

个人简介



牟大鹏

基本情况:

- 北京同仁医院眼科中心，副主任医师，

研究方向:

- 擅长青光眼、白内障相关疾病的诊治

学术成就:

- 目前主持国家自然科学基金1项，

学术兼职:

- 中国超声工程学会眼科分会副主任委员
北京超声工程学会副秘书长
中国微循环学会青光眼学组委员



首都医科大学附属

北京同仁医院

BEIJING TONGREN HOSPITAL, CMU

青光眼药物治疗

北京同仁医院眼科中心

牟大鹏

01

青光眼概念及流行病学

概述

- 什么是青光眼？
 - 青光眼（glaucoma）是一组威胁视神经视觉功能，主要与眼压升高有关的临床征群或眼病。即眼压超过了眼球内组织，尤其是视网膜视神经所能承受的限度，将带来视功能损害。（眼科学，P142）

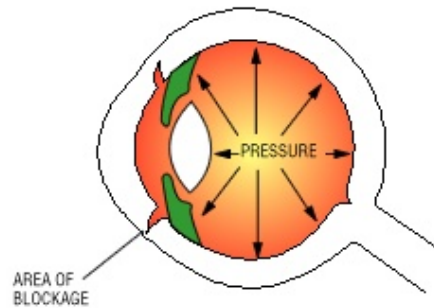
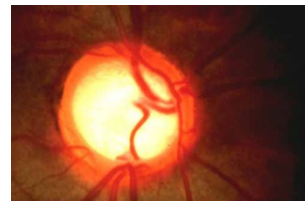


Diagram shows blockage preventing natural drainage and causing an increase in pressure within the eye.

视野损害



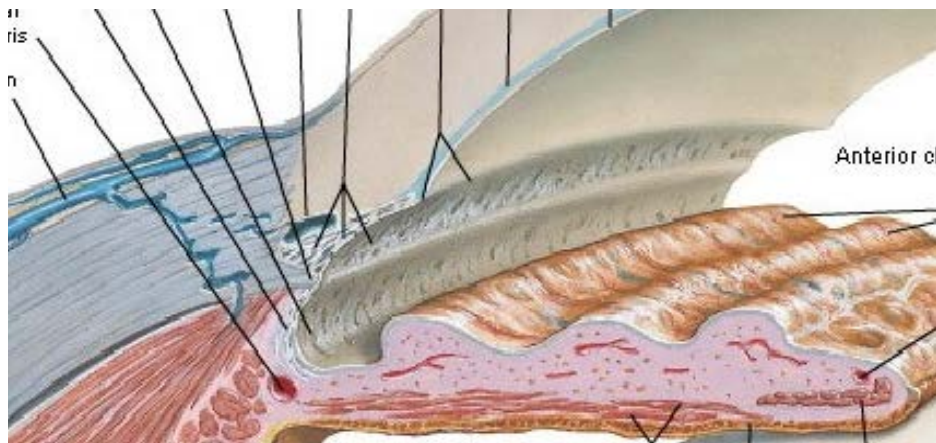
视神经损害



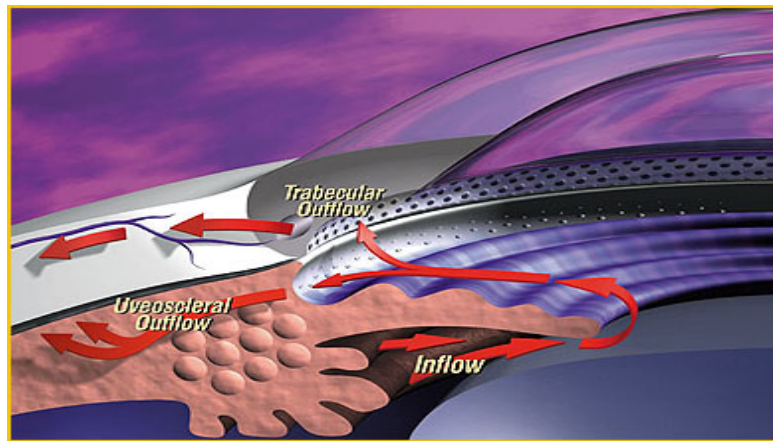
眼压的概念

- 眼球内容物作用于眼球壁的压力
- 眼球内容物：晶状体、玻璃体、眼内血液量、房水
- 生理作用：维持眼球固有形态；恒定角膜曲率；保证眼内液体正常循环；维持屈光间质的透明性

由于眼球内容物中晶状体、玻璃体和眼内血液量变化不大，房水循环的动态平衡可以影响眼压的状态。

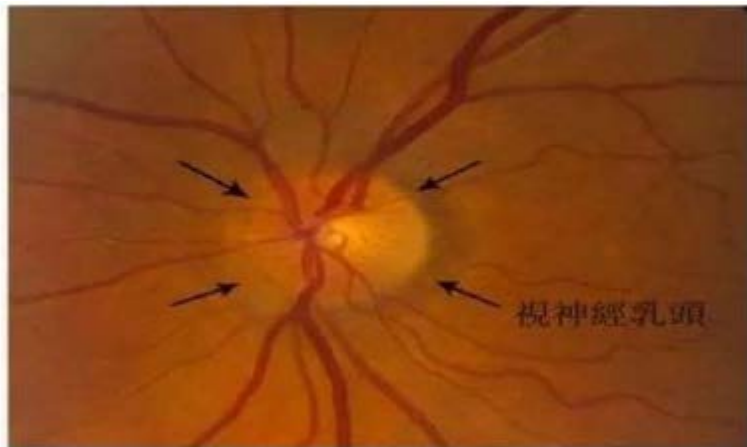


房水由睫状突产生，进入后房，越过瞳孔到达前房，大多数经前房角的小梁网进入Schlemm管（占75%~85%），再通过巩膜内的集合管和房水静脉，汇入巩膜表面的睫状前静脉，回流到体循环。部分房水（10%~20%）经葡萄膜小梁、睫状肌间隙流入睫状体和脉络膜上腔，经巩膜、涡静脉旁间隙流出。少量房水（5%）被虹膜表面吸收。



**睫状突→后房→瞳孔→前房→前房角→小梁网
→Schlemm氏管→外集液管→房水静脉→睫
状前静脉**

青光眼的视神经损害



青光眼的视野缺损



正常视野



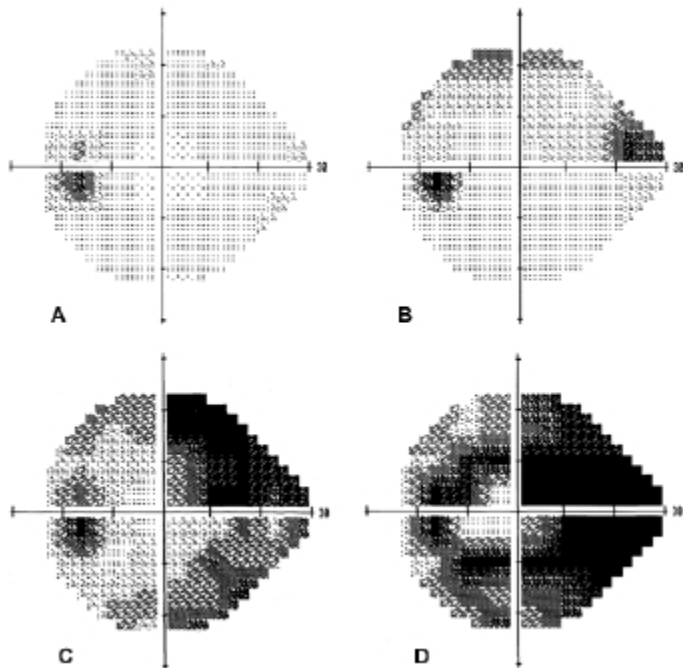
早期青光眼



进展期青光眼



晚期青光眼



青光眼国内流行病学

- 是全球范围首位的不可逆致盲性眼病
- 我国人群中
 - ✓ 原发性青光眼患病率为**0.52%**
 - ✓ **40**岁以上，原发性青光眼发病率达**1.41%**
 - ✓ 继发性和先天性青光眼的发病率分别为**0.06%**和**0.02%**
 - ✓ 以全国**13**亿人口计算，约患者**6**百多万

青光眼：早期诊断、早期治疗尤为重要！

02

青光眼分类及临床表现

青光眼分类

■ 原发性青光眼

- 原发性开角型青光眼（**POAG**） 原发性闭角型青光眼(**PACG**)

■ 继发性青光眼

- 其他眼部疾病引起

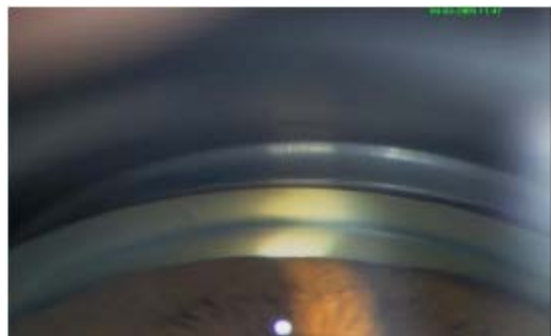
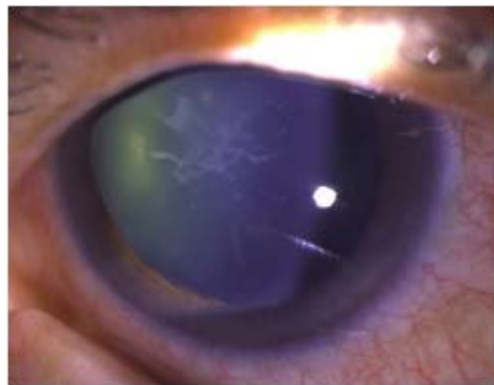
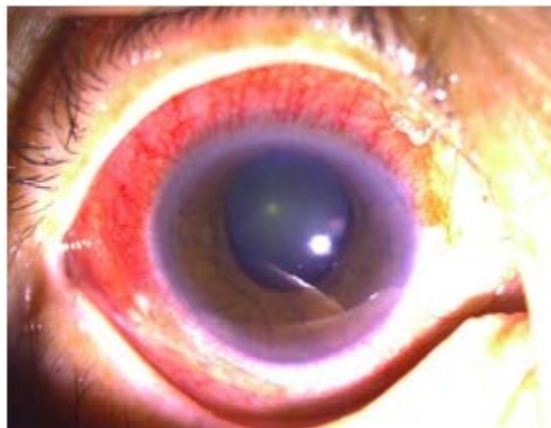
■ 混合型青光眼

