

유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 전의 예방적 안압강하제의 효과

임영진¹ · 김종명¹ · 한용섭¹ · 정인영^{1,2} · 박종문^{1,2}

경상대학교 의학전문대학원 안과학교실¹, 경상대학교 건강과학연구원²

목적: 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 발생하는 안압 상승을 막기 위해 시술 전에 예방적으로 안압강하제를 투여한 효과에 대해 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 유리체강 내 anti-VEGF 주입술을 시행한 환자 91명 91안을 대상으로 무작위로 시술 1시간 전 안압강하제를 점안한 군과 점안하지 않은 군으로 나누어, 두 군의 시술 1시간 전, 시술 5분 전, 시술 후 5분 간격으로 30분까지, 1시간, 1일, 7일 1개월 후의 안압의 변화를 전향적으로 분석하였다.

결과: 안압강하제를 예방적으로 투여한 군의 시술 5분 후와 30분 후의 안압은 14.12 ± 4.18 mmHg, 10.87 ± 1.58 mmHg, 투여하지 않은 군의 시술 5분 후와 30분 후의 안압은 28.21 ± 3.16 mmHg, 17.48 ± 2.34 mmHg로 유의한 안압의 변화를 보였으며, 주입한 약제에 따라 분석한 결과도 시술 5분 후와 30분 후에서 통계적으로 유의한 안압의 변화를 보였다.

결론: 시술 전 예방적인 안압강하제의 투여는 시술 후 초기에 발생하는 안압의 상승을 예방할 수 있으며, 환자의 순응도에 관계없이 쉽고 정확하며 안전하게 시행할 수 있는 좋은 방법이라고 생각한다.

〈대한안과학회지 2011;52(6):702-708〉

유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술은 연령관련 황반변성이나 당뇨망막병증 또는 망막혈관폐쇄 등에서의 황반부종을 치료하고 신생혈관의 생성을 억제하기 위해 널리 사용되고 있다.¹⁻³ 효능과 편리성은 널리 입증되었으나 안내주입술 후 여러 가지 합병증이 보고되었으며,^{4,5} 그 중 안내주입술 이후 안압의 상승이 있는 경우가 많아,^{6,7} 전방천자를 통한 안압 감압술을 동시에 시행하는 경우도 있다.^{8,9} 하지만 이러한 전방천자는 침습적이며 경우에 따라서는 누출을 막기 위해 시간이 더 필요한 경우도 있고, 안내염, 전방출혈, 백내장, 저안압증 등의 합병증이 발생할 수 있다.^{10,11} 이에 술자들은 이러한 점을 개선하고자 시술 전 안압강하제를 1회 투여함으로써 전방천자를 시행하지 않고서도 안내주입술 이후 과도한 안압의 상승을 막을 수 있는 지에 대한 연구를 시행하였다.

대상과 방법

2010년 3월부터 2010년 7월말까지 본원에서 연령관련

■ 접수 일: 2010년 11월 19일 ■ 심사통과일: 2011년 1월 30일
■ 게재허가일: 2011년 4월 29일

■ 책임저자: 한 용 섭

경남 진주시 강남로 79
경상대학교병원 안과
Tel: 055-750-8171, Fax: 055-758-4258
E-mail: medcabin@hanmail.net

황반변성, 망막혈관폐쇄, 당뇨망막증 및 맥락막신생혈관으로 인한 황반부종으로 진단받고 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행 받은 환자 91명의 91안을 대상으로 무작위로 dexamethasone/timolol 복합제(Cosopt[®], MSD, Whitehouse Station, NJ, USA)을 시술 전에 투여한 투여군(Group 1, 58안)과 투여하지 않은 군(Group 2, 33안)으로 나누어 전향적으로 조사하였다. 과거력상 녹내장이 있거나 안내수술을 받은 환자, 각막질환이 있는 환자와 각막부종이 있는 경우, 결막하 또는 유리체강 내 트리암시놀론 주입술을 1회 이상 시행 받은 환자, 현재 스테로이드 점안약 또는 전신적 스테로이드를 사용 중이거나 과거력이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 시술 1시간 전 안압을 측정하고 무작위로 dexamethasone/timolol 복합제를 투여하고, 안내주입술을 시행하기 5분 전에 다시 안압을 측정하였으며, 안내주입술 직후 5분 간격으로 30분까지, 1시간, 1일, 7일, 1개월 이후에 안압을 측정하였다. 안압은 측정하는 사람에 의한 오차를 최소화하기 위해 모든 경우에서 pneumotometry (CT-80, Topcon corporation, Tokyo, Japan)를 사용하여 측정하였으며, 모든 경우에서 총 5회 측정 후 가장 높은 값과 가장 낮은 값을 제외하고 3회 값의 평균값으로 정했다. 시술 이후 1시간에서의 안압이 22 mmHg 이상으로 측정되면 안압의 과도한 상승이 있는 경우라고 판단하고 안압강하제를 지속적으로 사용하기로 계획했으며, 그렇지 않은 경우에는 안압강하제를 추가로 점안하지 않았다.

