

四种抗青光眼药物对新诊青光眼病人呼吸循环系统及眼内压影响的比较

张 晶¹ 周玉梅² 代惠琴¹

(1 滨州医学院附属医院眼科 滨州市 256603; 2 滨州医学院保健中心)

摘要 目的:评价4种抗青光眼药物对新诊青光眼病人呼吸循环系统及眼内压的影响。方法:收集新诊青光眼患者141例,进行全面的眼科、心血管及呼吸系统检查,包括心电图及肺活量测定。每位病人应用4种青光眼药物中的一种,连续观察3个月,随机选择一眼记录,4组间行 χ^2 检验及变异数分析。结果:无论是原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)组还是慢性闭角型青光眼(chronic closed-angle glaucoma, CCAG)组,latanoprost都显示出最明显的降眼压作用,眼压分别降低8.9 mmHg($P=0.005$)和4.1 mmHg($P=0.33$)。应用博利尼定(brimonidine)者41%发生全身性副作用;应用噻吗洛尔(timolol)者伴有心率减慢和肺活量降低;应用倍他洛尔(betaxolol)的病人55%以上自述有眼球刺激症状,28%的病人需改用其他治疗方法。结论:拉他前列素(latanoprost)控制眼压的效果良好,且全身和局部副作用发生率低,可作为青光眼初始治疗的首选药物。鉴于老年青光眼患者有潜在的可逆性呼吸功能障碍,噻吗洛尔所致的呼吸储备降低应加以考虑。博利尼定的应用伴有大量的难以预料的全身副作用。倍他洛尔导致眼球刺激,控制眼压的效果较差。建议局部应用 β 受体阻断药治疗青光眼时,应进行肺活量测定。

关键词 青光眼;新诊青光眼;眼内压;呼吸循环系统;原发性开角型青光眼;慢性闭角型青光眼

中图分类号 R755 文献标识码 A 文章编号 1001-9510(2002)04-0241-04

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF FOUR ANTIGLAUCOMATOUS DRUGS ON THE CARDIORESPIRATORY AND INTRAOCULAR PRESSURE OF NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH GLAUCOMA

Zhang Jing, Zhou Yumei, Dai Huiqin

(Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603)

ABSTRACT Objective: To evaluate the short term effects of four antiglaucomatous drugs on cardiovascular and respiratory systems, and intraocular pressure (IOP) in newly diagnosed patients with glaucoma. **Methods:** One hundred and forty one newly diagnosed patients with glaucoma were collected and underwent a full ocular, cardiovascular, and respiratory examination, including electrocardiogram (ECG) and spirometry. They were prescribed one of four topical antiglaucomatous drugs and reviewed 3 months later. One eye of each patient was randomly chosen for analysis, performed using analysis of variance and the χ^2 test. **Results:** Latanoprost had the greatest mean IOP lowering effect in both the primary open angle glaucoma (POAG) ($P=0.005$) and the chronic closed-angle glaucoma (CCAG) ($P=0.33$) groups, reducing the IOP by 8.9 mmHg and 4.1 mmHg respectively. Timolol was associated with lowered pulse rates and reductions in the spirometry measurements. Forty one per cent of patients using brimonidine complained of systemic side effects and over 55% of patients using betaxolol complained of ocular irritation. Twenty eight per cent of patients required an alteration in their glaucoma management. **Conclusion:** Latanoprost appears to be a useful primary treatment for patients with glaucoma in view of superior IOP control and a low incidence of local and systemic side effects. Timolol causes a reduction in measurements of respiratory function, a concern in view of the potential subclinical reversible airway diseases in the elderly glaucoma population. Brimonidine is associated with substantial, unpredictable systemic side effects and betaxolol causes ocular irritation and weak IOP control. Spirometry is advised in all patients receiving topical β blocker therapy to control their glaucoma.