- 同时具有两种或两种以上类型青光眼

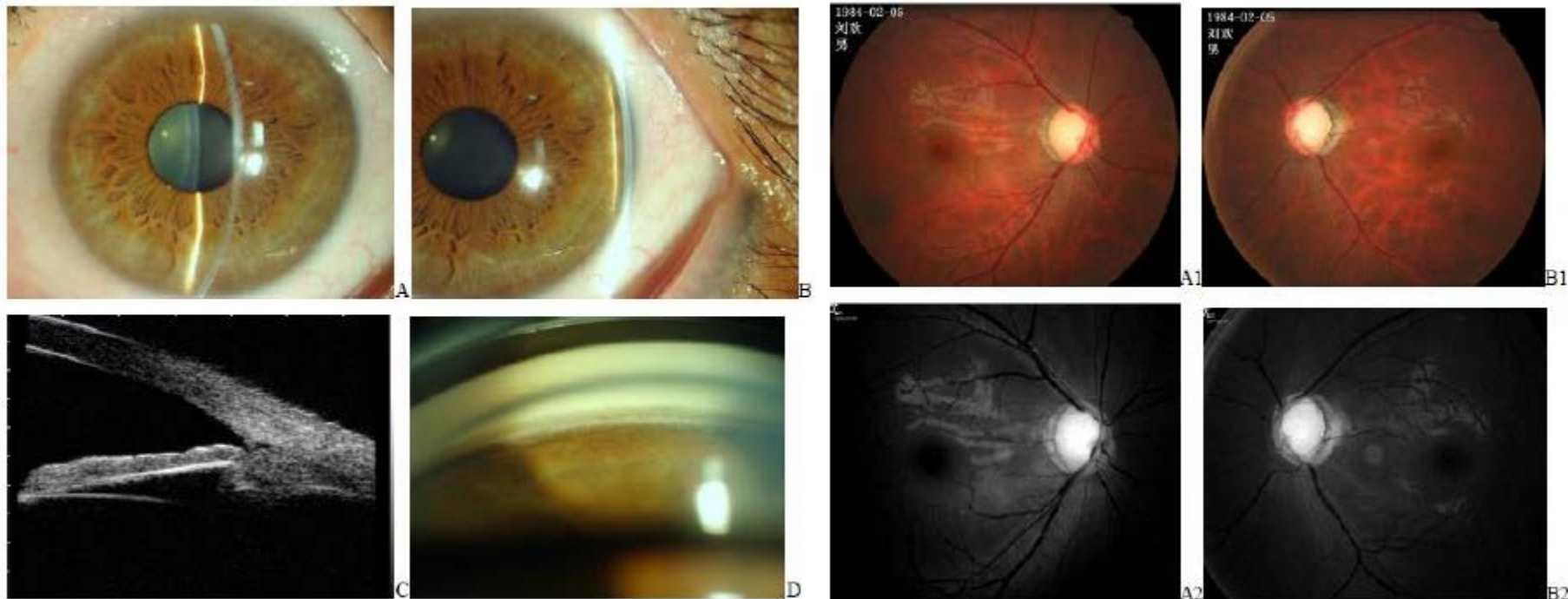
■ 先天性青光眼

- 婴幼儿型青光眼
- 青少年型青光眼
- 青光眼合并其他先天异常：**Axenveld-Rieger**综合征、无虹膜、**Peter**异常、**Marfan**综合征