Table 1. Patient demographics

	Group 1	Group 2	<i>p</i> -value
Number of eyes	53	29	
Age (mean \pm SD, yr)	61.92 \pm 13.76	61.00 \pm 12.58	0.426*
Sexuality (M/F)	29/24	20/9	0.263†
Laterality (OD/OS)	29/24	14/15	0.385†
IVBI/IVRI	38/15	19/10	0.094†

SD = standard deviation; IVBI = intravitreal bevacizumab injection; IVRI = intravitreal ranibizumab injection.

*Student *t*-test; †Chi-square test.

시술 방법은 점안 마취 후, 5% povidone iodine으로 눈 주위를 소독하고 각막 윤부로부터 수정체안에서는 3.5 mm, 인공수정체안에서는 3.0 mm 떨어진 하이측 부위에 30게이지 바늘을 이용하여 Bevacizumab (Avastin[®]; Genentech Inc., San Francisco, CA, USA) 1.25 mg/0.05 cc 또는 Ranibizumab (Lucentis[®], Genentech Inc., San Francisco, CA, USA) 0.5 mg/0.05 cc를 유리체강 내 주입하고 약물의 역류를 막기 위해 멸균 면봉을 사용해 1분간 주사부위를 압박한 후, 역류가 없음을 눈으로 확인한 다음 moxifloxacin hydrochloride 0.5% (Vigamox[®], Alcon Laboratories, Ft.Worth, TX, USA)를 점안하고 시술을 끝냈다.

Dorsolamide/timolol복합제의 점안 유무에 따른 시술 전후의 안압의 변화 및 각 시기별 안압의 변화를 두 그룹 간에 서로 비교하고, 주사제의 종류에 따라 안압 변화를 알아보기 위해 유리체강 내 bevacizumab 주입술과 유리체강 내 ranivizumab 주입술을 시술 받은 환자에서 dorsolamide/timolol복합제의 점안 유무에 따른 시술 전후의 안압의 변화 및 각 시기별 안압의 변화를 두 그룹 간에 비교하였다.

통계학적 분석은 SPSS version 12.0 프로그램을 사용해 Chi-square test, Paired *T*-test, Student *T*-test를 이용하였고 통계학적 유의성은 *p* 값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

총 91안 중 dorsolamide/timolol복합제를 사용한 군(Group 1)은 58안이었고 사용하지 않은 군(Group 2)은 33안이었으며 과거에 유리체강 내 트리암시놀론 주입술을 1회 이상 시행 받은 4안, 과거에 녹내장으로 진단받고 안압약을 사용하던 2안, 유리체절제술 등의 수술을 받은 1안, 신생혈관녹내장(neovascular glaucoma, NVG)으로 진행한 2안을 제외하고 최종적으로 Group 1은 53안, Group 2는 29안이였다. NVG로 진행한 2안 모두 중심망막정맥폐쇄(central retinal vein occlusion, CRVO)로 유리체강 내

Table 2. Indications for intravitreal anti VEGF injections in both groups

	Group 1 (n = 53)	Group 2 (n = 33)
AMD with CNV	17	11
Idiopathic CNV	12	5
RVO	10	7
DM retinopathy	9	5
Myopic CNV	5	1

AMD = age related macular degeneration; CNV = choroidal neovascularization; RVO = retinal vein occlusion; DM = diabetes mellitus.

bevacizumab 주입술을 시행 받으신 분으로 NVG가 발생하여 범망막광응고술 및 안압강하제를 투여하여 안정적인 안압을 유지하면서 외래에서 경과관찰 중이며, 이외에는 추적 기간 동안 안압이 22 mmHg 이상으로 측정되어 안압강하제를 추가로 투여해야 했던 경우는 없었다. Group 1의 평균 나이는 61.92 \pm 13.76세이며 남자는 29명, 여자는 24명, 우안이 29안, 좌안 24이였다. Group 1에서는 유리체강 내 bevacizumab 주입술을 38안에서 시행하였고 유리체강 내 ranivizumab 주입술을 15안에서 시행하였다. Group 2의 평균 나이는 61.00 \pm 12.58세이며 남자는 20명, 여자는 9명, 우안이 14안, 좌안 15이였다. Group 2에서는 유리체강 내 bevacizumab 주입술을 23안에서 시행하였고 유리체강 내 ranivizumab 주입술을 10안에서 시행하였다(Table 1). 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행한 원인 질환은 두 군에서 모두 황반변성과 동반된 맥락막신생혈관이 가장 많은 수를 차지하였다(Table 2).

