

他氟前列素滴眼液联合盐酸卡替洛尔滴眼液治疗开角型青光眼的疗效观察

张建峰, 谢桂军*

宝鸡市人民医院 眼科, 陕西 宝鸡 721000

摘要: **目的** 探究他氟前列素滴眼液联合盐酸卡替洛尔滴眼液治疗开角型青光眼的临床疗效。**方法** 选取2016年4月—2017年4月于宝鸡市人民医院治疗的80例(146眼)高眼压型原发性开角型青光眼患者为研究对象,根据数字表法将患者分为对照组(40例72眼)和治疗组(40例74眼)。对照组给予盐酸卡替洛尔滴眼液,1滴/次,2次/d。治疗组在对照组基础上给予他氟前列素滴眼液,1滴/次,1次/d。4周为1个疗程,两组均治疗3个疗程。观察两组患者的临床疗效,比较治疗前后两组患者的视盘参数、杯盘直径比、角膜中央厚度、前房深度和眼压。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的改善率分别为80.56%、97.30%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者盘沿面积(RA)、盘沿容积(RV)和视盘容积(DV)指数均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组的视盘参数显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者水平杯盘直径比(C/D)显著升高,垂直C/D显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组的杯盘直径比改善程度显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组角膜中央厚度均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组的角膜中央厚度显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者眼压均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组眼压显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 他氟前列素滴眼液联合盐酸卡替洛尔滴眼液治疗开角型青光眼患者具有较好的临床疗效,可有效提高患者视力,改善视盘参数和视网膜神经纤维层厚度,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 他氟前列素滴眼液; 盐酸卡替洛尔滴眼液; 开角型青光眼; 视盘参数; 杯盘直径比; 角膜中央厚度; 眼压

中图分类号: R987

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)10-2681-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.047

Clinical observation of Tafluprost Eye Drops combined with Carteolol Hydrochloride Eye Drops in treatment of open angle glaucoma

ZHANG Jian-feng, XIE Gui-jun

Department of Ophthalmology, Baoji People's Hospital, Baoji 721000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Tafluprost Eye Drops combined with Carteolol Hydrochloride Eye Drops in treatment of open angle glaucoma. **Methods** Patients (80 cases, 146 eyes) with high intraocular pressure primary open angle glaucoma in Baoji People's Hospital from April 2016 to April 2017 were randomly divided into control (40 cases, 72 eyes) and treatment (40 cases, 74 eyes) groups. Patients in the control group were given Carteolol Hydrochloride Eye Drops, 1 drop/time, twice daily. Patients in the treatment group were given Tafluprost Eye Drops on the basis of the control group, 1 drop/time, once daily. One course had 4 weeks, and patients in two groups were treated for 3 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the optic disc parameters, cup and disk diameter ratio, central corneal thickness, anterior chamber depth, and intraocular pressure in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the improvement rate in the control and treatment group were 80.56% and 97.30%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, RA, RV, and DV in two groups were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the optic disc parameters in the treatment group were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, horizontal C/D in two groups was significantly increased, but vertical C/D in two groups was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the cup and disk diameter ratio

收稿日期: 2018-06-07

作者简介: 张建峰(1982—),男,陕西宝鸡人,主治医师,本科,主要研究方向为青光眼、白内障。E-mail: w1987876654@sina.com

*通信作者 谢桂军(1973—),男,陕西宝鸡人,副主任医师,本科,主要研究方向为青光眼、白内障。E-mail: 22066740@qq.com

in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, central corneal thickness in two groups was significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the central corneal thickness in the treatment group was lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, intraocular pressures in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the intraocular pressures in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tafluprost Eye Drops combined with Carteolol Hydrochloride Eye Drops has significant clinical effect in treatment of open angle glaucoma, can effectively improve the patient's vision, improve optic disc parameters and thickness of retinal nerve fibers, which has a certain clinical application value.

