

拉坦噻吗滴眼液对玻璃体切割术后难治性青光眼的短期疗效

王 婷, 梁 涛, 喻文倩, 刘珂凤

作者单位: (266003) 中国山东省青岛市, 青岛大学医学院附属医院眼科

作者简介: 王婷, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 梁涛, 男, 博士, 副教授, 副主任医师, 研究方向: 青光眼、角膜病. lt19722000@126.com

收稿日期: 2013-06-01 修回日期: 2013-08-19

Efficacy and safety of Latanoprost/Timolol fixed combinations in treatment of refractory glaucoma following vitrectomy in short period

Ting Wang, Tao Liang, Wen-Qian Yu, Ke-Feng Liu

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Tao Liang. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao 266003, Shandong Province, China. lt19722000@126.com

Received: 2013-06-01 Accepted: 2013-08-19

Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy and safety of Latanoprost/Timolol fixed combinations (LTFC) in treatment of refractory glaucoma following vitrectomy in short period.

• **METHODS:** In the present study, 42 eyes of 38 refractory glaucoma patients who had received vitrectomy were carried out. The patients were randomly divided into two groups after a 2-week washout period for previous antiglaucoma medication. Patients in group 1 underwent a 6-week treatment with LTFC and those in group 2 were treated with Latanoprost/Timolol unfixed combinations (LTuFC) for 6 weeks. The IOP, visual field, and mRNFL were measured after the washout period as the baseline, and after 6 weeks of therapy. Eye condition and adverse reactions were observed.

• **RESULTS:** The mean baseline IOPs of groups 1 and 2 were respectively 37.90 ± 3.74 mmHg and 37.57 ± 3.23 mmHg. After 6 weeks, the mean IOPs were respectively 30.10 ± 4.90 mmHg and 30.62 ± 4.62 mmHg, indicating a significant reduction from the baseline ($t = 12.16, t = 13.78, P < 0.01$). No difference was observed in the IOP reduction between LTFC and LTuFC ($20.54\% \pm 7.88\%, 18.23\% \pm 7.03\%, t = 0.75, P > 0.05$). IOP reduction was 24.87% (20 eyes), 17.46% (15 eyes), and 9.65% (7 eyes) respectively among those with open-angle

glaucoma, with partially open-angle glaucoma, and with closed-angle glaucoma. The eye drops didn't have effects on the vision field and mRNFL (all $P > 0.05$), and their main adverse reactions were eye irritation and mild hyperemia.

• **CONCLUSION:** In refractory glaucoma, especially in open-angle or partially-open-angle glaucoma, LTFC, administered after vitrectomy, helps to reduce IOP with desirable safety and tolerance.

• **KEYWORDS:** Latanoprost/Timolol eye drops; vitrectomy; refractory glaucoma

Citation: Wang T, Liang T, Yu WQ, et al. Efficacy and safety of Latanoprost/Timolol fixed combinations in treatment of refractory glaucoma following vitrectomy in short period. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(9):1817-1819

摘要

目的: 评价拉坦噻吗滴眼液对玻璃体切割术后难治性青光眼短期治疗的有效性和安全性。

方法: 选取 38 例 42 眼玻璃体切割术后的难治性青光眼患者, 在 2wk 药物洗脱期后, 随机分为两组, 第一组给予 6wk 固定联合制剂, 第二组给予 6wk 非固定联合制剂。测量洗脱期后(基线)及用药后 6wk 眼压、视野、平均视神经纤维层厚度, 观察眼部症状及不良反应。

结果: 两组患者的基线眼压均值为 $37.90 \pm 3.74, 37.57 \pm 3.23$ mmHg, 治疗后 6wk 的眼压均值分别为 $30.10 \pm 4.90, 30.62 \pm 4.62$ mmHg, 两组较基线眼压均有明显降低 ($t = 12.16, t = 13.78, P < 0.01$), 但两组患者眼压下降的差异无统计学意义 ($20.54\% \pm 7.88\%, 18.23\% \pm 7.03\%, t = 0.75, P > 0.05$)。随访观察中, 房角开放者 (20 眼) 的平均降压幅度为 24.87%, 房角部分开放者 (15 眼) 为 17.46%, 房角关闭者 (7 眼) 为 9.65%。对视野及平均视神经纤维层厚度均无改善 ($P > 0.05$)。主要不良反应为眼部刺激及轻度充血。

结论: 拉坦前列腺素/噻吗洛尔的固定联合制剂能有效降低玻璃体切割术后难治性青光眼患者的眼压, 对开角型、房角部分开放型的患者降眼压效果尤为明显。拉坦噻吗滴眼液用药安全, 依从性好。