두 군에서 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행하기 1시간 전 안압은 각각 13.38 \pm 2.20 mmHg, 13.45 \pm 1.96 mmHg이며 둘 사이의 통계학적인 유의성은 없었다(*p*-value=0.172). 시술 5분 전에 측정한 안압은 두 군에서 각각 12.06 \pm 1.85 mmHg, 13.81 \pm 2.24 mmHg이며 둘 사이의 통계학적인 유의성은 역시 없었으나(*p*-value=0.741), 시술 5분 후에 측정한 평균 안압은 두 군에서 각각 14.12 \pm 4.18 mmHg, 28.21 \pm 3.16 mmHg로 나타났고, 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 안압의 변화를 보여주었으며(*p*-value=0.031), 시술 30분 후에는 안압이 두 군에서 각각 11.87 \pm 1.58 mmHg, 17.48 \pm 2.34 mmHg로 측정되

Table 3. Serial changes of mean IOP between group 1 and group 2

	Group 1 (n = 53)		Group 2 (n = 29)		<i>p</i> -value [‡]
	IOP (mean ± SD, mm Hg)	<i>p</i> -value	IOP (mean ± SD, mm Hg)	<i>p</i> -value	
Preop 1 hr	13.38 ± 2.20		13.45 ± 1.96		0.172
Preop 5 min	12.06 ± 1.85	0.000*	13.81 ± 2.24	0.217*	0.741
Postop 5 min	14.12 ± 4.18	0.021 [†]	28.21 ± 3.16	0.004 [†]	0.031
Postop 10 min	12.12 ± 3.34	0.153 [†]	24.33 ± 2.65	0.071 [†]	0.089
Postop 15 min	12.05 ± 1.48	0.214 [†]	20.53 ± 4.35	0.108 [†]	0.319
Postop 20 min	11.28 ± 2.31	0.370 [†]	17.48 ± 2.75	0.213 [†]	0.122
Postop 25 min	10.98 ± 2.32	0.077 [†]	18.45 ± 1.85	0.064 [†]	0.100
Postop 30 min	10.87 ± 1.58	0.142 [†]	17.48 ± 2.34	0.144 [†]	0.048
Postop 1 hr	10.65 ± 2.38	0.007 [†]	18.72 ± 1.65	0.020 [†]	0.135
Postop 1 day	11.40 ± 1.93	0.142 [†]	14.40 ± 2.32	0.174 [†]	0.326
Postop 1 wk	12.86 ± 2.13	0.200 [†]	14.72 ± 2.85	0.087 [†]	0.494
Postop 1 mon	12.78 ± 2.37	0.250 [†]	14.59 ± 2.63	0.156 [†]	0.264

IOP = intraocular pressure; SD = standard deviation.

*Statistical significance of between IOP before dropping dorsolamide/timolol and after 1 hour IOPs, Paired *t*-test; [†]Statistical significance of between the preoperative IOP and the postoperative IOPs, Paired *t*-test; [‡]Statistical significance of between IOP of use dorsolamide/timolol and not use dorsolamide/timolol, Student *t*-test.

며 통계적으로도 역시 유의하였다(*p*-value=0.048). 그러나 1시간, 1일, 7일 그리고 1개월째 측정된 두 군의 평균 안압 사이에는 통계학적으로 유의한 안압의 변화가 없었다. 각각 두 군의 시술 5분 전 평균 안압과 시술 후 평균 안압 간의 차이에 대한 분석은 dorsolamide/timolol 복합제를 점안한 군과 점안하지 않은 두 군 모두에서 1시간째 외에는 안압의 변화가 통계학적으로 유의하지 않았다(Table 3).

두 군에서 유리체강 내 bevacizumab 주입술과 유리체강 내 ranivizumab 주입술을 시행했을 경우로 나누어 안압의 변화를 분석해보면, 유리체강 내 bevacizumab 주입술은 총 57안에서 시행되었으며 그중에서 dorsolamide/timolol 복합제를 점안한 군은 38안, dorsolamide/timolol 복합제를 점안하지 않은 군은 19안이었다. 시술 5분 후에 측정된 평균 안압은 두 군에서 각각 17.01 ± 1.13 mmHg, 27.12 ± 3.35 mmHg로 나타났고, 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 안압의 변화를 보여주었으며(*p*-value=0.047), 시술 30분 후에는 안압이 두 군에서 각각 13.11 ± 2.31 mmHg, 15.89 ± 1.27 mmHg로 측정되며 통계적으로도 역시 유의하였다(*p*-value=0.021). 1시간, 1일, 1주일, 1개월 후의 안압의 변화에서는 통계학적으로 유의성이 없었다. 유리체강 내 ranivizumab 주입술은 총 25안에서 시행했으며, dorsolamide/timolol 복합제를 투여한 군은 15안이었고 dorsolamide/timolol 복합제를 투여하지 않은 군은 10안이었다. 시술 5분 후에 측정된 평균 안압은 두 군에서 각각 15.98 ± 4.14 mmHg, 25.19 ± 1.04 mmHg로 나타났고, 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 안압의 변화를 보여주었으며(*p*-value=0.021), 시술 30분 후에는 안압이 두 군에서 각각 10.27 ± 1.04 mmHg, 15.98 ± 2.71 mmHg로 측정

