

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.019
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.019>

组合降压药治疗原发性开角型青光眼和高眼压症的临床疗效

陈媛媛，罗彩香

(榆林市第一医院眼科，陕西 榆林 719000)

[摘要] 目的：比较曲伏前列腺素/噻吗洛尔固定组合及布林佐胺/溴莫尼定/噻吗洛尔治疗原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)和高眼压症(ocular hypertension, OHT)患者的临床疗效及耐受性。方法：选择单一药物治疗无明显疗效的原发性青光眼和OHT患者147例270眼。将患者随机分为曲伏前列腺素/噻吗洛尔固定组合治疗组(A组，75例138眼)和布林佐胺/溴莫尼定/噻吗洛尔固定组合治疗组(B组，72例132眼)。比较2组患者治疗1, 3, 6个月时的眼压(intraocular pressure, IOP)，治疗3个月、6个月时的眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)，以及治疗过程中发生的不良反应事件发生率。结果：2组患者治疗1个月时IOP(19.21 ± 1.71 vs 19.16 ± 1.75)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)，但在治疗3和6个月时，A组患者无论是在上午8点(15.11 ± 1.37 vs 16.88 ± 1.49 ; 14.81 ± 1.29 vs 16.15 ± 1.36)还是10点(14.53 ± 1.26 vs 15.39 ± 1.33 ; 13.79 ± 1.15 vs 15.54 ± 1.36)，其IOP均显著低于B组患者，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在治疗3个月时(15.42 ± 3.61 vs 16.75 ± 3.72)、6个月时(15.63 ± 3.79 vs 16.99 ± 3.88)，A组患者OSDI均显著低于B组患者，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。A组患者治疗过程中不良反应发生率显著低于B组(25.33% vs 44.00%)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论：曲伏前列腺素/噻吗洛尔固定组合治疗POAG或OHT临床疗效及耐受性均优于布林佐胺/溴莫尼定/噻吗洛尔固定组合治疗。

[关键词] 曲伏前列腺素；噻吗洛尔；布林佐胺；溴莫尼定；青光眼；高眼压症

Clinical efficacy of combination antihypertensive drugs in the treatment of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension

CHEN Yuanyuan, LUO Caixiang

(Department of Ophthalmology, First Hospital of Yulin, Yulin Shaanxi 719000, China)

Abstract **Objective:** To compare clinical efficacy and tolerability of the fixed combination of travoprost/timolol and brinzolamide/brimonidine/timolol in treatment of patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. **Methods:** A total of 147 patients that 270 eyes with primary glaucoma and ocular hypertension which single-drug therapy had no significant effect were chosen for the study in First Hospital of Yulin from January 2013 to June 2015. Patients were divided randomly travoprost/timolol fixed combination treatment group

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-14

通信作者 (Corresponding author): 陈媛媛, Email: 476106436@qq.com

(group A: 75 cases, 138 eyes) and brinzolamide /brimonidine/timolol fixed combination treatment group (group B: 72 cases, 132 eyes). The intraocular pressure (IOP) at time points of 1, 3, or 6 months, ocular surface disease index (OSDI) at time points of 3, 6 months and adverse events occurred in the two groups during the treatment process were compared. **Results:** There was no difference in IOP between the two groups after treatment for one month (19.21 ± 1.71 vs 19.16 ± 1.75 ; $P>0.05$), but the IOP in group A at 8:00 am (15.11 ± 1.37 vs 16.88 ± 1.49 ; 14.81 ± 1.29 vs 16.15 ± 1.36) or 10:00 am (14.53 ± 1.26 vs 15.39 ± 1.33 ; 13.79 ± 1.15 vs 15.54 ± 1.36) was significantly lower than group B after treatment for 3 and 6 months (all $P<0.05$). The OSDI in group A were significantly lower than group B after treatment for 3 (15.42 ± 3.61 vs 16.75 ± 3.72) and 6 months (15.63 ± 3.79 vs 16.99 ± 3.88), the difference was statistically significant (all $P<0.05$). The adverse events occurred in two groups were significantly different (25.33% vs 44.00%); group A was totally lower than B, the difference was statistically different ($P<0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy and tolerability of treatment of primary open-angle glaucoma or ocular hypertension using fixed combination of travoprost/timolol are better than fixed combination treatment of brinzolamide/brimonidine/timolol, and worthy for clinical use.