急性闭角型青光眼



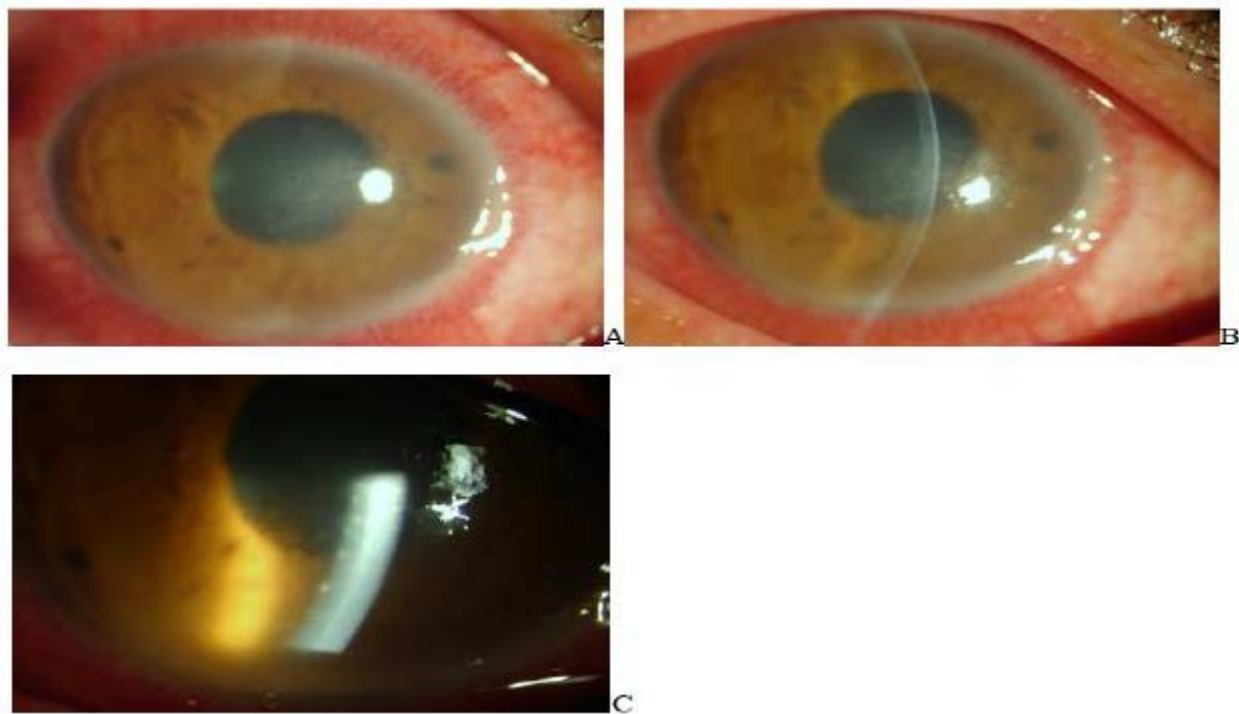
原发性开角型青光眼-沉默的视力杀手！



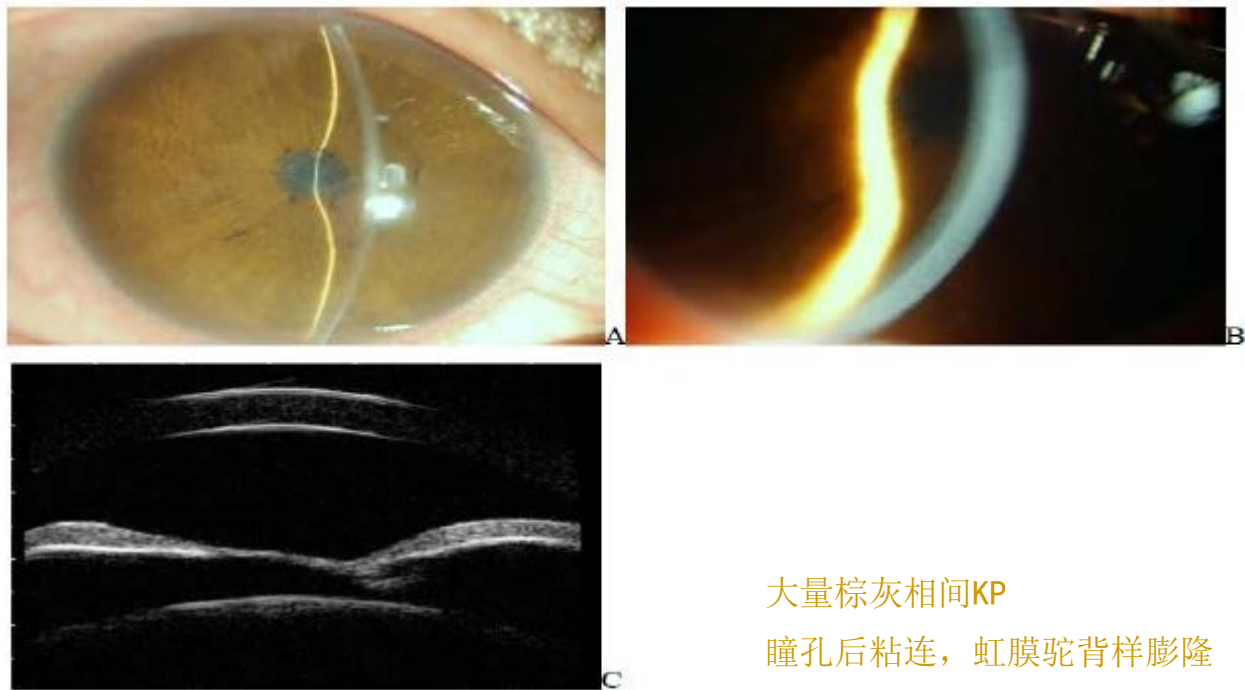
先天性青光眼



疱疹病毒性葡萄膜炎继发青光眼



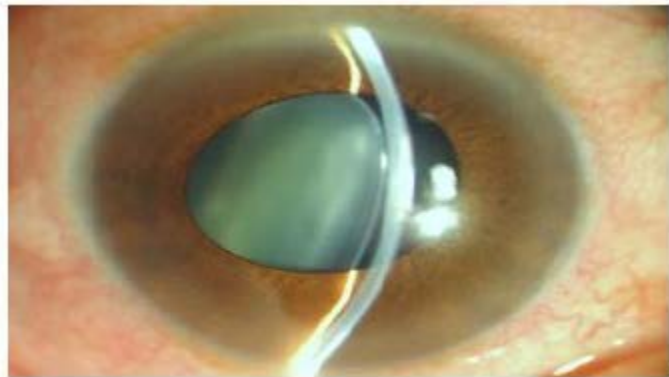
慢性前葡萄膜炎继发闭角青光眼



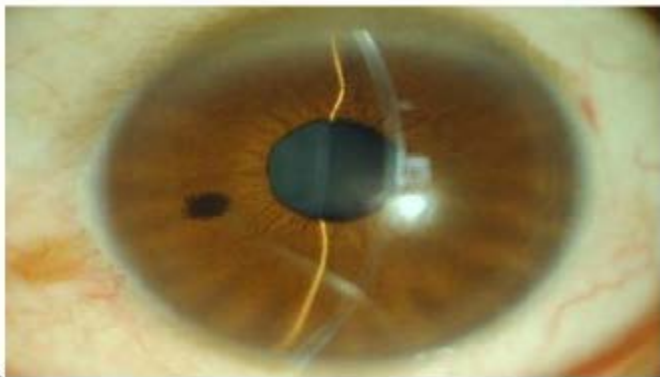
大量棕灰相间KP

瞳孔后粘连，虹膜驼背样膨隆

晶体不全脱位继发闭青



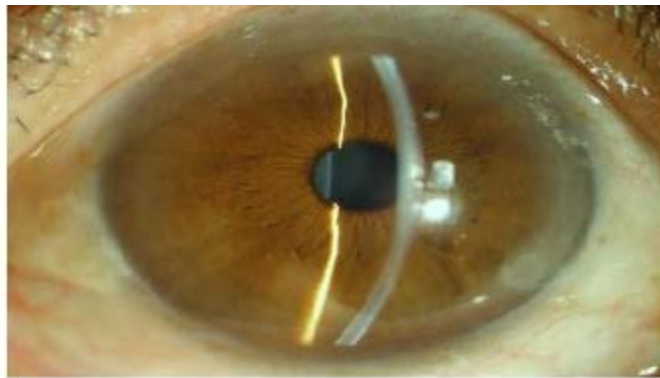
A



B

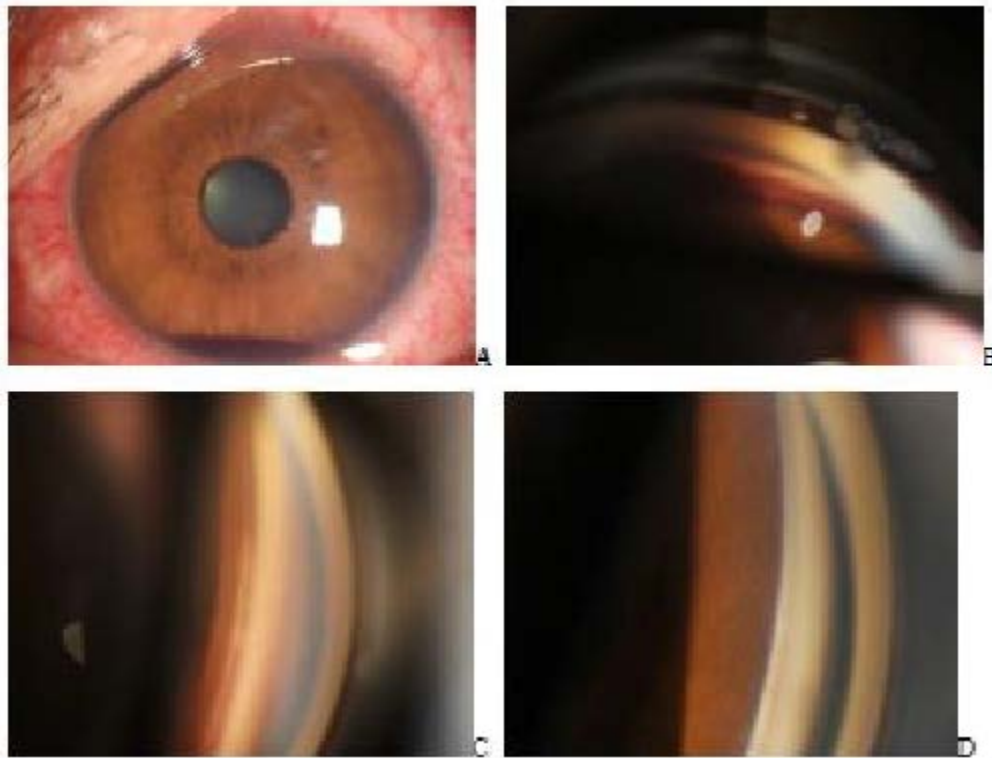


A

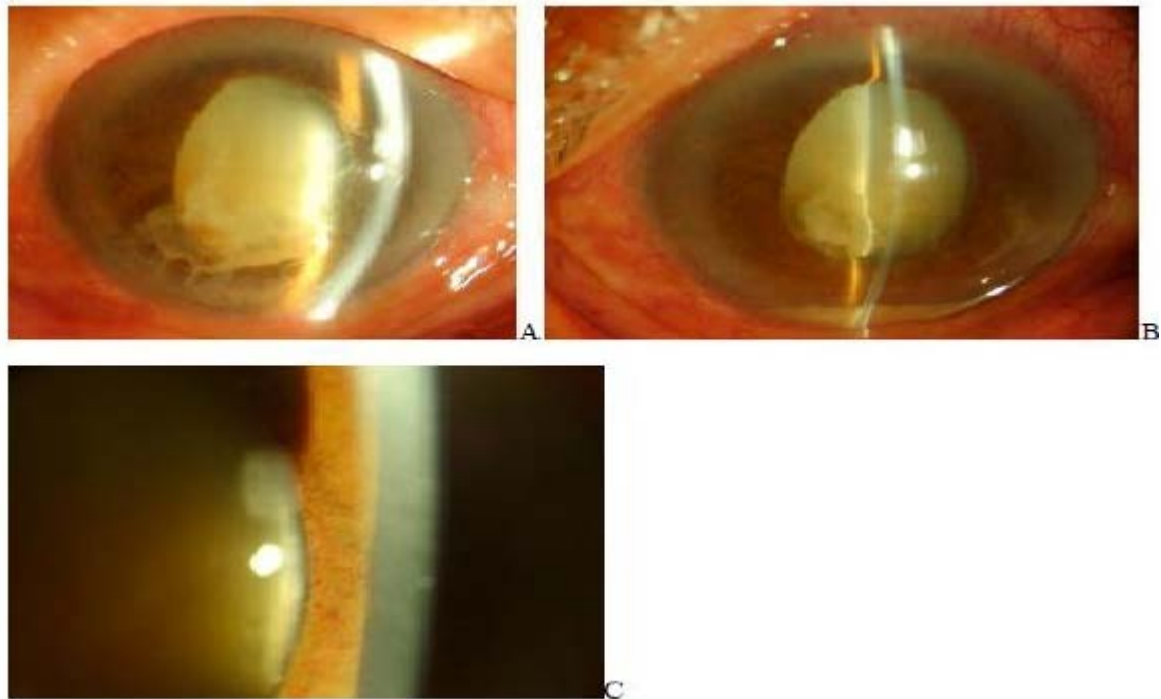


B

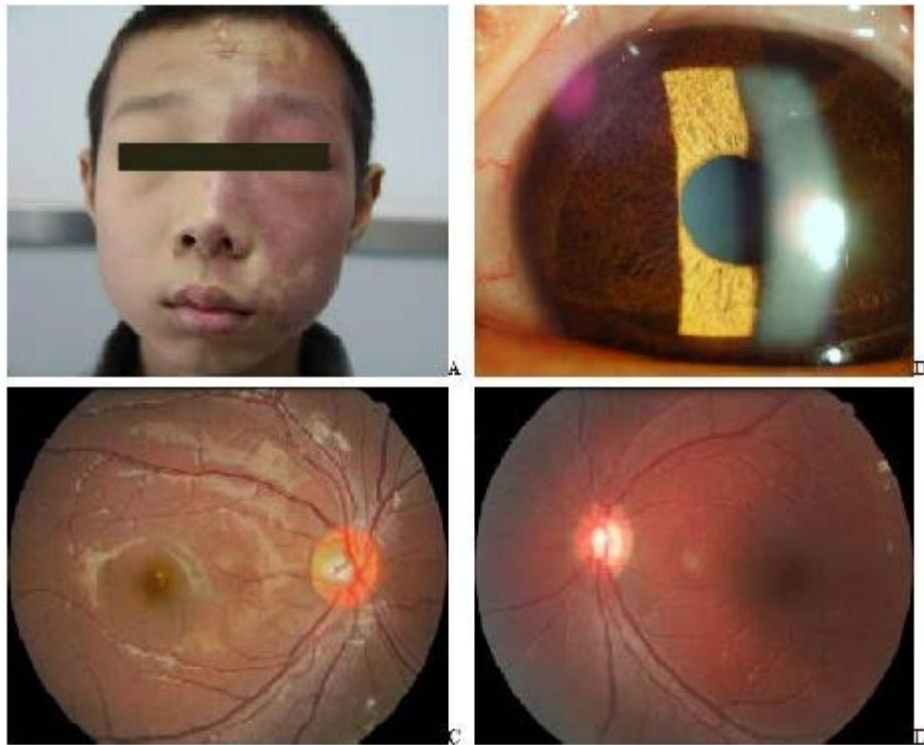
前房积血继发青光眼



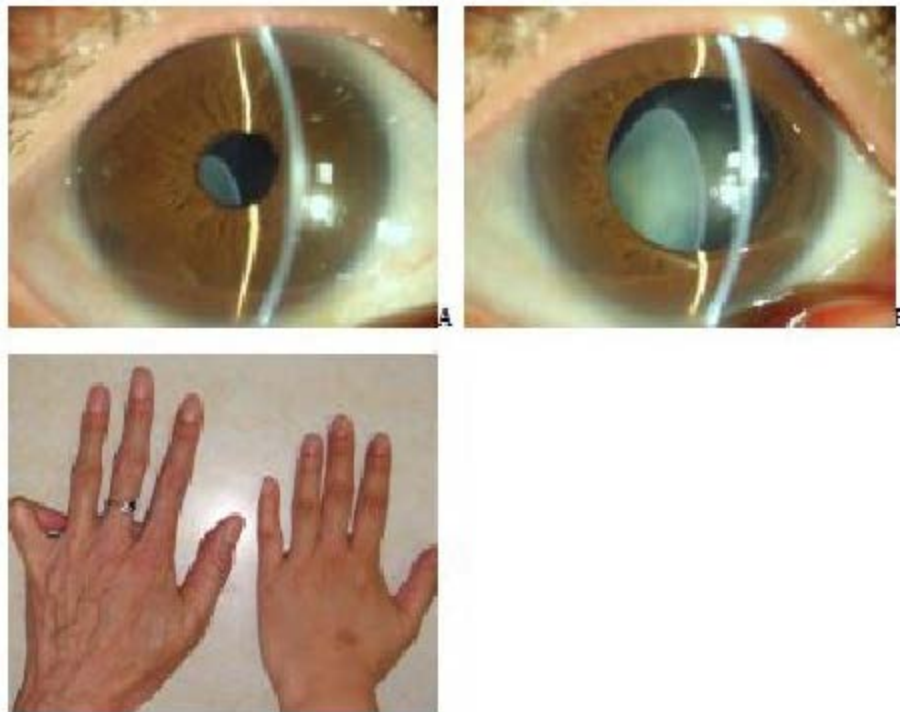
过熟期白内障致晶状体过敏性青光眼



Sturge-Weber综合征合并青光眼

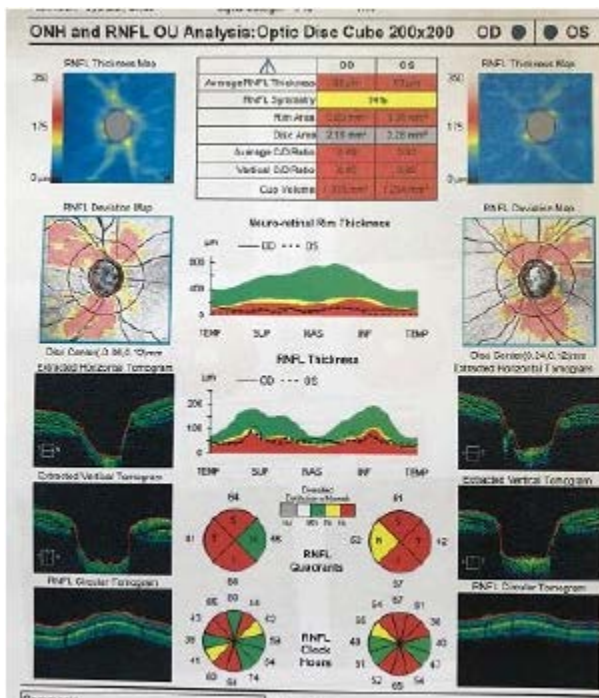
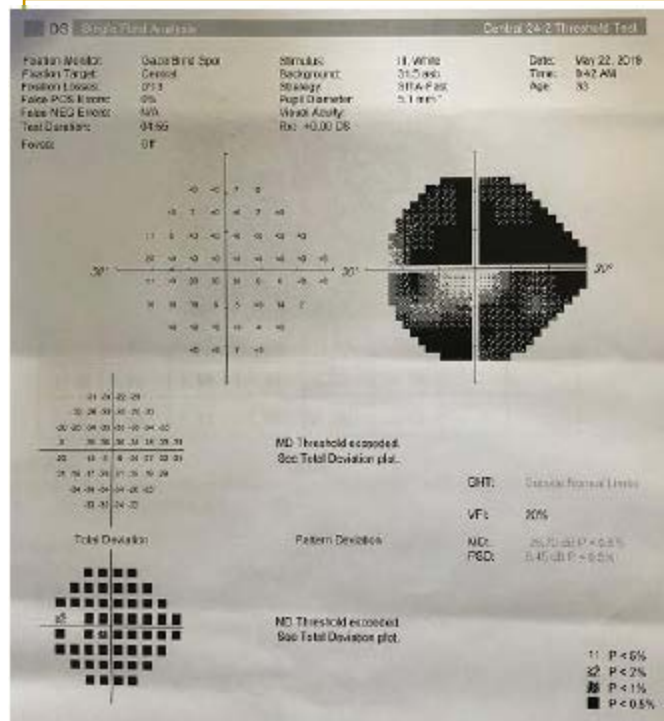