되며 통계적으로도 역시 유의하였다(*p*-value=0.023). 역시 1시간, 1일, 1주일, 1개월 후의 안압의 변화는 통계학적으로 유의성이 없는 것으로 분석되었다. 유리체강 내 bevacizumab 주입술과 유리체강 내 ranivizumab 주입술을 시술한 각각에서 dosolamide/timolol 복합제를 투여한 군과 투여하지 않은 군을 나누어 시술 5분 전과 시술 후의 각 기간과의 안압 변화의 차이에 대한 분석을 해보면 시술 후 1시간째에서만 통계학적 의미가 있었으나 30분 이전과 1일, 1주일, 1개월째에는 통계학적으로 의미가 없었다(Table 4).

Dorsolamide/timolol복합제를 투여한 군과 투여하지 않은 군 모두에서 경과관찰을 했던 1개월까지 유리체강 내 주입술로 인한 유리체 출혈, 망막출혈, 망막박리, 공막염, 안내염 등의 합병증은 관찰되지 않았다.

고 찰

Bevacizumab (Avastin[®])과 ranivizumab (Lucentis[®]) 등의 항혈관내피세포성장인자의 유리체강 내 주입술은 신생혈관의 생성을 억제하고 황반부종을 감소시키는 효과가 있어, 맥락막신생혈관, 신생혈관 녹내장, 당뇨망막병증, 망막혈관폐쇄 등의 여러 안과질환의 치료에 쓰이고 있다.^{1-3,12,13} 하지만 항혈관내피세포성장인자의 유리체강 내 주입술은 맥락막파열, 맥락막출혈, 안내염, 포도막염, 유리체출혈, 망막박리, 백내장, 안압상승 등의 여러 가지 합병증을 동반하며, 그중에서 가장 많이 발생하는 것이 안압의 상승이다.¹⁴⁻¹⁶

Sharei et al¹⁷은 ranivizumab 0.05 cc를 유리체강 내에 주입한 직후 안압이 급격히 상승하며, 10분 이내에 자발적으

Table 4. Effects of IVBI, IVRI on mean intraocular pressure between Group 1 and Group 2

IVBI (n = 57)	Group 1 (n = 38)		Group 2 (n = 19)		p-value [‡]
	IOP (mean ± SD, mm Hg)	p-value	IOP (mean ± SD, mm Hg)	p-value	
Preop 1 hr	13.56 ± 2.08		13.73 ± 1.82		0.753
Preop 5 min	12.17 ± 1.77	0.000*	13.67 ± 2.16	0.864*	0.063
Postop 5 min	17.01 ± 1.13	0.021 [†]	27.12 ± 3.35	0.019 [†]	0.047
Postop 10 min	16.47 ± 2.87	0.120 [†]	24.34 ± 1.13	0.211 [†]	0.298
Postop 15 min	14.53 ± 1.10	0.231 [†]	18.48 ± 1.76	0.169 [†]	0.124
Postop 20 min	13.97 ± 2.01	0.103 [†]	16.17 ± 0.95	0.351 [†]	0.291
Postop 25 min	14.01 ± 1.25	0.082 [†]	17.01 ± 2.17	0.240 [†]	0.348
Postop 30 min	13.11 ± 2.31	0.147 [†]	15.89 ± 1.27	0.248 [†]	0.021
Postop 1 hr	12.96 ± 2.39	0.390 [†]	16.77 ± 2.09	0.042 [†]	0.053
Postop 1 day	12.57 ± 1.95	0.159 [†]	14.50 ± 2.28	0.154 [†]	0.320
Postop 1 wk	13.10 ± 2.08	0.074 [†]	15.36 ± 1.85	0.053 [†]	0.354
Postop 1 mon	12.78 ± 2.18	0.088 [†]	14.86 ± 2.73	0.129 [†]	0.396
IVRI (n = 25)	Group 1 (n = 15)		Group 2 (n = 10)		
Preop 1 hr IOP	12.94 ± 2.50		12.91 ± 2.20		0.068
Preop 5 min IOP	11.78 ± 2.08	0.037*	14.08 ± 2.48	0.010*	0.018
Postop 5 min	15.98 ± 4.14	0.035 [†]	25.19 ± 1.04	0.037 [†]	0.021
Postop 10 min	12.77 ± 2.69	0.356 [†]	20.22 ± 2.73	0.669 [†]	0.521
Postop 15 min	12.87 ± 2.18	0.247 [†]	21.43 ± 2.24	0.539 [†]	0.326
Postop 20 min	13.01 ± 4.34	0.382 [†]	18.42 ± 1.94	0.739 [†]	0.264
Postop 25 min	12.81 ± 2.24	0.212 [†]	18.62 ± 1.82	0.339 [†]	0.162
Postop 30 min	10.27 ± 1.04	0.114 [†]	15.98 ± 2.71	0.241 [†]	0.023
Postop 1 hr	11.87 ± 2.24	0.040 [†]	16.02 ± 2.04	0.014 [†]	0.098
Postop 1 day	11.98 ± 1.86	0.545 [†]	14.21 ± 2.83	0.239 [†]	0.412
Postop 1 wk	12.26 ± 2.18	0.215 [†]	13.50 ± 2.54	0.459 [†]	0.484
Postop 1 mon	12.76 ± 2.89	0.158 [†]	14.08 ± 2.48	0.587 [†]	0.354

