

溴芬酸钠滴眼液治疗眼部炎症的卫生技术评估

周鹏翔^{1,2*}, 门 鹏^{1,3}, 陈 逸^{1,2}, 翟所迪^{1,3#} (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191)

中图分类号 R988.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2544-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.22

摘要 目的: 系统评价溴芬酸钠(BRO)滴眼液治疗眼部炎症的有效性、安全性、经济性和依从性, 为卫生政策决策和临床实践提供循证依据。方法: 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国知网、万方数据库、中文科技期刊数据库和国内外卫生技术评估(HTA)机构官方网站, 纳入 BRO 滴眼液对比安慰剂、激素类药物、其他非甾体类抗炎药治疗眼部炎症的 HTA 报告, 以及系统评价、随机对照试验(RCT)和药物经济学研究, 对 RCT 文献按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 进行资料提取和质量评价后, 采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析; 采用描述性分析方法描述已有评估报告和系统评价结果。同时, 采用最小成本分析法分析其经济性。结果: 共纳入 2 篇系统评价文献(合计 9 528 例患者), 39 篇 RCT 文献(合计 6 848 只眼), 未检索到 HTA 报告和药物经济学研究。纳入的系统评价分析结果显示, BRO 滴眼液相比安慰剂, 可有效缓解眼部炎症、眼部疼痛, 并降低相关不良反应发生率。纳入的 39 篇 RCT 的 Meta 分析结果显示, 与安慰剂比较, BRO 滴眼液抗炎效果[RR=2.10, 95%CI(1.78, 2.50), $P<0.001$]、镇痛效果[RR=2.21, 95%CI(1.04, 4.72), $P=0.04$]和降低眼压效果[MD=-1.06, 95%CI(-2.06, -0.05), $P=0.04$]方面更优, 且总不良事件发生率和严重不良事件发生率方面差异均无统计学意义($P>0.05$); 与激素类药物比较, BRO 滴眼液在抗炎、降低眼压和改善视力方面差异均无统计学意义($P>0.05$); 与其他非甾体类抗炎药比较, BRO 滴眼液在抗炎、镇痛、降低眼压和改善视力方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。与氯替泼诺滴眼液比较, BRO 滴眼液经济性更优; 且 BRO 滴眼液每天 2 次用药, 具有更好的依从性。结论: BRO 滴眼液治疗眼部炎症具有良好的有效性、安全性和依从性, 且相比氯替泼诺滴眼液更经济。

关键词 溴芬酸钠; 滴眼液; 眼部炎症; 卫生技术评估

Health Technology Assessment of Bromfenac Sodium Ophthalmic Solution in the Treatment of Ocular Inflammation

ZHOU Pengxiang^{1,2}, MEN Peng^{1,3}, CHEN Yi^{1,2}, ZHAI Suodi^{1,3} (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide evidence-based evidence for health policy decision and clinical practice by systematically evaluating efficacy, safety, economical efficiency and applicability of Bromfenac (BRO) sodium ophthalmic solution in the treatment of ocular inflammation. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, VIP and health technology assessment (HTA) organization websites, HTA report, systematic reviews (SR), randomized controlled trials (RCT) and pharmacoeconomic studies about inclusion of BRO sodium ophthalmic solution in contrast with placebo, steroids, and the other NSAIDs for ocular inflammation were included. The data extraction and quality evaluation were conducted by using Cochrane systematic evaluator Rev Man 5.1.0. Meta-analysis was conducted in RCT documents, and Rev Man 5.3 was used for Meta analysis, while other studies were analyzed with descriptive analysis qualitatively. Its economy was analyzed by minimum cost

[32] 胡婕. MDR1 基因多态性对芬太尼术后镇痛效应的影响[D]. 长沙: 中南大学, 2014.

[33] 邓婕, 李敏, 吴晓智, 等. MDR1C3435T 基因多态性与芬太尼术后镇痛效应的关系[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 20(3): 129-132.

[34] SONG P, LAMBA JK, ZHANG L, et al. G2677T and C3435T genotype and haplotype are associated with hepat-

ic ABCB1 (MDR1) expression.[J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46(3): 373-379.

[35] HOFFMEYER S, BURK O, RICHTER OV, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(7): 3473-3478.

[36] 孙乃会. 羟考酮临床镇痛个体化与基因多态性相关性研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2016.

(收稿日期: 2017-10-26 修回日期: 2018-05-15)

(编辑: 张元媛)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药理学和循证药理学。E-mail: pxzhou0427@163.com

通信作者: 主任药师, 教授, 博士生导师。研究方向: 临床药理学和循证药理学。电话: 010-82266686

analysis method. RESULTS: Totally 2 SR (9 528 patients) and 39 RCTs (6 848 eyes) were included. No HTA report and pharmacoeconomic study was found. Results of systematic reviews showed that BRO ophthalmic solution could effectively relieve ocular inflammation, ocular pain and reduce the incidence of relative adverse. Results of Meta-analysis showed that compared with placebo, anti-inflammation [RR=2.10, 95% CI (1.78, 2.50), $P<0.001$], analgesia [RR=2.21, 95% CI (1.04, 4.72), $P=0.04$] and intra-ocular pressure reduction [MD=-1.06, 95% CI (-2.06, -0.05), $P=0.04$] of BRO sodium ophthalmic solution were better; there was no statistical significance in the incidence of total adverse events or severe adverse events ($P>0.05$). Compared with steroids, BRO sodium ophthalmic solution showed similar effect on ocular inflammation, decrease of intra-ocular pressure or the improvement of vision ($P>0.05$). There was no statistical significance in the ocular inflammation, pain decrease of intra-ocular pressure or the improvement of vision between NSAIDs and BRO sodium ophthalmic solution ($P>0.05$). Compared with loteprednol eye drops, BRO sodium ophthalmic solution showed advantages economically. Twice daily used BRO sodium ophthalmic solution improved compliance of subjects than other eye drops. CONCLUSIONS: BRO sodium ophthalmic solution has favorable efficacy, safety and applicability in the treatment of ocular inflammation. Compared with loteprednol eye drops, it shows advantages economically.