Keywords travoprost; brimonidine; brinzolamide; timolol; glaucoma; ocular hypertension

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是一种由眼压异常升高及其他一些尚不明确的致病因素共同造成的后天性视神经萎缩及视网膜神经节细胞损伤的慢性眼病，该疾病发生于成年人，因其行房角镜检查时房角表现为开放状态，又被称为开角型青光眼^[1]。而高眼压症(ocular hypertension, OHT)疑似青光眼，其主要症状表现为持续的眼压升高，但眼底检查视乳头及神经纤维均正常。两种疾病的共同特征为眼压升高，而长期的眼压升高将对患者眼部造成一系列损害。据世界卫生组织^[2]统计，至2020年全球将会有5 900万人罹患POAG和OHT，而青光眼(开角型和闭角型)将会成为全球致盲的第二大疾病。研究^[3]表明：约10%的OHT患者在未采取治疗措施后进展为青光眼特征的视神经萎缩，且呈逐年递增的趋势。因此积极控制POAG和OHT患者的眼压是目前POAG和OHT治疗面临的重要问题。本研究比较分析了固定组合剂曲伏前列素/噻吗洛尔和布林佐胺/溴莫尼定/噻吗洛尔在治疗POAG和OHT患者中的优劣，旨在为临床提供更优的治疗方案。

1 对象与方法

1.1 对象

选取榆林市第一医院2013年1月至2015年6月间收治的单一药物治疗无明显疗效的原发性青光眼和OHT患者147例270眼，根据随机原则将其分为曲伏前列素/噻吗洛尔固定组合治疗组

(A组)和布林佐胺/溴莫尼定/噻吗洛尔固定组合治疗组(B组)。其中A组75例，男39例，女36例，POAG 46例，OHT 29例，年龄(51.4 ± 11.3)岁，病程(37.6 ± 15.2)个月；B组72例，男40例，女32例，POAG 42例，OHT 30例，年龄(51.8 ± 11.6)岁，病程(38.1 ± 15.1)个月。2组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准

POAG患者均符合2001年全国青光眼学组关于青光眼诊断标准：1)眼压 >21 mmHg (1 mmHg= 0.133 kPa，多天多次测量)；2)有青光眼性视野缺损；3)有青光眼性视盘损害；4)有视网膜神经纤维层的缺损；5)房角为开角。患者出现以上5项或者具有第1, 5项的同时具有2, 3, 4项中的一项即可诊断。OHT患者均符合OHT诊断标准^[4]，排除同时患有哮喘、磺胺过敏、严重的慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、外周血管疾病、肝肾功能不全、心肌病、冠心病、房室传导阻滞、窦性心动过缓、心力衰竭、脑血管疾病、消化道系统疾病、甲状腺疾病、恶性肿瘤、甲亢、高血压、自身免疫性疾病、眼部外伤史、精神疾病、近期手术史等患者。纳入研究的患者均告知其本研究的方法及目的，患者及其家属均签署知情同意书。本研究已获得榆林市第一医院医学伦理委员会审核批准。

1.2.2 干预方法

A组患者采用0.004%的曲伏前列素滴眼液

(2.5 mL/支)+0.5%噻吗洛尔滴眼液固定组合(5 mL/支)治疗, 曲伏前列素每晚1次, 噻吗洛尔每日2次, 早晚各1次。B组患者采用1%的布林佐胺+0.2%溴莫尼定+0.5%噻吗洛尔固定组合(各5 mL/支)治疗, 均每日2次, 早晚各1次; 间隔10 min。治疗的主要目的是控制患者的眼压。每周对纳入研究的患者进行电话随访, 嘱咐患者按时规律用药。

