

曲伏前列素滴眼液抗青光眼治疗中对眼表影响的观察

谭业双, 周霞, 樊玲, 王娜娜, 何娟

作者单位: (442000) 中国湖北省十堰市, 湖北医药学院附属太和医院眼科

作者简介: 谭业双, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼表疾病及斜视、弱视的治疗。

通讯作者: 周霞, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 青光眼、白内障. ttyyss001@126.com

收稿日期: 2014-02-20 修回日期: 2014-05-07

Clinical study of adverse effects induced by Travoprost eyedrops on ocular surface

Ye - Shuang Tan, Xia Zhou, Ling Fan, Na - Na Wang, Juan He

Department of Ophthalmology, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Xia Zhou. Department of Ophthalmology, Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China. ttyyss001@126.com

Received: 2014-02-20 Accepted: 2014-05-07

Abstract

• AIM: To evaluate the effects induced by topical antiglaucomatous drugs, Travoprost eyedrops on tear film.

• METHODS: Eighteen patients (32 eyes) with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension were all treated with Travoprost eyedrops once every night. The symptom score, Schirmer's test (S I t), corneal fluorescein staining (FL), tear film break-up time (BUT), were observed before the treatment and 1, 2 and 3mo after the treatment.

• RESULTS: The average symptom score, FL of all patients were 1.34 ± 1.56 and 0.44 ± 0.73 before the treatment, and 2.75 ± 1.63 , 1.08 ± 0.84 ; 5.10 ± 1.68 , 1.53 ± 0.67 ; 6.33 ± 1.40 , 1.98 ± 0.50 respectively after 1, 2 and 3mo of the treatment. There was significant increase in symptom score and FL after the treatment for 1, 2 and 3mo ($P=0.00$). The average BUT, S I t of all patients were ($7.76 \pm 0.92s$), ($8.47 \pm 2.73mm/5min$) before the treatment, and ($7.08 \pm 1.15s$), ($7.73 \pm 3.44mm/5min$); ($5.59 \pm 1.33s$), ($6.82 \pm 3.05mm/5min$); ($4.29 \pm 1.87s$), ($6.04 \pm 3.15mm/5min$) respectively after 1, 2 and 3mo of the treatment. There was significant decrease in BUT and ST after the treatment for 1, 2 and 3mo ($P=0.00$).

• CONCLUSION: Travoprost eyedrops can obviously aggravate patients' corneal irritation after treatment. Our results show abnormal decreased tear secretion and stability of tear film induced by Travoprost eyedrops over the short term.

• KEYWORDS: glaucoma; ocular hypertension; Travoprost eyedrops; tear film function

Citation: Tan YS, Zhou X, Fan L, et al. Clinical study of adverse effects induced by Travoprost eyedrops on ocular surface. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(6):1107-1109

摘要

目的: 探讨局部应用抗青光眼药物曲伏前列素滴眼液对患者泪膜功能的影响。

方法: 选取原发性开角型青光眼或高血压患者 18 例 32 眼。患者均局部用曲伏前列素滴眼液, 每晚滴 1 次。用药前及用药后 1, 2, 3mo 行症状评分及基础泪液分泌量测定 (Schirmer I test, S I t)、角膜荧光素染色 (corneal fluorescein staining, FL)、泪膜破裂时间 (tear break-up time, BUT)。

结果: 全部患者用药前患者症状评分、FL 的平均值为 1.34 ± 1.56 , 0.44 ± 0.73 , 用药后 1, 2, 3mo 分别为 2.75 ± 1.63 , 1.08 ± 0.84 ; 5.10 ± 1.68 , 1.53 ± 0.67 ; 6.33 ± 1.40 , 1.98 ± 0.50 。用药后 1, 2, 3mo 患者症状评分、FL 均显著高于用药前 ($P=0.00$), 且逐渐增加。全部患者用药前患者症状 BUT, S I t 的平均值为 ($7.76 \pm 0.92s$), ($8.47 \pm 2.73mm/5min$), 用药后 1, 2, 3mo 分别 ($7.08 \pm 1.15s$), ($7.73 \pm 3.44mm/5min$); ($5.59 \pm 1.33s$), ($6.82 \pm 3.05mm/5min$); ($4.29 \pm 1.87s$), ($6.04 \pm 3.15mm/5min$)。用药后 1, 2, 3mo 患者 BUT 值和 S I t 值均显著低于用药前水平 ($P=0.00$), 且逐渐减低。

