

[文章编号] 1007-7669(2024)08-0574-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.08.03

局部抗青光眼药物的研究及应用进展

穆婉^a, 丁英卓^a, 席宇飞^a, 贲申煜^b, 陈彬^b, 葛玲^b

(上海市眼病防治中心/同济大学附属眼科医院 a. 药剂科, b. 眼科, 上海 200331)

[关键词] 青光眼; 眼压; 前列腺素类似物; Rho 激酶抑制剂; 一氧化氮供体; 缓释凝胶

[摘要] 青光眼是导致全球不可逆性致盲性眼病的主要原因之一, 病理性眼压升高是青光眼的主要危险因素, 故其临床治疗宗旨是降低眼压至个体目标眼压水平。目前临床经典的局部抗青光眼药物主要有前列腺素类似物、肾上腺素 β 受体阻滞药、肾上腺素 α_2 受体激动剂、碳酸酐酶抑制剂和胆碱能受体激动剂五类, 作用机制包括减少房水产生, 增加小梁网途径和经葡萄膜巩膜通路的房水外流, 以及收缩瞳孔括约肌开放房角等。其中, 前列腺素类似物因疗效和安全性较好, 目前已成为临床上开角型青光眼患者控制眼压的首选药物。近年来, 新型抗青光眼药物(包括 Rho 激酶抑制剂和一氧化氮供体抗青光眼药物等)的上市, 以及相关药物缓释制剂(眼内及眼外药物递送系统)的研发, 为青光眼的治疗提供了新的药物选择。

[中图分类号] R969; R775

[文献标志码] A

Progress in research and application of local anti-glaucoma drugs

MU Wan^a, DING Ying-zhuo^a, XI Yu-fei^a, BEN Shen-yu^b, CHEN Bin^b, GE Ling^b

(a. Department of Pharmacy, b. Department of Ophthalmology, Shanghai Eye Diseases Prevention & Treatment Center/Shanghai Eye Hospital, School of Medicine, Tongji University, SHANGHAI 200331, China)

[KEY WORDS] glaucoma; intraocular pressure; prostaglandin analogues; Rho kinase inhibitors; nitric oxide donors; sustained release gel

[ABSTRACT] Glaucoma, a leading cause of irreversible blindness worldwide, primarily involves pathological elevation of intraocular pressure (IOP), which is its main risk factor, so the clinical goal in treating glaucoma is to reduce IOP to individual target levels. Currently, the classical local anti-glaucoma drugs include five categories: prostaglandin analogues (PGAs), β -adrenergic receptor blockers, α_2 -adrenergic receptor agonists, carbonic anhydrase inhibitors, and cholinergic receptor agonists. These drugs mainly work by reducing aqueous humor production, increasing aqueous outflow through the trabecular pathway and the uveal scleral pathway, and contracting the pupil sphincter to open the chamber angle. Among these, PGAs have become the preferred choice for controlling IOP in primary open-angle glaucoma patients due to their efficacy and safety. In recent years, the introduction of novel glaucoma medications, including Rho kinase inhibitors and nitric oxide-donating anti-glaucoma drugs, along with the development of related drug-releasing formulations (intraocular and extraocular drug delivery systems), offers new options for glaucoma treatment.

[收稿日期] 2023-05-29

[接受日期] 2024-03-25

[基金项目] 上海市眼病防治中心基础研究项目(2021JC006); 上海市眼病防治中心临床研究项目(22LC01007)

[作者简介] 穆婉, 女, 药师, 博士, 主要从事临床药学的研究, E-mail: m13262626953@163.com。葛玲, 女, 主任医师, 博士, 主要从事青光眼的研究, E-mail: gelling99@sina.com

