

拉坦前列素与噻吗心安联用对高眼压性 青光眼患者眼内压的影响

周玉梅¹, 张晶², 刘敏³

(1 滨州医学院保健中心, 滨州市 256603; 2 滨州医学院眼科学教研室; 3 滨州市人民医院)

【摘要】 目的:探讨拉坦前列素(latanoprost)和噻吗心安对高眼压性青光眼患者眼内压的相加性影响。方法:将20例病人随机分为A、B两组,每组10例。A组病人给予拉坦前列素,B组病人给予噻吗心安,每日2次,连用1周。1周后所有病人两药联用计1周。结果:第1周后拉坦前列素治疗和噻吗心安治疗的眼内压分别降低 (9.1 ± 1.9) mmHg(下降31%)和 (6.1 ± 1.7) mmHg(下降25%)。两药联用后A、B两组病人眼内压分别进一步降低 (2.7 ± 1.4) mmHg(下降13%)和 (2.7 ± 1.0) mmHg(下降15%)。接受拉坦前列素的患者仅有短暂的轻度充血。结论:拉坦前列素和噻吗心安联用安全有效,即使眼内压在20 mmHg以下也可发挥相加作用。

【关键词】 拉坦前列素;噻吗心安;青光眼;眼内压

【中图分类号】 R775 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1001-9510(2003)05-0323-03

THE EFFECT OF COMBINED LATANOPROST AND TIMOLOL ON INTRAOCULAR PRESSURE IN PATIENTS WITH HIGH-TENSION GLAUCOMA

Zhou Yumei, Zhang Jing, Liu Min

(Health Center of Binzhou Medical College, Binzhou 256603)

【ABSTRACT】 Objective: To investigate the additive effect of latanoprost and timolol in patients with high-tension glaucoma. **Methods:** Twenty patients were randomly divided into two groups, group A ($n=10$) and group B ($n=10$). Group A was given latanoprost and group B was given timolol, twice daily for one week. After one week all patients were given both latanoprost and timolol. **Results:** Eyes treated with latanoprost [mean diurnal intraocular pressure (IOP) day 0, 28.9 ± 3.5 mmHg] and timolol [mean diurnal IOP day 0, 24.7 ± 2.5 mmHg] showed an IOP reduction of 9.1 ± 1.9 mmHg (31%) and 6.1 ± 1.7 mmHg (25%), respectively after the first week. Adding timolol to the eyes treated with latanoprost as well as latanoprost to the eyes receiving timolol got a further reduction of 2.7 ± 1.4 mmHg (13%) and 2.7 ± 1.0 mmHg (15%), respectively. Only mild transient hyperemia was observed in patients receiving latanoprost. **Conclusion:** Our results indicate that latanoprost and timolol can be combined effectively and safely and that complete or almost complete additive action is reached even at pressure levels below 20 mmHg.

【KEY WORDS】 latanoprost; timolol; glaucoma; intraocular pressure

应用动物模型进行的研究表明,前列腺素(PG)可有效的降低动物(包括灵长目动物)眼内压^[1]。虽然随后对人类进行的研究表明,对正常眼和青光眼局部应用 $PGF_{2\alpha}$ ^[2] 和消旋 $PGF_{2\alpha}$ -IE ($PGF_{2\alpha}$ 异丙酯)^[3,4] 可有效的降低眼内压,但剂量依赖性结膜充血和局部刺激限制了其应用^[2]。新近报道,某些苯环取代的前列腺素类似物可有效的降低眼内压,而副作用明显减少^[5],特别是拉坦前列素(为 $PGF_{2\alpha}$ -IE 的右旋异构体),其低浓度即可降低眼内压。新近几项研究表明,消旋 $PGF_{2\alpha}$ -IE 与噻吗心安联用时有明显的相加作用,因此,我们试图进一步验证其右旋异构体拉坦前列素与噻吗心安的相加性降低眼压作用。