Key words: Tafluprost Eye Drops; Carteolol Hydrochloride Eye Drops; open angle glaucoma; optic disc parameters; cup and disk diameter ratio; central corneal thickness; intraocular pressure

原发性开角型青光眼是由视神经节细胞和节后纤维异常引起的眼压升高和视野受损^[1]。临床数据显示,原发性开角型青光眼发病率占青光眼的60%,严重威胁患者的生命健康和生活质量^[2]。目前临床上针对原发性开角型青光眼的治疗方案多采用降低眼压来缓解由纤维层稀薄导致的神经损害。他氟前列素于2015年5月在我国获批上市,其作为治疗开角型青光眼的新型PG类药物,主要通过促进房水经葡萄巩膜排出来达到降低眼压的作用^[3]。大量研究报道显示,他氟前列素和拉坦前列素在治疗原发性开角型青光眼中疗效相当^[4]。有研究指出他氟前列素作为一种PG受体激动剂,对虹膜睫状体FP受体亲和力要比拉坦前列素强12倍^[5]。卡替洛尔作为非选择性 β 受体阻断剂,在抑制房水分泌,降低眼内压方面效果明显^[6]。因此,本研究选取宝鸡市人民医院治疗的80例146眼高眼压型原发性开角型青光眼患者,采用他氟前列素滴眼液联合盐酸卡替洛尔滴眼液治疗,探究其治疗效果。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2016年4月—2017年4月于宝鸡市人民医院治疗的80例146眼高眼压型原发性开角型青光眼患者为研究对象。其中男36例,女44例;年龄29~65岁,平均 (34.4 ± 4.7) 岁;病程0.5~5.5年,平均病程 (3.0 ± 1.3) 年;66例双眼患病,14例单眼患病;平均眼压 (24.1 ± 1.5) mmHg (1 mmHg = 133 Pa)。本研究获得医院伦理委员会批准同意。

纳入标准:(1)均被确诊为原发性开角型青光眼患者^[7];(2)对本研究所用药物无过敏史的患者;(3)患者或其家属签订知情同意书;

排除标准:(1)患有严重心、肝、肾功能障碍的患者;(2)患有认知障碍的患者;(3)妊娠期或

哺乳期患者。

1.2 药物

盐酸卡替洛尔滴眼液由中国大冢制药有限公司生产,规格5 mL:50 mg,产品批号5E86E、6C82E、6L76E。他氟前列素滴眼液由参天制药(中国)有限公司生产,规格2.5 mL:37.5 μ g (0.001 5%),产品批号1P0076、3P0051、2B0127。

1.3 分组和治疗方法

根据数字表法将患者分为对照组(40例72眼)和治疗组(40例74眼)。对照组男16例,女24例;年龄28~61岁,平均年龄 (34.1 ± 5.3) 岁;病程0.8~5.1年,平均病程 (4.1 ± 1.8) 年;32例双眼患病,8例单眼患病;平均眼压 (24.5 ± 1.3) mmHg。治疗组男20例,女20例;年龄29~63岁,平均年龄 (34.8 ± 4.2) 岁;病程0.6~4.9年,平均病程 (3.7 ± 1.6) 年;34例双眼患病,6例单眼患病;平均眼压 (23.9 ± 1.7) mmHg。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组给予盐酸卡替洛尔滴眼液,于早午饭后滴于结膜囊内,用手指压迫内眦角泪囊部3~5 min,1滴/次,2次/d。治疗组在对照组治疗的基础上给予他氟前列素滴眼液,于晚饭后使用,滴用方式同对照组,1滴/次,1次/d。4周为1个疗程,两组患者均治疗3个疗程。

1.4 临床疗效标准^[8-9]

改善:治疗前后视力改善差值 ≥ 1 ;稳定:治疗前后视力变化差值 < 1 ;减退:视力降低 ≥ 1 。

改善率 = (改善 + 稳定) / 总眼数

1.5 观察指标

1.5.1 视盘参数 使用共聚焦激光扫描仪检测患者眼部盘沿面积(RA)、容积(RV)、视盘容积(DV)、水平杯盘直径比(C/D)和垂直杯盘直径比(C/D)。

1.5.2 角膜中央厚度和前房深度检测 使用超声测厚仪、超声生物测量仪分别测定角膜中央厚度、前房深度。

1.5.3 眼压监测 使用压平眼压计测量患者治疗前后眼压变化情况。

1.6 不良反应观察

观察记录两组患者治疗期间眼睛干涩、角膜浸润、结膜充血、视觉模糊等并发症发生率,1年内随访患者其他不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,率的比较则采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组改善 46 眼,稳定 12 眼,临床视力改善率为 80.56%;治疗组改善 63 眼,稳定 9 眼,临床视力改善率为 97.30%,两组比较差异具有

统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组视盘参数比较

治疗后,两组 RA、RV 和 DV 均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组视盘参数显著高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组杯盘直径比比较

