

·标准与规范探讨·

中国抗青光眼药物复方制剂使用的专家共识(2019年)

中华医学会眼科学分会青光眼学组

通信作者:王宁利,首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心 北京市眼科学研究所 北京市眼科学与视觉科学重点实验室 100730, Email: wningli@vip.163.com

【摘要】 药物是临床治疗青光眼的重要手段之一。随着病情进展,大多数青光眼患者降眼压治疗需要联合应用单一成分药物。为了安全有效使用多种药物治疗青光眼,药物复方制剂逐渐成为治疗的发展趋势。为了指导眼科医师合理选择药物复方制剂治疗青光眼,发挥药物优势,中华医学会眼科学分会青光眼学组提出共识性意见以供参考。(中华眼科杂志,2019,55:569-571)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.08.003

药物是临床治疗青光眼的重要手段之一,尤其对于开角型青光眼。随着病情进展,大多数青光眼患者降眼压治疗需要联合应用单一成分药物(联合用药)。初始青光眼治疗协作研究(CIGTS)的结果显示,对于新诊断为开角型青光眼的患者,初始单药降眼压治疗2年后,约75%患者需要使用2种或以上药物才能达到目标眼压^[1]。中华医学会眼科学分会青光眼学组2008年制定的《我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识》指出,根据患者目标眼压的需要,选择单一或者联合药物治疗^[2]。2014年更新的《我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014年)》提出单独用药不能达到目标眼压,可联合不同作用机制的药物治疗^[3]。然而,随着用药种类以及次数的增加,后续用药可能会洗脱前一种药物,影响局部药物浓度和效果;防腐剂用量增加,眼表损伤加重,同时可加大滤过手术失败的风险;患者用药的依从性和满意度降低^[4];给患者带来更大的经济负担及心理负担^[5]。为了安全有效使用多种药物治疗青光眼,药物复方制剂逐渐成为治疗的发展趋势^[6]。欧洲、亚太等地区的青光眼指南均进行了相关阐述^[7-10]。

目前临床可供医师选择的抗青光眼药物复方制剂种类越来越多,常见为双联药物,三联药物也已完成了临床研究,国外已逐步开始使用^[11-12]。此外,无防腐剂的新型制剂也相继问世^[13]。为指导医师合理选择药物复方制剂治疗青光眼,发挥药物优

势,制定个体化降眼压方案,中华医学会眼科学分会青光眼学组通过认真讨论,提出以下共识意见。

一、药物复方制剂的优势

药物复方制剂能更稳定、有效降低眼压,较使用单一成分药物的降眼压幅度大,而且昼夜眼压波动更小,较联合用药治疗造成的局部刺激症状轻,不良反应少。且药物复方制剂的局部用药次数明显减少,降低了药物防腐剂的眼表蓄积,使患者用药的耐受性和依从性较联合用药有所提高,患者满意度增加,并不同程度减少了用药费用^[14-15]。

二、药物复方制剂方案与联合用药方案的选择

无论联合使用不同机制的用药,还是使用药物的复方制剂,一般均不作为一线治疗方法推荐。然而,在某些情况下,如患者为晚期青光眼和(或)基线眼压非常高,或合并高危进展因素(如剥脱综合征、色素播散综合征、视盘出血、有青光眼家族史等),需要的降眼压幅度可能已经超过了单一用药的预期疗效范围,在这类情况下,则应缩短观察药物疗效、增加药物种类的时间间隔,更快或在首次就诊时就采取联合用药方案治疗。与联合用药方案相比,在药物可及的情况下,推荐选用药物复方制剂方案。若双联药物复方制剂无法达到足够的降眼压效果,可以在其基础上添加第3种药物,并应考虑行激光或手术治疗。

使用药物复方制剂的降眼压效果是否与联合应用其成分单药的效果相同,目前研究结果不一

致,有研究认为两种治疗方案效果无差异^[16],也有研究认为药物复方制剂效果稍弱^[17]。但是,得到广泛认可的是药物复方制剂使用更为方便,医嘱依从性更好,防腐剂累积更少,性价比更高。

三、药物复方制剂应用的注意事项

目前国内临床常用的几种药物复方制剂均包含 β -受体阻滞剂,尽管眼局部给药后引起不良反应的发生率低于全身给药,但是对于伴有严重心肺疾病的患者仍应谨慎使用。因此,医师在给予药物复方制剂治疗青光眼前,须确保患者没有药物复方制剂所含单药的相关禁忌证。