1.2.3 观察指标

纳入研究的患者在采用单一药物无效后设计联合用药治疗方案前的第1周均不采取任何治疗措施, 在第1周对2组患者的基础眼压进行多天多次测量, 记录2组患者上午8点及10点基础眼压数值。然后对2组患者进行不同的固定组合治疗, 分别在治疗1, 3, 6个月时对患者上午8点及10点的眼压进行多次测量, 并对各组数据进行比较分析。在患者治疗3, 6个月时, 对患者的眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)进行评估, 并对2组患者的数据进行比较。在2组患者治疗的过程中, 分别记录患者在开始治疗至治疗6个月后发生的不良反应例数或比例, 进行比较分析。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析, 计数资料以例(%)表示, 采用 χ^2 检验。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。2组眼压整体的变化比较采用重复测量方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗疗效对比

2组患者在治疗前, 无论是在上午8点还是10点, 基础眼压值差异无统计学意义($P>0.05$)。

在治疗1个月时, 2组患者无论是在上午8点还是10点, IOP差异均无统计学意义($P>0.05$, 表1、表2)。与治疗前和治疗1个月时眼压值相比, 2组治疗3个月时IOP值均显著降低($P<0.05$), 且A组IOP在上午8点及10点均显著低于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前和治疗1个月时眼压值相比, 治疗6个月时, 2组IOP值均显著降低($P<0.05$), 且A组IOP在上午8点及10点也均显著低于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。在上午8点及10点, A组治疗6个月时IOP值均较治疗3个月时降低($P<0.01$), 而B组在两个时间点比较差异无统计学意义($P>0.05$), 表明A组在降低眼压的长期效果上显著优于B组。

2.2 2组治疗后OSDI比较

2组患者在治疗前OSDI差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 在治疗3和6个月时, A组患者OSDI评分均差异无统计学意义($P>0.05$), 而B组患者OSDI评分较治疗前增加, 差异有统计学意义($P<0.05$); 在治疗3和6个月时, A组患者OSDI评分均显著低于B组合治疗患者, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表3)。表明A组合治疗对眼表面产生的不利影响显著低于B组合治疗。

2.3 2组治疗患者不良反应发生比较

治疗过程中, B组发生1例玻璃体出血, 6例眼部瘙痒不适, 3例视力严重下降(视力表检测下降字母数>10个或>2行, 反之称为轻度下降), 全身不良反应例数共10例, 均高于A组; B组总不良反应发生率为44.00%(A组为25.33%), A组患者发生不良反应事件显著低于B组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表4)。表明A组合治疗POAG及OHT患者不良反应少, 效果更优。

表1 2组治疗上午8点眼压比较

Table 1 Comparison of IOP at 8:00 am between the 2 groups

组别	眼压				F	P
	治疗前	治疗1个月时	治疗3个月时	治疗6个月时		
A组	20.19 ± 1.95	19.21 ± 1.71	15.11 ± 1.37* [#]	14.81 ± 1.29* ^{#&}	101.38	<0.001
B组	20.24 ± 1.86	19.16 ± 1.75	16.88 ± 1.49* [#]	16.15 ± 1.36*	98.95	<0.001
t	0.159	0.175	3.257	6.124		
P	0.437	0.430	<0.001	<0.001		

与治疗前比较, * $P<0.05$; 与治疗1个月时比较, [#] $P<0.05$; 与治疗3个月时比较, [&] $P<0.05$ 。

Compared with the pre-treatment, * $P<0.05$; compared with the first month after treatment, [#] $P<0.05$; compared with the third month after treatment, [&] $P<0.05$.