治疗后,两组患者水平 C/D 显著升高,垂直 C/D 显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组杯盘直径比改善程度显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组角膜中央厚度和前房深度比较

治疗后,两组角膜中央厚度显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组角膜中央厚度显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗前后前房深度均无显著改变,无统计学意义,见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/眼	改善/眼	稳定/眼	减退/眼	改善率/%
对照	72	46	12	14	80.56
治疗	74	63	9	2	97.30*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组视盘参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on optic disc parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/眼	RA/mm ²		RV/mm ³		DV/mm ³	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	0.89 ± 0.18	0.99 ± 0.20*	0.24 ± 0.06	0.29 ± 0.07*	0.13 ± 0.03	0.18 ± 0.05*
治疗	74	0.90 ± 0.20	1.20 ± 0.28*▲	0.24 ± 0.05	0.44 ± 0.08*▲	0.14 ± 0.03	0.23 ± 0.06*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组杯盘直径比比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on cup and disk diameter ratio between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/眼	水平 C/D		垂直 C/D	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	0.71 ± 0.21	0.80 ± 0.22*	0.81 ± 0.16	0.75 ± 0.17*
治疗	74	0.72 ± 0.22	0.93 ± 0.24*▲	0.81 ± 0.19	0.63 ± 0.11*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组角膜中央厚度和前房深度 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on central corneal thickness and anterior chamber depth between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/眼	角膜中央厚度/ μm		前房深度/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	669.71 $\pm$ 20.83	581.48 $\pm$ 22.38*	2.79 $\pm$ 0.56	2.78 $\pm$ 0.17
治疗	74	672.04 $\pm$ 21.94	536.23 $\pm$ 24.31* [▲]	2.80 $\pm$ 0.49	2.75 $\pm$ 0.51

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组眼压比较

治疗后, 两组患者眼压显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组眼压显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表5。

表5 两组眼压比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on intraocular pressure between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/眼	眼压/mmHg	
		治疗前	治疗后
对照	72	25.34 $\pm$ 2.73	20.94 $\pm$ 2.46*
治疗	74	25.50 $\pm$ 3.03	17.28 $\pm$ 2.66* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
(1 mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组发生眼睛干涩2眼, 角膜浸润1眼, 结膜充血2例, 视觉模糊2眼, 不良反应发生率为9.72%; 治疗组发生眼睛干涩1眼, 角膜浸润1眼, 结膜充血2例, 不良反应发生率为5.41%; 两组不良反应发生率不具有统计学意义。

3 讨论

青光眼主要是指由眼高压引起的眼球不可逆性损害。开角型青光眼临床常表现为眼压增高^[10]。目前临床针对青光眼尚无有效治疗方案, 且普遍认为青光眼引起的一系列视神经损伤是由眼高压引起的。因此如何控制或降低患者的眼压是青光眼患者康复和防治病情恶化的关键。

前列腺素类药物具有较好的降低眼内压效果, 且每天滴眼液1次, 方便快捷, 成为青光眼治疗的临床首选药物。他氟前列素作为一种新型的前列腺素类药物, 主要通过促进房水经葡萄巩膜排出来降低眼内压。有研究通过对55例青光眼患者随访观察发现, 他氟前列素降眼内压效果和安全性均令人满

意^[11]。虽然他氟前列素在2012年便经美国FDA批准上市, 但在我国开角型青光眼患者中的使用研究依旧鲜见。本研究结果显示, 治疗后两组患者眼部RA、RV和DV均有所升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组显著高于对照组 ($P < 0.05$); 而两组患者的垂直杯盘直径和角膜中央厚度均明显下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗组显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。王辉等^[12]研究表明, 与临床青光眼治疗一线药物拉坦前列素相比较, 他氟前列素在改善青光眼患者视野缺损度效果更好, 值得临床推荐使用。虽然本研究未对两者进行比较研究, 但本研究说明他氟前列素联合盐酸卡替洛尔在改善青光眼患者的视野缺损度方面具有显著效果。治疗后, 治疗组眼压显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组临床视力改善率为97.30%, 显著高于对照组的80.56%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。这可能是眼压过高而压迫视神经后造成视神经纤维供血不足导致的, 随着眼高压的缓解, 供血情况也随之恢复, 因而视野缺损进一步得以改善。另外, 治疗期间, 两组不良反应发生率无统计学意义, 而随访1年, 两组也未出现其他不良反应, 说明他氟前列素联合盐酸卡替洛尔治疗青光眼具有较高安全性。Kuwayama等^[13]通过临床实践研究指出, 他氟前列素不仅具有较好的降眼压效果, 其安全性也较高, 不良反应主要发生在眼部、眼部周围皮肤, 总发生率在7.7%左右。相关文献报道显示, 结膜充血等眼部症状是前列腺素类药物用药初期常见的不良反应^[14]。Izumi等^[15]研究表明, 他氟前列素可以显著提高猫的视网膜血流动力学指标。而Akaishi等^[16]在兔子模型上也证实了这个结论。王辉等^[12]通过临床实践探究比较他氟前列素和拉坦前列素药效时指出, 二者均能显著改善青光眼患者的视网膜中央动脉血流动力学指标, 且二者改善效果无显著差异。