KEY WORDS glaucoma; newly diagnosed glaucoma; intraocular pressure; cardiorespiratory system;

primary open angle glaucoma; chronic closed-angle glaucoma

不管是原发性开角型青光眼还是慢性闭角型青光眼,目前主要的治疗措施仍然是应用药物降低眼内压,最常用的药物是局部非选择性 β 受体阻断药,如噻吗洛尔。但该药有相当一部分可经鼻咽部粘膜吸收进入体循环^[1],从而有可能导致心动过缓和呼吸功能受损。这些变化,尤其是支气管痉挛,在老年人中可能具有临床意义^[2,3],因为老年人往往存在未曾诊断出的可逆性气道阻塞^[4,5]。一项回顾性研究表明,局部应用 β 受体阻断药治疗青光眼时,确有一些病人在治疗之初诉有憋气,部分原本健康的患者显示有急性心血管或呼吸功能损害,因此,作者建议所有准备应用局部 β 受体阻断药治疗青光眼的病人都应进行心电图检查及肺活量测定,以确定是否存在未曾诊断出的心血管或呼吸系统疾病。

最近有几种局部应用的新型抗青光眼药物问世,其中包括 α_2 受体激动剂博利尼定(brimonidine)和前列腺素类似物拉他前列素(latanoprost)。为阐明这些药物的临床应用价值,作者进行了该项前瞻性研究以评价4种局部应用的抗青光眼药物对新诊青光眼病人呼吸、循环系统的近期影响及其对眼压的控制效果。

1 临床资料

1.1 一般资料 该项为期12个月的前瞻性研究包括141例原发性开角型青光眼(POAG)和慢性闭角型青光眼(CCAG)患者,均来自本院眼科门诊。由专人对所有病人进行眼、呼吸及心血管系统检查。检查内容包括眼压测定(每眼测3次,取其平均值)、视野及视神经盘检查,静息脉搏和血压测量以及胸部听诊。记录每个病人12导联心电图,并进行肺活量测定。对最大呼吸流量(PF)、一秒钟用力呼气量(FEV₁)及用力肺活量(FVC)各测3次,取其最佳的1次。

1.2 方法 给病人处方如下一种药物:0.25%的倍他洛尔(betaxolol,悬液),0.05%的拉他前列素,0.5%的噻吗洛尔(timolol),0.2%的博利尼定。拉他前列素每日1次,其他药物每日2次。药物的选择是随机的,但对随机选用的药物应无禁忌。向病人公开所用的药物,告知病人所用药物的可能副作用。

已知曾经患有或新近检查发现有慢性阻塞性肺疾患的病人给予博利尼定或拉他前列素,有明显充血性心力衰竭者给予拉他前列素。缺血性心脏病患者以及原有心肌梗死或高血压的病人可应用4种药物的任何一种。

3个月后由同一检查者对病人进行再评价(检查者不知道病人采用何种药物)。预先备好4种药物的副作用表格,直接询问病人局部用药后所发生的眼或全身性副作用。重复1次眼及全身检查,包括肺活量测定(检查时由一名不清楚病人所用药物的护士监督)。如有明显的不良反应或眼压控制不佳,即修改治疗方案。

1.3 统计分析 从完成2次检查的病人中每人随机选取1眼进行资料记录。变异数分析(方差分析)确定各组测量值之间的差异, χ^2 检验评价4组间副作用的差异。

2 结果

12个月内共收集入选该试验青光眼患者141例,治疗3个月后最终评价者134例(有4例自动放弃复查,2例中途由其他医生改变了治疗方案,1例患者于研究之初决定不用医生处方给他的药物)。

134例中72例(54%)诊断为原发性开角型青光眼,其中19例接受倍他洛尔,17例接受博利尼定,18例接受拉他前列素,18例接受噻吗洛尔。62例慢性闭角型青光眼患者中15例接受倍他洛尔,17例接受博利尼定,15例接受拉他前列素,15例接受噻吗洛尔。原发性开角型青光眼组的平均年龄(岁, $\bar{x}\pm s$):倍他洛尔组 72 ± 8 ,博利尼定组 69 ± 8 ,拉他前列素组 74 ± 10 ,噻吗洛尔组 $68\pm 12(P=0.09)$ 。慢性闭角型青光眼各治疗组的平均年龄接近70岁($P=0.99$)。9名原发性开角型及6名慢性闭角型青光眼病人有慢性阻塞性肺病(COPD),14例病人有明显的心力衰竭。

