

普拉洛芬滴眼液在青光眼手术前后炎症控制的临床评价

朱磊^{1,2}, 谢安明¹, 刘涛², 吴杰², 谭海龙², 王小芳², 陈萌²

作者单位:¹(710061)中国陕西省西安市,西安交通大学第一附属医院眼科;²(723000)中国陕西省汉中市,西安交通大学医学院附属三二〇一医院眼科

作者简介:朱磊,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病。
通讯作者:谢安明,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. xie9102@163.com

收稿日期:2012-07-20 修回日期:2012-10-15

Clinical assessment of pranopfen eye drops on preoperative and postoperative inflammation response of glaucoma surgery

Lei Zhu^{1,2}, An-Ming Xie¹, Tao Liu², Jie Wu², Hai-Long Tan², Xiao-Fang Wang², Meng Chen²

¹Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Affiliated No. 3201 Hospital of Medical college of Xi'an Jiaotong University, Hanzhong 723000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: An-Ming Xie. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. xie9102@163.com

Received: 2012-07-20 Accepted: 2012-10-15

Abstract

• **AIM:** To seek a better drug therapy to control the inflammation after glaucoma surgery through observing the efficacy of using the pranopfen eye drops before and after the glaucoma surgery.

• **METHODS:** Totally 50 hospitalized cases (52 eyes) with trabeculectomy were randomly divided into 4 groups: a separate use of tobradex eye drops postoperatively (group A), combined tobradex with pranopfen treatment postoperatively (group B), preoperative 1 day began to use pranopfen eye drops, combined treatment after the operation group (group C), preoperative 3 day began to use the pranopfen eye drops and postoperative combination therapy group (group D). Compound trabeculectomy was used as the surgical method. Signs and symptoms of postoperative 1 day, 3, 7, 14, 30 days were observed and scored. SPSS 18.0 statistical software was used for data processing. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

• **RESULTS:** Totally 50 cases 52 eyes completed the study. Postoperative 1st and 3rd day, comprehensive score of group D was significantly lower than other

groups ($P < 0.05$). Comprehensive score of group A at postoperative 3 and 7 days was higher than any other group ($P < 0.05$). Comprehensive score of 4 groups at postoperative 15 or 30 days had no statistical difference ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** It is a better treatment option that inflammation after trabeculectomy treated by preoperative application of pranopfen eye drops as pretreatment, postoperative combination of pranopfen eye drops and glucocorticoid hormones.

• **KEYWORDS:** pranopfen eye drops; glaucoma surgery; inflammation response

Citation: Zhu L, Xie AM, Liu T, et al. Clinical assessment of pranopfen eye drops on preoperative and postoperative inflammation response of glaucoma surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(11):2081-2083

摘要

目的:通过观察青光眼手术前后应用普拉洛芬滴眼液对术后炎症反应的疗效,寻求一种青光眼术后炎症药物控制的较佳方案。

方法:观察青光眼小梁切除术的住院患者50例52眼,随机分为4组:术后单独滴用典必殊滴眼液组(甲组)、术后联合应用普拉洛芬眼液组(乙组)、术前1d始滴普拉洛芬滴眼液术后联合用药组(丙组)、术前3d始滴普拉洛芬滴眼液及术后联合用药组(丁组)。手术方法采用复合式小梁切除术。术后第1,3,7,14,30d观察症状和体征并进行评分。

结果:患者50例52眼完成研究。术后第1,3d时丁组综合评分明显低于其它组($P < 0.05$),术后3,7d时甲组综合评分比其它组均高($P < 0.05$);术后15d和30d时4组间综合评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论:术前应用普拉洛芬滴眼液做预处理,术后联合应用普拉洛芬滴眼液与糖皮质激素是青光眼小梁切除术后炎症控制的较佳治疗方案。

关键词:普拉洛芬;青光眼手术;炎症反应

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.11.11

引用:朱磊,谢安明,刘涛,等.普拉洛芬滴眼液在青光眼手术前后炎症控制的临床评价. *国际眼科杂志* 2012;12(11):2081-2083

0 引言

青光眼是眼科的常见疾病之一,手术治疗已被广泛开展,其手术创伤可诱发一系列的炎症反应,导致术后并发症增多。近年来随着青光眼手术技术的发展,术中及术后并发症明显减少,眼内炎症反应明显减轻,但仍然有许多患者在手术后存在有临床意义的炎症反应,需要进