不推荐同时使用两种或多种含有相同药物或相同作用机制药物的复方制剂,如联合使用均含有 β -受体阻滞剂的药物复方制剂,因为大剂量 β -受体阻滞剂可能引起更为严重的全身不良反应。然而,少数研究结果表明,部分患者对含有噻吗洛尔的药物复方制剂滴眼液表现出更高的耐受性^[18],相关数据还需进一步探讨。不含 β -受体阻滞剂的药物复方制剂正在研发中或尚未在中国上市^[19-20]。

药物的复方制剂均为C类药物(无法排除风险,缺乏人体研究,动物研究结果显示对胎儿有风险或缺乏相关研究,但可能带来的益处超过潜在风险)。因此,医师在开具处方时应考虑到药物复方制剂可能对胎儿(和新生儿)构成的潜在风险,这些风险必须与母亲可能承受的视力丧失风险相权衡。

四、药物复方制剂应用的潜在不足

药物复方制剂所含各种药物成分的代谢不同,最佳作用时间、次数不同,使用统一的用药方法将可能影响各种药物成分发挥最佳的降压效果。此点尚需进一步研究证实。

总之,在争取获得最佳疗效的过程中,应将用药量以及因用药产生的不便、成本和不良反应等尽可能降至最低,这是青光眼药物治疗追求的目标。

参与共识意见的专家组成员:

王宁利 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(青光眼学组组长)
余敏斌 中山大学中山眼科中心(青光眼学组副组长)
刘旭阳 暨南大学附属深圳眼科医院(现在厦门大学附属厦门眼科中心,青光眼学组副组长)
陈君毅 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科(青光眼学组副组长)
(以下青光眼学组委员按姓氏拼音排序)
才瑜 北京大学第一医院眼科

蔡鸿英 天津市眼科医院
戴超 陆军军医大学西南医院西南眼科医院
范素洁 邯郸市眼科医院
方严 安徽眼科研究所 淮南市第一人民医院眼科
郭文毅 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
黄丽娜 中南大学爱尔眼科学院 深圳爱尔眼科医院
梁亮 三峡大学第一临床医学院
梁远波 温州医科大学附属眼视光医院杭州院区
林丁 长沙爱尔眼科医院
潘晓晶 山东第一医科大学(山东省医学科学院) 山东省眼科研究所 青岛眼科医院
申家泉 山东省立医院眼科
石晶明 中南大学湘雅二医院眼科
孙红 南京医科大学第一附属医院眼科
唐广贤 石家庄市第一医院石家庄市第一眼科医院
汪建涛 天津医科大学眼科医院(现在暨南大学附属深圳眼科医院)
王峰 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科
王涛 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
王军明 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科
王凯军 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心
王玉宏 厦门大学附属厦门眼科中心
吴慧娟 北京大学人民医院眼科
夏晓波 中南大学湘雅医院眼科
谢琳 陆军军医大学大坪医院眼科(现在重庆医科大学附属第三医院眼科)
杨新光 西安市第四医院眼科(现在西安交通大学医学院附属广仁医院眼科)
原慧萍 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科
张纯 北京大学第三医院眼科(执笔)
张旭 南昌大学附属眼科医院
张忠志 中国医科大学附属第一医院眼科
郑雅娟 吉林大学第二医院眼科
钟华 昆明医科大学第一附属医院眼科
周和政 解放军中部战区总医院眼科
周崎 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科
朱益华 福建医科大学附属第一医院眼科
卓业鸿 中山大学中山眼科中心
李树宁 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(非学组委员,秘书)
张秀兰 中山大学中山眼科中心(非学组委员,秘书)
刘子源 北京大学第三医院眼科(非学组委员,整理)
声明 本文为专家意见,为临床医疗服务提供指导,不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健措施;本文内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关系