初诊时17名(13%)患者心电图显示有I度传导阻滞,其中7名给予拉他前列素,6名给予博利尼定,4名应用倍他洛尔。8名患者发生憋喘,其中应用博利尼定者4名,应用拉他前列素者4名。

治疗前肺活量测定值见表1。PF、FEV₁及FVC均值与先前评价的一批类似老年青光眼患者的研究相近。噻吗洛尔组病人局部治疗前有较为理想的PF($P=0.08$),FEV₁/FVC比值较大($P<0.01$)。原发性开角型青光眼各组治疗前平均眼内压相近($P=$

表1 治疗前肺活量测定结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PF(L/min)	FEV ₁ (L)	FVC(L)	FEV ₁ /FVC(%)
Betaxolol	34	277±117	1.82±0.71	2.38±0.97	77±11
Brimonidine	34	315±121	2.04±0.71	2.76±0.96	74±10
Latanoprost	33	297±133	1.98±0.82	2.69±1.04	73±13
Timolol	33	355±132	2.26±0.78	2.80±0.88	81±9

0.13),慢性闭角型青光眼各组的平均眼内压也无统

计学差异($P=0.59$)。有关资料见表 2。

表 2 治疗前及治疗期间眼内压测定结果
(mmHg, $\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后	差值
POAG:			
Betaxolol($n=19$)	24.1 \pm 2.5	18.5 \pm 4.0	5.6 \pm 4.2
Brimonidine($n=17$)	23.6 \pm 1.3	18.0 \pm 2.4	5.6 \pm 2.4
Latanoprost($n=18$)	25.6 \pm 3.2	16.7 \pm 3.0	8.9 \pm 2.6
Timolol($n=18$)	25.2 \pm 3.6	17.4 \pm 3.4	7.8 \pm 3.2
CCAG:			
Betaxolol($n=15$)	17.3 \pm 1.7	14.5 \pm 2.0	2.8 \pm 2.3
Brimonidine($n=17$)	17.2 \pm 2.1	13.4 \pm 2.8	3.8 \pm 2.6
Latanoprost($n=15$)	16.6 \pm 2.3	12.5 \pm 2.5	4.1 \pm 2.6
Timolol($n=15$)	17.7 \pm 2.4	15.0 \pm 2.6	2.7 \pm 2.8

局部用药 3 个月复查时,发现有几种全身性副作用。应用博利尼定者有 14 人(41%)出现全身性副作用($P<0.005$),7 人表现为嗜睡($P<0.05$);应用噻吗洛尔者及应用博利尼定者各有 5 人表现为剧烈活动时气短;应用拉他前列素者无 1 例出现这种情况($P<0.05$)。有关结果见表 3。

表 3 全身性副作用发生情况(n)

药物	n	气短	头痛	眩晕	嗜睡	情绪低落	病例数
Betaxolol	34	1	2	0	2	0	5
Brimonidine	34	5	3	4	7	1	14
Latanoprost	33	0	1	0	0	0	1
Timolol	33	5	1	2	3	1	8

应用倍他洛尔者 19 人(56%),应用噻吗洛尔者 16 人诉有眼部不适,特别是刺痛($P<0.05$),有关结果见表 4。

表 4 局部(眼)副作用发生情况(n)

药物	n	烧灼感	刺痛	痒	视力模糊	流泪	病例数
Betaxolol	34	7	12	1	2	2	19
Brimonidine	34	5	4	3	3	4	13
Latanoprost	33	1	4	3	3	1	9
Timolol	33	6	11	3	2	0	16

重复全身检查时发现,仅应用噻吗洛尔者有心率的变化(见表 5),平均减少 3 次/min($P=0.23$)。治疗期间肺活量测定结果列于表 6。倍他洛尔组病人 PF 平均减少 10.6 L/min(降低 4%),噻吗洛尔组平均减少 26.2 L/min(降低 7%)。噻吗洛尔组病人 FEV₁ 平均减少 0.08L(降低 3%, $P=0.28$)。