Marfan综合征合并青光眼



青光眼的诊断标准及临床检查

诊断依据	检查	备注
眼压>21mmHg	眼压测量（随机眼压、日眼压， 24小时眼压测量）	NTG眼压不高
青光眼性视乳头损害 和（或）视网膜神经纤维层缺损	眼底照像 HRT, OCT（RNFL+GCC）	
青光眼性视野缺损	Humphrey视野、Octopus视野、 中周视野	



03

眼压、房水引流与房角

眼压

- ✓ 概念：就是眼球内部的压力，简称为眼压。它是眼内容物对眼球壁施加的均衡压力。正常人的眼压稳定在一定范围内，以维持眼球的正常形态，使各屈光介质界面保持良好的屈光状态
- ✓ 正常眼压：10-21mmHg（非正态分布）
- ✓ 24h眼压差（昼夜稳定性）：正常 $\leq 5\text{mmHg}$ ，病理 $\geq 8\text{mmHg}$
- ✓ 双眼眼压差（双眼对称性）：正常 $\leq 4\text{mmHg}$ ，病理 $\geq 5\text{mmHg}$

●降低眼内压至靶水平，
稳定眼内压， 改善房水流
畅系数

● 保护视神经。

青光眼药物治疗原则

- 最小药量
- 最有效
- 副作用最小
- 经济上能够负担

药物治疗基本原则

- 药物治疗时机
 - 青光眼急性发作期，及早联合用药，用药后1~2h测眼压，无明显下降进一步处理，密切观察直到眼压下降
 - 早期青光眼视野改变，眼压 $>21\text{mmHg}$ ，可加用一种，观察眼压，调整药物
 - 先天性青光眼不能立刻手术者给予药物治疗，半岁以内患儿有些药不能用

药物治疗基本原则

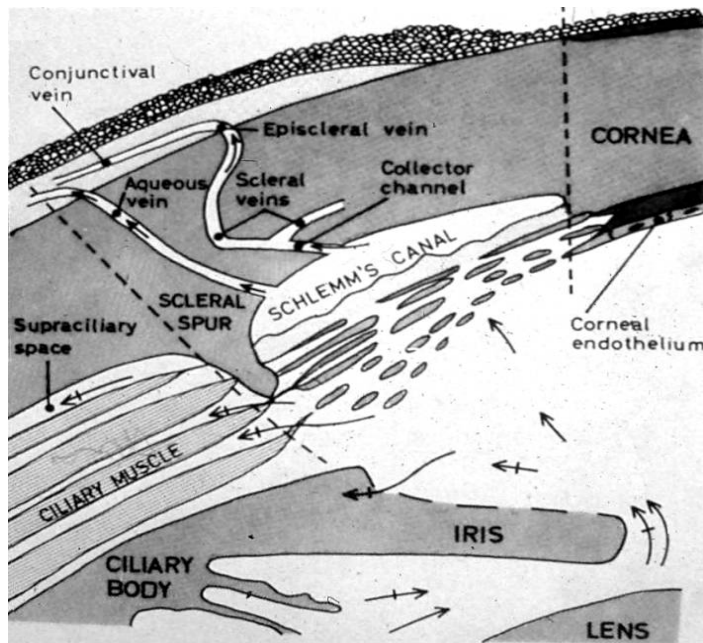
- 制订目标眼压

- 目标眼压

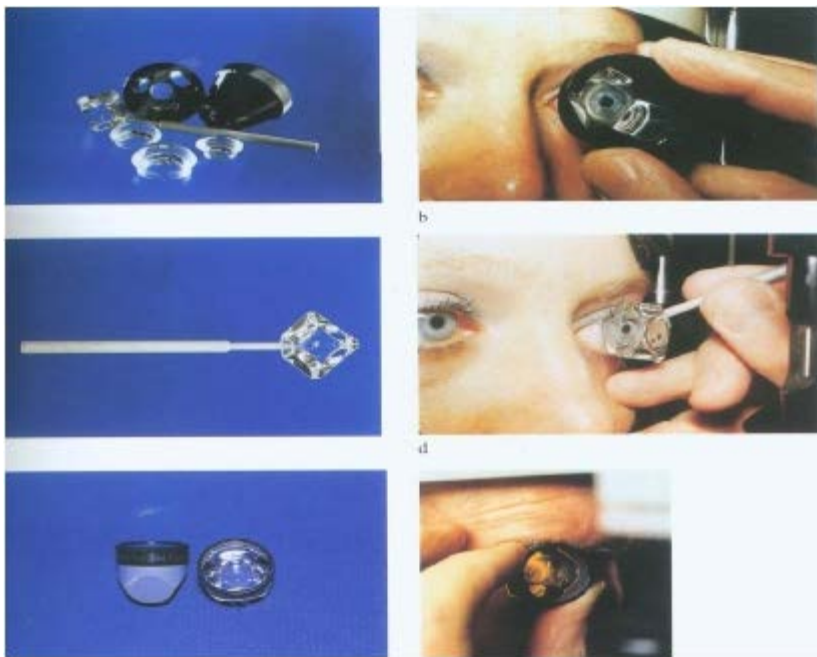
- 视网膜神经节细胞所能耐受的眼压阈值，当眼压超过此阈值，便可损伤视网膜神经节细胞，而引起视野缺损等，
 - 针对开青，使视野不进展的最高眼压

降眼压药物作用机制

- 胆碱能类
- β -受体拮抗剂
- α_2 -受体激动剂
- 碳酸酐酶抑制剂
- 前列腺素 F2 α 类似物
- 脱水剂



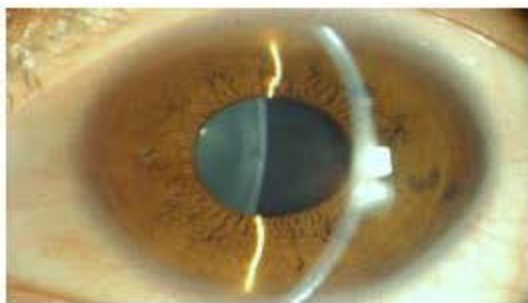
- - - 角巩膜缘分界
- 传统的房水流出通道
- +→ 非传统的房水流出通道



房角镜

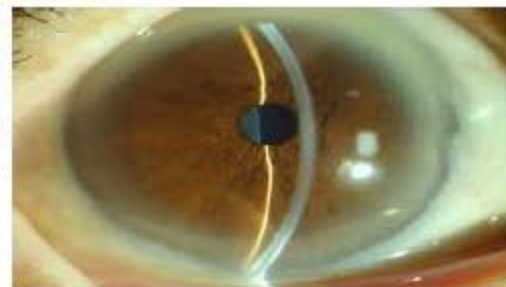
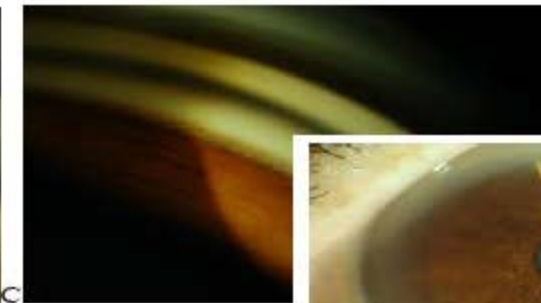


UBM



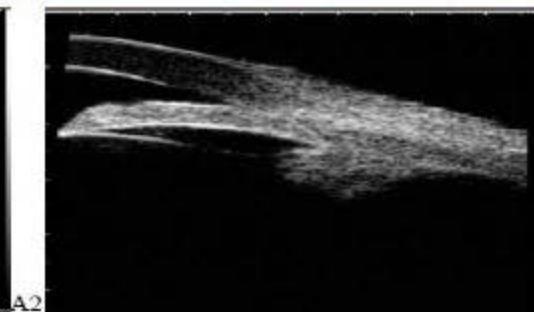
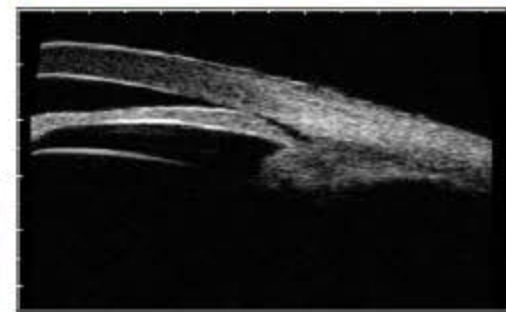
POAG