SD = standard deviation; IVBI = intravitreal bevacizumab injection; IVRI = intravitreal ranibizumab injection; IOP = intraocular pressure.
^{*}Statistical significance between IOP before and 1 hour after Dorsolamide/timolol, Paired *t*-test; [†]Statistical significance between the preoperative IOP and the postoperative IOPs, Paired *t*-test; [‡]Statistical significance between IOP with dorsolamide/timolol and without dorsolamide/timolol, Student *t*-test.

로 다시 감소하며, 주입술을 시행한 후 결막아래로 주사제의 역류가 없었던 사람에서 안압이 더 높았다고 한다. Adelman et al¹⁸은 유리체강 내에 bevacizumab 혹은 ranivizumab을 주사했을 경우 발생할 수 있는 지속적인 안압 상승에 대해 후향적인 연구를 시행하였다. 이들은 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자의 주사가 지속적인 안압상승의 효과를 가져올 수 있고 지속적으로 안압이 상승되어 있을 경우에는 망막 및 시신경의 손상이 발생할 수 있어 적극적인 치료가 필요하며, 주사를 여러 번 맞을수록 안압이 높게 유지된다고 하였다.

유리체강 내에 항혈관내피세포성장인자를 주사한 후의 안압이 상승되는 것을 막기 위해 Chang and Chung¹⁹은 유리체강 내 트리암시놀론 주입술을 시행할 환자에서 전방천자를 시행하여 안압상승에 대한 효용성을 연구하였다. 이들은 유리체강 내 트리암시놀론 주입을 시행한 후 안압 상승의 시간이 비교적 짧다는 점을 고려했을 때 일방적인 전방천자는 제한적으로 시행하는 것이 바람직하다 하였으나 시술 자체가 갖는 여러 가지 합병증을 고려해야 하고, 유리체강 내 주입술의 짧은 시술시간에 비해 전방천자 자체가 주

수술과 거의 대등한 시간이 소모된다는 단점이 있다고 보고하였다. 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행할 때도 전방천자는 가능한 피하는 것이 좋을 것으로 생각된다. Seong et al²⁰은 유리체강 내 주입된 트리암시놀론이 순간적으로 유리체 용적을 증가시켜 안압이 상승되는 것을 예방하기 위해 시술 전 일률적인 안구 마사지를 시행하였으나 시술 직후의 급격한 안압상승을 의미 있게 억제하지 못한다고 하였다. Theoulakis et al²¹은 유리체강 내 ranivizumab을 주사하기 1일 전에 brimonidine/timolol fixed combination (Combigan[®], Allergan Inc., Irvine, CA, USA)을 투여하고 그 효과를 연구하였으며 주사 후 급격하게 안압이 상승하는 것을 감소시켜 효과적이고 안전하다고 말하였다. 하지만 환자가 직접 안압하강제를 투여해야 하는 불편함이 있으며 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행 받는 환자들의 평균 나이가 많고 순응도가 떨어지는 경우가 많으며, 시술 후 사용하지 않을 수도 있는 안약을 처방하는 것은 현실적으로 어려움이 있을 수 있다. 또한 하루 전 점안한 안약의 효과가 시술 전후에 최대로 나타난다고 보기 어렵다.