关键词: 拉坦噻吗滴眼液; 玻璃体切割术; 难治性青光眼

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.09.23

引用: 王婷, 梁涛, 喻文倩, 等. 拉坦噻吗滴眼液对玻璃体切割术后难治性青光眼的短期疗效. 国际眼科杂志 2013; 13(9): 1817-1819

0 引言

经睫状体扁平部玻璃体切割术后难治性青光眼因发病机制复杂,采用传统的青光眼药物及滤过手术往往难以取得满意效果,寻求有效的降眼压手段尤为重要。有报告显示对比前列腺素类药物与噻吗洛尔的单独使用,两种药物的联合使用对难治性青光眼的疗效更好^[1]。拉坦噻吗滴眼液作为拉坦前列素和噻吗洛尔的固定联合制剂,与单用两种药物相比,能够更有效地降低眼压,并具有良好的耐受性^[2,3]。本研究对应用拉坦噻吗固定联合制剂治疗玻璃体切割术后难治性青光眼的短期疗效进行观察,以期对其治疗提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2011-02/2013-02 在青岛大学医学院附属医院收治的玻璃体切割术后难治性青光眼 38 例 42 眼,其中,男 22 眼,女 20 眼,年龄 24~58(平均 40.43±9.70)岁,其中孔源性视网膜脱离 11 眼,视网膜静脉阻塞致玻璃体积血 7 眼,视网膜血管炎 7 眼,晶状体不全脱位 8 眼,黄斑前膜及黄斑皱褶 9 眼,术前眼压 11~18(平均 14.42±2.07)mmHg。以上所有 42 眼均由同一术者经睫状体扁平部行玻璃体切割术,其中,13 眼填充硅油已行硅油取出术,12 眼联合晶状体超声乳化吸除术,6 眼植入人工晶状体且后囊膜完整,余均行单纯的玻璃体切割术。本研究经青岛大学医学院伦理委员会批准,所有受检者均知情同意参加此项研究。

1.1.1 入选标准 (1)玻璃体切割术后难治性青光眼患者,因身体状况或其他原因不能行青光眼阀植入术。(2)患者行玻璃体切割术后 3wk,经常规降眼压药物治疗后,眼压>30mmHg,最佳矫正视力≥0.3。(3)年龄在 18~70 岁之间,性别不限。(4)药物依从性好,愿意加入并配合临床观察研究。

1.1.2 排除标准 (1)既往有青光眼病史或眼部外伤史。(2)近 3mo 有内眼手术史或激光治疗史。(3)患有任何影响本药物观察的眼部疾病包括:急性结膜炎、角膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎。(4)有发生黄斑水肿风险的患者。(5)全身或局部正在使用影响试验评估的药物者。(6)对本药有过敏或产生不良反应者。(7)支气管哮喘、严重的慢性阻塞性肺气肿及心动过缓者。(8)严重心、肾功能不全者。(9)孕期或哺乳期妇女。

1.1.3 剔除标准 (1)未能按时随诊者。(2)试验期间使用其他影响临床观察的药物。(3)对药物过敏或产生不良反应者。

1.1.4 仪器与材料 拉坦噻吗滴眼液(每毫升溶液含 50μg 拉坦前列素和 6.8mg 马来酸噻吗洛尔);0.005% 拉坦前列素滴眼液(拉坦前列素, Latanoprost);0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液(噻吗洛尔, Timolol);Octopus101 全自动视野计(软件版本为 Peri 1.0.2.610, 瑞士);Goldmann 眼压计;光学相关断层扫描仪(TOPCON 3D OCT-1000, Version 2.20.0.5, 日本)。

1.2 方法

1.2.1 试验方法 患者在加入试验前,使用阿法根(Brimonidine)+派立明(Brinzolamide)的 14 眼,使用噻吗洛尔+派立明 12 眼,使用拉坦前列素 16 眼,完成为期 2wk 的洗脱时间后入组。将患眼随机分为两组,第一组给予 6wk 固定联合制剂,第二组给予 6wk 非固定联合制剂。

固定联合制剂为拉坦噻吗滴眼液每天 20:00 点眼 1 次,1 滴/次,非固定联合制剂为拉坦前列素每天 20:00 点眼 1 次,1 滴/次,噻吗洛尔每天 2 次,每次 1 滴。

1.2.2 指标检测

1.2.2.1 眼压测量 Goldmann 眼压计测量基线及用药后 6wk 的 24h 眼压,每 4h 1 次,每次眼压测量重复 3 次(3 次眼压测量值两两间差值<3mmHg,取 3 次平均值)。计算 24h 眼压的平均值。

