

拉坦前列素与噻吗洛尔不同联用方案治疗原发性开角型青光眼的临床观察[△]

吴书^{1*}, 张开颜², 陈炳荣¹, 王玲玲¹(1. 三亚市人民医院眼科, 海南 三亚 572000; 2. 海南省人民医院眼科, 海口 570000)

中图分类号 R275.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)06-0809-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.06.20

摘要 目的: 观察拉坦前列素与噻吗洛尔不同联用方案治疗原发性开角型青光眼(POAG)的临床疗效与安全性。方法: 采用2×2自身交叉对照方案, 选择2014年1月—2016年11月在三亚市人民医院接受治疗的50例POAG患者, 按随机数字表法分为A、B两个治疗顺序组, 各25例。A组患者先行传统用药方案(拉坦前列素滴眼液每晚1次, 每次1滴+马来酸噻吗洛尔滴眼液早晚各滴1次, 每次1滴), 治疗8周后, 经48 h洗脱期, 再行改进用药方案(拉坦前列素滴眼液每晚1次, 每次1滴+马来酸噻吗洛尔滴眼液每日早上1次, 每次1滴)治疗8周; B组患者则先行改进治疗方案治疗, 治疗8周后, 经48 h洗脱期, 再行传统治疗方案治疗8周。比较两种用药方案患者用药前后24 h平均眼压、峰值眼压、谷值眼压及眼压波动值, 并记录其眼部血流动力学[最大舒张末期血流速度(EDV)、最大收缩期峰值血流速度(PSV)、阻力指数(RI)]及不良反应发生情况。结果: 两种用药方案治疗后, 患者24 h平均眼压、峰值眼压、谷值眼压、眼压波动值及RI均显著低于治疗前, EDV、PSV均显著高于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 但两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。改进用药方案患者的不良反应总发生率显著低于传统用药方案(4.0% vs. 22.0%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 将拉坦前列素联合噻吗洛尔的传统联用方案中的噻吗洛尔早晚2次用药改为早上1次用药, 不改变其疗效, 但用药不良反应有所减少。

关键词 拉坦前列素; 噻吗洛尔; 原发性开角型青光眼; 24 h眼压; 眼部血流动力学

Clinical Observation of Different Combination Regimens of Latanoprost and Timolol in the Treatment of Primary Open-angle Glaucoma

WU Shu¹, ZHANG Kaiyan², CHEN Bingrong¹, WANG Lingling¹(1. Dept. of Ophthalmology, Sanya Municipal People's Hospital, Hainan Sanya 572000, China; 2. Dept. of Ophthalmology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of different combination regimens of latanoprost combined with timolol in the treatment of primary open-angle glaucoma (POAG). METHODS: By 2×2 self-cross controlled regimen, a total of 50 POAG patients were selected from Sanya Municipal People's Hospital during Jan. 2014–Nov. 2016, and then divided into group A and B according to random number tablet, with 25 cases in each group. Group A received traditional regimens (Latanoprost eye drops, once every night, one drop each time+Timolol maleate eye drops, once in the morning and evening, one drop each time); after 8 weeks of treatment and 48 h washout period, group A was given modified regimen (Latanoprost eye drops, once every night, one drop each time+Timolol maleate eye drops, once every morning, one drop each time) for 8 weeks. Group B was given modified regimen; after 8 weeks of treatment and 48 h washout period, then was given traditional regimen for 8 weeks. The 24 h average intraocular pressure, peak and trough intraocular pressure before and after medication, ocular hemodynamics [end diastolic velocity(EDV), peak systolic velocity (PSV), resistance index (RI)] and ADR were recorded in 2 regimens. RESULTS: After received two regimens, 24 h average intraocular pressure, peak and trough intraocular pressure, intraocular pressure fluctuation and RI were significantly lower than before treatment, while EDV and PSV were significantly higher than before treatment, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance between 2 groups ($P > 0.05$). The total incidence of ADR in patients receiving modified regimen was significantly lower than those receiving traditional regimen (4.0% vs. 22.0%), with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: In traditional combination regimen of latanoprost combined with timolol, the frequency of timolol use was changed from twice in the morning and evening to once in the morning, which doesn't influence therapeutic efficacy but reduce ADR.