原发性开角型青光眼



PACG

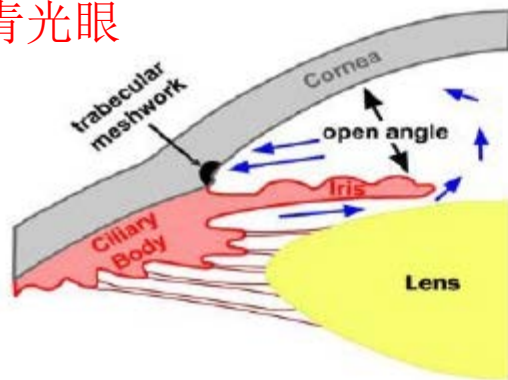
原发性闭角型青光眼



POAG和PACG--致病机理截然不同

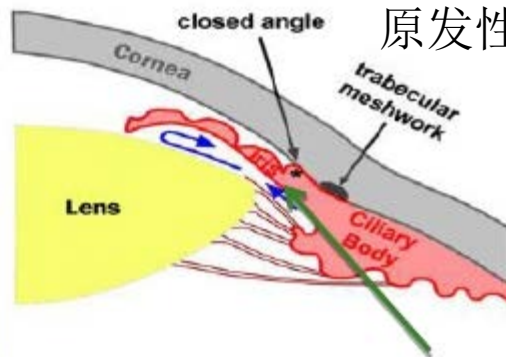
POAG

原发性开角型青光眼



PACG

原发性闭角型青光眼



虹膜前粘连导致房角关闭

04

青光眼的药物治疗

青光眼的治疗策略及目的

目的：阻止视野丢失，保护视功能



药物



激光



手术



降低和稳定眼内压
至靶水平

增加视乳头灌注

保护视神经

药物治疗具有不可替代的重要地位

眼压与视野丢失的关系

EMGT

眼压下降1mmHg，视野丢失进展下降10%

AGIS

术后随访8年，眼压小于14mmHg，视野缺损进展最少

CNTG

眼压下降 $\geq 30\%$
VF稳定88%

OHTS

高眼压症 1636例 随访5年
治疗组，仅4.4%进展为青光眼



眼压虽然不是青光眼的唯一危险因素，但是重要的可控的危险因素

每1mmHg都至关重要！

目标眼压/靶眼压

- 目的：眼压降至恰当水平，减少视野丢失危险
- 个体化：无通用的安全眼压水平，应个体化设置目标眼压水平：进展速度，年龄，危险因素等
- 总体原则：视神经损害越重，目标眼压应越低
- 不同指南：建议下降基线水平的**25%以上**或实际控制在**18mmHg**以下

药物治疗基本原则

- 年龄：年纪大，进展慢或无进展，16~18mmHg；年轻的中晚期患者，视野大部分丢失或已呈管视，10mmHg。年轻人较老年人眼压应设更低
- 视野及眼底视神经改变：早期视野改变，如鼻侧阶梯、旁中心暗点及眼底杯盘比 <0.4 ，眼压控制稳定者，15~17mmHg。中晚期，环形暗点、管状视野、颞侧视岛，杯盘比大于0.7, 10~12mmHg
- 早18；中15；晚12

青光眼药物治疗的指征

- 原发性开角型青光眼
- 闭角型青光眼(发作期,暂不适手术者)
- 继发性青光眼的高眼压期
- 局部或全身手术禁忌的病例
- 手术后眼压控制不良的病例
- 手术后眼压已控制,但视野视乳头继续恶化
- 血流和视乳头灌注压低的病例(如正常眼压性青光眼)

青光眼药物治疗的历史

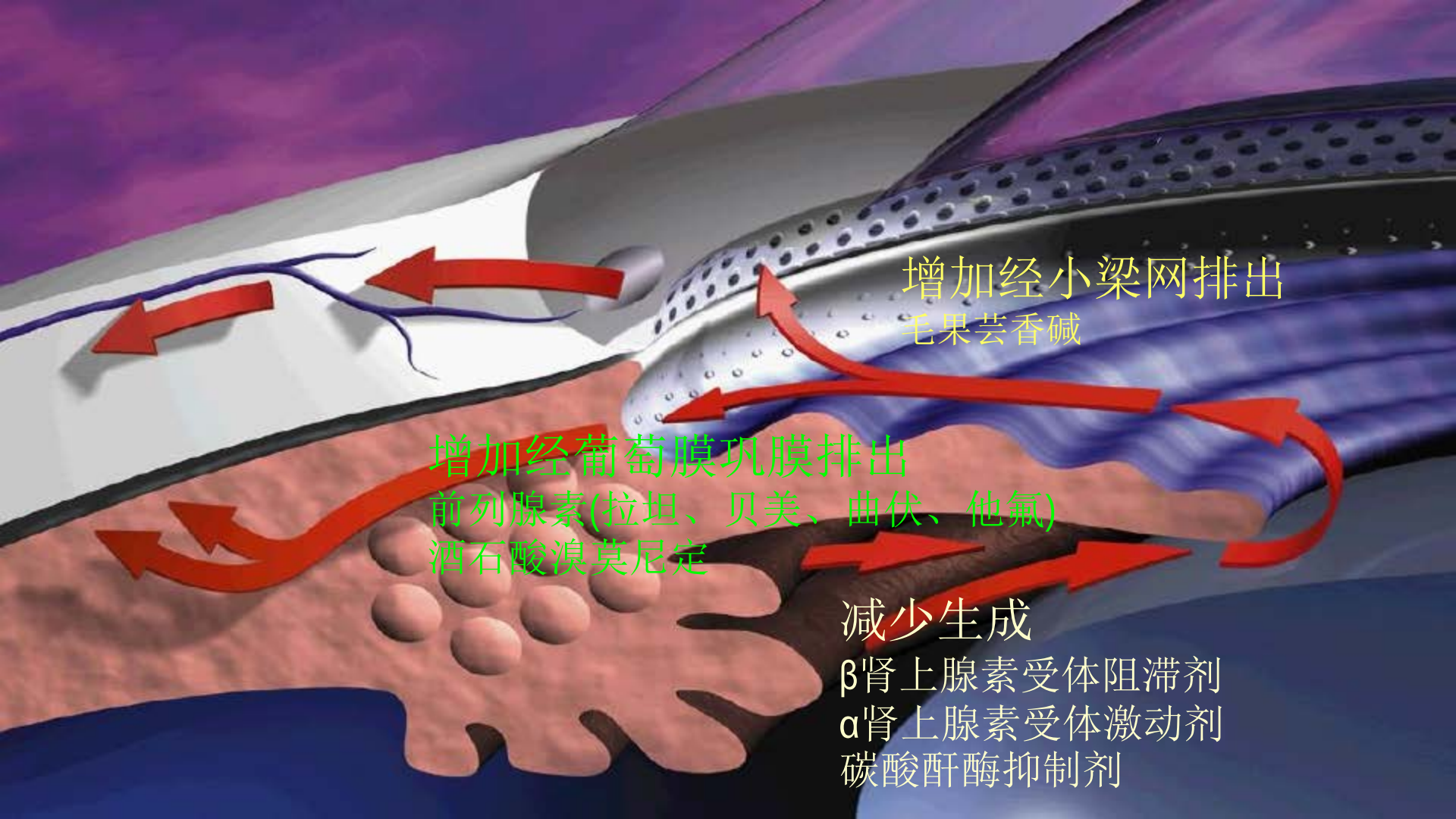
- 1856年 atropine阿托品
- 1864年 eserine 依色林（毒扁豆碱）
- 1875年 pilocarpine毛果芸香碱
- 1899年 epinephrine 肾上腺素
- 1954年 全身用碳酸酐酶抑制剂（醋氮酰胺，醋甲唑胺）

青光眼药物治疗的历史

- 1978年 噻吗心胺 (Timolol)
- 1987年 阿普可乐定 (apraclonidine)
- 1996年 阿法根(brimonidine)
- 1995年 派立明(Trusopt)
- 1996年 适利达(Xalatan)
- 2001年 苏为坦 (Travatan) 和卢美根 (Lumigan)
- 2012年 他氟前列素Zioptan/Saflutan

治疗青光眼的药物（七大类）

药物分类	作用机制	主要品种
拟副交感神经药	缩瞳促进房水流出	0.5~2%硝酸毛果芸香碱滴眼液
β 肾上腺素受体阻滞剂	减少房水生成	噻吗心安, 美开朗, 贝他根, 贝特舒
α 肾上腺素受体激动剂	减少房水生成 促进房水流出	阿法根（潜在视神经保护作用）
口服碳酸酐酶抑制剂	减少房水生成	乙酰唑胺、醋甲唑胺
局部用碳酸酐酶抑制剂	减少房水生成	布林佐胺
前列腺素类似剂	通过葡萄膜巩膜通道 促进房水流出	拉坦前列素、曲伏前列素 贝美前列素、他氟前列素
高渗脱水剂	脱水, 减少眼内容积	易思清, 甘露醇, 甘油盐水
视神经保护剂	多种途径	益脉康、甲钴胺、维生素



增加经小梁网排出
毛果芸香碱

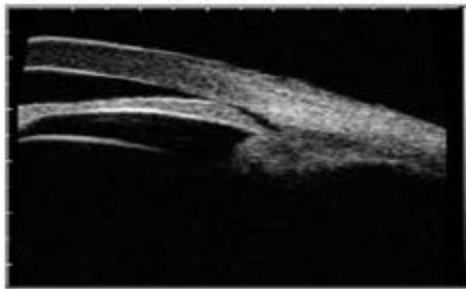
增加经葡萄膜巩膜排出
前列腺素(拉坦、贝美、曲伏、他氟)
酒石酸溴莫尼定

减少生成
 β 肾上腺素受体阻滞剂
 α 肾上腺素受体激动剂
碳酸酐酶抑制剂

(一) 拟副交感神经药物



- 代表药物：硝酸毛果芸香碱（**1-4%**）
- 作用机制：解除瞳孔阻滞，减少虹膜根部堆积，房角开放；睫状肌牵引巩膜突，小梁网开大，增加小梁网渗透性；前睫状动脉供血减少，影响房水分泌



临床应用-闭角型青光眼

- 急性闭角型青光眼临床前期、先兆期、间歇期：用药1~2次/日
- 慢性期及慢闭青光眼：2-4次/日，不超过6次
- 开角型青光眼：增加房水引流，不是首选，需联合
- 色素播散性青光眼：首选
- 激光周边虹膜切除术前用药
- 某些抗青光眼手术后：非穿，房角或小梁切开术后
- 激光或手术后残留青光眼

缩瞳剂注意事项

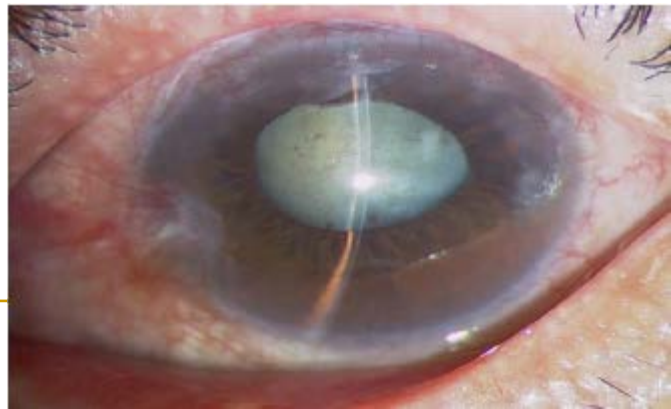
- ❑ 禁用：恶青、小眼球、膨胀期白内障、球形晶状体、晶体半脱位/脱位
- ❑ 不用：绝对期青光眼，360度关闭
- ❑ 慎用：新生血管性青光眼、葡萄膜炎及前房积血继发青光眼（可引起血-房水屏障破坏而产生虹膜炎）
- ❑ 慎用：高度近视，先青、无晶体眼（睫状肌收缩牵拉视网膜，有RD可能）
- ❑ 慎用：先天性婴幼儿型青光眼使用后降压不理想，甚至升高（睫状肌高位插入），诱发网脱风险
- ❑ 少用：年轻人或核性白内障的老年人