1.2.2.2 视野检测 治疗前及用药后 6wk 随访日行视野检查,采用 Octopus 101 全自动视野计的青光眼检测程序 G2 进行常规阈值程序(正常策略)的检查,由同一技师操作完成。根据受检眼的屈光状态和年龄选用适当的矫正镜片,所有受检者接受检查前,均暗适应 15min 及测试开始前在背景光下适应 5min,而且所有受检者均有一次以上自动视野检查经历。选择视野检查中参数:平均变异(mean deviation, MD)。

1.2.2.3 OCT 检查 治疗前及用药后 6wk 随访日行 OCT 检查,采用 OCT-1000 视盘扫描模式,测量全周平均神经纤维层(mRNFL)厚度。扫描形式、部位及扫描结果通过监视屏显示并保存。

1.2.2.4 其他检查 随访检查视力、眼前节和眼底(包括一般检查和裂隙灯检查),检查并记录房角状态、结膜充血程度及眼睑皮肤色素沉着等项目;测血压及脉搏,并记录自觉症状。

统计学分析:数据采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对资料 *t* 检验,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 眼压 两组患者基线及治疗后 6wk 的眼压均值分别为:第一组:37.90±3.74,30.10±4.90mmHg,第二组:37.57±3.23,30.62±4.62mmHg,与基线眼压相比,治疗后 6wk 的眼压均有明显降低(*t*=12.16, *t*=13.78, *P*<0.01),但两组患者眼压下降的差异无统计学意义(20.54%±7.88%, 18.23%±7.03%, *t*=0.75, *P*>0.05)。随访观察中,房角开放者(20 眼)的平均降压幅度为 24.87%,房角部分开放者(15 眼)为 17.46%,房角关闭者(7 眼)为 9.65%。

2.2 视野及 OCT 参数 视野参数:两组患者的基线 MD 均值分别为:-9.557±4.195, -9.571±4.412dB,6wk 时均值为-9.589±4.379, 9.597±4.423dB,与基线 MD 相比,差异无统计学意义(*P*>0.05)。OCT 参数: mRNFL 用药前两组均值为 70.307±8.141, 70.331±8.093μm,6wk 时均值为 69.736±8.237, 69.914±8.514μm,两组用药前后 mRNFL 差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

2.3 不良反应 随访过程中,使用非固定联合制剂的患者结膜轻度充血者 2 例,眼部刺痛感 1 例,使用固定联合制剂的患者轻度充血者 1 例,没有副作用严重到终止治疗的程度。且用药患者心率、血压与基础值相比没有明显的变化。

3 讨论

对于玻璃体切割术后难治性青光眼的病例,目前没有一个简单机制可以解释其高眼压的原因,Massicotte 等^[4]报道在无晶状体眼状态下,位于睫状体晶状体悬韧带水平的纤维性及炎症性残留物和玻璃体切割术后残留的玻璃

体前界膜可以引起房水流动障碍。释放前列腺素的刺激、红细胞碎片和炎症性玻璃体混浊物进入前房阻塞小梁网可能与单纯玻璃体切割术眼压升高机制有关。硅油填充术后,存留于前房角的巨噬细胞及视网膜的小胶质细胞可被激活,进而发挥吞噬功能,并分泌 TNF- α 等细胞因子作用于小梁网,直接导致小梁细胞的凋亡,刺激房水分泌增多,引起眼压升高^[5],另有研究表明术后炎症及瞳孔阻滞可引起周边虹膜前粘连,长期使用类固醇激素和硅油乳化进入前房阻塞小梁网,这些因素可以增加房水通过小梁网流出的阻力,均可能是玻璃体切割术后青光眼的发病机制。

玻璃体切割术后难治性青光眼发病机制复杂,采用传统的青光眼药物及滤过手术往往难以取得满意效果。有专家认为房水引流物植入术治疗玻璃体手术后难治性青光眼安全有效^[6],但 Al-Jazzaf 等^[7]曾报道植入 Ahmed 阀门控制硅油术后持续性难治性高眼压,其手术成功率为 86%,常因引流管口堵塞及引流盘周纤维包裹影响手术效果^[8]。Yip 等^[9]在研究中显示,亚洲人行内窥镜下睫状体光凝术治疗青光眼的疗效低于白种人,且在术后 18~24mo 之后效果逐渐衰退,可发生的并发症有视力下降、前房出血、大泡性角膜病变、虹膜灼烧等。对于此类难治性青光眼患者,寻求有效控制眼压的方法显得尤为重要。