表2 2组治疗上午10点眼压比较**Table 2 Comparison of IOP at 10:00 am between the 2 groups**

组别	眼压				F	P
	治疗前	治疗1个月时	治疗3个月时	治疗6个月时		
A组	19.62 ± 1.91	18.15 ± 1.62*	14.53 ± 1.26*#	13.79 ± 1.15*#&	87.51	<0.01
B组	19.83 ± 1.81	18.53 ± 1.68	15.39 ± 1.33*#	15.54 ± 1.36*#	75.89	<0.01
t	0.684	1.395	4.021	8.407		
P	0.247	0.082	<0.01	<0.01		

与治疗前比较, *P<0.05; 与治疗后第1个月比较, #P<0.05; 与治疗后第3个月比较, &P<0.05。

Compared with the pre-treatment, *P<0.05; compared with the first month after treatment, #P<0.05; compared with the third month after treatment, &P<0.05.

表3 2组治疗后OSDI比较**Table 3 Comparison of OSDI between two groups after treatment**

组别	OSDI			F	P
	治疗前	治疗3个月时	治疗6个月时		
A组	15.71 ± 3.81	15.42 ± 3.61	15.63 ± 3.79	8.41	0.54
B组	15.68 ± 3.74	16.75 ± 3.72*	16.99 ± 3.88*#	79.11	<0.01
t	0.048	2.198	2.148		
P	0.481	0.014	0.016		

与治疗前比较, *P<0.05; 治疗后6个月, 与A组比较, #P<0.05。

Compared with the pre-treatment, *P<0.05; compared with group A at the sixth month after treatment, #P<0.05.

表4 2组治疗后不良反应发生率比较[例(%)]**Table 4 Comparison of the incidence of adverse events between the 2 groups after treatment**

组别	眼部不良反应 [例(%)]								全身不良反 应#/例(%)]	总不良反 应/[例(%)]	
	玻璃体 出血	瘙痒症	严重充血	异物感和 结膜水肿	眼睑水肿	视野缺损	过敏	视力轻 度下降	视力显 著下降		
A组	0 (0.00)	2 (2.67)	1 (1.33)	2 (2.67)	2 (2.67)	1 (1.33)	2 (2.67)	1 (1.33)	1 (1.33)	7 (9.33)	19 (25.33)
B组	1 (1.39)	6 (8.33)	3 (4.16)	4 (5.55)	3 (4.16)	1 (1.39)	1 (1.39)	1 (1.39)	3 (4.16)	10 (13.33)	33 (44.00)
χ^2									4.974		
P									0.025*		

*卡方检验; #全身不良反应主要包括胃肠道症状、心血管系统症状、呼吸系统症状、电解质改变、荨麻疹等。

*Chi-squared test; #Systematic side effect includes gastrointestinal symptoms, cardiovascular system symptoms, respiratory symptoms, electrolyte changes, urticaria, etc.

3 讨论

青光眼是全球成人致盲的主要疾病之一，是一类由不同病因及病理生理改变造成的视神经病

变的疾病，如果不及时治疗，患者将会出现不可逆性的视力损害^[5]。根据青光眼高眼压状态下前房角的结构状态，青光眼又分为开角型青光眼和闭角型青光眼^[6]。而在两种青光眼中，开角型青光眼

更常见，其占青光眼总人数的75%^[7]。根据患者是否存在眼部或全身性的其他疾病，开角型青光眼又分为原发性和继发性。而流行病学调查资料^[8]显示POAG发病率更高。POAG是一种伴有眼压升高并可导致视网膜神经节细胞及其轴突损害的慢性进展性视神经病变^[5]。该疾病具有特殊的发病特征，即疾病进展较缓慢，多数患者在疾病的进展早期无任何明显症状，这导致该疾病在早期很难被发现。临床报道^[8-9]显示：多数患者就诊时已出现严重的视觉障碍。有研究^[5]表明：眼压升高是该疾病最主要的病理改变。临床有很大一部分患者眼压升高，但未出现任何可检测到的青光眼病变，这部分患者被称为OHT，OHT患者虽仅有异常的眼压升高，而无任何的典型青光眼视盘视神经纤维层改变，但如不采取任何干预措施，其也会进展为青光眼，进而导致视神经萎缩^[10-11]。