이에 본 연구에서는 유리체강 내 주입술을 시행할 당시와 그 이후에 안압하강효과를 얻기 위한 목적으로 시술을 받기 위해 내원한 환자들을 대상으로 시술하기 1시간 전에 약물을 투여하였다. 시술 5분 전에 측정된 평균안압은 두 군에서 각각 12.06 ± 1.85 mmHg, 13.81 ± 2.24 mmHg이며 시술 5분 후에 측정된 평균안압은 두 군에서 각각 14.12 ± 4.18 mmHg, 28.21 ± 3.16 mmHg로 나타났고, 두 군 사이에서 통계적으로 유의한 안압의 변화를 보여주었으며(p -value=0.031), 시술 30분 후에는 안압이 두 군에서 각각 11.87 ± 1.58 mmHg, 17.48 ± 2.34 mmHg로 측정되며 통계적으로도 역시 유의하였다(p -value=0.048). 전체적으로 dorzolamide/timolol 복합제를 분석하였을 때, dorzolamide/timolol 복합제를 투여한 군에서의 시술 후의 평균 안압은 투여하지 않은 군에 비해 뚜렷한 증가를 보이지 않으며 시술 후 1시간까지 지속적으로 감소하는 양상을 보여준다(Fig. 1). 이는 시술 전에 예방적으로 dorzolamide/timolol 복합제를 투여하는 것이 주사 후 일시적으로 안압이 상승하는 것을 억제하는 효과를 가진다는 것을 의미한다. Gismondi et al²²이 발표한 연구에 따르면 유리체강 내에 ranivizumab을 주입하였을 때 시술 후 30분까지 통계적으로 유의한 안압의 상승이 발생한다 하였다. 따라서 본 연구에서 시술 전에 dorzolamide/timolol 복합제를 투여했을 때, 시술 직후 안압의 뚜렷한 증가가 나타나지 않고 시술 후 1시간까지 안압을 지속적으로 하강시키는 것은 의미가 있다고 생각하며, 유리체강 내 주입술 직후 나타나는 급격한 안압상승으로 인한 망막 및 시신경의 손상을 예방할 수 있을 것으로 생각한다.

또한 본 연구에서는 bevacizumab과 ranivizumab 유리체강 내 주입술 모두에서 dorzolamide/timolol 복합제를 투여한 군에서 주입술 후 30분에서 안압이 유의하게 감소하였으며, dorzolamide/timolol 복합제를 투여하지 않은 군에서

안압이 유의하게 증가하였다. 주사 직전과 주사한 직후를 비교한 평균 안압도 통계적으로 유의하게 안압의 변화가 있었다. 이는 bevacizumab과 ranivizumab 사이에 두 약제의 종류와는 무관하게 유리체강 내 주입술 자체의 유리체강 내 부피의 증가가 안압의 상승을 가져오고 dorzolamide/timolol 복합제의 예방적 사용이 이를 예방할 수 있다는 것을 의미한다. Shon et al²³이 동물실험에서 유리체강 내 평형염액을 주사하여 안압 상승을 시켜 안압 상승과 시신경으로의 혈류관계를 연구한 것도 유리체강 내의 부피의 증가가 안압 상승의 원인이 된다는 것을 말해준다.

Dorzolamide/timolol 복합제는 베타차단제로 안압하강이 충분하지 못한 경우 이에 대한 대체약물로 사용되고 있다. 2% dorzolamide hydrochloride는 thieno-thiopyran-2-sulfonamide 계열 약제로서 모양체 비색소성상피에서 방수생성의 주된 효소인 carbonic anhydrase-II을 억제하여 방수의 생성을 줄이고, 0.5% timolol maleate는 beta-adrenergic receptor blocking계의 약제로 cyclic AMP의 생성을 줄여서 능동적 이온이동을 감소시켜 방수의 생성을 줄이는 것으로 알려져 있으며, 이 두 물질의 혼합으로 각각 다른 기전을 통한 방수 생성의 감소효과로 단일제제의 안압하강제보다 안압하강이 더욱 효과적으로 이루어진다.^{24,25} 하지만 dorzolamide/timolol 복합제는 흐림현상, 작열감, 안검부종, 결막충혈, 이물감, 눈부심 등의 부작용이 널리 보고되어 있고, 특히 dorzolamide/timolol 복합제 자체의 낮은 pH (pH=5.6)에 의한 투여 시의 작열감은 환자들에게 불편감을 줄 수 있다.²⁶ 또한 최근의 여러 연구에 의하면 개방각 녹내장이나 고안압증에서 dorzolamide/timolol 복합제보다 latanoprost/timolol이나 travoprost/timolol 같은 복합제제의 안압하강의 효과가 더 좋다고 알려져 있다.^{27,28} 본 연구에서 예방적 약제로 dorzolamide/timolol 복합제를 사용한 이유는 단일제제보다는 안압하강의 효과가 좋고, prostaglandin을 포함하는 안압하강제는 혈액방수장벽과 혈액망막장벽을 파괴함으로써 안내염증을 증가시킬 수 있으며,^{29,30} 선행예비실험에서 latanoprost/timolol, travoprost/timolol에서의 초기 안압하강 효과가 만족할 만큼 나타나지 않았기 때문이다.