综上所述,他氟前列素滴眼液联合盐酸卡替洛尔滴眼液治疗开角型青光眼患者具有较好的临床疗效,可有效提高患者视力,改善视盘参数和视网膜神经纤维层厚度,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 汪宁,彭智培,范宝剑,等.我国原发性开角型青光眼危险因素病例对照研究[J].中华流行病学杂志,2002,23(4):293-296.
- [2] 任霞,贺经,冯延琴.原发性开角型青光眼治疗进展[J].国际眼科杂志,2016,16(3):458-461.
- [3] 张静琳,唐细兰.他氟前列素治疗开角型青光眼和高眼压症的有效性及安全性评价[J].临床药物治疗杂志,2016,14(5):19-23.
- [4] 胡春阳,韩晟,陈路佳,等.他氟前列素与拉坦前列素治疗原发性开角型青光眼的成本效果分析[J].中国新药杂志,2013,22(23):2831-2836.
- [5] Takagi Y, Osaki H, Yamashita T, *et al.* Prospective observational post-marketing study of Tafluprost 0.0015%/Timolol 0.5% combination ophthalmic solution for glaucoma and ocular hypertension: short-term efficacy and safety [J]. *Ophthalmol Ther*, 2016, 5(2): 191-206.
- [6] 金翼,程旭康.卡替洛尔对YAG激光周边虹膜切除术后眼压的影响[J].国际眼科杂志,2013,13(5):1013-1014.
- [7] 贾蔚,张士胜,王玲.原发性开角型青光眼的早期诊断[J].国际眼科杂志,2009,9(3):517-520.
- [8] 姬明利,赵奎卿.联合用药对高眼压型POAG患者视盘参数及视网膜神经纤维层厚度的影响[J].国际眼科杂志,2017,17(12):2292-2295.
- [9] 肖寅发.视力差数和倍数的统计方法解析[J].中国实用眼科杂志,1993,11(9):534-535.
- [10] 汝佳丽,李金瑛.原发性开角型青光眼与24h眼压及眼灌注压的研究进展[J].国际眼科杂志,2016,16(6):1067-1070.
- [11] Inoue K, Masumoto M, Wakakura M, *et al.* Ocular hypotensive effects of latanoprost, travoprost and tafluprost [J]. *Journal of the eye*, 2010, 27(3): 383-386.
- [12] 王辉,何晓红,孙明,等.他氟前列素与拉坦前列素治疗慢性开角型青光眼疗效相当[J].基因组学与应用生物学,2017,36(7):2742-2746.
- [13] Kuwayama Y, Nomura A. Prospective observational post-marketing study of tafluprost for glaucoma and ocular hypertension: short-term efficacy and safety [J]. *Advances in Therapy*, 2014, 31(4): 461-471.
- [14] 葛坚,黎晓新,孙兴怀,等.0.0015%他氟前列素滴眼液与0.005%拉坦前列素滴眼液治疗原发性开角型青光眼和高眼压症的多中心随机单盲平行对照试验[J].中华眼科杂志,2015,51(2):95-102.
- [15] Izumi N, Nagaoka T, Sato E, *et al.* Short-term effects of topical tafluprost on retinal blood flow in cats [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2008, 24(5): 521-526.
- [16] Akaishi T, Kurashima H, Odani-Kawabata N, *et al.* Effects of repeated administrations of tafluprost, latanoprost, and travoprost on optic nerve head blood flow in conscious normal rabbits [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2010, 26(2): 181-186.