缩瞳剂副作用

- 局部副作用：调节性近视、眶周及眉弓部疼痛（用药后**10**分钟出现）、瞳孔缩小暗光下影响视力、结膜充血、浅层角膜混浊，角膜上皮毒性反应，接触性皮炎等；长期使用可引起强直性瞳孔缩小、慢性虹膜炎、瞳孔后粘连并发白内障
- 全身副作用：头痛、眶上神经痛、腹痛、流涎、出汗、恶心、呕吐、腹泻和精神错乱、呼吸困难，心动徐缓等（压迫泪囊）

急性闭角型青光眼急性发作时，早期教条频繁使用毛果芸香碱

- ❑ 一小时疗法：每5分钟1次，共4次；每10分钟1次 共4次。
- ❑ 10-15分钟开始缩瞳，1小时明显下降，持续4-8小时，一般每天点药1-6次，减少全身吸收
- ❑ 反向作用：瞳孔麻痹，虹膜缺血坏死



慢性闭角型青光眼患者长期使用匹罗卡品



- ✓ 强直性瞳孔缩小、慢性虹膜炎、瞳孔后粘连并发白内障
- ✓ 注意药物浓度的选择、使用频次和使用时长

闭角型青光眼的患者能用散瞳药吗？

- 硫酸阿托品眼用凝胶说明书适应症：
 - 虹膜睫状体炎、检查眼底前的散瞳、验光配镜屈光度检查前的散瞳
- 说明书用法用量：
 - 一次1滴，滴于结膜囊内，一天3次。或遵医嘱
- 说明书给药途径：
 - 滴于结膜囊内

硫酸阿托品眼用凝胶超说明书用药申请

- 超说明书适应症用于：
 - 抗青光眼术后浅前房、睫状环阻滞性青光眼/恶性青光眼、脉络膜脱离、眼术后、恶青高危患者的预防用药
- 超说明书用法用量：
 - 无
- 超说明书给药途径：
 - 无

恶性青光眼的发病机制

各种诱因使易感眼的正常房水向前排流过程受阻，造成房水错向流动（向后逆流），房水潴留在玻璃体腔（腔内、后方和旁侧）的恶性循环过程



超适应症申请陈述要点

睫状环阻滞性青光眼/恶性青光眼

2.5.3.1 Aqueous misdirection (also known as cilio-lenticular block, ciliary block or malignant glaucoma)

Treatment:

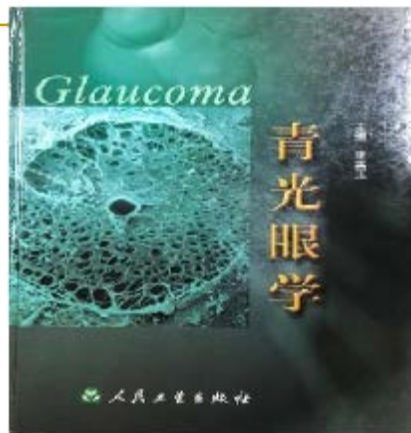
Medical treatment

- a) Parasympatholytics (atropine, cyclopentolate) both initially and for long-term pupillary dilation and cycloplegia [I,C]
- b) Aqueous production suppressants given orally and/or topically [I,D]
- c) Hyperosmotics (Ch. 3.3.1.3) [I,D]

Miotics are contraindicated!



超适应症申请陈述要点



恶性青光眼

少量液体。Luntz 和 Rosenblatt (1967) 报告脉络膜渗漏与恶性青光眼有联系，提出脉络膜上腔渗漏可同时伴有玻璃体内“水囊”形成。恶性青光眼患眼的 UBM 研究中，Pavlin 报告睫状体上腔有液体者占15.4%，而刘磊的报告为35.5%，因此脉络膜渗漏存在并不能排除有房水逆流入玻璃体腔的可能性。

五、处理

随着对恶性青光眼的各种临床表现及其病理生理认识的发展，本病的处理亦有了很大的改善。恶性青光眼（尤其发生于术后）的处理需注意如下问

(1) 散瞳睫状肌麻痹剂：局部1%~4%阿托品眼药水每日4次滴眼，睡前涂阿托品眼药膏（对阿托品过敏者可用东莨菪碱代替），同时联合应用局部2.5%~10%新福林眼药水每日4次滴眼。拟交感药物新福林具有兴奋睫状体纵行肌肾上腺素能 α 受体作用，其与麻痹睫状体括约肌的阿托品一起应用，协同增强晶状体悬韧带的紧张度，使前移的晶状体往后移，从而减少“直接晶状体阻滞”、睫状环阻滞和增加玻璃体前界膜的表面积，对于顽固病例，也可采用结膜下注射混合散瞳剂0.2~0.3ml 或注射 Mydracaine。

李美玉, 主编 (2004) 青光眼学. 人民卫生出版社, p324.

(二) β -肾上腺素受体阻滞剂

- 代表药物：盐酸卡替洛尔滴眼液、马来酸噻吗洛尔滴眼液、盐酸左布诺洛尔滴眼液
- 作用机制：减少房水生成
 - 选择性 下降3~4mmHg(15%~25%)
 - 非选择性 下降4~6mmHg(20%~35%)
 - 作用长效，可持续12-24小时，2次/日，夜间作用差
- 脱逸现象（20%~25%）
- 无禁忌症的青光眼都适合使用



β -受体阻滞剂

- 非选择性 β -受体阻滞剂

噻吗洛尔

卡替洛尔（美开朗）

左布诺洛尔（贝他根）

- 选择性 β -受体阻滞剂

倍他洛尔（贝特舒）

β -阻断剂安全性与耐受性

- 全身：严重心肺副作用：心动迟缓，脉搏减慢，血压下降，12%患者不选用，10% 停药，抑郁，疲劳，健忘，掩盖低血糖和甲亢症状
- 局部：角膜知觉减退，点状角膜炎，睑结膜炎，眼睑下垂，视物模糊等
- 禁用：支气管哮喘，慢阻肺，窦性心动过缓，房室传导阻滞（2-3度），心衰，心源性休克

病史询问及用药后的心率、血压监测至关重要！

(三) 选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂

- 代表药物：
 - 阿法根：0.2%酒石酸溴莫尼定
 - 阿法舒：0.15% brimonidine purite 副作用减少（纯然代替BAK）
- 作用机制
 - 减少房水生成
 - 增加房水从葡萄膜巩膜通道流出
 - 保护RGC,减少或阻止其凋亡的发生，潜在视神经保护作用



临床应用

- 用法：用药两小时达峰值，日两次，下午高可下午加一次
- 副作用
 - 局部：眼干、眼部过敏、瘙痒、结膜滤泡形成、
 - 全身：口干、嗜睡（婴幼儿和儿童更易出现）口干、鼻粘膜干燥、疲劳、乏力、嗜睡 轻度头痛

■

禁忌症

■ 禁用

- ❑ 2岁以下禁用
- ❑ 从事危险作业禁用
- ❑ 使用单胺氧化酶抑制剂（抗抑郁药如苯乙肼和帕吉林等）治疗的患者禁用-高血压危象

■ 慎用

- ❑ 年幼婴幼儿及儿童体重大于20kg
- ❑ 严重心血管疾病、肝肾功能受损慎用-脉搏减慢，血压降低
- ❑ 精神抑郁慎用----三环类（阿米替林，氯丙咪嗪等）慎用

（四）碳酸酐酶抑制剂



- 代表药物：布林佐胺滴眼液（派立明）、醋甲唑胺片
- 机制：通过抑制碳酸酐酶的活性使碳酸氢根离子（ HCO_3^- ）产生减少,进而影响房水生成量
- 副作用：感觉异常，听力障碍，疲劳，不适，食欲减退，味觉失常，胃肠道功能紊乱，嗜睡等，肢端麻木，低血钾，低血钙
- 禁忌：磺胺过敏，高剂量的阿司匹林合用可引起代谢紊乱



（五）高渗剂

- 代表药物：易思清，甘露醇，甘油盐水
- 作用机制：高渗脱水，减少眼内容积
- 适应证
 - 急闭急性发作
 - 慢闭急性发作
 - 各种继发性青光眼
 - 睫状环阻滞性青光眼/恶性青光眼
 - 青光眼术后浅前房



高渗剂用法与用量

- 20%甘露醇（50g）(1-2g/kg,)，1-2小时最大降压效果，4-6小时后可重复使用
- 50%甘油盐水(1-2g/kg)，10分钟开始降压，30分钟最明显，可维持4-6小时

高渗剂的不良反应及注意事项

❑ 不良反应

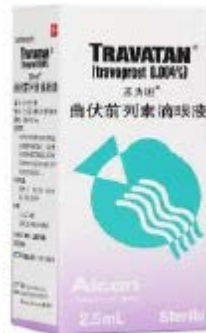
- ✓ 电解质紊乱，需要监测尿量，定期复查电解质

❑ 注意事项：

- ✓ 用药前:尿常规,血常规,心电图，肝肾常规
- ✓ 严重肾功能不全，透析患者禁用
- ✓ 心功能异常，脑血管疾病、严重低血压等病人慎用

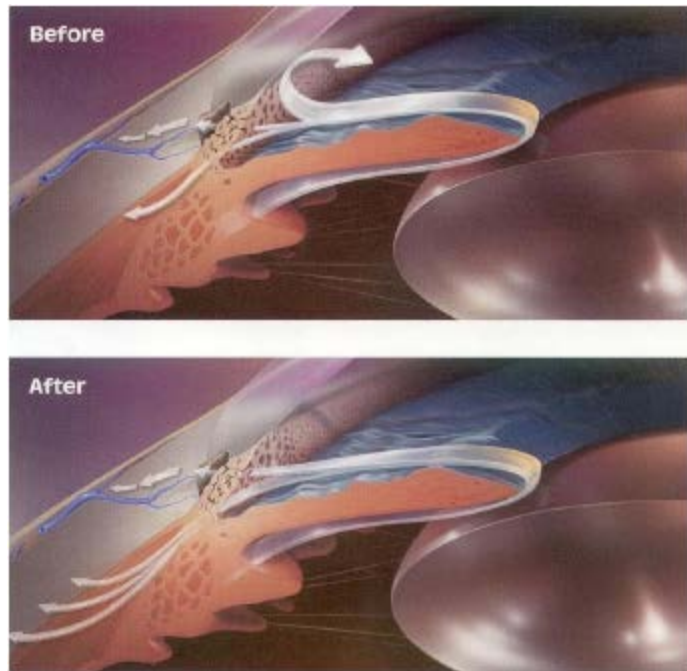
(六) 前列腺素类似剂

商品名	有效成分	生产商
适利达/Xalatan	0.005% 拉坦前列素 0.005% Latanoprost	Pfizer
苏为坦/Travata	0.004% 曲伏前列素 0.004% Travoprost	Alcon
卢美根/Lumigan	0.03% 贝美前列素 0.03% Bimatoprost	Allergan
泰普罗斯/Zioptan/Saflutan	0.0015% 他氟前列素 0.0015% Tafluprost	MSD/Santen



