜炎治疗 人巨细胞病毒 (HCMV) 属于疱疹病毒的 β 亚组。巨细胞病毒 (CMV) 性视网膜炎,首先感染视网膜血管的内层,并向外蔓延,最终到达包括视网膜色素上皮 (RPE) 在内的视网膜全层^[8]。经全身抗 HIV 病毒治疗,CD4⁺T 淋巴细胞计数提高至 200 个/mm³时,眼底病变继续进展,视力进行性下降,及时采取更昔洛韦玻璃体腔注射治疗可使病情稳定。每次更昔洛韦剂量为 400 μg,如需要重复注射可以以后每周 1 次^[1]。

7 更昔洛韦的其他玻璃体给药途径

除了更昔洛韦玻璃腔直接注射外,更昔洛韦眼内植入物及微球颗粒治疗是现阶段的发展方向。更昔洛韦植入物植入方法:在睫状体平坦部做 5~6mm 的巩膜切口,

将该装置植入到玻璃体腔内,缝合关闭切口。更昔洛韦玻璃体内植入剂在控制病毒性视网膜炎病情方面优于全身更昔洛韦治疗^[9]。

玻璃体内更昔洛韦植入剂是由包裹了疏水性的 EVA 膜的可渗透的聚乙烯醇组成。这种结构就可以使液体进入到其中来溶解药物颗粒,然后以恒定的速率扩散到玻璃体腔内^[10]。微球已经开发用于眼部的治疗剂^[11-13]。微球由天然的可生物降解的聚合物-壳聚糖组成,已被用于制备更昔洛韦微球^[14]。由于植入物和微球一次性植入玻璃体腔,避免了反复注射的并发症,同时药物的缓释可以维持更昔洛韦在玻璃体腔恒定的浓度,达到持续的治疗效果。目前,这种缓释微球包裹的环孢霉素被认为是解决环孢素眼内使用的良好方案^[15]。

更昔洛韦玻璃体腔注射,因其可以在玻璃体腔内达到较高的药物浓度,且无严重的全身毒副作用,已经成为现阶段治疗病毒性视神经炎的主要手段。加上采取个体化的治疗策略和高活性抗逆转录病毒疗法 (HAART) 等的出现,目前对于控制病情、减少再发频率、延长再发间隔时间和提高视力方面都取得了长足进步。更昔洛韦眼内植入剂和更昔洛韦微球的使用将给病毒性视网膜炎的眼局部治疗带来深刻的变革。

参考文献

- 1 张承芬. 眼底病学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2010:728-744
- 2 Choopong P, Tesavibul N, Rodanant N. Crystallization after intravitreal ganciclovir injection. *Clin Ophthalmol* 2010;4:709-711
- 3 Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant: a randomized controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1994;112(12):1531-1539
- 4 戴德银,代升平. 实用新药特药手册. 第 5 版. 北京:人民军医出版社 2012:180-181
- 5 Faulds D, Heel RC. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections. *Drugs* 1990;39:597-638
- 6 Janoria KG, Boddu SH, Wang Z, et al. Vitreal Pharmacokinetics of Biotinylated Ganciclovir: Role of Sodium-Dependent Multivitamin Transporter Expressed on Retina. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(1):39-49
- 7 Bodaghi B, Slobbe-van Drunen ME, Topilko A, et al. Entry of human cytomegalovirus into retinal pigment epithelial and endothelial cells by endocytosis. *Invest Ophthalmol* 1999;40:2598-2607
- 8 李春元. 更昔洛韦的临床应用进展. 国外医药:合成药. 生化药. 制剂分册 1998;3:172-175
- 9 Smith TJ, Pearson PA, Blandford DL, et al. Intravitreal sustained-release ganciclovir. *Arch Ophthalmol* 1992;110(2):255-258
- 10 Beck LR, Cowsar DR, Lewis DH, et al. A new long-acting injectable microcapsule system for the administration of progesterone. *Fertil Steril* 1979;31(5):545-551
- 11 Moritera T, Ogura Y, Yoshimura N, et al. Biodegradable microspheres containing adriamycin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(11):3125-3130
- 12 Carrasquillo KG, Ricker JA, Rigas IK, et al. Controlled delivery of the anti-VEGF aptamer EYE001 with poly (lactic-co-glycolic) acid microspheres. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:290-299
- 13 Genta I, Conti B, Perugini P, et al. Bioadhesive microspheres for ophthalmic administration of acyclovir. *J Pharm Pharmacol* 1997;49(8):737-742
- 14 Christoforidis JB, Chang S, Jiang A, et al. Intravitreal Devices for the Treatment of Vitreous Inflammation. *Mediators of Inflammation* 2012;10:2-8
- 15 郭立斌,孙鼎,叶俊杰. 更昔洛韦玻璃体腔注射术治疗急性视网膜坏死. 中华眼科杂志 2007;43:631-637