KEYWORDS Latanoprost; Timolol; Primary open-angle glaucoma; 24 h intraocular pressure; Ocular blood flow

[△] 基金项目: 海南省社会发展科技专项项目(No. 琼科[2014]62号-SF201412)

* 主治医师, 硕士。研究方向: 角膜病、眼角病、眼底病和青光眼的治疗。E-mail: wushu084@163.com

青光眼是目前全球第二大致盲性眼病, 而且流行病学调查显示其发病率仍在逐年上升, 至2020年, 我国青光眼人数预计将达到600万^[1]。原发性开角型青光眼(POAG)是最常见的青光眼类型。目前POAG的治疗

仍以局部用药为首选,由于该病隐蔽性强,早期不易检测^[2],多数患者发现时已较为严重,使用单一用药往往疗效不佳。《我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识》^[3]中指出,对于单一用药不能达到理想治疗效果时,可考虑联合用药治疗。而联合用药存在药物使用次数增多、用药依从性降低、由于防腐剂使用量增多易增加不良反应等不足。能否在减少用药次数的情况下,选择保证POAG治疗效果的联合用药方案值得考察。POAG可分为高眼压型、正常眼压型和高眼压症三类。拉坦前列素联合噻吗洛尔是治疗青光眼的常用方案,但传统治疗中噻吗洛尔为每日2次用药。国内外均有研究指出,噻吗洛尔在夜间疗效不足^[4-5],且Ozyol E等^[6]的研究显示,噻吗洛尔日间单次用药联合拉坦前列素治疗POAG的疗效较拉坦前列素每日2次更优。若能在减少用药次数的情况下保证较好的治疗效果,将有利于提高患者的依从性,降低治疗费用。基于此,本研究采用前瞻性、交叉设计、随机对照方案观察了拉坦前列素与噻吗洛尔不同联用方案治疗POAG的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 样本量的估算

采用PASS 11.0 软件进行样本量估算。以眼压均值为分析指标,结合文献数据^[6],观察对象的允许误差设定为1.5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),差值的标准差设定为2.8 mmHg,检验水准设定为 $\alpha=0.05$,检验效能为0.9,估算得到样本量为40。考虑到研究过程中可能存在退出病例(假定本研究退出率为20%),本研究最终拟将样本量定为50。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合2014年《我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识》^[3]中高眼压型青光眼或高眼压症的诊断标准;(2)年龄20~70岁;(3)所有患者均未经治疗或经药物洗脱后入组。

排除标准:(1)闭角型青光眼或正常眼压青光眼患者;(2)存在所用药物说明书中提及的使用禁忌者;(3)治疗前接受过其他干扰本次研究指标者,如接受过手术治疗、激光治疗或存在角膜疾病等患者;(4)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 研究对象

选择2014年1月—2016年11月在三亚市人民医院接受治疗的50例POAG患者,其中男性22例、女性28例,年龄39~70岁。按随机数字表法将所有患者分为A组和B组,各25例,选择经纳入与排除标准筛选的患者进行研究,不论单双眼均作为1例入选;若患者两眼眼压相当,则以右眼作为研究眼记录相关数据;若患者两眼眼压不一致,则以眼压高的眼睛为研究眼。两组患者性别、年龄、疾病类型、基线平均眼压、角膜厚度等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通

过,所有患者对本次研究内容均知情同意并签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	男性/女性,例	年龄,岁	疾病类型		基线平均眼压, mmHg	角膜厚度, μm
			高眼压型青光眼	高眼压症		
A组	12/13	45.2 \pm 7.6	22	3	22.4 \pm 2.7	542.3 \pm 21.3
B组	10/15	45.9 \pm 8.2	18	7	21.9 \pm 3.2	539.7 \pm 23.4
t/χ^2	0.28	0.14	1.06		0.60	0.49
P	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05