拉坦噻吗滴眼液作为拉坦前列腺素与噻吗洛尔的固定联合制剂,近年来被广泛应用于开角型青光眼及高血压症^[10],通过增加葡萄膜巩膜通道房水的外流、增加小梁网的房水流出易度^[11]及减少房水形成来降低眼压,Pfeiffer 等^[12]在研究中发现,使用拉坦噻吗固定联合制剂(1次/d)的降压疗效好于单独使用拉坦前列腺素滴眼液(1次/d)或单独使用噻吗洛尔滴眼液(2次/d),但与同时使用这两种药物相比,降压效果差异无统计学意义^[13,14]。在本研究中,固定联合制剂对玻璃体切除术后难治性青光眼有明显降压作用,与非固定联合制剂相比,两者降压作用的差异无统计学意义,表明固定及非固定联合制剂均能在短期内平稳降低眼压,因观察时间短,两种用药方式的长期降压效果有待进一步研究。

有研究表明,拉坦噻吗滴眼液对开角型青光眼及高血压症患者有显著降压作用,此现象在本试验中得到重复,用药 6wk 后,房角开放者的平均降压幅度达 24.87%,此外,固定联合制剂对房角部分开放的难治性青光眼患者眼压也有明显的降低作用,分析可能与残存的房角仍有睫状带及小梁网的暴露,房水可通过葡萄膜巩膜途径及小梁网途径流出有关。对于房角关闭的患者,眼压亦有小幅度下降,平均降压幅度为 9.65%,表明固定联合制剂对房角关闭的患者有一定降压作用,但效果不佳。值得说明的是,患者用药前因高眼压引起角膜雾状水肿致使部分患者房角结构不能得到观察,用药后角膜水肿减轻,记录的房角状态不能完全反应应用药前状态。

固定联合制剂引起患者眼部结膜轻度充血及眼部刺痛感例数少于非固定联合制剂,分析可能与拉坦噻吗滴眼

液用药频率少,减少了使用滴眼液的不卫生操作及暴露于防腐剂的机会有关。本研究未发现用药前后视野及视神经纤维层厚度的明显改善,这可能与青光眼患者视神经不可逆性损伤有关。从疗效和生活质量考虑,使用拉坦噻吗滴眼液,患者依从性较好,为难治性青光眼的药物治疗提供了新的选择。但本研究时间尚短,对于该药的长期降压效果及并发症有待进一步临床观察。

参考文献

- 1 Gheith ME, Mayer JR, Siam GA, et al. Managing refractory glaucoma with a fixed combination of bimatoprost (0.03%) and timolol (0.5%). *Clin Ophthalmol* 2008;2(1):15-20
- 2 Higginbotham EJ, Olander KW, Kim E, et al. Fixed combination of latanoprost and timolol vs individual components for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized, double-masked study. *Arch Ophthalmol* 2010;128(2):165-172
- 3 Alm A, Grunden JW, Kwok KK, et al. Five-year, multicenter safety study of fixed-combination latanoprost/timolol (Xalacom) for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma* 2011;20(4):215-222
- 4 Massicotte EC, Schuman JS. A malignant glaucoma-like syndrome following pars plana vitrectomy. *Ophthalmology* 1999;106(7):1375-1379
- 5 李军会,郝玉华,叶存喜,等.视网膜脱离玻璃体切除硅油填充术后继发青光眼患者房水中 TNF- α 测定及其临床意义. *中国实用眼科杂志* 2012;30(9):1079-1082
- 6 唐广贤,孟斐荣,孙兴怀,等.房水引流物植入术治疗玻璃体手术后的难治性青光眼. *中华眼科杂志* 2002;38(2):90-93
- 7 Al-Jazzaf AM, Netland PA, Charles S. Incidence and management of elevated intraocular pressure after silicone oil injection. *J Glaucoma* 2005;14(1):40-46
- 8 黄燕,王伟伟,黎立军,等.减压阀植入术治疗难治性青光眼的远期疗效观察. *广东医学院学报* 2006;24(3):242-243
- 9 Yip LW, Yong SO, Earnest A, et al. Endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma: an Asian experience. *Clin Exp Ophthalmol* 2009;37(7):692-697
- 10 Miglior S, Grunden JW, Kwok K. Xalacom/Cosopt European Study Group. Efficacy and safety of fixed combinations of latanoprost/timolol and dorzolamide/timolol in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eye (Lond)* 2010;24(7):1234-1242
- 11 王宁利,梁远波,乔利亚,等.拉坦前列腺素降低眼压作用与小梁网房水排出途径的关系探讨. *中华眼科杂志* 2006;42(4):341-343
- 12 Pfeiffer N, European Latanoprost Fixed Combination Study Group. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(11):893-899
- 13 Diestelhorst M, Larsson LI. European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology* 2006;113(1):70-76
- 14 Zhao JL, Ge J, Li XX, et al. Comparative efficacy and safety of the fixed versus unfixed combination of latanoprost and timolol in Chinese patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *BMC Ophthalmol* 2011;11:23