无论是POAG还是OHT患者，其眼视神经的损伤都是缓慢进行的，如果在诊断后对患者进行及时有效的治疗，患者的视力能够得到有效的保留，从而降低患者致盲的概率^[12]。因此，POAG和OHT的治疗目的是通过降低视网膜神经节细胞的凋亡而防止视力受损^[13]。尽管对于POAG和OHT不同病因的治疗方法仍在探索中，但目前临床推荐的首选治疗方式是通过药物降低患者的眼压，使患者的眼压尽可能恢复到正常水平或理想眼压水平，从而防止POAG的进展及OHT进展为POAG，除非患者对于药物无法耐受而必须采取外科及激光治疗^[14-16]。降低眼压的药物有五大类，其作用机制是通过降低房水的产生或增加房水的流出而降低眼压。基于POAG及OHT治疗指导原则，治疗POAG及OHT时，一般从单一药物开始，如患者眼压无明显降低，则需考虑使用组合药物进行治疗^[8]。本研究纳入的患者均为前期在不同医疗机构采用单一药物治疗后眼压无显著降低的患者，因此本研究设置了2组不同的固定组合，对患者进行降低眼压的长期治疗。曲伏前列腺素属于前列腺素衍生物，通过增加葡萄膜巩膜途径房水引流从而降低眼压；噻吗洛尔为一种β肾上腺素受体阻滞剂，通过阻断睫状突中的β受体使非色素睫状上皮中的线粒体氧化磷酸化减少房水生成；布林佐胺为碳酸酐酶抑制剂，通过抑制碳酸酐酶而降低碳酸氢根离子，从而减少房水生成；溴莫尼定是一种α肾上腺素受体激动剂，通过激活α肾上腺素受体，升高房水中环磷酸腺苷的量，从而加快房水的外流降低眼压^[17]。近年来研究^[18]表明：在单一药物对眼压控制不理想时，使用两种或两种以

上的药物固定组合进行治疗，能取得理想的降低眼压效果。本研究结果也显示：0.004%的曲伏前列腺素(Tra)/0.5%噻吗洛尔(Tim)固定组合及1%的布林佐胺(Brin)/0.2%溴莫尼定(Brim)/0.5%噻吗洛尔(Tim)固定组合均能显著降低单一用药不能控制的POAG及OHT患者的眼压，且曲伏前列腺素/0.5%噻吗洛尔组合的降压效果更明显，不良反应更低，OSDI评分较低，患者的耐受性更好，这与很多联合用药治疗青光眼及OHT的结果相一致^[18-19]。

本研究也存在一定的局限性，即研究样本量较小，还需扩大样本量以进一步验证研究结果；且本研究未在2组患者中进行夜间眼压的测量和比较。综上，在单一药物无法控制或不能理想控制POAG及OHT患者的眼压时，可以采取曲伏前列腺素/噻吗洛尔固定组合或布林佐胺/溴莫尼定/噻吗洛尔固定组合进行降眼压治疗，但曲伏前列腺素/噻吗洛尔固定组合效果可能更优，患者的耐受性也可能更高。这可为临床单一药物无法控制或不能理想控制眼压的POAG及OHT患者提供新的治疗策略。