参 考 文 献

- [1] Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery[J]. *Ophthalmology*, 2001, 108(11): 1943-1953.
- [2] 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中华医学会中华眼科杂志编辑委员会. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识[J]. *中华眼科杂志*, 2008, 44(9): 862-863. DOI: 10. 3321/j. issn: 0412-4081. 2008. 09. 022.
- [3] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, (5): 382-383. DOI: 10. 3760 / cma. j. issn. 0412-4081. 2014. 05. 022.
- [4] Baudouin C, Labbé A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2010, 29(4): 312-334. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2010. 03. 001.
- [5] 姜浩, 赵琳, 杨丽, 等. 原发性闭角型青光眼患者用药依从性及其与疾病感知和药物信念的关系研究[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(2): 109-114. DOI: 10. 3760 / cma. j. issn. 0412-4081. 2017. 02. 008.
- [6] 杨扬帆, 余敏斌. 青光眼固定配方复方制剂的发展和现状[J]. *中华眼科杂志*, 2011, 47(2): 176-180. DOI: 10. 3760 / cma. j. issn. 0412-4081. 2011. 02. 019.
- [7] Prum BE Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern[®] guidelines[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(1): 41-111. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2015. 10. 053.
- [8] Asia-Pacific Glaucoma Society. Asia Pacific glaucoma guidelines 3[EB/OL]. [2018-12-19]. <https://apglaucomasociety.org/Public/Resources/APGG/Public/Resources/APGG.aspx?hkey=8b82cd44-a24c-4c56-8694-19aade206b0>.
- [9] European Glaucoma Society. European glaucoma society terminology and guidelines for glaucoma, 4th edition -chapter 3: treatment principles and options[J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(6): 130-195. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.003.
- [10] Weinreb RN, Araie M, Susanna R, et al. 世界青光眼学会联合共识系列: 青光眼药物治疗[M]. 王宁利, 刘旭阳, 王涛, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 74-88.
- [11] Hartleben C, Parra JC, Batoosingh A, et al. A masked, randomized, phase 3 comparison of triple fixed-combination bimatoprost / brimonidine / timolol versus fixed-combination brimonidine / timolol for lowering intraocular pressure[J]. *J Ophthalmol*, 2017, 2017(9): 4586763. DOI: 10. 1155 / 2017 / 4586763.
- [12] Gómez-Aguayo F, Paczka JA, Leñero-Córdova R, et al. A phase III randomized clinical trial of a 0.5% timolol+0.2% brimonidine+2.0% dorzolamide fixed combination, preservative-free ophthalmic solution vs. 0.5% timolol+0.2% brimonidine+2.0% dorzolamide fixed combination in patients with controlled primary open-angle glaucoma[J]. *Ophthalmol Ther*, 2018, 7(1): 145-156. DOI: 10. 1007/s40123-018-0128-8.
- [13] Holló G, Katsanos A, Boboridis KG, et al. Preservative-free prostaglandin analogs and prostaglandin / timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: efficacy, safety and potential advantages[J]. *Drugs*, 2018, 78(1): 39-64. DOI: 10. 1007/s40265-017-0843-9.
- [14] Fang Y, Ling Z, Sun X. Fixed-combination treatments for intraocular hypertension in Chinese patients: focus on bimatoprost-timolol[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9(5): 2617-2625. DOI: 10. 2147/DDDT. S80338.
- [15] Sun X, Lin M, Duan X, et al. Patient satisfaction with fixed-combination bimatoprost/timolol ophthalmic solution: a survey study in patients with glaucoma in China[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2017, 11(4): 845-852. DOI: 10. 2147/PPA. S131853.
- [16] Cox JA, Mollan SP, Bankart J, et al. Efficacy of antiglaucoma fixed combination therapy versus unfixed components in reducing intraocular pressure: a systematic review[J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(6): 729-734. DOI: 10. 1136/bjo. 2008. 139329.
- [17] Quaranta L, Biagioli E, Riva I, et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(4): 382-389. DOI: 10. 1089/jop. 2012. 0186.
- [18] Konstas AG, Holló G, Mikropoulos D, et al. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost / timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(2): 209-213. DOI: 10. 1136/bjo. 2008. 155317.
- [19] Realini T, Nguyen QH, Katz G, et al. Fixed-combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% vs monotherapy with brinzolamide or brimonidine in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: results of a pooled analysis of two phase 3 studies[J]. *Eye (Lond)*, 2013, 27(7): 841-847. DOI: 10. 1038/eye. 2013. 83.
- [20] Seibold LK, DeWitt PE, Kroehl ME, et al. The 24-hour effects of brinzolamide/brimonidine fixed combination and timolol on intraocular pressure and ocular perfusion pressure[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(3): 161-169. DOI: 10. 1089 / jop. 2016. 0141.

(收稿日期:2019-02-26)

(本文编辑:黄翊彬)