[责任作者] 葛玲

青光眼 (glaucoma) 是一组以特征性视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病, 是不可逆性失明的最常见原因^[1]。一项有关青光眼全球流行率的调查统计和预测分析显示, 2020 年全球 40~80 岁人群中青光眼患者数估计为 7 600 万, 预计到 2040 年这一数字将增至 1.118 亿^[2]。据推算, 截至 2020 年, 我国青光眼患者达 2 100 万, 约占世界青光眼患者的 1/4, 因青光眼致盲者接近 600 万^[3]。根据病因机制 (明确或不明确) 和发病年龄, 青光眼可分为原发性青光眼、继发性青光眼和先天性青光眼。原发性青光眼是指病因不明确或根据目前检查方法无法查明病因的青光眼。根据前房角形态, 原发性青光眼又可分为原发性开角型青光眼 (primary open-angle glaucoma, POAG) 和原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma, PACG) 两大类^[4]。其中, POAG 最为常见, 约占所有青光眼患者的 50% 以上, 并且 POAG 在黑人群体中更为普遍, 而 PACG 在东亚和中国人群中更为普遍^[2]。青光眼的发病机制尚不明确, 现有研究认为, 各种因素导致的病理性眼压升高是导致青光眼进行性视神经萎缩和视野缺损的主要原因^[5,6]。大量临床研究显示, 降低眼压是治疗和预防该疾病视神经损伤及视野缺损进展的唯一有效方法^[7-9]。临床上, 降低眼压的主要手段有药物、激光和手术, 须根据青光眼的分类来确定患者最佳的个体化治疗方案^[10]。对于 POAG 的临床治疗原则是首选单一降眼压药物治疗。而对于 PACG 患者, 急性发作期首先需用药物治疗来迅速降低眼压, 再通过激光或手术治疗来解除眼部前房角关闭状态, 但仍有相当一部分 PACG 患者术后需用药物来控制眼压。抗青光眼药物的选择需综合考虑患者的目标眼压、自身特点和依从性, 以及药物的降眼压效果、安全性和成本等因素, 以期用最少的药物和最小的副作用达到目标眼压^[11]。为帮助临床优化青光眼个体化药物治疗方案, 笔者根据国内外最新文献资料, 就局部抗青光眼药物的药理学特性、临床治疗的安全性和有效性等进行了总结。

经典的局部抗青光眼药物 在青光眼的药物治疗中, 经典的局部抗青光眼药物主要包括五类——前列腺素类似物 (prostaglandin analogues, PGAs)、肾上腺素 β 受体阻滞药、肾上腺素 α_2 受体激动剂、碳酸酐酶抑制剂 (carbonic anhydrase inhibitors, CAIs) 和胆碱能受体激动剂。这些药物主要通过减少房水的产生、降低小梁网房水流出阻力以增加小梁网途径的房水外流、增加经葡萄膜巩膜通路的房水流量以及收缩瞳孔括约肌开放房角等机制来降低眼压^[12]。

1 PGAs PGAs 于 1990 年代中期被应用于青光眼的治疗, 代表药物有拉坦前列素、他氟前列素、曲伏前列素, 以及合成的前列腺酰胺类似物贝美前列素等。这类药物主要通过增加经葡萄膜巩膜途径的房水外流来降低眼压^[13]。近年来, 也有学者发现此类药物还可以通过扩张 Schlemm 管来降低眼压^[14,15]。

PGAs 类药物主要用于治疗 POAG 和高眼压症。2020 年欧洲青光眼学会指南推荐 PGAs 可作为治疗 POAG 的首选单一用药以及 PACG 扩大前房角处理后的最有效的、首选的降眼压药物^[12]。与其他抗青光眼药物相比, PGAs 的降眼压效果最好^[8], 每日用药次数少 (每日仅需 1 次), 全身不良反应最少 (主要局部不良反应为结膜充血、睫毛变长变黑、眼眶脂肪减少、眼睑皮肤以及虹膜色素沉着等), 患者具有良好的依从性和耐受性^[10]。PGAs 类药物第 1 次给药后约 2~4 h 后眼压开始下降, 大约 8~12 h 内出现峰值效应, 与其他类别的抗青光眼药物相比, PGAs 类药物可降低短期的眼压波动性。不同 PGAs 的临床疗效差异不显著; 与大多数其他类降眼压药物联合使用时, PGAs 可起到协同降低眼压的效果^[12]。目前, PGAs 在 18 岁以下儿童青光眼患者中的应用尚未完全确定。其中, 拉坦前列素是在儿童患者中研究最多的一种 PGAs, 相较于其他儿童青光眼用药 (CAIs、 β 受体阻滞药), 拉坦前列素被证明对于治疗儿童青光眼具有良好的有效性和安全性, 已被欧洲药品管理局批准用于儿童青光眼患者^[12], 但其在美国和中国尚未获批用于儿童^[16]。