结论: 短期使用曲伏前列素滴眼液即加重患者角膜刺激症状, 泪膜稳定性下降, 泪液分泌减少。

关键词: 青光眼; 高血压症; 曲伏前列素滴眼液; 泪膜功能 DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.06.34

引用: 谭业双, 周霞, 樊玲, 等. 曲伏前列素滴眼液抗青光眼治疗中对眼表影响的观察. 国际眼科杂志 2014;14(6):1107-1109

0 引言

局部应用降压药物是治疗青光眼和高血压症的重要手段, 有些甚至需要终身应用, 因此其安全性备受重视。有研究发现, 约有 20% ~ 40% 患者长期局部应用抗青光眼滴眼液, 会发生眼红、干涩、异物感、烧灼感以及畏光、流泪等症状, 提示眼表受到不同程度的损害^[1]。曲伏前列素滴眼液 (含有苯扎氯铵的 0.04g/L 曲伏前列素滴眼液) 是一种新的前列腺素制剂, 每天一次即可发挥持久的降压效果, 因此患者依从性高, 但仍有副作用发生的可能。为此我们对一组局部短期应用曲伏前列素滴眼液滴眼治疗的青光眼或高血压症患者的眼表损害情况进行观察, 旨在进一步评价曲伏前列素滴眼液的安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 收集我院眼科门诊 2010-05/2011-09 就诊的

表1 药物治疗前后患者症状评分及泪膜功能比较

观察指标	治疗前	治疗后 1mo	治疗后 2mo	治疗后 3mo	F	P
症状评分	1.34±1.56	2.75±1.63	5.10±1.68	6.33±1.40	28.34	0.00
BUT(s)	7.76±0.92	7.08±1.15	5.59±1.33	4.29±1.87	20.77	0.00
FL	0.44±0.73	1.08±0.84	1.53±0.67	1.98±0.50	7.50	0.00
S I t (mm/5min)	8.47±2.73	7.73±3.44	6.82±3.05	6.04±3.15	15.67	0.00

诊断为高眼压症或原发性开角型青光眼患者,需要使用曲伏前列素滴眼液的病例。患者入选标准:裂隙灯下检查结膜、角膜无明显异常,无明显的其他眼表疾病如严重的干眼症、结膜炎、角膜炎、睑缘炎以及其他可能影响泪膜功能的眼部疾病,如葡萄膜炎等,以往无眼部用药史,无眼部手术史,排除严重全身疾病患者。随访3mo共收集患者18例32眼,年龄22~72(平均56)岁。其中男10例18眼,女8例14眼。眼压24~33(平均27.60±3.59)mmHg。

1.2 方法 眼科检查:包括患者视力、裂隙灯、眼底、非接触眼压测量及基础泪液分泌量测定(Schirmer I test, S I t)、泪膜破裂时间(tear break-up time, BUT)测定、角膜荧光素染色(corneal fluorescein staining, FL)等。询问患者有无干眼症的八项主观症状及其严重程度,通过一种标准化问卷,分别对下列八项症状进行评分:异物感、烧灼感、眼痛感、容易疲劳、眼胀感、畏光、眼红、干涩感。评分标准依据文献[2]。给予曲伏前列素滴眼液(0.04g/L曲伏前列素及防腐剂氯化苯甲烃胺,美国爱尔康公司)治疗,用药剂量为每次每眼1滴,时间为每晚7:00~9:00,每次眼药水均滴入结膜囊内。均不间断点曲伏前列素滴眼液3mo,分别在用药前以及用药后第1,2,3mo随访登记患者的情况症状评分、视力、BUT、FL、S I t以及眼压。