1 临床资料

1.1 病人的选择标准 2001—2002年来本院眼科门诊的病人20例。诊断标准是:①年龄18岁以上;②原发性开角型青光眼连续2次或2次以上眼压测定 ≥ 22 mmHg。如为女性,应是绝经后的患者或应用足量避孕药的患者。

排除标准是:①有房角闭合史;②严重眼球损伤;③眼内手术或氩激光小梁修补术;④配戴隐形眼镜;⑤研究前3个月曾有感染和/或炎症史;⑥严重干眼综合征。其他排除标准尚有全身或局部应用可影响眼压的药物,心、肺疾病,以及需要胰岛素治疗的糖尿病。

1.2 研究方法 将20例病人随机分为A、B两组,每组10例。试验采用随机化平行对照,连续进行两期试验,每期时为1周。观察者不知道正在应用哪种

药物。如果病人应用过拟交感药物,至少应在 8 d 后进行研究;如应用过拟胆碱药,应于停药后至少 14 d;如果为肾上腺素能拮抗剂,至少应在停药后 21 d。在研究的第 1 周,A 组病人每日早 8 点两眼各滴一滴(约 40 μ L)拉坦前列素,晚 8 点重复 1 次。第 2 周于拉坦前列素后给予噻吗心安,两者间隔 5 min。

B 组病人的用药时间及次数与 A 组相同,只是用药顺序颠倒,即第 1 周先以噻吗心安开始,第 2 周于噻吗心安后 5 min 加用拉坦前列素。

噻吗心安为临床常用制剂(0.5%),拉坦前列素为瑞典 Kabi 制药厂生产(0.006% : 60 μ g/mL)。

眼压由助手采用 Goldmann 眼压计测定,每眼连测 3 次。充血分无(0)、轻(1)、中(2)、重(3)度 4 级。用标准照片对结膜充血进行分级。研究前询问所有病人的内科和眼科病史,随后进行裂隙灯角膜显微镜检查、眼底镜检查、视野检查、充血分级以及眼压测定。血压和脉搏也予以记录。

病人在试验的第 0, 2, 7, 9 和 14 天每日 8~9 点来门诊检查。记录一般症状和眼科症状后,利用标准照片对充血进行比较,此后连续测定眼压 3 次。中午和下午 4 点重复上述过程。上午 8 点记录视力、血压和脉搏。血压和脉搏连测 3 次。第 14 天后进行检查。研究后的检查与研究前的检查完全相同。每个病人 8 点、中午和下午 4 点眼压值的均值即为白天眼压值。

眼压、脉搏和血压皆以算术平均数(\bar{x}) \pm 标准差(s)表示。该研究的主要目的是探讨拉坦前列素和噻吗心安对眼压是否发挥相加性影响。因此,零假设定义为第 7 天(单药治疗)白日眼压的下降值等于第 14 天(联合治疗)白日眼压的下降值(以第 0 天白日眼压值为基数)。另一假设是联合治疗与单药治疗相比眼压进一步降低至少 2 mmHg。既然假定治疗 7 天后第 1 种药物的作用已经稳定,那么眼压的进一步下降就代表第 2 种药物的相加作用。将基础眼压作为协变量,采用协方差分析检验眼压的降低。将病人、时间(天)和治疗组作为因变量,基础眼压作为协变量,于第 7 天和第 14 天采用 3 因素协方差分析,对眼压下降之均值进行两组间的比较。采用 Wilcoxon 秩和检验分析充血情况。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。对血压和脉搏的变化值采用配对 t 检验进行统计学分析,比较治疗期间的数值与基础值的差异。