表 5 局部用药后对心血管系统的影响($\bar{x}\pm s$)

药物	n	脉率改变	收缩压改变 (mmHg)	舒张压改变 (mmHg)
Betaxolol	34	-1.7 \pm 6.7	4.3 \pm 18	-0.7 \pm 8
Brimonidine	34	+0.0 \pm 4.6	-2.8 \pm 20	+0.0 \pm 9
Latanoprost	33	-1.0 \pm 8.8	+2.4 \pm 20	-3.8 \pm 10
Timolol	33	-3.4 \pm 7.0	+1.4 \pm 19	+1.5 \pm 9

FEV₁/FVC 降低 2.5%($P=0.47$)。噻吗洛尔组 PF 及 FEV₁ 降低 $\geq 15\%$ 者有 5 人,其中仅 1 人诉有气短加重。

表 6 局部用药对肺活量的影响($\bar{x}\pm s$)

药物	n	PF(L/min)	FEV ₁ (L)	FVC(L)	FEV ₁ /FVC(%)
Betaxolol	34	-10.6 \pm 67	0.08 \pm 0.40	0.10 \pm 0.56	-0.14 \pm 9.2
Brimonidine	34	2.4 \pm 96	0.01 \pm 0.39	0.30 \pm 0.64	0.79 \pm 7.7
Latanoprost	33	1.4 \pm 67	0.01 \pm 0.16	0.03 \pm 0.42	0.03 \pm 9.8
Timolol	33	-26.2 \pm 82	-0.08 \pm 0.34	-0.02 \pm 0.50	-2.45 \pm 8.7

治疗期间眼内压测定值见表 2。拉他前列素的降眼压作用最强,原发性开角型青光眼组平均降低 8.9 mmHg($P=0.005$),慢性闭角型青光眼组平均降低 4.1 mmHg($P=0.33$)。治疗后各组病人的平均视力无改变,无 1 例病人失明。拉他前列素组 3 例,博利尼定组 1 例用药后有明显的充血。无 1 眼显示有葡萄膜炎。

3 讨论

该研究收集了我科 12 个月间所有新诊青光眼病人,其中 46% 诊断为慢性闭角型青光眼,女:男=2:1。噻吗洛尔组病人较年轻,可能是经呼吸及心血管系统检查后适合应用噻吗洛尔者较年轻之故。这可解释该组病人治疗前心率较慢、呼吸功能较好的现象。

该研究评价了 4 种药物的短期疗效。拉他前列素对 2 种类型青光眼的降眼压作用最佳,可使原发性开角型青光眼患者眼压降低 8.9 mmHg,慢性闭角型青光眼患者降低 4.1 mmHg。噻吗洛尔对原发性开角型青光眼的疗效与拉他前列素相近,而博利尼定对慢性闭角型的疗效与拉他前列素相当。倍他洛尔对 2 种类型青光眼的降眼压作用都较弱。

4 种药物都有较多的全身及局部(眼)副作用。博利尼定组 41% 的病人出现全身性副作用,最常见者是嗜睡;噻吗洛尔组有 25% 的病人发生全身性副作用,主要表现为气短。倍他洛尔和噻吗洛尔对眼的刺激作用明显,有 28% 的病人或因眼压控制不佳,或因不能耐受副作用而不得不改变治疗方案。

以往进行的多项研究的主要顾虑是,老年人可能存在难以觉察到的可逆性呼吸道疾患以及 β 受体阻断药对老年青光眼患者一般健康状况的不良影响^[6,7]。我们的研究进一步证明这一顾虑并不是多余的。治疗前心电图检查发现 17 例病人(13%)有 I 度心脏阻滞或束支阻滞,1 例病人有 II 度阻滞,后者是应用 β 受体阻断药的禁忌证。

久效磷对家兔血液谷胱甘肽过氧化物酶含量影响的研究*

刘长福¹ 安国花² 王桂兰¹

(1 滨州医学院生物化学教研室 滨州市 256603; 2 东营市东营区人民医院)