유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 안압상승은 흔히 발생하는 합병증으로, 이를 막기 위해 시술 전에 예방적으로 안압하강제를 투여하는 방법은 국내에서는 아직 발표되지 않았다. 본 연구를 통해 dorzolamide/timolol 복합제를 시술 1시간 전에 예방적으로 점안하는 것은 점안하지 않는 것에 비해 시술 후에 안압하강의 효과가 있으며, bevacizumab과 ranivizumab을 주입하는 것에 관계 없이 공통적으로 그 효과가 있다는 것을 확인할 수 있다. 특히 전

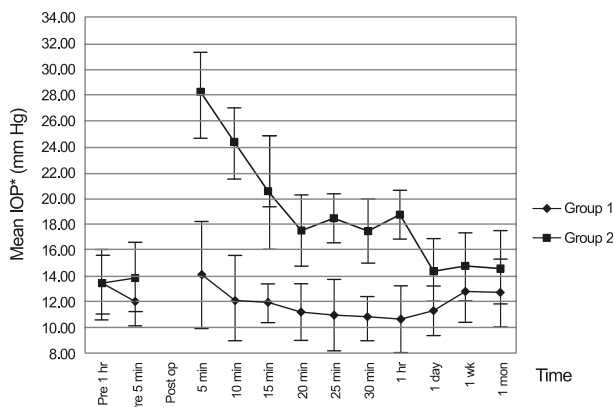


Figure 1. Serial change of mean IOP in both groups. * IOP = intraocular pressure.

방천자와 같은 침습적이고 시술시간을 연장시킬 수 있는 술기를 피할 수 있으며, 환자의 순응도에 관계 없이 쉽고 정확하며 안전하게 시행할 수 있기 때문에 유리체강 내 항혈관내피세포성장인자 주입술 후 일시적인 안압상승을 낮출 수 있는 좋은 방법이라고 생각한다.

참고문헌

- 1) Lew YJ, Park HJ, Lee TG, et al. Primary combined photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010; 51:35-41.
- 2) Smit DP, Meyer D. Intravitreal bevacizumab: an analysis of the evidence. *Clin Ophthalmol* 2007;1:273-84.
- 3) el Matri L, Chebil A, Kort F, et al. Intravitreal injection of triamcinolone combined with bevacizumab for choroidal neovascularization associated with large retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:779-84.
- 4) Sampat KM, Garg SJ. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:178-83.
- 5) Nunes RP, Nóbrega MJ, De Novelli FJ, et al. Causes of interruption of bevacizumab therapy in age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol* 2010;73:146-9.
- 6) Park HY, Yi K, Kim HK. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetate injection. *Korean J Ophthalmol* 2005;19:122-7.
- 7) Bashshur ZF, Terro AM, Haibi CP, et al. Intravitreal triamcinolone acetate: Pattern of secondary intraocular pressure rise and possible risk factors. *Clin Ophthalmol* 2008;2:269-74.
- 8) Pong JC. Anterior chamber paracentesis in patients with acute elevation of intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:463-4.
- 9) Arnavielle S, Creuzot-Garcher C, Bron AM. Anterior chamber paracentesis in patients with acute elevation of intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:345-50.
- 10) Cheung CM, Durrani OM, Murray PI. The safety of anterior chamber paracentesis in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88: 582-3.
- 11) Lee SJ, Lee JJ, Kim SD. Multiple retinal hemorrhage following anterior chamber paracentesis in uveitic glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2006;20:128-30.
- 12) Astam N, Batioğlu F, Ozmert E. Short-term efficacy of intravitreal bevacizumab for the treatment of macular edema due to diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 2009;29: 543-8.
- 13) Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.
- 14) Atchaneeyasakul LO, Trinavarat A. Choroidal ruptures after adjuvant intravitreal injection of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2010;30:497-9.
- 15) Brouzas D, Koutsandrea C, Moschos M, et al. Massive choroidal hemorrhage after intravitreal administration of bevacizumab (Avastin) for AMD followed by contralateral sympathetic ophthalmia. *Clin Ophthalmol* 2009;3:457-9.
- 16) Artunay O, Yuzbasioglu E, Rasier R, et al. Incidence and management of acute endophthalmitis after intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Eye* 2009;23:2187-93.
- 17) Sharei V, Höhn F, Köhler T, et al. Course of intraocular pressure after intravitreal injection of 0.05 mL ranibizumab (Lucentis). *Eur J Ophthalmol* 2010;20:174-9.
- 18) Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:105-10.
- 19) Chang W, Chung M. Efficacy of anterior chamber paracentesis after intravitreal triamcinolone injection. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17:776-9.
- 20) Seong HK, Lee JM, Park YS, Lee BR. Immediate natural course of IOP after IVTA and the effect of preoperative ocular massage. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:808-14.
- 21) Theoulakis PE, Lepidas J, Petropoulos IK, et al. Effect of brimonidine/timolol fixed combination on preventing the short-term intraocular pressure increase after intravitreal injection of ranibizumab. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227:280-4.
- 22) Gismondi M, Salati C, Salvat ML, et al. Short-term effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma* 2009;18:658-61.
- 23) Shonat RD, Wilson DF, Riva CE, Cranston SD. Effect of acute increases in intraocular pressure on intravascular optic nerve head oxygen tension in cats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3174-80.
- 24) Călugăru D, Călugăru M. Fixed combinations of glaucoma medications. *Oftalmologia* 2008;52:23-31.
- 25) Yeh J, Kravitz D, Francis B. Rational use of the fixed combination of dorzolamide - timolol in the management of raised intraocular pressure and glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2008;2:389-99.
- 26) Shim JC, Choe CM, Seong GJ. A comparison of short term use effects and safety of timoptic(R) with those of cosopt(R) in normal Korean. *J Korean Ophthalmol Soc* 2002;43:1206-11.
- 27) Miglior S, Grunden JW, Kwok K; Xalacom/Cosopt European Study Group. Efficacy and safety of fixed combinations of latanoprost/timolol and dorzolamide/timolol in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eye* 2010;24:1234-42.
- 28) Teus MA, Miglior S, Laganovska G, et al. Efficacy and safety of travoprost/timolol vs dorzolamide/timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2009;3: 629-36.
- 29) Eakins KE, Whitelocke RA, Bennett A, Martenet AC. Prostaglandin-like activity in ocular inflammation. *Br Med J* 1972;3:452-3.
- 30) Jampol LM. Aphakic cystoid macular edema. A hypothesis. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1134-5.