2 结果

拉坦前列素治疗组(A 组)和噻吗心安治疗组(B 组)各 10 例病人。两组间的平均年龄、男/女之比等因素无明显差别,但第 0 天的眼压(基础眼压)有

明显差别(表 1)。

表 1 两治疗组的临床特点及降眼压作用比较

	拉坦前列素	噻吗心安
平均年龄(岁,范围)	61.2(47~84)	64.1(40~82)
性别(男/女)	5/5	4/6
眼压升高持续时间(月,范围)	40(2~140)	45(2~160)
先前接受治疗者(n)	4	5
基础眼内压(mmHg)	28.9 \pm 3.5	24.7 \pm 2.5
治疗 1 周后眼内压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	19.8 \pm 1.9	18.6 \pm 1.7
1 周后眼内压下降值(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	9.1 \pm 1.9	6.1 \pm 1.7
治疗 2 周后眼内压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	17.1 \pm 1.4	15.9 \pm 1.0
2 周后眼内压下降值(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	2.7 \pm 1.4	2.7 \pm 1.0

A 组于给药的第 2 天降眼压作用达峰值。第 7 天时 A 组眼压下降(9.1 \pm 1.9)mmHg($P < 0.01$),B 组下降(6.1 \pm 1.7)mmHg($P < 0.01$),分别下降 31%和 25%。眼压降低值两组间无显著性差异。两药联用比各药单用的降眼压作用更明显。拉坦前列素加噻吗心安在第 14 天时与第 7 天相比使眼压进一步下降(2.7 \pm 1.4)mmHg($P < 0.01$),噻吗心安加拉坦前列素使眼压进一步下降(2.7 \pm 1.0)mmHg($P < 0.01$)。

与治疗前相比,拉坦前列素于第 2 天时结膜充血较明显,第 7 天时结膜充血的情况减轻。噻吗心安加用拉坦前列素后,与第 7 天相比结膜充血略增强,第 9 天时比较明显。拉坦前列素加用噻吗心安后,充血情况无明显变化。第 2 天和第 7 天的充血情况两组间无统计学差异(Wilcoxon 秩和检验, $P > 0.05$)。

病人对拉坦前列素充分耐受。部分病人在应用拉坦前列素或噻吗心安后有刺痛感。与治疗前相比,噻吗心安-拉坦前列素组第 7 天时的心率减慢(5.8 \pm 6.9)/min($P < 0.05$),第 14 天时减慢(6.9 \pm 8.8)/min($P < 0.05$)。两组的收缩压和舒张压都无明显变化。

3 讨论

以前应用 PGF_{2 α} -IE 等前列腺素类似物进行的研究表明,当以理想的降眼压剂量应用时,其局部刺激作用、刺痛感以及结膜充血的严重程度临床上难以接受,因此阻碍了进一步研究^[2]。随后的研究表明,新型 PGF_{2 α} 类似物拉坦前列素副作用明显减少^[6]。目前认为,PGF_{2 α} 及其类似物降低眼压的主要机制是使房水经葡萄膜巩膜的流出增加,而不是经小梁网的流出增加,也不是对房水生成的抑制。因

此,将 PGF_{2α}类似物与抑制房水生成从而降低眼压的药物(如噻吗心安)联用,有可能发生相加作用。

Villumssen 和 Alm^[4]进行的研究表明,正在应用噻吗心安治疗、平均眼压为 25 mmHg 的病人,加用 PGF_{2α}-IE 后,大约有 30% 的相加作用。Lee 等^[7]对眼压超过 40 mmHg 的病人进行的研究表明,当给予噻吗心安 1 周后平均眼压降至 27 mmHg 时加用 PGF_{2α}-IE,也发现有类似的相加作用。

虽然我们的研究表明,噻吗心安联用拉坦前列素降眼压作用增强不超过 15%,但假设眼压处于较低水平时拉坦前列素的作用较弱的话,作用的相加即有可能。

自应用拉坦前列素治疗的第 2 天开始,两组的眼压都有升高的趋势。这种趋势先前也有报道^[6]。然而,我们认为这一现象并不明显影响结果,因为这一趋势仅发生于拉坦前列素治疗的第 1 周期间^[6]。我们的研究表明,单用拉坦前列素即可有效的降低眼压,治疗 2 d 后降眼压作用最明显,眼压降低达 41%;1 周后眼压平均下降 31% (治疗前平均眼压为 28.9 mmHg)。噻吗心安组第 1 周眼压降低 25%。因为两组的基础眼压存在差别,因此难以比较两种药物的效果。然而,我们的结果表明,60 μg/mL 的拉坦前列素每日 2 次的降眼压效果至少相当于 5 mg/mL 噻吗心安每日 2 次的效果。