KEYWORDS Bromfenac sodium; Ophthalmic solution; Ocular inflammation; Health technology assessment

眼部炎症多发于白内障手术后、屈光手术后以及干眼症和过敏性结膜炎等病理情况下,治疗药物主要有激素类药物和非甾体类抗炎药(NSAIDs)等。有研究表明,激素类药物具有抗炎、抗增殖等作用,但是长期眼部应用存在较多的不良反应,最主要的表现就是眼压的升高^[1-2]。近年来,NSAIDs因无类似于激素类药物的严重眼部副作用,并且具有良好的抗过敏、消炎、止痛作用,成为眼科炎症的常用药物^[3]。

溴芬酸钠(BRO)是新一代NSAIDs,能特异性靶向结合并抑制环氧酶-2(COX-2),从而减少前列腺素类炎症介质生成,抑制花生四烯酸途径的炎症反应,作用强度是其他NSAIDs的数倍^[4],主要用于外眼部及眼前节的炎症性疾病的对症治疗,如结膜炎、角膜溃疡、白内障手术后的炎症及疼痛等^[5-7],在眼科具有广阔的应用前景。

卫生技术评估(HTA)是针对卫生技术的技术特性、有效性、安全性、经济性和社会适应性进行系统评价的方法,评估结果可为卫生和医保决策者及医药卫生人员提供合理选择卫生技术的科学信息和循证依据^[8]。本研究旨在通过HTA方法,系统评价BRO滴眼液治疗眼部炎症的有效性、安全性、经济性和依从性,为卫生政策决策和临床实践提供循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 公开发表的HTA报告、系统评价(SR)、随机对照试验(RCT)和药物经济学研究,不限制语种。

1.1.2 研究对象 使用BRO滴眼液治疗眼部炎症的患者,病种和手术种类不限。

1.1.3 排除标准 ①重复报道的文献;②摘要、会议论文和编辑通信等;③无法获得全文的文献;④研究类型不符的相关文献;⑤BRO滴眼液浓度不符的文献。

1.1.4 干预措施 BRO滴眼液(浓度为0.09%或0.1%)单药或联合其他药物;对照措施:安慰剂或其他阳性对照药物(激素类药物或其他NSAIDs)。

1.1.5 结局指标 ①眼压(IOP);②视力;③抗炎效果:以总体炎症评分(SOIS)表示,分值为0时即完全达到抗炎效果;④镇痛效果:以眼舒适度分级评分(OCGA)表示,分值为0时即非常舒适;⑤房水闪辉(LF);反映用药后前房炎症反应的缓解情况;⑥视觉模拟评分(VAS);⑦玻璃体中前列腺素E₂(PGE₂)浓度;⑧安全性:安全性结局指标包括总不良事件(AEs)发生率、严重不良事件(SAEs)发生率以及IOP显著升高、眼部疼痛、结膜充血、眼部的烧感、眼痒、眼部干涩、眼部炎症、异物感、眼部疲劳、畏光、黄斑水肿和头痛等相关不良反应发生率。经济性指标包括增量成本和增量成本-效果比等;如未检索到经济学研究,则根据情况进行经济学分析。依从性指标主要包括用药频次改变和患者耐受性等。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang Data)、中文科技期刊数据库(VIP)等中英文数据库,同时检索国内、外HTA机构官方网站及相关数据库,分别用“溴芬酸钠”和“Bromfenac sodium”作为中英文关键词进行全文检索。初次检索时限从各数据库建库起至2016年8月21日,并对2016年8月22日至2017年9月15日发表的文献进行补充检索,必要时辅以手工检索纳入文献的参考文献。

1.3 文献筛选

将检索到的文献排重后,由两位研究者分别依照纳入与排除标准,通过阅读题目、摘要和全文,进行独立筛选并交叉核对。同时,按照事先设计好的资料提取表独立提取基本信息,如纳入文献资料不全,尽可能与原作者联系获取。如遇分歧,与第三位研究者协商解决。

1.4 方法学质量评价

采用国际卫生技术评估协会制定的量表评估纳入的HTA报告质量。采用AMSTAR(A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)量表,从前期设计方案、可重复性、文献检索、考虑发表情况、纳入和排除研究文献清单、纳入研究的特征、纳入研究的科学性、结论的推导、合成纳入研究方法、发表偏倚和利益冲突11个方面评价系统评价或Meta分析的方法学质量。采用偏倚风险评估工具(Cochrane系统评价员手册5.1.0),从选择性偏倚(包括随机序列产生和分配隐藏)、实施偏倚、测量偏倚、随访偏倚、报告偏倚和其他偏倚评价纳入RCT文献的方法学质量。采用Drummond's checklist从研究设计、数据收集以及结果的解释3个方面评价药物经济学研究的质量。

1.5 数据分析与统计学方法

采用Note Express 3.2.0软件进行文献排重和筛选,Microsoft Excel 2013软件对数据进行整理,RevMan 5.3统计软件进行Meta分析和偏倚风险评估。Meta分析中,二分类变量采用风险比(RR)为效应指标;连续型变量采用均数差(MD)为效应指标,各效应指标均给出其点估计值和95%置信区间(CI)。各研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析,以 I^2 定量判断异质性的程度,以决定采用固定效应模型($I^2 \leq 50\%$, $P > 0.1$)或随机效应模型($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$)。如因数据原因无法进行Meta分析,则进行描述性定性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初次检索获得1 161篇文章,补充检索190篇文章,通过初筛、复筛后,最终纳入41篇研究,其中包括2篇SR文献,39篇RCT文献,未检索到HTA报告和药物经济

学研究。文献筛选流程及结果见图1。

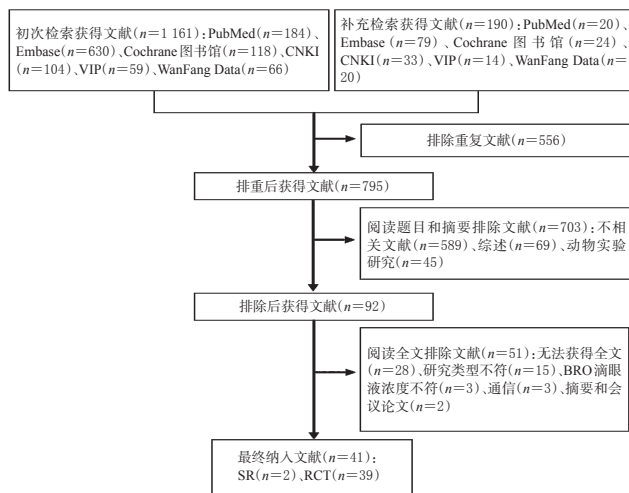


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

2.2 纳入研究基本信息

纳入的2篇SR文献中,Zhai MZ等^[9]纳入了2 294例患者,其中观察组(BRO滴眼液,下同)1 392例,安慰剂组902例;Duan P等^[10]纳入了19篇研究共7 234例患者,对不同NSAIDs的前房炎症反应、眼部疼痛缓解和相关不良反应发生率进行了比较。