2 β 受体阻滞药 β 受体阻滞药早在 20 世纪 70 年代就应用于青光眼的临床治疗, 可分为非选择性 β_1 和 β_2 受体阻滞药 (噻吗洛尔、卡替洛尔等) 和选择性 β_2 受体阻滞药 (倍他洛尔等)。这类药物主要通过阻断眼部睫状上皮细胞的 β 受体, 抑制睫状突产生房水来降低眼压^[17]。此类药物治疗青光眼的临床应用已较为广泛, 与其他药物相比, 其降压效果明显、平稳, 而且持续时间较长, 但夜间降眼压效果不如白天^[18]。此类药物的局部不良反应相对较少, 主要包括结膜充血、浅层点状角膜炎、干眼症、过敏性结膜炎等; 但该药在局部用药后可通过鼻泪管致全身吸收, 由于不存在肝脏首关代谢, 其血清浓度可与口服给药时相当, 从而导致全身不良反应的发生, 如心动过缓、低血压以及支气管收缩引起的呼吸功能障碍等^[19]。与选择性 β_2 受体阻滞药相比, 非选择性 β 受体阻滞药的降眼压效果更好, 但也更容易引起全身不良反应^[9,20]。因此, β 受体阻滞药应禁用于有哮喘或慢性阻塞性肺疾病史, 以及窦性心动过缓、心脏传导

阻滞或心力衰竭等患者。为了减少局部眼用制剂全身不良反应的发生, 建议患者点药后应闭合眼睑并按压泪囊区, 以减少全身吸收。

3 α_2 受体激动剂 α_2 受体激动剂代表药物包括溴莫尼定和阿可乐定 (apraclonidine), 此类药物主要通过减少睫状体生成房水和增加葡萄膜巩膜通路的房水外流来降低眼压^[21]。溴莫尼定属于第三代 α_2 受体激动剂, 为临床常用药物^[22, 23], 不仅可用于联合给药, 也可用于预防青光眼激光手术后引起的眼压升高^[24, 25]。研究表明, 溴莫尼定对青光眼模型大鼠有潜在的视神经保护作用^[25, 26], 但目前仍没有足够的临床证据表明溴莫尼定对青光眼患者的视野恶化具有保护作用^[27]。 α_2 受体激动剂可能会引起眼部刺激、干眼、过敏反应 (比较常见) 等局部副作用, 还可能发生全身不良反应, 如嗜睡、心动过缓和全身性低血压等^[21]。由于此类药物具有中枢神经系统抑制的风险, 因此禁用于哺乳期妇女、新生儿、幼儿、老年人等特殊人群; 此类药物也可使某些患者产生疲劳或倦怠, 还可使患者视力模糊或视力障碍, 故使用溴莫尼定的患者, 在从事危险作业或驾驶、操作机器时应注意安全^[21]。

4 CAIs CAIs 可分为局部用 CAIs (布林佐胺) 和全身用 CAIs (醋甲唑胺等)。此类药物主要通过减少睫状体组织中上皮细胞内碳酸氢根离子的生成来减少房水生成, 从而降低眼压。CAIs 是一种磺胺类药物, 口服易发生磺胺类药物普遍具有的全身不良反应, 一般不推荐长期使用, 但局部滴眼效果好, 副作用少, 临床应用广泛^[9]。局部用 CAIs 可作为 β 受体阻滞药单药疗效差或禁用 β 受体阻滞药患者初始治疗时的替代用药, 也可与 β 受体阻滞药联合使用, 发挥协同降低眼压的作用^[28]。