一步治疗。为寻求一种控制术后炎症的较佳治疗方案,优化药物的抗炎作用,我院于2011-03/2012-03对青光眼手术后的炎症反应采用普拉洛芬滴眼液治疗,取得了较好的临床效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选自2011-03/2012-03在我院住院行青光眼小梁切除术的患者50例52眼,其中男20例22眼,女30例30眼,年龄24~55(平均43.6±6.4)岁。其中慢性闭角型青光眼35例(单眼发作33例,双眼发作2例),慢性单纯性青光眼15例15眼。病例排除标准:受试者排除有严重手术并发症、全身疾病、怀孕或哺乳妇女、试验前1wk内局部或全身使用过糖皮质激素、非类固醇抗炎药、免疫抑制剂及秋水仙素的患者。试验期间合并应用其它影响药物评估的药物,如糖皮质激素、免疫抑制剂及秋水仙素者在分析疗效时不计入,在试验期间发生严重并发症者也不统计疗效。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 将患者随机分入4组,甲组13例13眼,术后滴典必殊眼液,术后前3d为6次/d,以后4次/d;乙组10例11眼,术后滴普拉洛芬滴眼液和典必殊眼液,术后前3d各4次/d,以后3次/d;丙组12例13眼,术前1d开始滴用普拉洛芬滴眼液,3次/d,术后用药及方法同乙组;丁组15例15眼,术前3d开始滴用普拉洛芬滴眼液,3次/d,术后用药及方法同乙组,所有患者疗程为14d。术前同时滴用抗生素眼液。

1.2.2 手术方法 采用标准的复合式小梁切除术,全部手术由同一位经验丰富的医师完成。术前局部或全身应用降眼压药物使眼压控制在安全范围内进行手术。术中局部浸润麻醉,作以穹隆结膜为基底的结膜瓣,再以角膜缘为基底作1/2~2/3巩膜厚3mm×4mm大小的梯形巩膜瓣,然后作3:00或9:00位前房穿刺,联合应用丝裂霉素(mitomycin C, MMC),术中根据患者年龄和Tennon囊情况、术前眼压水平、目标眼压及手术次数决定应用MMC的浓度和放置时间及切除小梁组织大小,切除虹膜根部。用10-0尼龙线间断缝合巩膜瓣、结膜瓣。

1.2.3 观察方法 四组患者于术前和术后第1,3,7,14,30d进行检查,包括询问症状、检查视力、NCT眼压计测量眼压、裂隙灯显微镜检查眼前段。全部患者的症状体征评分由同一位医师完成。

1.2.4 评分标准及计分方法^[1] 观察症状和体征指标包括:畏光、眼痛、球结膜充血、睫状充血、角膜炎症或角膜后弹力层皱褶、角膜后沉着物、前房浮游体、房水闪光。各种症状、体征的评分标准,均根据其程度以0~4分表示:无(0分),轻度(1分),中度(2分),重度(3分),极重度(4分)。各项症状和体征的记分乘以权数后相加得综合评分。不同的权数表示症状或体征在评价炎症中的重要性不同。房水闪光和前房浮游体的权数为2,各项症状和其他体征的权数为1。疗效评价标准:疗效按痊愈、显效、进步和无效4级评定。以治疗前后总分值的下降来计算单个患眼的疗效。症状体征积分的下降值=疗前积分-疗后积分。(1)痊愈:积分下降值≥9分(前房闪光+前房细胞+角膜后沉着物总分值≤2分),或症状体征消失。(2)显效:积分下降值6~8分。(3)进步:积分下降值3~5分。(4)无效:积分下降值0~2分,或症状体征加重。总有效率:(痊愈+显效+进步)病例数/可供评价疗效病例数。

表1 四组患者综合评分变化 ($\bar{x} \pm s$,分)

时间	甲组	乙组	丙组	丁组
术前1d	2.89±0.26	2.76±0.15	2.97±0.24	2.87±0.17
术后第1d	9.21±0.56	9.05±0.84	8.73±0.48	6.02±0.65
第3d	7.97±0.42	6.21±0.23	6.04±0.34	4.14±0.54
第7d	6.86±0.32	4.23±0.51	4.03±0.56	3.61±0.63
第14d	3.05±0.54	2.32±0.74	2.04±0.29	1.98±0.26
第30d	2.01±0.43	1.87±0.44	1.53±0.65	1.12±0.37

1.2.5 滴药后不良事件判别标准 根据不良事件的程度不同分为轻度、中度和重度。

统计学分析:采用SPSS 18.0软件进行数据的统计分析,综合评分以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,实验数据为正态分布者,采用t检验,非正态分布者采用Wilcoxon秩和检验;有效性评价以Ridit检验进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 完成情况 受试者共有50例52眼参与术后随访,完成研究的共50例52眼,甲组13例13眼,乙组10例11眼,丙组12例13眼,丁组15例15眼。