纳入的39篇RCT文献共涉及6 848只眼(对照组3 490只眼,观察组3 358只眼),研究的基本特征见表1(表1中NR表示未报道;LASEK表示准分子激光角膜上皮下角膜磨镶术;SBK表示前弹力层下准分子激光原位角膜磨镶术;LASIK表示激光原位角膜磨镶术;SMILE表示飞秒激光小切口角膜微透镜取出术;IVI表示玻璃体腔注射;AMD表示年龄相关性黄斑变性;PRK表示准分子激光屈光角膜切削术)。

2.3 纳入研究方法学质量评价

表1 39篇RCT文献的基本信息

Tab 1 General information of 39 RCTs

第一作者及发表年份	年龄,岁	眼数 (观察组/对照组)	女性占比,%	研究对象	治疗措施		结局指标
					观察组	对照组	
Uchio E 2007 ^[9]	14.5	11/11	4.6	角结膜炎	0.1% BRO滴眼液,bid	安慰剂	⑧
Donnenfeld ED 2007 ^[1]	69.8	356/171	53.3	白内障手术	0.09% BRO滴眼液,bid	安慰剂	③⑧
庞彦英 2014 ^[11]	37.6	40/154	55.0	干眼症	0.1% BRO滴眼液,bid	0.5%氯替泼诺滴眼液或0.1%氟米龙滴眼液或1%环孢素或安慰剂	①⑧
陈洁 2015 ^[12]	73.6	60/60	46.0	白内障手术	0.1% BRO滴眼液,bid	安慰剂	①⑧
赵丹丹 2016 ^[9]	22.5	100/100	NR	LASEK	0.1% BRO滴眼液,bid	普拉洛芬滴眼液	①②⑧
郎敏 2016 ^[4]	NR	72/72	57.5	SBK	0.1% BRO滴眼液,bid	氯替泼诺滴眼液	①⑧
冯海江 2012 ^[5]	25.1	180/390	53.3	LASIK	0.1% BRO滴眼液,bid	0.1%氟米龙滴眼液或妥布霉素地塞米松滴眼液	⑧
陈实玉 2012 ^[6]	28.8	148/150	67.8	LASIK或LASEK	0.1% BRO滴眼液,bid	0.1%地塞米松滴眼液+0.1%氟米龙滴眼液	①②⑧
陈开建 2015 ^[7]	23.0	314/314	NR	LASIK	0.1% BRO滴眼液,bid	氯替泼诺滴眼液	①②⑧
董媛 2015 ^[8]	24.9	32/32	62.5	LASEK	0.1% BRO滴眼液,bid	0.5%酮咯酸丁二醇滴眼液	②⑧
刘曼丽 2014 ^[9]	21.6	60/60	55.5	SMILE	0.1% BRO滴眼液,bid	妥布霉素地塞米松滴眼液	②⑧
孙建军 2015 ^[9]	21.0	40/40	51.3	LASEK	0.1% BRO滴眼液,bid	0.1%氟米龙滴眼液	①
刘盛春 2016 ^[21]	72.4	118/118	52.1	白内障手术	0.1% BRO滴眼液,bid	普拉洛芬滴眼液	⑧
庞彦英 2016 ^[2]	52.4	40/40	40.0	干眼症	0.1% BRO滴眼液,bid	0.1%玻璃酸钠滴眼液	⑧
王理论 2017 ^[23]	54.4	32/32	34.4	干眼症	0.1% BRO滴眼液,bid	0.1%玻璃酸钠滴眼液	⑧
Sakata R 2016 ^[24]	36.6	28/28	50.0	正常志愿者	0.1% BRO滴眼液,bid	0.05%黄素腺嘌呤二核苷酸钠滴眼液	①
Silverstein SM 2011 ^[25]	69.3	219/216	61.8	白内障手术	0.09% BRO滴眼液,qd	安慰剂	③④⑧