1.4 干预措施及设计方案

本次研究采用2 \times 2自身交叉设计方案,治疗方法分为传统用药方案和改进用药方案。传统用药方案:拉坦前列素滴眼液(上海信谊金朱药业有限公司,批准文号:国药准字H20133249,规格:2.5 mL:125 μg)每日晚20:00滴1次,每次1滴+马来酸噻吗洛尔滴眼液(上海信谊金朱药业有限公司,批准文号:国药准字H31021041,规格:5 mL:25 mg)每日早晚(8:00、20:00)各滴1次,每次1滴。改进用药方案:拉坦前列素滴眼液每日晚20:00滴1次,每次1滴+马来酸噻吗洛尔滴眼液每日早8:00滴1次,每次1滴。上述用药时间均不超过上述时间点前后30 min;治疗期间禁止使用其他类型降低眼压的药物。

A组患者先行传统用药方案,治疗8周后,经48 h洗脱期,再行改进用药方案治疗;B组先行改进治疗方

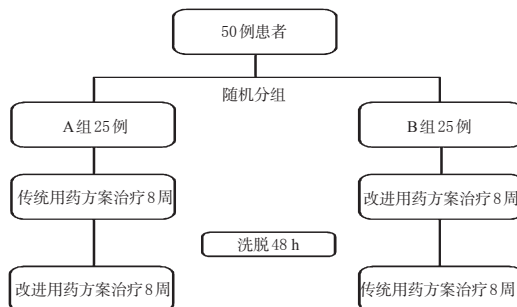


图1 设计方案实施流程

Fig 1 Implementation process of design program

1.5 观察指标

1.5.1 24 h眼压监测 嘱患者检测前1周保持每日8 h卧床睡眠,24 h眼压测量前1日禁饮酒、咖啡等影响眼压的食物;测量当日嘱患者每次饮水量<500 mL,测量前0.5 h禁止饮水,以防干扰检测结果。利用Goldmann压平眼压计(瑞士HAAG-STREIT公司)监测患者两种用药方案实施前后当日8:00、10:00、12:00、14:00、16:00、18:00、20:00、22:00、2:00、4:00、6:00这11个时间点的坐位眼压,其中夜间测量为2:00、4:00、6:00这3个时间点。所有测量均由同一专职人员测定,每个时间点测定

2次,当差值>2 mmHg时,进行第3次测定,取相近的2次结果求平均值。所用眼压计均定期校准。

1.5.2 眼部血流动力学监测 采用东芝 Aplio 500 型彩色多普勒超声扫描仪(日本东芝公司)对所有患者两种用药方案实施前后的眼部血流动力学指标进行监测。患者取仰卧位后,闭合双眼,将超声探头放于眼睑后,进行水平和垂直扫描,测量其最大舒张末期血流速度(EDV)、最大收缩期峰值血流速度(PSV),并记录计算机显示的阻力指数(RI)。

1.5.3 不良反应 治疗过程中,所有患者均行视力、视野、角膜、血压、心率等常规检查,并记录患者自觉症状。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,若检验符合正态分布且方差齐,则组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,对不符合正态分布和不具有方差齐性者,进行Wilcoxon秩和检验;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种用药方案治疗前后患者24 h眼压比较

两种用药方案治疗前,患者平均眼压、峰值眼压、谷值眼压及眼压波动值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,患者上述指标均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。眼压波动情况见图2。

表2 两种用药方案治疗前后患者24 h眼压比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Tab 2 Comparison of 24 h intraocular pressure between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

用药方案	n	时段	平均眼压	峰值眼压	谷值眼压	眼压波动值
传统用药方案	50	治疗前	21.69±1.92	25.23±3.14	17.33±2.48	7.93±1.23
		治疗后	16.54±2.31*	17.64±2.64*	12.53±2.14*	5.14±1.14*
改进用药方案	50	治疗前	21.43±3.12	24.94±3.42	17.54±2.63	7.43±1.21
		治疗后	16.74±2.44*	17.84±2.72*	13.09±2.21*	4.74±1.24*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