2.2 四组患者眼部症状和体征综合评分情况 各组术后第3,7,14,30d与术后第1d比较,评分降低均有统计学意义($P < 0.01$),四组变化趋势一致。四组间差异主要集中在术后第1,3,7d,术后第1,3d时丁组综合评分均明显低于其它组,差异有统计学意义($P < 0.05$),术后第7,14,30d时丁组与乙组、丙组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);术后各时间乙组和丙组综合评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);术后第3,7d时甲组综合评分比其它三组显著高($P < 0.05$);术后第15d和第30d时四组间综合评分无显著性差异($P > 0.05$,表1)。

2.3 有效性评价 四组患者青光眼术后用药控制炎症的有效率分别为80.6%,84.3%,88.7%,96.4%。经Ridit检验,四组间的差别无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 安全性评估 各组患眼滴药后均诉眼痒、异物感、一过性烧灼感、眼睑水肿发生,经Wilcoxon秩和检验差异均无统计学意义($P > 0.05$),其中以异物感为多,未见严重的不良反应。

3 讨论

3.1 青光眼手术引起眼部炎症反应的机制 青光眼由于术前的高眼压及手术对眼内组织造成的机械、热以及化学刺激使组织细胞损伤,使细胞膜紊乱、磷脂酶 A_2 活化,在磷脂酶 A_2 的作用下,花生四烯酸即从细胞膜磷脂中释放出来。花生四烯酸的代谢途径有两个,其中之一是在环氧酶的催化下形成环内过氧化物(PGG_2 和 PGH_2),再通过异构酶的作用转化成前列腺素(PGE_2 , PGF_2 , PGD_2)、前列环素(PGI_2)和血栓素 A_2 (TXA_2)。青光眼手术会导致前列腺素(prostaglandin, PG)等炎症介质的合成和释放增加。而前列腺素是目前所知天然物质中最强有力的眼部致炎物质,即使极微量(ng 级, $ng = 10^{-9}g$)也可引起显著的生理效应。其在眼部可表现为引起血管扩张、通透性增加、白细胞趋化等,血-房水屏障(blood aqueous barrier, BAB)遭到破坏,引起一系列免疫反应。不可避免地出现前房反应,表现为前房细胞增多、晶状体表面沉着物,严重者出现纤维素渗出。而滤过性手术后的炎症反应有促进滤过道内成纤维细胞增殖,炎症反应

的渗出物有阻塞滤过内口、导致手术失败的可能^[2]。同时前列腺素还会导致新生血管的形成,增加痛觉感受器对缓激肽等致痛物质的敏感性^[3]。因此必须给予积极治疗。目前用于控制这类炎症反应的消炎药主要有皮质激素和非甾体抗炎药两大类,临床多常规单用皮质激素治疗。

3.2 局部使用糖皮质激素药物和非甾体类抗炎药物的作用机制 糖皮质激素类和非甾体类抗炎药物(NSAID)都能通过抑制PG的生成起到控制炎症的作用。糖皮质激素通过抑制花生四烯酸级联反应的磷脂酶A₂的活性,阻断代谢途径来减少PG和白三烯的生成、抑制免疫细胞的功能及阻止血管的扩张以起到抗炎作用。当前,局部滴用糖皮质激素滴眼液被广泛应用于术后炎症的控制,尽管其临床抗炎疗效颇佳,但不良反应较多,如眼压升高、影响创口愈合、易导致术后继发感染、黄斑囊样水肿^[4]、后发性白内障^[5]等。而非甾体类抗炎药通过抑制环氧酶,阻断前列腺素的生物合成及释放,阻止炎症介质对眼部的作用而发挥较强的消炎止痛作用,同时又不出现糖皮质激素的不良反应,局部长期应用不会引起眼压升高。许多研究显示了NSAID在控制白内障术后炎症的效果上与糖皮质激素相似^[6]。

3.3 联合用药的临床评价 普拉洛芬滴眼液属于丙酸类NSAID,是一种环氧酶抑制剂,能够阻断引起炎症反应化学物质的生成,在眼部炎症发生中起到作用。动物实验和临床研究证明,0.1%普拉洛芬滴眼液具有很好的抗炎作用,并且安全性高。本项研究是随机、对照研究。由于一些因素,如术前术后眼压、手术方法和术中并发症,会影响到青光眼术后炎症反应,因此我们只选择术前术后眼压控制在正常范围、术中无严重手术并发症的患者作为受试者。各组的基本情况、症状和体征得分的差异没有统计学意义,表明各组间具有可比性。