续表 1

Continued tab 1

第一作者及发表年份	年龄,岁	眼数 (观察组/对照组)	女性占比,%	研究对象	治疗措施		结局指标
					观察组	对照组	
Stewart RH 2007 ^[26]	69.7	348/166	53.3	白内障手术	0.09% BRO 滴眼液,bid	安慰剂	⑧
Fujishima H 2009 ^[27]	38.4	86/86	80.2	季节性过敏性结膜炎	0.1% BRO 滴眼液,bid	0.02% 氟米龙滴眼液	⑧
Georgakopoulos CD 2016 ^[28]	70.3	65/65	53.9	IVI	0.09% BRO 滴眼液,bid	安慰剂	⑥⑧
Palacio C 2016 ^[29]	67.7	69/70	73.8	白内障手术	0.09% BRO 滴眼液,tid	0.1% 奈帕芬胺滴眼液	①⑧
Russo A 2016 ^[30]	70.9	16/48	NR	玻璃体摘除术	0.09% BRO 滴眼液,tid	0.5% 呋喃妥因滴眼液或0.1% 奈帕芬胺滴眼液或安慰剂	⑦
Jung JW 2015 ^[31]	66.9	28/63	54.9	白内障手术	0.1% BRO 滴眼液,bid	0.45% 酮咯酸氨丁三醇滴眼液或安慰剂	⑧
Miyayama M 2009 ^[32]	71.6	25/47	70.8	白内障手术	0.1% BRO 滴眼液	0.1% 倍他米松滴眼液	⑤
Endo N 2010 ^[33]	67.0	31/31	45.2	白内障手术	0.09% BRO 滴眼液,bid	倍他米松滴眼液+氟米龙滴眼液	⑧
Cable M 2012 ^[34]	69.9	10/10	50.0	白内障手术	0.09% BRO 滴眼液,qd	0.1% 奈帕芬胺滴眼液	③
Wang XJ 2011 ^[35]	33.1	40/40	55.0	LASIK 或 LASEK	0.09% BRO 滴眼液,bid	0.5% 酮咯酸氨丁三醇滴眼液	②⑧
Flaxel C 2012 ^[36]	82.8	20/10	NR	AMD	0.09% BRO 滴眼液,bid	安慰剂	⑧
Gomi F 2012 ^[37]	74.6	16/22	18.4	AMD	0.1% BRO 滴眼液,bid	安慰剂	⑧
Heier JS 2009 ^[38]	66.7	8/23	45.2	玻璃体摘除术	0.09% BRO 滴眼液,bid	0.1% 奈帕芬胺滴眼液或0.4% 酮咯酸氨丁三醇滴眼液或安慰剂	⑦
Sakata R 2016 ^[39]	36.6	28/28	50.0	正常志愿者	0.1% BRO 滴眼液,bid	0.05% 黄素腺嘌呤二核苷酸钠滴眼液	①
Wang QW 2013 ^[40]	73.4	83/84	53.8	白内障手术	0.1% BRO 滴眼液,bid	0.1% 氟米龙滴眼液或0.1% 地塞米松滴眼液	⑤⑧
Bucci FJ 2011 ^[41]	64.5	41/80	67.8	白内障手术	0.09% BRO 滴眼液,bid	0.45% 酮咯酸氨丁三醇滴眼液或0.1% 奈帕芬胺滴眼液	⑦⑧
Coassin M 2016 ^[42]	51.6	29/29	59.7	白内障手术	0.09% BRO 滴眼液,bid	安慰剂	⑤
Bucci FJ 2009 ^[43]	77.0	31/30	57.4	白内障手术	0.09% BRO 滴眼液,bid	0.4% 酮咯酸氨丁三醇滴眼液	⑦
Durrie DS 2007 ^[44]	32.0	24/92	48.3	PRK	0.09% BRO 滴眼液,bid	0.1% 奈帕芬胺滴眼液或0.4% 酮咯酸氨丁三醇滴眼液	⑥
Bucci FJ 2008 ^[45]	36~92	28/28	57.1	白内障手术	0.09% BRO 滴眼液,bid	0.4% 酮咯酸氨丁三醇滴眼液	⑦
Henderson BA 2011 ^[46]	68.8	584/288	58.8	白内障手术	0.09% BRO 滴眼液,qd	安慰剂	③④⑧
Chen H 2017 ^[47]	60.0	30/30	43.3	白内障手术	0.1% BRO 滴眼液,bid	安慰剂	⑦

根据 AMSTAR 量表,纳入的 2 篇 SR 得分分别为 8 分 (Zhai MZ 等^[9]) 和 9 分 (Duan P 等^[10]), 为中等质量研究。根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0, 对纳入的 39 篇 RCT 研究进行质量评价, 结果显示, 所有纳入研究均采用随机分组设计, 有 2 篇文章^[32-33]存在高偏倚风险; 绝大部分研究不存在数据缺失、发表偏倚以及其他偏倚。纳入 RCT 研究偏倚风险详见图 2、图 3。

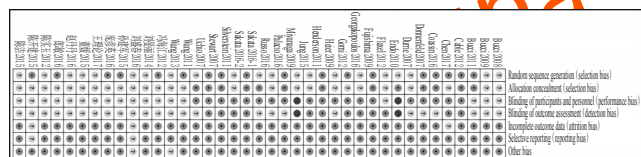


图 2 偏倚风险图

Fig 2 Risk of bias

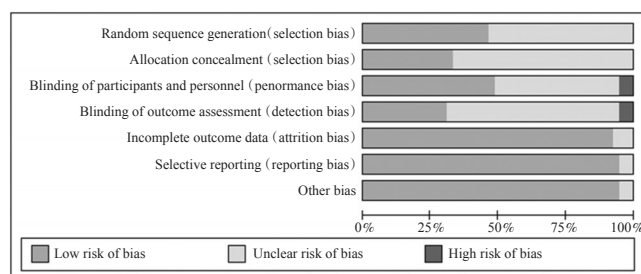


图 3 偏倚风险条形图

Fig 3 Bar plot of risk of bias

2.4 纳入 SR 的分析结果

Zhai MZ 等^[9]的研究对 BRO 滴眼液的抗炎效果 (SOIS 为 0 分的比例)、镇痛效果 (OCGA 为 0 分的比例) 和安全性进行了 Meta 分析。结果显示, 与安慰剂组比

较, 观察组抗炎效果 (OR=2.37, 95% CI(1.83, 3.07), $P<0.001$) 和镇痛效果 (OR=5.14, 95% CI(4.07, 6.49), $P<0.001$) 更优; AEs 发生率 (OR=0.47, 95% CI(0.38, 0.58), $P<0.001$)、眼部炎症发生率 (OR=0.68, 95% CI(0.50, 0.94), $P=0.02$) 和眼部疼痛发生率 (OR=0.47, 95% CI(0.34, 0.65), $P<0.001$) 更低; 但异物感发生率 (OR=0.96, 95% CI(0.65, 1.40), $P=0.82$) 和相关不良反应发生率 (OR=1.51, 95% CI(0.94, 2.43), $P=0.09$) 与安慰剂组比较差异均无统计学意义。

Duan P 等^[10]的研究对 BRO、双氯芬酸、酮咯酸和奈帕芬胺等 7 种滴眼液的抗炎、镇痛效果和和相关不良反应发生率进行了系统评价和网络 Meta 分析, 结果以 logOR (95% CI) 表示。结果显示, 有直接证据表明, 观察组前房抗炎效果 [1.04(0.62, 1.46)]、眼部疼痛缓解效果 [1.80(1.12, 2.49)] 均显著优于安慰剂组, 相关不良反应发生率 [0.65(0.14, 1.16)] 显著低于安慰剂组; 间接证据表明, 观察组前房抗炎效果弱于奈帕芬胺组 [-0.58(-1.11, -0.05)]。