5 胆碱能受体激动剂 胆碱能受体激动剂, 又称拟副交感神经药, 代表药物包括毛果芸香碱、卡巴胆碱等。对于 PACG, 胆碱能受体激动药可以通过收缩瞳孔括约肌来缩小瞳孔, 使堆积在房角处的虹膜变平拉开, 然后开放前房角而降低眼压。对于 POAG, 胆碱能受体激动药可通过收缩睫状肌而使小梁网张开, 促使房水外流通道开放, 增加房水外流来降低眼压。毛果芸香碱是此类药物中使用最广泛的药物, 是目前临床上 PACG 的首选用药, 也可作为手术前、应急处理等的短期降压手段, 但不单独作为长期降眼压用药^[10]。动物实验表明, 毛果芸香碱可能通过抑制神经元的细胞凋亡而发挥神经保护作用。然而, 目前尚未有临床研究结果支持毛果芸香碱对青光眼患者的视神经保护作用^[29]。

6 复方固定制剂 对于单药治疗无法达到目标眼压的患者, 或青光眼进展到晚期和 (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) 的患者, 可选择联合不同作用机制的降眼压药物或者使用复方固定制剂。复方固定制剂与联合用药均会有协同降眼压的效果, 且具有临床等效性^[30]。但一般优先推荐选用复方固定制剂, 其优势在于: (1) 可减少用药剂量和数量, 既能提高患者依从性又可避免两药同用间隔时间较短时第二种药物溢出结膜囊; (2) 可减少局部用药次数, 减少药物中的防腐剂等辅料成分在眼表的蓄积, 提高患者用药安全性和耐受性; (3) 可降低药物治疗费用, 节约用药成本^[30]。目前, 大多数复方固定制剂都包含 β 受体阻滞药, 如噻吗洛尔, 主要原因是噻吗洛尔价格低廉, 且有稳定的降眼压效果 (是已知降压效果最强的 β 受体阻滞药), 安全性和有效性明确, 与其他降眼压药物联用可能会提高其他药物的局部耐受性^[31]。最常用的复方制剂组合是噻吗洛尔 + PGAs (曲伏前列素、拉坦前列素、贝美前列素), 如曲伏噻吗、拉坦噻吗、贝美素噻吗洛尔; 噻吗洛尔 + CAIs (布林佐胺), 如布林佐胺噻吗洛尔^[28]。此外, 其他组合还包括 CAIs + α_2 受体激动剂, 如布林佐胺溴莫尼定^[12]。**新型抗青光眼药物** 自 90 年代中期 PGAs 被批准用于治疗青光眼以来, 在之后的 20 多年里, 青光眼的治疗药物一直以五类经典的局部降眼压药物为主。2017 年, Rho 激酶抑制剂 (Rho kinase inhibitors, RKIs) 和一氧化氮 (NO) 供体抗青光眼药物这两类新型的抗青光眼药物成功被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准上市, 为青光眼的局部治疗提供了新的治疗思路 and 更灵活的联合用药方案^[19]。

1 RKIs RKIs 是一类新型降眼压药物, 可用于 POAG 和高眼压症的单药治疗和联合用药。目前, 国外已批准用于青光眼治疗的 RKIs 有利舒地尔 (ripasudil) 和奈舒地尔 (netarsudil)^[32]。RKIs 主要通过抑制小梁网细胞 Rho 激酶的下游通路, 影响小梁网细胞骨架重排, 最终导致小梁网和 Schlemm 管松弛, 增加小梁网途径的房水外流, 从而产生显著的降眼压效果^[33]。临床前研究表明, RKIs 还具有保护视网膜神经节细胞、增加眼部血流等药理作用。此外, RKIs 还可以减轻或预防青光眼患者手术后结膜疤痕的形成^[32, 33]。