摘要 目的:探讨久效磷对血液谷胱甘肽过氧化物酶中毒机制。方法:采用改进 Hafemen 法。结果:测得正常家兔血液谷胱甘肽过氧化物酶活力单位为 27.24;家兔中毒 6 h 酶活力单位为 23.68,中毒 24 h 酶活力单位为 18.04,中毒 36 h 酶活力单位为 27.26。经统计学方差分析各组间具有极显著性差异($P < 0.01$)。结论:久效磷对家兔血液谷胱甘肽过氧化物酶活性有明显抑制作用。

关键词 久效磷;血液;谷胱甘肽过氧化物酶

中图分类号 R996 文献标识码 A 文章编号 1001-9510(2002)04-0244-02

EFFECTS OF MONOCROTOPHOS ON

THE CONCENTRATION OF GLUTATHIONE PEROXIDASE IN RABBIT BLOOD

Liu Changfu, An Guohua, Wang Guilan

(Department of Biochemistry, Binzhou Medical College, Binzhou 256603)

ABSTRACT Objective: To approach the mechanism of monocrotophos poisoning glutathione peroxidase. **Methods:** The study was conducted on rabbits with Hafemen method. **Results:** The unit of glutathione

局部应用噻吗洛尔后证明有全身性 β 受体阻断。噻吗洛尔及倍他洛尔组病人用药后都有平均 PF 值的下降。衡量呼吸功能最有说服力的参数——FEV₁/FVC 比率——在噻吗洛尔组降低,其中 5 例病人 PF 及 FEV₁ 降低大于 15%。尽管应用噻吗洛尔者呼吸储备降低(PF 平均降低 7%),但仅 5 例病人诉说活动时明显气短,其中仅 1 例通过肺活量测定证实。这提示该群体中可能存在某种程度的亚临床呼吸道疾病。

该研究提供的证据进一步表明,局部应用噻吗洛尔及倍他洛尔可致呼吸道副作用,但后者较轻微^[5~7]。鉴于这些副作用的潜在危害及老年病群中存在的难以觉察的可逆性呼吸道疾病,建议对任何准备应用局部 β 受体阻断药的老年人都应进行肺活量测定加以评价。

总之,该项短期研究的证据提示,拉他前列素无论对新诊原发性开角型青光眼还是慢性闭角型青光眼都是一种良好的初始治疗药物,因为它对 2 种类型青光眼都有明显的降眼压作用,其副作用比较少见且明确。局部 β 受体阻断药降低病人的呼吸储备,相当一部分应用博利尼定的病人出现难以预料的明显的全身性副作用。因此,准备接受局部 β 受体阻断

药治疗青光眼的病人最好进行肺活量测定,而博利尼定不应作为青光眼初始治疗的首选药物。

参 考 文 献

1. Passo MS, Palmer EA, Buskirk EM. Plasma timolol in glaucoma patients[J]. Ophthalmology, 1984; 91: 1361
2. Diggory P, Heyworth P, Chau G, et al. Improved lung function tests on changing from topical timolol[J]. Non-selective beta-blockade impairs the lung function tests in elderly patients. Eye, 1993; 7: 661
3. Connly MJ, Crowley JJ, Neilson CP, et al. Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale[J]. Thorax, 1992; 47: 410
4. Renwick DS, Connolly MJ. Prevalence and treatment of chronic airways obstruction in adults over the age of 45[J]. Thorax, 1996; 51: 164
5. Bodner C, Ross S, Douglas, et al. The prevalence of adult onset wheeze: longitudinal study[J]. BMJ, 1997; 314: 792
6. Diggory P, Cassels-Brown A, Vail A, et al. Avoiding unsuspected respiratory side effects of topical timolol with cardioselective or sympathomimetic agents[J]. Lancet, 1995; 345: 1604
7. Avorn J, Glynn R, Gurwitz JH, et al. Pulmonary effects of beta-blockers[J]. J Glaucoma, 1993; 2: 158

(收稿日期: 2002—03—08)

* 山东省卫生厅资助课题(1998CaicFA2)