2.5 纳入 RCT 文献的 Meta 分析结果

2.5.1 抗炎效果 3 项研究^[7, 25, 46]报道了抗炎效果 (SOIS 为 0 分的比例), 各研究间无统计学异质性 ($P>0.1, I^2=0$), 采用固定效应模型进行分析, 详见图 4。Meta 分析结果显示, 观察组抗炎效果显著优于安慰剂组 [RR=2.10, 95% CI(1.78, 2.50), $P<0.001$]。另有 3 项研究^[31, 34, 46]对 SOIS 的评分进行了报道。结果显示, 观察组和安慰剂组评分均下降, 且观察组评分降幅大于安慰剂组, 但差异

无统计学意义($P>0.05$)^[46];同时,与酮咯酸组或奈帕芬胺组比较,评分降幅差异均无统计学意义($P>0.05$)^[31,34]。

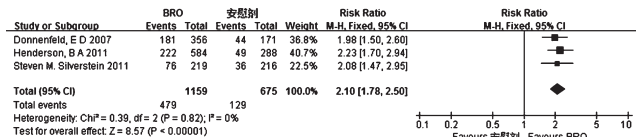


图4 两组患者抗炎效果的Meta分析森林图

Fig 4 Forestplot of Meta-analysis of anti-inflammatory effect in 2 groups

有3项研究^[32,40,42]对LF程度进行了报道。结果显示,术后第3天观察组LF改善程度与倍他米松组相当^[32];术后1周与氟米龙组或地塞米松组相当^[40];术后4周与安慰剂组相当^[42]。另有3项研究^[38,43,45]显示,观察组患者房水PGE₂的浓度显著低于酮咯酸组,差异有统计学意义($P<0.05$);1项研究^[47]显示,观察组患者房水PGE₂的浓度显著低于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$);1项研究显示两组比较差异无统计学意义^[41]。

2.5.2 镇痛效果 2项研究^[25,46]报道了镇痛效果(OCGA为0分的比例),各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2=62%$),采用随机效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,观察组镇痛效果显著优于安慰剂组[RR=2.21, 95% CI(1.04, 4.72), $P=0.04$]。2项研究^[28,44]利用VAS来评价镇痛效果,结果显示,观察组镇痛效果显著优于安慰剂组^[28],差异有统计学意义($P<0.05$),但与奈帕芬胺组或酮咯酸组^[44]相当。

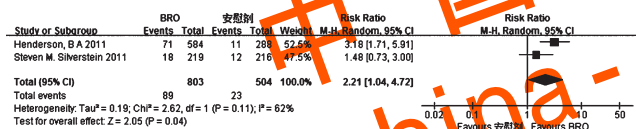


图5 两组患者镇痛效果的Meta分析森林图

Fig 5 Forestplot of Meta-analysis of analgesic effect in 2 groups

2.5.3 IOP 9项研究^[11-14,16-17,20,29,39]报道了IOP,各研究间无统计学异质性($P>0.01, I^2=30.3%$),采用随机效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,观察组患者IOP降低程度显著大于对照组[MD=-0.50, 95% CI(-0.94, -0.06), $P=0.02$]。亚组分析结果显示,观察组患者IOP降低程度与激素类药物组[MD=-0.62, 95% CI(-1.34, 0.09), $P=0.09$]和其他NSAIDs组[MD=-0.03, 95% CI(-0.31, 0.24), $P=0.82$]比较差异均无统计学意义;同时,其IOP降低程度显著小于安慰剂组[MD=-1.06, 95% CI(-2.06, -0.05), $P=0.04$]。

2.5.4 视力 6项研究^[13,16-19,35]报道了视力,各研究间无统计学异质性($P>0.1, I^2=47.0%$),采用随机效应模型进行分析,详见图7。Meta分析结果显示,观察组患者视力改善程度显著优于对照组 [MD=-0.06, 95% CI(0.02, 0.11), $P=0.005$]。亚组分析结果显示,观察组患

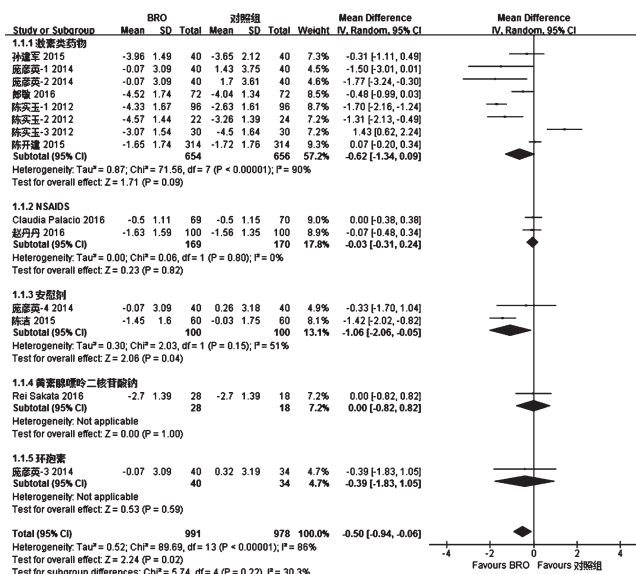


图6 两组患者IOP的Meta分析森林图

Fig 6 Forestplot of Meta-analysis of IOP in 2 groups

者视力改善程度与激素类药物(氯替泼诺、地塞米松、氟米龙)组[MD=0.11, 95% CI(0.00, 0.21), $P=0.05$]或其他NSAIDs(酮咯酸、普拉洛芬)组[MD=0.02, 95% CI(-0.04, 0.08), $P=0.52$]比较,差异均无统计学意义。

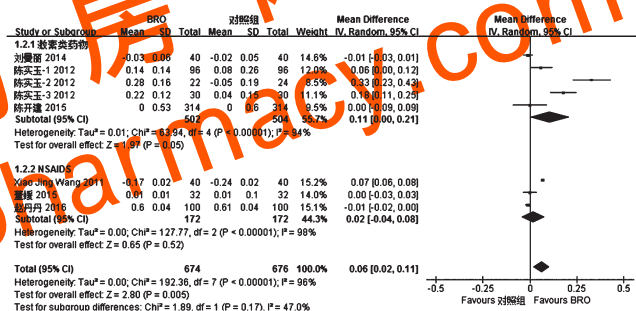


图7 两组患者视力的Meta分析森林图

Fig 7 Forestplot of Meta-analysis of visual acuity in 2 groups

2.5.5 安全性 27项研究^[5,7,11-19,21-23,25-29,31,33,35-37,40-41,46]报道了安全性,其中,19项研究^[7,11-19,21-23,25-26,35-37,46]可进行Meta分析,另8项研究^[5,27-29,31,33,40-41]均报道无不良事件发生。