应用 PGF_{2α}-IE 治疗的病人,有发生使人感到麻烦的充血和局部不适的报道^[2,7]。我们的研究表明,应用拉坦前列素的病人半数有轻微充血,未见有明

显的眼部不适或疼痛的证据。所有病人对拉坦前列素耐受良好,没有病人因轻度充血而退出研究。因此,与 PGF_{2α}-IE 不同,拉坦前列素不会因临床上难以接受的眼的副作用被淘汰。与噻吗心安相比,拉坦前列素的明显优点是对心率无影响。如果长期研究能证明拉坦前列素有持久的降眼压作用,那么它就会成为一种有价值的抗青光眼新药。

【参考文献】

1. Groeneboer MC, Hoyng PF, Kuizenga A. Prostaglandin F_{2α} isopropylester versus iloprost phenacyl ester in rabbit and beagle eyes[J]. *Curr Eye Res*, 1989, 8: 131
2. Giuffre G. The effect of prostaglandin F_{2α} in the human eye[J]. *Exp Ophthalmol*, 1985, 222: 139
3. Camras CB, Siebold EC, Lustgarten JS, et al. Maintained reduction of intraocular pressure by prostaglandin F_{2α}-1-isopropyl ester applied in multiple doses in ocular hypertensive and glaucoma patients[J]. *Ophthalmology*, 1989, 96: 1329
4. Villumsem J, Alm A. Ocular effects of two different prostaglandin F_{2α} esters[J]. *Acta Ophthalmol*, 1990, 68: 341
5. Stjernchantz J, Resul B. Phenyl substituted prostaglandin analogs for glaucoma treatment[J]. *Drugs of the future*, 2002, 17: 691
6. Alm A, Villumssen J, Tüquist P, et al. Intraocular pressure-reducing effect of PhXA41 in patients with increased eye pressure[J]. *Ophthalmology*, 1993, 100: 1314
7. Lee PY, Shao H, Camras CB, et al. Additivity of prostaglandin F_{2α}-1-isopropyl esters to timolol in glaucoma patients[J]. *Ophthalmology*, 1991, 98: 1079

(收稿日期:2003-05-14)

地卡因解除粘膜疼痛 100 例效果观察

刘云,高雪杉

(滨州市人民医院手术室,滨州市 256610)

【关键词】 地卡因;疼痛;粘膜

【中图分类号】 R614.3 【文献标识码】 B

近年来,我们应用地卡因的粘膜止痛作用,对 100 例粘膜病变引起疼痛的患者进行止痛并配合病因治疗,使患者康复过程无痛苦,受到患者欢迎,现报告如下。

1 临床资料

本组病人 100 例,男 44 例,女 56 例;年龄 3~75 岁。其中口腔炎或口腔溃疡 50 例,食管炎 7 例,膀胱尿路感染 30 例,阴道炎 5 例,眼结膜炎 6 例,鼻粘膜炎症 2 例。

2 用药时间、用量、配伍用药

局部用药可每 2~3 h 一次,或在排尿前、进餐前或感觉到疼痛时随时应用。单次用药量应少于 40

【文章编号】 1001-9510(2003)05-0325-01

~60 mg;粘膜疼痛与过敏反应有关时,可配伍应用地塞米松 5~10 mg/100 mL;与感染有关时,可配伍应用庆大霉素 8~16 万 u/100 mL,或用其他相关抗生素。

3 效果

100 例患者用药后,止痛效果良好,有效率为 100%,除局部有麻木感外,无其他不适感觉。同时,我们从原病历中抽取泌尿系统感染 30 例,观察局部应用地卡因是否影响病程。结果表明,两组病程无显著性差异($P>0.05$),说明局部用药不影响对病因治疗效果,仅仅止痛而已。

(收稿日期:2003-03-24)