利舒地尔 (又称 K-115) 于 2014 年 9 月在日本获批用于治疗 POAG 和高眼压症, 也是第一个获得上市许可的 RKIs。I 期和 II 期临床试验显示, 对于 POAG 和高眼压症患者, 利舒地尔降低眼压的最佳浓度为 0.4%,

最佳频次为每日 2 次, 并且在滴眼后 1~2 h 内眼压降低值可达到最大^[34, 35]。Ⅲ期临床试验证实, 每日 2 次 0.4% 利舒地尔单药治疗, 可使青光眼患者的 24 h 眼压平均降低 2.9 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 并且具有良好的耐受性, 最常见的局部不良反应是轻度和一过性的结膜充血、睑缘炎、过敏性结膜炎等, 其中结膜充血主要与 RKIs 引起的眼部血管扩张有关^[36]。日本的利舒地尔上市后药物监测数据显示, 纳入的 3 058 例青光眼和高眼压患者在使用利舒地尔治疗的 2 年时间内, 药物不良反应的发生率为 8.0%, 最常见的不良反应为结膜和眼部充血 (发生率 4.0%)、过敏性结膜炎 (发生率 1.4%) 以及过敏性睑缘炎 (发生率 0.8%)^[37]。可见, 利舒地尔作为一种新型的可直接作用于小梁网的降眼压药物具有良好的安全性和有效性。

奈舒地尔 (又称 AR-13324) 是第二个批准用于治疗青光眼的 Rho 激酶 / 去甲肾上腺素转运蛋白抑制剂, 由 Aerie Pharmaceuticals 研发并于 2017 年底在美国上市^[32]。奈舒地尔不仅可作为 RKIs 来增加小梁网途径的房水外流, 还能通过抑制去甲肾上腺素转运蛋白来降低巩膜上静脉压, 从而发挥持续降眼压的作用^[38]。一项Ⅲ期临床试验表明, 给予基线眼压值 >25 mmHg 的青光眼患者每日 1 次 0.02% 奈舒地尔的降眼压效果不劣于每日 1 次 0.5% 噻吗洛尔, 且使用奈舒地尔治疗的患者均未出现严重的不良反应, 最常见的眼部不良反应是结膜充血, 发生率为 47.9% (168/351), 严重程度均为轻度^[39]。此外, 在一项临床试验中, 每日 1 次的 0.02% 奈舒地尔 / 0.005% 拉坦前列素复方制剂平均降眼压疗效均优于奈舒地尔或拉坦前列素单药治疗, 提示奈舒地尔可与其他不同降眼压机制的药物联用, 以增强降眼压效果^[40], 该复方制剂已于 2019 年 3 月被美国 FDA 批准用于青光眼和高眼压症的治疗。

2 NO 供体抗青光眼药物 NO 供体抗青光眼药物是一类由一种常规抗青光眼药物和一个 NO 释放基团通过连接子以共价键的形式连接组成的新型药物^[41]。其在眼部给药后, 可在眼部代谢分解成 NO 分子和母体抗青光眼药物, 两者可起到协同降眼压的作用。研究表明, NO 是一种内源性气体信号分子, 其降眼压的主要作用机制为: 促进肌动蛋白细胞骨架重排松弛小梁网和 Schlemm 管, 增加小梁网途径的房水外流; 抑制睫状体细胞中的钠钾 ATP 酶, 破坏睫状体细胞分泌房水所需的低细胞渗透压环境, 从而显著减少房水的产生, 降低眼压^[41]。另外, 临床前研究表明, 此类药物可调节眼血流量, 维持视神经乳头的基本供血; 也可通过抑制视网膜神经节细胞的凋亡并促进其再生,

进而保护视神经^[41, 42]。目前, 国外已批准上市的 NO 供体抗青光眼药物有拉坦前列素布诺德 (latanoprostene bunod) 和尼普地洛 (niprodiolol)。