2项研究^[25,46]Meta分析结果显示,观察组AEs发生率与安慰剂组比较差异无统计学意义[RR=0.85, 95% CI(0.59, 1.21), $P=0.37$];2项研究^[26,46]显示,观察组SAEs发生率与安慰剂组比较差异无统计学意义[RR=0.98, 95% CI(0.29, 3.23), $P=0.97$],详见图8、图9。

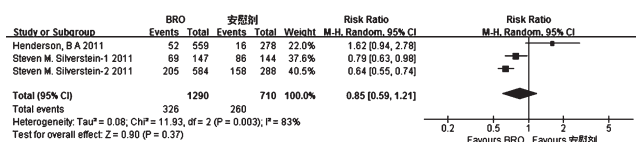


图8 两组患者AEs发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forestplot of Meta-analysis of AEs in 2 groups

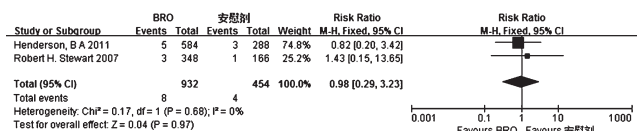


图9 两组患者SAEs发生率的Meta分析森林图

Fig 9 Forestplot of Meta-analysis of SAEs in 2 groups

另外,观察组患者IOP升高^[11,14,16-17][RR=0.12,95%CI(0.04,0.38), $P<0.001$]、眼部疼痛^[11,14,17-18,25,35-36,46][RR=0.48,95%CI(0.25,0.92), $P=0.03$]、结膜充血^[11,46][RR=0.60,95%CI(0.42,0.87), $P=0.007$]、眼部炎症^[7,25,36,46][RR=0.58,95%CI(0.38,0.89), $P=0.01$]以及畏光^[7,36][RR=0.18,95%CI(0.08,0.40), $P<0.001$]的发生率均显著低于对照组;眼部灼烧感^[7,11,18,36][RR=0.32,95%CI(0.05,2.16), $P=0.24$]、眼痒^[7,11,36][RR=0.57,95%CI(0.21,1.56), $P=0.28$]、干涩^[14,17,35-36][RR=1.31,95%CI(0.67,2.57), $P=0.43$]、异物感^[14,17,35-36][RR=1.00,95%CI(0.70,1.44), $P=0.98$]、眼部疲劳^[14,36][RR=1.08,95%CI(0.31,3.71), $P=0.90$]、黄斑水肿^[12,46][RR=0.50,95%CI(0.15,1.63), $P=0.25$]和头痛^[26,36,46][RR=1.39,95%CI(0.52,3.69), $P=0.51$]的发生率与对照组比较差异均无统计学意义。

2.5.6 经济性 笔者未检索到BRO滴眼液与其他药物的相关药物经济学研究。有效性评估结果显示,与氯替泼诺滴眼液比较差异无统计学意义,故采用最小成本分析方法对比二者的经济性。因纳入患者均为门诊患者,且疗程相对较短,故假设两组患者诊治检查费用差异无统计学意义,仅分析药品费用。有研究表明,0.1% BRO滴眼液(5 mL:5 mg,52.38元/瓶)每滴药的体积约为0.044 mL,故单次剂量价格约为0.46元。根据说明书用法用量,按每天2次,每次1滴,疗程4周计算,则一个疗程费用约为25.76元;假设0.5%氯替泼诺滴眼液(5 mL:25 mg,69.78元/瓶)每滴药体积同为0.044 mL,则单次剂量价格约为0.61元,每天4次,疗程4周计算,则一个疗程费用约为68.32元^[48]。根据最小成分分析,BRO滴眼液相比氯替泼诺滴眼液每疗程可节约药品费用42.56元,在经济性上占优。

2.5.7 依从性 1项面向超过580名眼科专家和12 000余名应用BRO滴眼液的患者,的调查显示,该药具有良好的依从性^[49]。主要原因在于两方面:其一,该药每天2次的用药方式比其他滴眼液更加方便;其二,该药安全性和耐受性较好,患者的用药体验较为舒适^[16]。另外,其他研究^[4,7,11,15-16,19,50-51]同样显示,由于该药仅需每天2次用药,相比其他NSAIDs和激素类药物滴眼液每天3~4次用药,患者具有更好的依从性。

3 讨论

近几十年来,临床上主要应用抗组胺药、抗充血剂、

肥大细胞稳定剂、激素等药物治疗眼部炎症。由于上述药物存在各种严重不良反应,而NSAIDs具有抗炎、抗过敏和止痛作用,且无激素类药物的不良反应,因此在眼部疾病的治疗中日益受到重视^[52-53]。BRO是一种吡唑乙酰胺类NSAIDs,分别于2000年、2005年和2009年在日本(Bronuck[®],0.1%)、美国(Xibrom[®],0.09%)和我国(普罗纳克[®],0.1%)上市,是第1个且唯一批准的每天2次给药的NSAIDs滴眼液^[18,49]。本研究结果显示,BRO滴眼液抗炎、镇痛、IOP 3个有效性结局指标均显著优于安慰剂,但与其他NSAIDs、酮咯酸、奈帕芬胺以及氟米龙、地塞米松作用相当;与激素类药物比较,BRO滴眼液在防止IOP升高和视力改善方面无优势,且异质性大,可能原因在于术种或疾病种类差异较大。与激素类药物比较,BRO滴眼液引起IOP升高和眼部疼痛等相关不良事件的发生率更低,因此用药更加舒适,但眼科不良事件的种类繁多且存在界定不清的情况,因此该安全性结论应结合具体症状谨慎考虑;由于相关研究数据缺乏,无法准确得到氯替泼诺每滴药液的体积数据,但由于成本优势明显,BRO滴眼液相比氯替泼诺滴眼液经济性更优;同时,患者具有良好的依从性也是BRO滴眼液的优势之一。