=ABSTRACT=

Prophylactic Effects of a Fixed Dorsolamide/Timolol Combination on IOP Elevation before Intravitreal Anti-VEGF Injection

Young Jin Lim, MD¹, Jong Myong Kim, MD¹, Yong Seop Han, MD¹,
In Young Chung, MD, PhD^{1,2}, Jong Moon Park, MD, PhD^{1,2}

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University School of Medicine¹, Jinju, Korea
Institute of Health Science, Gyeongsang National University², Jinju, Korea

Purpose: The purpose of the present study was to investigate the prophylactic effects of a fixed combination of dorsolamide/timolol on intraocular pressure (IOP) elevation before intravitreal anti-VEGF injection.

Methods: A prospective, randomized clinical trial was conducted on 91 eyes of 91 patients undergoing intravitreal anti-VEGF injection. The eyes were randomly divided into 2 groups, the eyes which had used the fixed prophylactic dorsolamide/timolol combination (group 1, 58 eyes) and the eyes which had not used the combination (group 2, 15 eyes). The IOP was measured one hour and 5 minutes prior to the procedure, 5 minutes interval up to 30 minutes after the procedure and one hour, 1 day, 7 days, and one month after the procedure. The IOP changes were analyzed.

Results: The mean 5 minutes and 30 minutes postoperative IOPs were 14.12 ± 4.18 mm Hg and 10.87 ± 1.58 mm Hg in group 1 and 28.21 ± 3.16 mm Hg and 17.48 ± 2.34 mm Hg in group 2, respectively. After IVBI, the mean 5 min postoperative IOP was 12.17 ± 1.13 mm Hg in group 1 and 27.12 ± 3.35 mm Hg in group 2. After IVRI, the mean 5 minutes postoperative IOP was 15.98 ± 4.14 mm Hg in group 1 and 25.19 ± 1.04 mm Hg in group 2.

Conclusions: Prophylactic use of a fixed dorsolamide/timolol combination before intravitreal anti-VEGF injection is an easy and safe method of preventing IOP elevation immediately after intravitreal injection of bevacizumab or ranibizumab.

J Korean Ophthalmol Soc 2011;52(6):702-708

Key Words: Bevacizumab, Dorsolamide, IOP, Ranibizumab, Timolol

Address reprint requests to **Yong Seop Han, MD**

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University Hospital

#79 Gangnam-ro, Jinju 660-702, Korea

Tel: 82-55-750-8171, Fax: 82-55-758-4258, E-mail: medcabin@hanmail.net