拉坦前列素布诺德 (商品名 Vyzulta) 是 Nicox SA 公司研发的一种用于治疗 POAG 或高眼压症的一种 NO 供体 PGAs, 该产品于 2017 年获得美国 FDA 批准^[42]。拉坦前列素布诺德的浓度为 0.024%, 滴眼后可迅速代谢为拉坦前列素酸和单硝酸丁二醇酯 (NO 供体部分)。该药具有双重药理机制: 增加葡萄膜巩膜途径的房水流出 (由拉坦前列素酸介导); 增加小梁网 -Schlemm 管途径的房水流出并增加眼部血流量的灌注 (由 NO 介导)^[43]。临床研究显示, 拉坦前列素布诺德最佳有效治疗浓度为 0.024%, 使用频次为每晚 1 次, 其对青光眼和高眼压患者的临床降眼压疗效不劣于拉坦前列素或噻吗洛尔单药治疗, 甚至可比拉坦前列素额外降低眼压 1.23 mmHg^[44]。在药物安全性方面, 受试患者使用 0.024% 拉坦前列素布诺德治疗 1 年后的耐受性良好, 眼局部不良反应的总体发生率与其他 PGAs 相当, 最常见的不良反应是结膜充血、眼刺激、眼痛, 以及不可逆性虹膜色素沉着增加、可逆性眶周组织 (眼睑) 色素沉着和睫毛生长^[44]。拉坦前列素布诺德作为一种新型的抗青光眼药物, 具有增加小梁网途径和葡萄膜巩膜途径房水外流的双重降眼压机制, 并且临床试验证明其具有优越的降眼压功效和良好的安全性, 预示其可能成为一种新型的治疗 POAG 和高眼压症的一线药物。

尼普地洛是 1988 年在日本上市的一种 NO 供体 β 受体阻滞药。该药同时具有非选择性 β 受体阻滞药、选择性 α_1 受体阻滞药以及 NO 的供体这三方面特性, 可通过增加葡萄膜巩膜房水外流、减少房水产生来降低眼压^[41]。此外, 临床前研究显示, 尼普地洛具有潜在的视神经保护作用, 主要是其释放的 NO 分子可诱导 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 型谷氨酸受体和人第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 的 S-亚硝基化, 从而抑制 NMDA 型谷氨酸受体介导的视网膜神经节细胞凋亡, 促进 PTEN 介导的视网膜神经节轴突再生^[41]。动物实验显示, 0.25% 尼普地洛每日 1 次给药对兔眼的降眼压效果显著优于 0.5% 噻吗洛尔每日 2 次给药。临床研究显示, 0.25% 尼普地洛每日 2 次, 连续 8 周用药, 可使高眼压患者的眼压平均降低约 4 mmHg, 并且不影响患者的血压和心率^[41, 45]。

抗青光眼药物缓释制剂 大多数抗青光眼药物是以滴眼液的形式给药, 滴眼液剂型的药物在眼部停留及吸

收时间较短,生物利用度较低,患者的依从性较差;且其药物浓度呈现波动性,可能导致眼压波动,甚至会增加视野恶化的风险^[46]。抗青光眼药物缓释制剂是一种新兴的药物递送系统,这些制剂可通过控制药物在眼部的释放速率,延长药物作用时间,减少给药频次和总体药物用量,从而提高患者用药依从性,降低青光眼患者的眼压波动和全身副作用风险。目前,抗青光眼药物缓释制剂的药物递送系统包括眼内给药系统(如眼前房载药植入物等)和眼外给药系统(如结膜穹窿植入物、泪点塞、隐形眼镜和缓释凝胶等)^[47]。近年来,抗青光眼药物缓释制剂的研发和市场化较为活跃,研究热度较高,然而大多数抗青光眼药物缓释制剂仍处在研发阶段,仅有少数产品获批上市。