本研究严格按照HTA方法,全面检索了当前可获得的最佳证据。质量评价结果提示,纳入的2项SR质量中等,且未列出纳入文献的基本信息表和森林图等,因此证据支持强度有限;对2篇存在高偏倚风险的RCT研究进行敏感性分析,发现其未对本研究的Meta分析结果产生较大影响,结果稳定性较好。

综上所述,BRO滴眼液治疗眼部炎症具有良好的有效性、安全性和依从性,相比氯替泼诺滴眼液更经济。但仍需更多高质量的研究进一步探讨其临床应用价值。本研究局限性在于,考虑到对照药物和手术的种类差异,IOP和视力等结局指标异质性较大,尽管进行了敏感性分析,仍不能得到一致性较好的结论,且多数研究样本量有限且质量一般,因此本研究结论有待多中心、大样本研究的进一步验证,以期促进BRO滴眼液在眼科中的合理使用。

参考文献

- [1] 刘后仓,龙克利,苏丽飞,等.准分子激光上皮下角膜磨镶术治疗超高度近视的临床分析[J].中华眼科杂志,2008,44(12):1083-1087.
- [2] 承伟,丁宇华,袁志兰.准分子激光上皮下角膜磨镶术后糖皮质激素诱发一过性高血压远期视功能观察[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2013,13(5):300-303.
- [3] 姚向超,邓杏灵.非甾体类抗炎药在眼科中的应用研究分析[J].中国医药指南,2011,9(35):303-304.
- [4] 沈婷,池新昌,郑青青,等.白内障术后非甾体类抗炎药

- 物单独抗炎作用的有效性与安全性研究[J]. 浙江医学, 2015, 37(10): 840-842.
- [5] UCHIO E, ITOH Y, KADONOSONO K. Topical bromfenac sodium for long-term management of vernal keratoconjunctivitis[J]. *Ophthamologica*, 2007, 221 (3) : 153-158.
- [6] SCHECHTER BA, TRATTLER W. Efficacy and safety of bromfenac for the treatment of corneal ulcer pain[J]. *Adv Ther*, 2010, 27(10): 756-761.
- [7] DONNENFELD ED, HOLLAND EJ, STEWART RH, et al. Bromfenac ophthalmic solution 0.09% (Xibrom) for postoperative ocular pain and inflammation[J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(9): 1653-1662.
- [8] 门鹏, 唐惠林, 翟所迪. 药品卫生技术评估的步骤与方法[J]. 中国医疗保险, 2015(10): 57-59.
- [9] ZHAI MZ, WU HH, LI JJ, et al. Topical bromfenac for post-cataract extraction: a systematic review and pooled analysis[J]. *Eur J Inflamm*, 2015, 13(2): 130-135.
- [10] DUAN P, LIU Y, LI J. The comparative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of anterior chamber inflammation after cataract surgery: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255 (4) : 639-649.
- [11] 庞彦英, 赵华, 梁四妥, 等. 氯替泼诺、氟米龙、环孢素、溴芬酸钠分别联合玻璃酸钠治疗中重度干眼症的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25(32): 3000-3003.
- [12] 陈洁, 王桂琴. 白内障术后0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液的应用研究[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(12): 2102-2104.
- [13] 赵丹丹, 张文文, 黄蓓, 等. 1 g/L 溴芬酸钠滴眼液在LASEK术后的早期疗效[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(8): 1522-1524.
- [14] 郎敏, 白继, 张国伟, 等. 溴芬酸钠滴眼液应用于高度近视散光眼SBK术后的临床疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(16): 1872-1876.
- [15] 冯海江, 毛伟. 溴芬酸钠水合物眼液应用于准分子激光原位角膜磨镶术后的疗效观察[J]. 现代实用医学, 2012, 24(9): 1009-1010.
- [16] 陈实玉. 普罗纳克与糖皮质激素在LASIK/LASEK术后的疗效比较[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [17] 陈开建, 白继, 张国伟, 等. 非甾体与甾体类抗炎药物在薄瓣LASIK术后的疗效比较[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2015, 17(11): 654-658.
- [18] 董媛, 张钰, 夏英杰, 等. 0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液减轻LASEK术后眼部刺激症状的疗效观察[J]. 中华眼科杂志, 2015, 51(1): 51-54.
- [19] 刘曼丽, 刘泉, 王丹阳, 等. 0.1%溴芬酸钠滴眼液在SMILE术后的早期疗效[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2014, 16(9): 551-556.
- [20] 孙建军. 0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液与糖皮质激素在LASEK术后的疗效比较[J]. 医药前沿, 2015, 5(17): 70.
- [21] 刘盛春, 钟凌, 余海江, 等. 两种非甾体抗炎药对白内障术后黄斑水肿影响的对比研究[J]. 临床眼科杂志, 2016, 24(6): 524-526.
- [22] 庞彦英, 韩艳飞, 代淑静, 等. 溴芬酸钠滴眼液治疗干眼症的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(29): 4145-4147.
- [23] 王理论, 马雄雄, 杨林声, 等. 溴芬酸钠滴眼液对干眼症患者自觉症状和体征、泪膜破裂时间及泪液分泌量的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(13): 1344-1347.
- [24] SAKATA R, SAKISAKA T, MATSUO H, et al. Effect of travoprost and nonsteroidal anti-inflammatory drug on diurnal intraocular pressure in normal subjects with low-teen baseline intraocular pressure[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32(6): 365-370.
- [25] SILVERSTEIN SM, CABLE MG, SADRI E, et al. Once daily dosing of bromfenac ophthalmic solution 0.09% for postoperative ocular inflammation and pain[J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(9): 1693-1703.
- [26] STEWART RH, GRILLONE LR, SHIFFMAN ML, et al. The systemic safety of bromfenac ophthalmic solution 0.09% [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2007, 23(6): 601-612.
- [27] FUJISHIMA H, FUKAGAWA K, TAKANO Y, et al. Comparison of efficacy of bromfenac sodium 0.1% ophthalmic solution and fluorometholone 0.02% ophthalmic suspension for the treatment of allergic conjunctivitis[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25(3): 265-270.
- [28] GEORGAKOPOULOS CD, TSAPARDONI F, MAKRI OE. Effect of bromfenac on pain related to intravitreal injections: a randomized crossover study[J]. *Retina*, 2016, 36(2): 388-395.
- [29] PALACIO C, FERNANDEZ DOL, BUSTOS FR, et al. Bromfenac 0.09% bioavailability in aqueous humor, prophylactic effect on cystoid macular edema, and clinical signs of ocular inflammation after phacoemulsification in a Mexican population[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016. DOI: 10.2147/OPHTH.S93530.
- [30] RUSSO A, MORESCALCHI F, VEZZOLI S, et al. Reduction of vitreous prostaglandin E₂ levels after topical administration of indomethacin 0.5%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1% [J]. *Retina*, 2016, 36(6): 1227-1231.
- [31] JUNG JW, CHUNG BH, KIM EK, et al. The effects of two non-steroidal anti-inflammatory drugs, bromfenac 0.1% and ketorolac 0.45% on cataract surgery[J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56(6): 1671-1677.
- [32] MIYANAGA M, MIYAI T, NEJIMA R, et al. Effect of