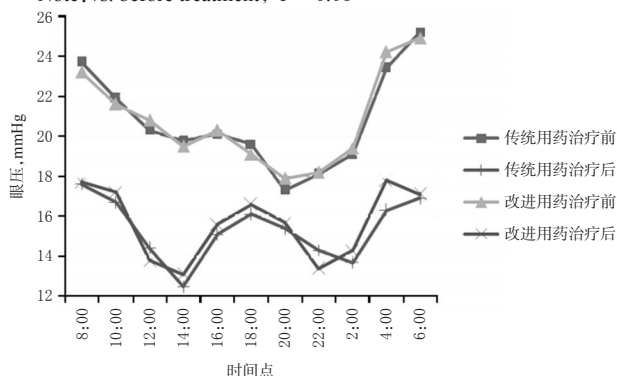


图2 两种用药方案24 h眼压波动情况比较

Fig 2 Comparison of 24 h intraocular pressure fluctuation between 2 regimens

2.2 两种用药方案治疗前后患者眼血流动力学比较

两种用药方案治疗前,患者EDV、PSV比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,患者EDV、PSV均较治疗前显著升高,而RI显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 两种用药方案治疗前后患者眼血流动力学比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of ocular hemodynamics between 2 regimens before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

用药方案	n	时段	EDV, cm/s	PSV, cm/s	RI
传统用药方案	50	治疗前	2.51±0.64	7.42±1.71	0.71±0.12
		治疗后	3.69±0.84*	11.23±2.47*	0.58±0.08*
改进用药方案	50	治疗前	2.54±0.71	7.48±1.66	0.69±0.14
		治疗后	3.72±0.81*	11.16±2.38*	0.59±0.09*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

2.3 不良反应

患者不良反应均发生在用药周期内。传统用药方案治疗期间患者出现瘙痒感2例、结膜充血3例、眼睛灼烧感3例、异物感3例,不良反应发生率为22.00%;改进用药方案治疗期间患者出现结膜充血1例、眼睛灼烧感1例,不良反应发生率为4.00%。经确切概率计算,改进用药方案治疗期间患者的不良反应总发生率显著低于传统用药方案,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,所有患者治疗期间均未见其他全身不良反应或明显的视野进行性损害发生。

3 讨论

拉坦前列素属于F2 α 前列腺素类药物,是各国指南中推荐的治疗原发性青光眼的一线用药,其主要作用机制为通过松弛睫状肌,增宽肌间隙,增加房水经葡萄膜巩膜外流,降低房水外流阻力,从而发挥降低眼压功效,但不会减少房水生成^[7-8];而噻吗洛尔属 β 肾上腺素能受体阻滞药,其主要通过减少房水生成而降低眼压^[9],两种药物作用机制不同。多项研究均显示,将二者联用治疗POAG可发挥更好的疗效,目前存在非固定配方的联合用药及固定配方的复合制剂用药两种联用方案^[10-11]。Quaranta L等^[12]的一项Meta分析结果显示,前列腺素类药物和噻吗洛尔非固定配方的联合用药疗效要优于固定配方的复合制剂;而Webers CA等^[13]证实,拉坦前列素联合噻吗洛尔的非固定配方治疗POAG的总体疗效要优于其复合制剂拉坦噻吗,故本研究主要就拉坦前列素联合噻吗洛尔非固定配方的不同联合用药方案进行考察。

目前,眼压控制仍是治疗青光眼的唯一确切方法,但眼压变化具有昼夜波动规律。肖明等^[14]研究发现,有73.5%的POAG患者峰值眼压出现在门诊以外时间;沈琪敏等^[15]也指出,患者夜间峰值眼压出现比例较高,但目前常规眼压治疗监测中多考察日间眼压或者门诊眼压,

容易造成眼压得到控制的假象,而实际上病情仍在进展。因此,在POAG治疗中有必要对患者的24 h眼压情况进行考察。本研究结果显示,治疗前,两种用药方案患者眼压峰值均在凌晨6:00出现(如图2所示),与刘娟娟等^[6]报道基本一致。而经两种用药方案治疗后,患者平均眼压、峰值眼压、谷值眼压、眼压波动值均较治疗前明显降低,提示两种用药方案均能有效控制患者的眼压。此外,缺血性损害则可能是青光眼发病的另一个原因。针对国人的一项Meta分析结果显示,相比正常人,POAG患者的眼内血流供应减少,而RI增加^[7],因此本研究考察了患者治疗前后眼部血流动力学情况。结果显示,两种用药方案治疗后,患者眼血流的EDV、PSV明显升高,而RI明显降低,与赖会君等^[8]研究结果基本一致,提示两种用药方案均可有效提高患者眼部血流速度,降低血管阻力,进而减少视神经的缺血性损害。上述结果表明,在眼压控制及眼部血流改善方面,将传统拉坦前列素联合噻吗洛尔用药方案中的噻吗洛尔早晚用药改为日间用药,其眼压控制及眼部血流改善效果与传统用药相似。