1 眼前房载药植入物 眼内植入物通过微创手术将药物输送到眼内,可实现数月甚至数年持续的药物释放。与传统滴眼液相比,眼前房载药植入物可以最低的药物浓度和更少的副作用实现眼压降低。贝美前列素眼内植入物(bimatoprost intracameral implant, 商品名 Durysta™)是 Allergan 公司研发的一种用于治疗 POAG 或高眼压症的一种生物可降解的眼前房内载药植入物。该药于 2020 年被美国 FDA 批准上市,是首个获 FDA 批准的可生物降解的眼内植入物。贝美前列素眼内植入物由聚乳酸和聚己内酯制成,采用了创新的药物传输系统,能够将药物持续、均匀地输送到眼内,在前房内植入含 10 μg 的贝美前列素,即可达到持续 4~6 个月的降眼压效果^[48]。该药的 I 期和 II 期临床试验中,POAG 患者的一只眼内被植入不同剂量的贝美前列素眼内植入物,对侧眼睛每日 1 次局部使用 0.03% 的贝美前列素。随访第 16 周结果显示,植入 6、10、15 和 20 μg 贝美前列素眼内植入物的眼睛眼压分别较基线平均降低 7.2、7.4、8.1 和 9.5 mmHg,而另一只眼睛的眼压平均降低 8.4 mmHg^[49]。此外,贝美前列素眼内植入物治疗 6 个月具有良好的安全性和耐受性,大多数患者使用后的不良反应较轻微,如结膜充血、眼睑瘙痒等,且均为一过性^[49]。III 期临床试验(ARTEMIS)进一步评估了贝美前列素眼内植入物的安全性和有效性,在 12 周的随访期内,该药与噻吗洛尔滴眼液在降低眼压方面的疗效相似;使用贝美前列素眼内植入物的受试者眼压相较基线降低了 30%,且超过 80% 的患者在使用贝美前列素眼内植入物治疗 3 次后,至少 1 年内不需要其他治疗来维持眼压,对于大多数患者耐受性良好^[50]。

2 结膜穹窿植入物 结膜穹窿植入物是放置在结膜下穹窿部的无菌固体和半固体制剂。BRANDT 等^[51]

研发了一种贝美前列素的眼结膜穹窿环,其在聚丙烯制成的环形结构上附着了硅胶基质用以延缓贝美前列素的释放。该植入物的 II 期临床试验结果显示,6 个月的随访期内,负载 13 mg 贝美前列素的眼结膜穹窿环可持续稳定释放药物,使患者的眼压平均降低 3.2~6.4 mmHg,且超过 97% 的患者对该植入物耐受良好。另外一项 Ib 期临床试验对比了含有贝美前列素和噻吗洛尔组合的结膜穹窿植入物和其中任何一种药物单独给药超过 10 周的降眼压效果,结果显示,相比单药治疗,该结膜穹窿植入物具有更显著的降眼压效果^[52]。

3 泪点塞递送系统 泪点塞递送系统是一种插入泪小管的微小的生物相容性装置,可以阻塞泪小管,减少或阻止泪液的排出,从而起到保存泪液的作用。与传统滴眼液相比,泪点塞药物递送系统具有提高药物疗效和减少药物剂量的潜在优势。拉坦前列素泪点塞递送系统(latanoprost punctal plug delivery system, L-PPDS)是一种将抗青光眼药物拉坦前列素装入泪点塞装置中制成的抗青光眼缓释制剂。临床研究表明,将两个含有相同量(70.5 μg)的拉坦前列素泪点塞塞入泪小管,1 个月后,眼压平均降低幅度可达 5.7 mmHg^[53]。临床研究初步结果显示,受试者在接受 L-PPDS 的 6 周随访期内耐受良好,最常见的不良反应包括异物感、眼痒(常见于初始泪点塞磨损)、结膜充血等^[54]。