- bromfenac ophthalmic solution on ocular inflammation following cataract surgery[J]. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87(3):300-305.
- [33] ENDO N, KATO S, HARUYAMA K, et al. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes[J]. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88(8):896-900.
- [34] CABLE M. Comparison of bromfenac 0.09% qd to nepafenac 0.1% tid after cataract surgery: pilot evaluation of visual acuity, macular volume, and retinal thickness at a single site[J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 90(6):997-1004.
- [35] WANG XJ, WONG SH, GIVERGIS R, et al. Evaluation of analgesic efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution 0.09% versus ketorolac tromethamine ophthalmic solution 0.5% following LASEK or Epi-LASIK[J]. *Clin Ophthalmol*, 2011, 89(5):1451-1457.
- [36] FLAXEL C, SCHAIN MB, HAMON SC, et al. Prospective randomized controlled trial of combination ranibizumab (Lucentis) and bromfenac (Xibrom) for neovascular age-related macular degeneration: a pilot study[J]. *Retina*, 2012, 32(3):417-423.
- [37] GOMI F, SAWA M, TSUJIKAWA M, et al. Topical bromfenac as an adjunctive treatment with intravitreal ranibizumab for exudative age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2012, 32(9):1804-1810.
- [38] HEIER JS, AWH CC, BUSBEE BG, et al. Vitreous nonsteroidal antiinflammatory drug concentrations and prostaglandin E₂ levels in vitrectomy patients treated with ketorolac 0.4%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1% [J]. *Retina*, 2009, 29(9):1310-1313.
- [39] SAKATA R, SAKISAKA T, MATSUO H, et al. Time course of prostaglandin analog-related conjunctival hyperemia and the effect of a nonsteroidal anti-inflammatory ophthalmic solution[J]. *J Glaucoma*, 2016, 25(3):e204-e208.
- [40] WANG QW, YAO K, XU W, et al. Bromfenac sodium 0.1%, fluorometholone 0.1% and dexamethasone 0.1% for control of ocular inflammation and prevention of cystoid macular edema after phacoemulsification[J]. *Ophthalmologica*, 2013, 229(4):187-194.
- [41] BUCCI FJ, WATERBURY LD. Prostaglandin E₂ inhibition of ketorolac 0.45%, bromfenac 0.09%, and nepafenac 0.1% in patients undergoing phacoemulsification[J]. *Adv Ther*, 2011, 28(12):1089-1095.
- [42] COASSIN M, IOVIENO A, SOLDANI A, et al. Bromfenac ophthalmic solution 0.09% as an adjunctive therapy to topical steroids after cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2016, 42(8):1119-1125.
- [43] BUCCI FJ, WATERBURY LD. Aqueous prostaglandin E₂ of cataract patients at trough ketorolac and bromfenac levels after 2 days dosing[J]. *Adv Ther*, 2009, 26(6):645-650.
- [44] DURRIE DS, KENNARD MG, BOGHOSSIAN AJ. Effects of nonsteroidal ophthalmic drops on epithelial healing and pain in patients undergoing bilateral photorefractive keratectomy (PRK)[J]. *Adv Ther*, 2007, 24(6):1278-1285.
- [45] BUCCI FJ, WATERBURY LD. Comparison of ketorolac 0.4% and bromfenac 0.09% at trough dosing: aqueous drug absorption and prostaglandin E₂ levels[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2008, 34(9):1509-1512.
- [46] HENDERSON BA, GAYTON JL, CHANDLER SP, et al. Safety and efficacy of bromfenac ophthalmic solution (bromday) dosed once daily for postoperative ocular inflammation and pain[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(11):2120-2127.
- [47] CHEN H, LIN H, CHEN W, et al. Topical 0.1% Bromfenac sodium for intraoperative miosis prevention and prostaglandin E₂ inhibition in femtosecond laser-assisted cataract surgery[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(3):193-201.
- [48] IKEDA H, TSUKAMOTO H, SATO E, et al. Daily cost of ophthalmic solutions used to treat allergic conjunctivitis in Japan[J]. *Ophthalm Epidemiol*, 2004, 11(1):35-42.
- [49] DONNENFELD ED, DONNENFELD A. Global experience with Xibrom (bromfenac ophthalmic solution) 0.09%: the first twice-daily ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drug[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2006, 46(4):21-40.
- [50] 樊郑军. 溴芬酸钠滴眼液对 RPK 术后止痛效果的观察[J]. *国际眼科杂志*, 2013, 13(3):557-559.
- [51] 刘院斌, 张学敏, 张丰菊, 等. 新型非甾体滴眼液在飞秒辅助下准分子激光原位角膜磨镶术后早期镇痛效果的观察[J]. *中国实用眼科杂志*, 2015, 33(8):857-861.
- [52] 朱光辉, 王奇志, 蔡彩琴, 等. 非甾体类抗炎药在眼科中的应用研究进展[J]. *眼视光学杂志*, 2009, 11(2):157-160.
- [53] 李姣, 崔彦, 王兴荣. 非甾体类抗炎药在视网膜脉络膜疾病中的应用进展[J]. *国际眼科纵览*, 2012, 36(1):51-56.

(收稿日期:2017-12-08 修回日期:2018-03-12)

(编辑:张静)