统计学分析:采用SPSS 13.0软件对本研究的数据进行统计分析,采用配对资料的方差分析, $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 眼压 患者平均基础眼压为27.60±3.59mmHg,曲伏前列素滴眼液用药1,2,3mo后测量眼压分别为17.10±3.68,17.71±3.75,17.34±3.46mmHg。发现用药后的眼压与基础眼压比较均显著降低,其在统计学上具有显著差异($P<0.01$),表明曲伏前列素滴眼液能有效的降低患者的眼压。

2.2 患者症状评分及泪膜功能 患者治疗后1,2,3mo其主观症状及泪膜功能与治疗前比较,其在统计学上具有显著差异($P<0.01$),表明曲伏前列素滴眼液对患者眼部有毒副作用(表1)。

3 讨论

青光眼是当今世界上严重威胁人类视功能的眼病之一,眼压是导致青光眼发生、发展的重要危险因素之一,采用手术或药物治疗降低眼压是目前治疗青光眼的首选方法。但是长期局部抗青光眼药物治疗对眼表的影响已经有较多相关报道。Robert等[3]通过动物实验证实药物中含有苯扎氯胺作为防腐剂的抗青光眼药物,如5g/L噻吗洛尔、0.05g/L拉坦前列素、20g/L多佐胺等会损伤角膜上皮,造成角膜上皮细胞数量减少。研究表明长期、大量使用抗青光眼类滴眼液,会造成结膜、角膜上皮的损害,导致结膜的慢性炎症,进而导致干眼症的发生、发展。在眼局部用药的过程中,结膜以及角膜组织起到半渗透屏障

的作用,在药物的长期慢性刺激作用下,结膜组织可能发生慢性炎症反应,进一步导致上皮细胞角化、瘢痕化和新生血管形成等变化[4]。因此抗青光眼药物的局部使用,从理论上讲无法避免对眼表组织产生不利的影响。

抗青光眼药物对眼表的影响主要可以概括为防腐剂对眼表的影响和药物本身对眼表的影响。曲伏前列素滴眼液主要成分为:防腐剂0.1g/L苯扎氯胺和0.04g/L曲伏前列素。从我们研究可以看出,抗青光眼药物点眼后会出现干眼症状,泪膜破裂时间缩短,泪液分泌减少,角膜染色加重,也就是抗青光眼药物局部使用易出现干眼症。综合文献,防腐剂对眼表影响可能主要基于以下两个方面:(1)炎症因素。众所周知,含氯化苯甲烃胺防腐剂的抗青光眼药物会导致眼表改变[5-7],包括结膜杯状细胞减少、结膜上皮皮下胶原沉着增加,结膜血管巨噬细胞、纤维细胞、淋巴细胞和肥大细胞增多以及炎症因子扩散及浸润。至于炎症因子高表达是防腐剂的毒性作用直接刺激引起,还是炎症反应的继发改变,尚需进一步的研究;(2)细胞凋亡机制,一些研究报道高浓度的氯化苯甲烃胺引起结膜细胞坏死,低浓度的氯化苯甲烃胺诱导细胞凋亡增加[8]。其作用机制在于氯化苯甲烃胺可以嵌入角结膜细胞的细胞膜,引起细胞膜的离子电阻变化进而导致细胞膜的通透性增加,进而导致细胞的凋亡或死亡,对结膜上皮细胞的损伤呈剂量依赖性[8,9],并且对角膜细胞的毒性作用也呈剂量依赖性[8,10]。