安全性方面,改进用药方案的不良反应总发生率明显降低,考虑可能与患者药物使用频率降低、药物防腐剂用量减少有关;且用药次数减少,有利于患者用药依从性提高,并可有效减轻患者经济负担。但本研究不足在于样本量较小,且随访时间有限,未考察药物的长期疗效,也未对药物的具体作用机制进行深入考察,因此后续仍需大样本、多中心的随机对照研究进一步确认所得结果的可靠性。

参考文献

[1] 傅钰仙,刘学勤,谢枋廷. 24 h眼压监测在青光眼患者个体化用药指导中的应用[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(9): 1198-1199.

[2] 何理焯,梁亮,刘帅. RAPD在青光眼早期诊断中的应用[J]. 眼科新进展, 2016, 36(6): 596-600.

[3] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识[J]. 中华眼科杂志, 2014, 44(5): 862-863.

[4] QUARANTA L, KATSANOS A, FLORIANI I, et al. Circadian intraocular pressure and blood pressure reduction with timolol 0.5% solution and timogel 0.1% in patients with primary open-angle glaucoma[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(10): 1552-1557.

[5] 韩光杰,周和政,张文强,等. 有无前列腺素类药物对眼压控制的原发性开角型青光眼患者24 h眼压的影响[J]. 临床眼科杂志, 2015, 23(1): 59-61.

[6] OZYOL E, OZYOL P. The efficacy of a latanoprost/timolol fixed combination versus latanoprost and timolol gel-forming solution unfixed combination on daytime intraocular pressure[J]. *J Glaucoma*, 2016, 25(2): 135-139.

[7] 葛坚,黎晓新,孙兴怀,等. 0.001 5%他氟前列素滴眼液与0.005%拉坦前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼和高眼压症的多中心随机单盲平行对照试验[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(2): 95-102.

[8] 胡月,刘子琦,张春雨,等. 前列腺素类药物治疗青光眼的最低成本分析[J]. 中国药房, 2015, 26(35): 4897-4899.

[9] 王军,曾锦,尹东明. 拉坦前列素联合马来酸噻吗洛尔与单用拉坦噻吗滴眼液治疗高眼内压的效果比较[J]. 广东医学, 2016, 37(5): 751-753.

[10] 陈俊涛,张委,云斌. 拉坦前列素联合马来酸噻吗洛尔对原发性开角型青光眼的疗效和安全性评价[J]. 中国药业, 2013, 22(6): 32-33.

[11] 李璇,刘茁,何志,等. 马来酸噻吗洛尔联合拉坦前列素治疗高血压型开角型青光眼的效果[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(25): 4967-4970.

[12] QUARANTA L, BIAGIOLI E, RIVA I, et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Ocular Pharmacol & Therapeutics*, 2013, 29(4): 382-389.

[13] WEBERS CAB, BECKERS HJM, ZEEGERS MP, et al. The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical β -blocker therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmol*, 2010, 117(11): 2067-2074.

[14] 肖明,孙兴怀,孟樊荣,等. 正常眼压性青光眼与原发性开角型青光眼24小时眼压曲线的比较[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2011, 13(3): 187-190.

[15] 沈琪敏,姚克,施晓琴. 拉坦前列素联合马来酸噻吗洛尔对原发性开角型青光眼患者24 h眼压及眼血流的影响[J]. 中国现代医生, 2015, 53(5): 74-77.

[16] 刘娟娟,李满,牟章兵,等. 24小时眼压监测对原发性开角型青光眼的诊断价值[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(6): 646-650.

[17] 周钢. 国人青光视网膜中央动脉和眼动脉血流改变的Meta分析[J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(3): 720-726.

[18] 赖会君,黄克诚. 多普勒超声观察原发性开角型青光眼患者指动脉血流动力学[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(4): 718-721.

(收稿日期:2017-10-19 修回日期:2017-12-17)

(编辑:孙冰)