本组研究的50例患者术前均不同程度存在异物感、眼痛、结膜充血、角膜后沉着物、前房浮游体、房水闪光等眼前段炎症反应,通过各组比较结果可见,青光眼小梁切除术后评分升高主要集中在术后14d内,表明术后早期炎症反应明显,应及时早期控制炎症治疗;各组抗炎治疗均有效,有效率分别为80.6%、84.3%、88.7%和96.4%,四组间差别无统计学意义,但对照比较单用典必殊滴眼液、术后联合用药、术前1d和术前3d开始用普拉洛芬滴眼液做预处理的抗炎效果,结果发现术前3d做预处理能够明显减轻术后早期炎症反应,联合用药可缩短前房内炎症反应持续时间,既能减少糖皮质激素类药物对眼压的影响,又能避免单独大量使用NSAID类药物妨碍血小板聚集,减少术后出血的机会,在预防青光眼术后并发症中起到一定的作用。这可能是术后炎症反应除PG引起外,许多炎症介质如白三烯、缓激肽、白细胞介素等也在

起着重要作用。糖皮质激素与NSAID作用于拮抗炎症反应的不同环节,二者合用可以产生协同作用,这样可降低激素类滴眼液的使用量,与单纯激素抗炎作用相当,甚至更好^[7],在缓解眼部疼痛、充血等方面优于糖皮质激素滴眼液^[7,8],减少不良反应的发生。另外,文献报道NSAID对术后炎症的抑制作用非常及时,而糖皮质激素则相对迟缓^[9],可能NSAID对于参与炎症早期的炎症介质的抑制作用较强,而糖皮质激素对一些慢反应物质如白三烯等则有较强的作用。

本研究结果显示,普拉洛芬滴眼液不仅可减轻青光眼小梁切除术后炎症反应,还可缓解术后疼痛。普拉洛芬滴眼液的副作用有刺激感、结膜充血、瘙痒、眼睑红肿和分泌物等^[1],少数患者出现眼部刺激和轻度结膜充血,这些反应在本组部分患者中可见,其中以异物感较常见,考虑与术后结膜瓣缝线相关,拆线后可消失,其它不良反应停药后自行缓解,不影响疗效。

因此我们认为,术前应用普拉洛芬滴眼液做预处理,术后联合应用普拉洛芬滴眼液与糖皮质激素,对于有效控制青光眼小梁切除术后眼部炎症反应具有重要的临床价值,同时可降低青光眼术后的不良事件发生率,而且安全性较好。

参考文献

- 1 赵家良,黎晓新,董冬生,等.普南扑灵滴眼剂治疗白内障术后眼炎症和非感染性眼前段炎症的临床评价.眼科研究 2000;18(6):560-564
- 2 张舒心,刘磊.青光眼治疗学.北京:人民卫生出版社 1998:268
- 3 史爱欣,傅得兴.非甾体抗炎药在眼科中的应用.中国药学杂志 1998;33(10):621-623
- 4 Miyake K, Masuda K, Shirato S, et al. Comparison of diclofenac and fluorometholone in preventing cystoid macular edema after small incision cataract surgery: a multicentered prospective trial. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44(1):58-67
- 5 Zaczek A, Laurell CG, Zetterström C. Posterior capsule opacification after phacoemulsification in patients with postoperative steroidal and nonsteroidal treatment. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(2):316-320
- 6 Holzer MP, Solomon KD, Sandoval HP, et al. Comparison of ketorolac tromethamine 0.5% and loteprednol etabonate 0.5% for inflammation after phacoemulsification: Prospective randomized double-masked study. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(1):93-99
- 7 曹高忠,游逸安.普南扑灵滴眼剂合并地塞米松对白内障术后炎症的疗效.眼视光学杂志 2006;8(2):94-95
- 8 Akyol-Salman I, Lece-Sertoz D, Baykal O. Topical pranoprofen 0.1% is as effective anti-inflammatory and analgesic agent as diclofenac sodium 0.1% after strabismus surgery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(3):280-283
- 9 Hayasaka Y, Hayasaka S, Zhang XY, et al. Effects of topical anti-inflammatory and antiallergic eyedrops on prostaglandin E₂-induced aqueous flare elevation in pigmented rabbits. *Arch Ophthalmol* 2002;120(7):950-953