曲伏前列素是一种新型前列腺素F2 α (PGF2 α),为选择性F2 α 受体激动剂。目前有关曲伏前列素的临床疗效国内已有较多的报道,认为曲伏前列素对于原发性开角型青光眼和高眼压症患者的降压压效果良好[11],且局部不良反应轻,是适合于国人理想的抗青光眼药物。但是现在曲伏前列素本身对眼表的影响还无定论。PGF2 α 是花生四烯酸环氧酶途径代谢产生的重要活性物质之一,体内分布广泛。作为重要的炎症介质,内源性PGF2 α 可以扩张血管、增加血管通透性,进一步诱导炎症反应。由此推测曲伏前列素对眼表有负面作用,其机制在于炎症作为病因,可以启动眼表免疫及炎症的循环反应;炎症可以破坏泪膜的稳定性、破坏眼表及泪腺组织的结构和功能,从而推动干眼的病程发生、进展,引起恶性循环;炎症作为结果,使患者出现眼干涩、眼痒、眼红等不适,乃至出现视力下降、视力波动等视功能上的影响[12]。曲伏前列素的常见副作用,结膜充血就可以解释了。而在相关文献[13-16]中均得出相反的结论,表明无论是动物实验还是细胞研究,前列腺素抗青光眼药物局部使用可以抵消部分防腐剂对眼表细胞的损害作用,提示前列腺素抗青光眼药物对泪膜功能有保护作用。可能原因在于:(1)外源性的曲伏前列素水解为有活性的游离酸,不会导致炎症反应,而内源性PGF2 α 会导致炎症反应。(2)剂量因素,低剂量PGF2 α 和高剂量PGF2 α 对受体作用不一致。

总之,通过临床观察使用抗青光眼药物,发现所有患者在较短时间内即出现眼表损害,也就是说在较短时间内出现眼表受到药物的影响,局部用药1mo后患者的角膜刺激症状加重,泪膜破裂时间测定值和基础泪液分泌量值逐渐下降。因此在临床上对需要长期局部抗青光眼药物治疗的患者,应该在用药前以及用药的早期就对眼表功能进行检查,早期发现泪膜功能的异常并予以保护性治疗。减少用药次数及改良防腐剂是解决抗青光眼药物导致眼表损伤的有效方法,但是遗憾的是,前者虽有利于提高患者依从性,但可能影响药物的临床疗效。而目前还没有不含防腐剂的抗青光眼药物用于临床,只有通过联合应用人工泪液或保护眼表角膜的滴眼液或眼膏。所以在实际临床工作中,建议长期使用抗青光眼滴眼液的患者加用预防眼表损伤的药物应得到广大眼科医师的重视。这不仅可以缓解药物性干眼症所带来的各种不适,提高患者的生活质量,还可以维持正常眼表组织的形态及功能。当然在本试验中,缺乏对照组,样本数量较少影响了我们进一步的研究。

参考文献

- 1 Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86(4):418-423
- 2 蔡望. 准分子激光原位角膜磨镶术后干眼症的临床分析. *湖南医学* 2007;24(3):370-372
- 3 Robert J, Lisa A. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004;23(5):490-496
- 4 Baudouin C, Garcher C, Haouat N, et al. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1994;101(3):454-460
- 5 Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol* 1975;59(11):667-669
- 6 Kuppens EV, de Jong CA, Stolwijk TR, et al. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1995;79(4):339-342

- 7 Hamard P, Blondin C, Debbasch C, et al. In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241(12):1037-1043
- 8 Debbasch C, Pisella PJ, De Saint JM, et al. Mitochondrial activity and glutathione injury in apoptosis induced by unpreserved and preserved beta-blockers on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(11):2525-2533
- 9 De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(3):619-630
- 10 Baudouin C, Riancho L, Warnet JM, et al. In vitro studies of antiglaucomatous prostaglandin analogues: travoprost with and without benzalkonium chloride and preserved latanoprost. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(9):4123-4128
- 11 武娜,朱文卿,孙兴怀. 前列腺素类降眼压药与角膜厚度的变薄(附1例报道). *中国眼耳鼻喉科杂志* 2012;12(1):54-55
- 12 何欢,刘祖国,林志荣,等. 普拉洛芬治疗苯扎氯铵诱导小鼠干眼的研究. *中华眼科杂志* 2012;48(1):33-40
- 13 Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology* 2008;115(1):109-115
- 14 Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, et al. In vitro comparison of cytoprotective and antioxidative effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4594-4599
- 15 Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, et al. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2444-2450
- 16 Liang H, Baudouin C, Pauly A, et al. Conjunctival and corneal reactions in rabbits following short- and repeated exposure to preservative-free tafluprost, commercially available latanoprost and 0.02% benzalkonium chloride. *Br J Ophthalmol* 2008;92(9):1275-1282