作用机制

- 增加葡萄膜巩膜引流途径（4%-36%）
 - 压力非依赖性
 - 葡萄膜巩膜房水流出量占总量的比例：年轻人占36%；大于60岁的老年人4-14%





前列腺素类药物的特点

- 有效降低眼内压

- 超过50%的患者平均IOP降低到17mmHg以下或降低幅度超过30%
- 可有效控制IOP达24小时以上
- 可有效降低眼压达 9 mmHg 并维持超过 3年

- 有效控制24小时眼压波动，尤其适于有夜间眼压高峰者

- 更高的患者反应率，更高有效率. 相对较小的副作用
终末剂量后持续控制眼压超过84小时

- 更高的方便性: 每日一次用药. 用药频率少改善依从性和生活质量

苏为坦：无需冷藏，无需避光保存

POAG和高眼压症一线治疗首选PGAs

欧洲指南

首选单药治疗¹

PGAs、 β 受体阻滞剂、**CAIs**、 α_2 受体激动剂、其他

自从**20**世纪九十年代以来，前列腺素衍生物逐渐取代 β 受体阻滞剂成为**首选/一线用药**

美国指南

PGAs是青光眼患者处方最多的初始降眼压药物。除非有其他考虑因素如禁忌症、费用、副作用、不能耐受或患者不同意使用，**PGAs**应被视为**初始治疗药物**²⁻⁵

亚太指南

首选单药治疗⁶

通常为PGAs

（亦可为 β 受体阻滞剂，**CAIs**， α_2 受体激动剂，其他）

1. 2014 European Glaucoma Society.
2. Jr P B, et al. Ophthalmology, 2016, 123(1):P112–P151.
3. Stewart W C, et al. Ophthalmology, 2008, 115(7):1117-1122.
4. Bhosle M J, et al. AJGP, 2007, 5(2):100-111.
5. Boland M V, et al. Annals of Internal Medicine, 2013, 158(4):271-9.
6. ASIA PACIFIC Glaucoma Guidelines.

前列腺素类药物的特点

■ 有效降低眼内压

- 可有效降低眼压达 9 mmHg 并维持超过 3年

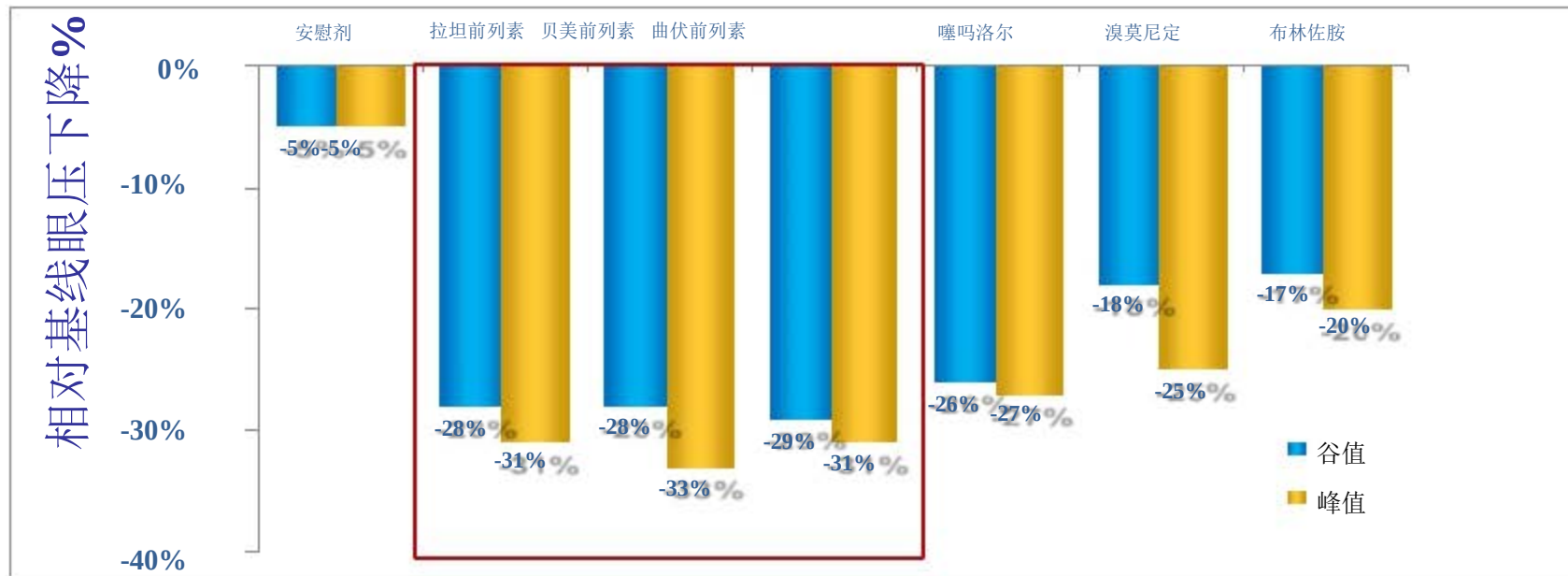
■ 有效控制**24**小时眼压波动，尤其适于有夜间眼压高峰者

- 眼压波动是视野损害的独立危险因素

■ 相对较小的副作用，漂移现象不明显

■ 更好的依从性: 每日一次用药，用药频率少

Meta-Analysis 常见抗青光眼药物降眼压疗效比较



一项对**28**项随机临床实验的荟萃分析，研究者评价了常见的**8**种抗青光眼药物与安慰剂对比的降眼压效果，患者**85%**以上为原发性开角型青光眼或高眼压症，这些临床实验共报告了**6953**例降眼压谷值及**6841**例降眼压峰值患者。

PGA: 降眼压幅度大

美国指南推荐药物眼压降幅

药物	PGAs	
降眼压幅度（%）	25-33	20-2520-2520-2515-2020-30
患者降眼压需求 ≥25%	√	××××√

亚太指南推荐药物眼压降幅

β阻滞 药物PGAs 剂	α1 阻滞剂	α2 激动剂	α1β 阻滞剂	CAIs （局部）	CAIs （全身）	ROCK 抑制剂	胆碱能药 物	拟副交感神 经药
降眼压幅度（%） 25-3520-25	15-20	18-25	20	20	30-40	20	20-25	15-30
轻度青光眼≥20%√√	√	√	√	√	√	√	√	√
中度青光眼>30%√×	×	×	×	×	√	×	×	√
重度青光眼≥40%×	×	×	×	×	√	×	×	×

1. Jr P B, et al. Ophthalmology, 2016, 123(1):P112–P151.

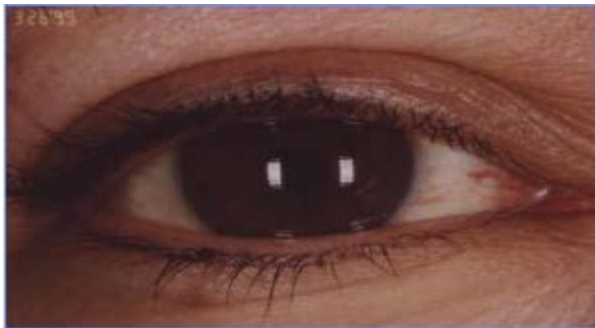
前列腺素类滴眼液局部副作用

- 结膜充血
- 色素沉积和眼睫毛改变
 - 虹膜色素沉着增加，眶周组织和睫毛
 - 长度，颜色，厚度，形状和数量可逆
- 眼内炎症（葡萄膜炎、虹膜炎）
 - 加剧可能，病毒性角膜炎
- 黄斑水肿
 - 无晶体眼、撕裂的后囊等

PG类药物结膜充血比较

药物	发生率
拉坦前列素 Xalatan	常见（ $> 1/100$ 和 $< 1/10$ ）：轻至中度结膜充血
曲伏前列素 Travata	35-50%眼充血（最常见） 约3%的患者因结膜充血停止用药
贝美前列素 Lumigan	15-45%：结膜充血（最常见） 约3%的患者因结膜充血停止用药
他氟前列素 Saflutan	轻微

睫毛生长、眶脂肪萎缩



用药前



用药3个月后



与卢美根（Lumigan）含有相同活性成分“前列腺素类似物”的Latisse被美国FDA批准用于睫毛生长



用药后3-4小时眼压下降，8-12小时大峰值
持续24小时

眼压下降**6~8mmHg(25%~35%)**

无全身副作用

局部副作用

- 结膜充血
- 虹膜颜色加深，睫毛多
- 眼周皮肤色素沉着

前列腺素衍生剂类药物在闭角型青光眼患者中的使用问题

- 房角未完全关闭
至少1/4开放



- 房角完全关闭



权威指南推荐青光眼视神经保护原则



美国青光眼指南：

- 管理目标：
 - 原发开角型青光眼¹：
稳定视神经/视神经纤维层状态
 - 原发闭角型青光眼²：
预防视神经损伤



欧洲青光眼指南³：

- 视神经保护：
 - 神经保护作为一种治疗方法可以直接保护、阻止、或者逆转细胞损伤

抗青光眼药物在妊娠人群的应用

类别	安全性	分级依据
A	安全	妊娠妇女对照研究显示对胎儿伤害的可能性很低。
B	较安全	动物生殖研究结果表明无胎儿风险，但是无妊娠妇女对照研究
C	潜在危险，获益大于风险才可使用	动物实验显示，会造成胎儿畸形或死亡，但无孕妇的研究数据
D	重疾或威胁生命才可使用	对人类胎儿风险有阳性迹象
X	禁用	动物或人类研究表明胎儿异常，或根据人类经验或出生情况有胎儿风险迹象

拟副交感神经药物	碳酸酐酶抑制剂	前列腺素类	高渗剂	阿法根	beta受体阻滞剂
C	C	C	C	B	B

怀孕的头3周和最后一个月很重要，在讨论孕妇青光眼治疗的可能选择时，
强调缺乏明确的研究是很重要的

青光眼药物治疗新的趋势

- 前列腺素类滴眼剂作为一线抗青光眼药物的选择
- 固定配方复合制剂的应用
- 重视防腐剂对眼表的损害

新型固定配方复合制剂

名称	商品名	英文名称	成分	生产商
拉坦噻吗滴眼液	适力加	Xalacom	每1ml含拉坦前列素50ug和噻吗洛尔5mg	Pfizer
曲伏前列素噻吗洛尔滴眼液	苏力坦	Duo Trav	每1ml含曲伏前列素0.04mg和噻吗洛尔5mg	Alcon
贝美素噻吗洛尔滴眼液	克法特	Ganfort	0.03%贝美前列素+0.5%噻吗洛尔	Allergan
布林佐胺噻吗洛尔滴眼液	派立噻	Azarga	每1mL含布林佐胺10mg和马来酸噻吗洛尔5mg	Alcon