参考文献

1. Liu Y, Allingham RR. Major review: molecular genetics of primary open-angle glaucoma[J]. Exp Eye Res, 2017, 160: 62-84.
2. Kyari F, Abdull MM, Bastawrous A, et al. Epidemiology of glaucoma in sub-Saharan Africa: prevalence, incidence and risk factors[J]. Middle East Afr J Ophthalmol, 2013, 20(2): 111-125.
3. Dagdelen K, Dirican E. The assessment of structural changes on optic nerve head and macula in primary open angle glaucoma and ocular hypertension[J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(10): 1631-1637.
4. 孙芸芸, 陈伟伟, 王宁利. 高眼压症的诊断与治疗[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(7): 542-546.
SUN Yunyun, CHEN Weiwei, WANG Ningli. The diagnosis and treatment of ocular hypertension[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2016, 52(7): 542-546.
5. Stone JS, Muir KW, Stinnett SS, et al. Glaucoma blindness at a tertiary eye care center[J]. N C Med J, 2015, 76(4): 211-218.
6. Saba T, Bokhari STF, Sharif M, et al. Fundus image classification methods for the detection of glaucoma: a review[J]. Microsc Res Tech, 2018, 81(10): 1105-1121.
7. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(5): 614-618.
8. Prum BE Jr, Lim MC, Mansberger SL, et al. Primary open-angle

- glaucoma preferred practice pattern guidelines[J]. Ophthalmology, 2015, 123(1): P112-P151.
9. Chen PP. Blindness in patients with treated open-angle glaucoma[J]. Ophthalmology, 2003, 110(4): 726-733.
10. Dekeyster E, Aerts J, Valiente-Soriano FJ, et al. Ocular hypertension results in retinotopic alterations in the visual cortex of adult mice[J]. Curr Eye Res, 2015, 40(12): 1269-1283.
11. Morshedi RG, Ricca AM, Wirostko BM. Ocular hypertension following intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy: review of the literature and possible role of nitric oxide[J]. J Glaucoma, 2016, 25(3): 291-300.
12. Wu AM, Wu CM, Young BK, et al. Evaluation of primary open-angle glaucoma clinical practice guidelines[J]. Can J Ophthalmol, 2015, 50(3): 192-196.
13. Saeedi OJ, Luzuriaga C, Ellish N, et al. Potential limitations of E-mail and text messaging in improving adherence in glaucoma and ocular hypertension[J]. J Glaucoma, 2015, 24(5): e95-e102.
14. Aptel F, Aryal-Charles N, Giraud JM, et al. Progression of visual field in patients with primary open-angle glaucoma—ProgF study 1[J]. Acta Ophthalmol, 2015, 93(8): e615-e620.
15. Michelessi M, Lindsley K, Yu T, et al. Combination medical treatment for primary open angle glaucoma and ocular hypertension: a network meta-analysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(11): CD011366.
16. Daka Q, Trkulja V. Efficacy and tolerability of mono-compound topical treatments for reduction of intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension: an overview of reviews[J]. Croat Med J, 2014, 55(5): 468-480.
17. 樊芳, 段宣初, 崔娟莲. 原发性开角型青光眼局部药物治疗的比较及决策最优化[J]. 医学与哲学: 临床决策论坛版, 2010, 31(11): 38-39.
FAN Fang, DUAN Xuanchu, CUI Juanlian. Comparison and optimization of decision making of local drug therapy for primary open angle glaucoma[J]. Medicine and Philosophy, 2010, 31(11): 38-39.
18. Douglas GD, Thomas RW, Gail FS, et al. Bimatoprost 0.03% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03% ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week, randomised, double-masked trial[J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(8): 989-993.
19. Sharpe ED, Henry CJ, Mundorf TK, et al. Day Brimonidine 0.2% vs unoprostone 0.15% both added to timolol maleate 0.5% given twice daily to patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension[J]. Eye (Lond), 2005, 19(1): 35-40.

本文引用: 陈媛媛, 罗彩香. 组合降压药治疗原发性开角型青光眼和高眼压症的临床疗效[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(12): 2637-2642. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.019

Cite this article as: CHEN Yuanyuan, LUO Caixiang. Clinical efficacy of combination antihypertensive drugs in the treatment of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(12): 2637-2642. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.019