固定联合制剂的优势

良好降压效果：避免洗出作用

用药次序在后的药物对之前的药物有洗出作用，影响局部药物浓度

保护眼表

用药次数较单一用药明显增加，频繁局部用药使防腐剂在眼部浓度升高，对眼表产生损害

提升依从性 减少用药复杂性，不增加患者心理负担

用药次数增加影响患者的正常生活和工作，影响治疗依从性

抗青光眼联合用药**首选固定联合制剂**

关注青光眼药物相关OSD



7天前



7天后

病例回顾

患者，男性，54岁，干部。右眼间断胀痛2年余，每于过度劳累或情绪激动时加重，休息数日可缓解，未曾治疗过。2天前晚上服用地西泮2片后安然入睡，凌晨因右眼剧烈胀痛，右侧头面部疼痛而惊醒，视力模糊，在电灯泡周围可见彩虹。疑为偏头痛，又服地西泮2片，病情无好转，因右眼胀痛难忍，遂来急诊。

检查：右眼混合充血，角膜水肿呈雾状混浊, 前房显著变浅，前房角闭塞，瞳孔竖椭圆形散大，对光反射消失，眼球指压坚硬如石，左眼无充血，角膜清，前房浅，周边前房1/3CT（角膜内壁与虹膜周边部之间的距离，以角膜厚度为记录单位，周边前房深度 $<1/3CT$ 时疑似为闭角型青光眼），瞳孔对光反射灵敏，

眼压：右眼58.02 mmHg，左眼20.55 mmHg，其他无显著异常。

诊断：双眼原发性急性闭角型青光眼，
右眼急性发作期，左眼临床前期。

•治疗:

1. 停用地西泮，并嘱咐患者以后不再用地西泮等苯二氮卓类药物。
2. 20%甘露醇注射液250ml快速静脉滴注，30min内滴完。6h后重复一次。
3. 1%毛果芸香碱滴眼剂，右眼每次1滴，每5~10min一次，瞳孔缩小后6h一次。
4. 乙酰唑胺0.25g，每日3次，首次量加倍。

1.为何停用地西泮？

- 闭角型青光眼是因为睫状肌松弛退向一边,而使悬韧带拉伸,晶状体成扁平引起的.地西泮具有镇静作用,使平滑肌松弛,扩瞳,发生反向“调节麻痹”作用,会加重病情。
- 苯二氮卓类有弱的抗胆碱作用。即拮抗M受体的作用(类似于阿托品) 括瞳、眼内压升高，加重病情。

青光眼患者其他禁用药？

- 阿托品
- 山莨菪碱
- 异丙嗪
- 左旋多巴
- 硝酸甘油等。

阿托品为抗胆碱药，不管局部点用还是全身使用均可使瞳孔散大和睫状肌麻痹，且作用时间长而持久。老年人由于晶状体改变，一旦不当使用阿托品，易致眼压急剧升高，引起青光眼急性发作。

异丙嗪

- 抗组胺药也有一定的抗胆碱作用，能升高眼压，加重青光眼患者病情。

多巴胺可通过直接兴奋瞳孔扩大肌上的 α 受体，戴者通过促进去甲肾上腺素能神经释放去甲肾上腺素而兴奋瞳孔扩大肌上的 α 受体，使瞳孔扩大，使眼睛前房角变窄，房水回流障碍，眼内压升高，加重闭角型青光眼症状。

- 硝酸甘油有明显扩张血管的作用,容易导致眼压增高加重青光眼的症状。

2.甘露醇、毛果芸香碱、乙酰唑胺治疗青光眼的作用机制是什么? 还有哪些适应症?

- 毛果芸香碱，拟胆碱药，能够兴奋M胆碱受体，使瞳孔缩小和睫状肌收缩，开放前房角，增加房水排除率，此外亦有扩张脉络膜血管加速血液回流，解除其淤血的作用，用于原发性青光眼。
- 甘露醇是利尿剂，可以降低眼压力的。甘露醇是根据眼压力的升高来调节量的。
- 乙酰唑胺为碳酸酐酶抑制剂。通过抑制肾小管上皮细胞中的碳酸酐酶的活性，使 H^+ — Na^+ 交换减少，增加水和碳酸盐的排出而产生利尿作用，排出碱性尿。

- (1)在滴眼药水之前必须要洗手，防止手上带有的细菌入侵到眼内。
- (2)使用布林佐胺等类似混悬液剂型药物前，需要进行摇晃，保证药液无沉淀且均匀、保证药效稳定。
- (3)眼药水 1 次仅点 1 滴，若不慎没滴入结膜囊，可补点 1 滴。因为 1 滴眼药约 30 微升，而结膜囊内可存容量仅约 7 微升，因此，1 次点好几滴不仅浪费也不增加药效。

BAK对眼表损害是多方面的，且呈剂量和时间依赖性



- BAK可在角膜、晶状体，结膜，虹膜，睫状肌上皮和小梁网等多个眼表部位进行积聚，并对其产生不利影响
- BAK对角膜渗透性的影响呈**剂量和时间依赖性**
- BAK导致结膜细胞凋亡**呈剂量依赖性**

1、Rosin LM, et al. Clin Ophthalmol. 2013;7:2131-5.

2、Rasmussen CA, et al. J Ocul Pharmacol Ther. 2014 Mar-Apr;30(2-3):163-9.

3、Nakamura T, et al. Biol Pharm Bull. 2007 Dec;30(12):2360-4.

4、De Saint Jean M, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999 Mar;40(3):619-30.

EGS指南2014：应用无防腐剂或无BAK的滴眼液，可减少OSD的体征

- 长期使用抗青光眼药物和/或防腐剂BAK之后可出现OSD(眼表疾病)
- 无防腐剂或无BAK的药物，可减少OSD的体征和症状
- EMEA建议：在长期治疗中应避免使用防腐剂或使用最低浓度的药物

EGS：欧洲青光眼学会；EMEA：欧洲药事管理局



流程图 VIII-药物治疗-选择疗法



减少防腐剂影响的方式

Polyquad

- 多季铵结构的阳离子多聚体
- 低毒、无刺激性，为非氧化性杀生物剂

sofZia

- 2009 年美国上市，国内尚无
- 离子平衡溶液与眼表面阳离子接触后降解为氧气和水，无毒副产物，有效抑菌，眼表毒性低

Purite

- 国内获批上市
- 纯氯氧复合物，滴入结膜囊后即转化成泪液的正常成分，温和防腐

新型
防腐剂_{1,3}

长效缓释
制剂_{3,4}

无防腐剂_{2,3}

- 释滴眼液、膜控释药系统、眼植入剂等
- 减少使用频率，降低毒性接触

单剂量包装

- 一次应用后即抛弃，无污染风险

特殊给药装置

- 防止药液回吸及从外界带入的细菌感染瓶内药液的滤膜、滤芯装置

1. Anwar Z, et al. Curr Opin Ophthalmol. 2013; 24(2): 136-43.

2. 陈曦, 刘美欣. 天津药学. 2013; 25(5): 54-59.

3. 陈祖基. 中华实验眼科杂志. 2013; 31(11): 1003-1005

4. 徐岩, 等. 中华眼科杂志. 2014; 50(12): 946-951.

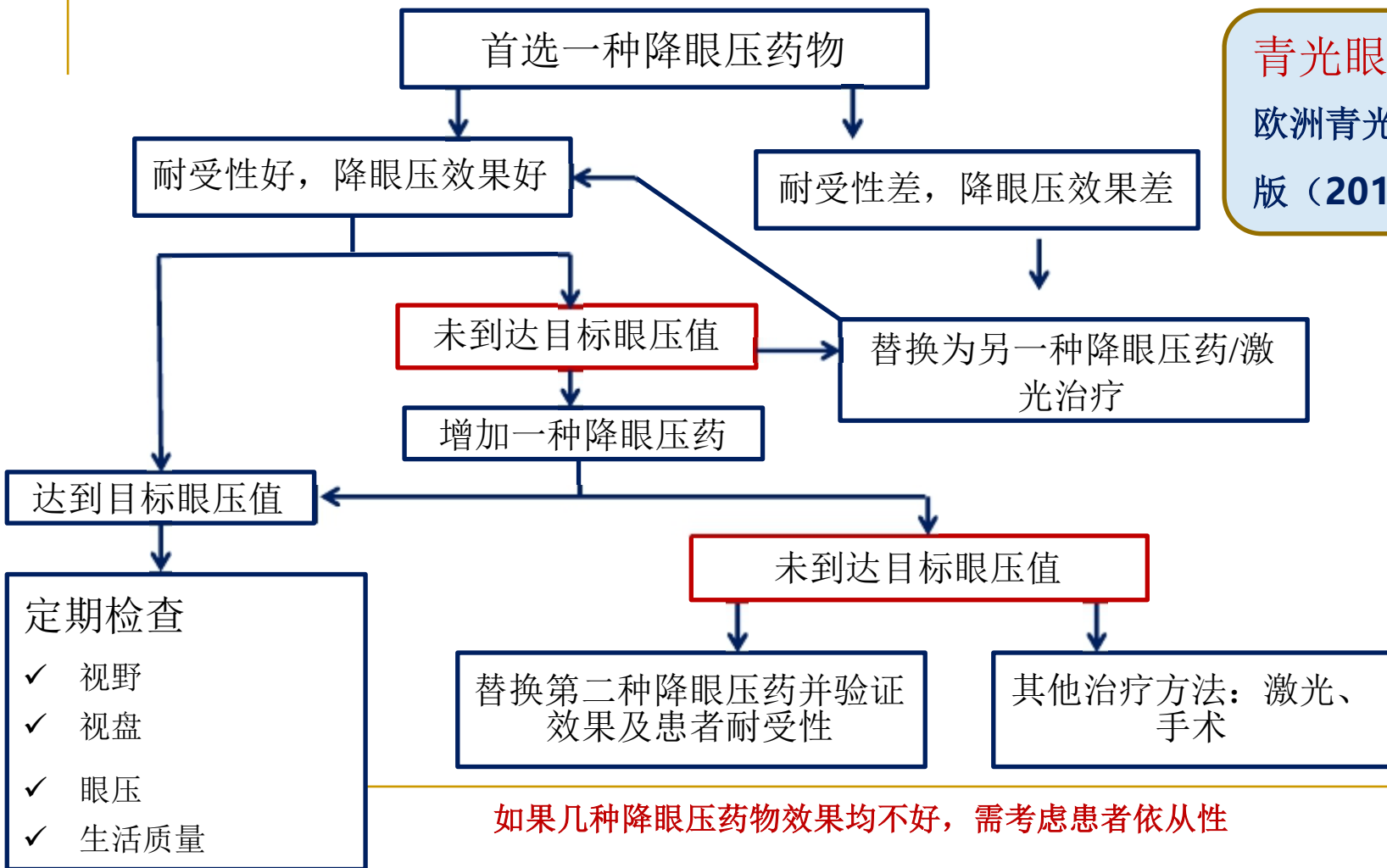
05

青光眼药物应用原则

青光眼药物应用的原则

- 能用一种药不用多种药
- 用增加房水排出的药物联合减少房水生成的效果好
(固定联合制剂)
- 前列腺素类药作为一线药

青光眼治疗方案--
欧洲青光眼指南第四
版（2014）



如果几种降眼压药物效果均不好，需考虑患者依从性



THANKS FOR YOUR LISTENING