4 角膜接触镜 早在 1960 年,WICHTERLE 等^[55]就指出,角膜接触镜(软性隐形眼镜)除了主要用于视力矫正外,还可用于眼部给药,即递送亲水性药物。角膜接触镜药物递送系统可将药物负载于角膜接触镜的表面或内部,药物可以从高度水合的接触镜聚合物网络中通过被动扩散的形式快速洗脱,从而使得药物持续释放并延长药物停留时间,较普通滴眼液具有更高的生物利用度^[56]。用于青光眼治疗的角膜接触镜药物递送系统的制备方法包括浸泡法、维生素 E 负载法、酶触发释放法、隐形眼镜薄膜浸渍法等,其中浸泡法的应用较为广泛,如缓释递送噻吗洛尔^[57,58]。LI 等^[59]研究了高水含量的聚甲基丙烯酸羟乙酯角膜接触镜与噻吗洛尔组成的药物递送系统的药物释放性能,结果表明,至少有 20% 的噻吗洛尔进入了角膜。以负载噻吗洛尔的硅酮水凝胶制备的角膜接触镜药物递送系统的动物实验表明,角膜接触镜实现相似眼压降幅仅需负载普通滴眼液 1/3 药量,表明该系统具有更高的药物生物利用度^[60]。

5 缓释凝胶 缓释凝胶基于黏弹性聚合物材料制成,

药物在滴入眼睛时呈液体状态, 但一旦与泪液接触, 或触发某些物理化学信号 (例如 pH、温度或离子强度的变化), 就会迅速变成薄的黏弹性凝胶, 从而延长药物作用时间, 提高药物的生物利用度, 实现药物持续释放^[61, 62]。该药物递送系统使用方便, 用药剂量准确, 制造工艺简单, 可以最大限度地减少药物副作用, 减少给药频次, 大大提高了患者的依从性^[63]。目前已上市的几种用于局部抗青光眼的缓释凝胶制剂有默克公司的 Timoptic-XE[®] (在结冷胶中添加噻吗洛尔)、爱尔康公司的 Pilopine HS[®] (在卡波姆中添加毛果芸香碱) 等^[64]。

小结 药物治疗在青光眼的临床治疗中具有重要地位, 五类经典的局部降眼压药物的疗效与安全性已得到证实, 是目前临床青光眼主要的药物治疗选择。其中, PGAs 具有良好的降眼压效果、长期的降眼压活性和最小的全身药物不良反应, 是治疗 POAG 的首选药物^[12]。 β 受体阻滞药也可被视为一线药物, 但其禁用于有呼吸系统疾病 (如哮喘) 和心脏问题 (如心脏传导阻滞) 的患者。其他药物如 α_2 受体激动剂和 CAIs 常作为单药治疗效果不佳的辅助治疗, 而胆碱能受体激动剂毛果芸香碱可作为 PACG、术前应急处理等短期降压手段, 但不单独用于长期治疗。近年来, 两类新型的抗青光眼药物 RKIs 和 NO 供体抗青光眼药物成功批准入市, 虽未广泛使用, 但其疗效不亚于经典的局部降眼压药物, 并且耐受性更好, 副作用更少, 可为青光眼的临床治疗提供更多选择。创新缓释药物递送系统 (眼外和眼内递送系统) 的应用, 使得抗青光眼药物在眼部长期缓慢释放, 从而提高了药物的生物利用度, 降低了不良反应, 提高了患者的用药依从性, 但这些创新药物递送系统还需要经过大规模试验确定其有效性和安全性。临床医生和药师应综合考虑患者目标眼压的需要、全身疾病特点和依从性, 以及药物的降眼压效果、安全性和成本等因素, 选择用最少的药物达到目标眼压, 以最大限度地减少药物副作用, 改善患者的生活质量。

[参考文献]

- [1] JONAS JB, AUNG T, BOURNE RR, *et al.* Glaucoma [J] . Lancet, 2017, 390 (10108) : 2183-2193.
- [2] THAM YC, LI X, WONG TY, *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis [J] . Ophthalmology, 2014, 121 (11) : 2081-2090.
- [3] 王宁利, 辛 晨, 张敬学, 等. 中国青光眼防治工作展望 [J] . 眼科学报, 2021, 36 (6) : 400-404. WANG NL, XIN C, ZHANG JX, *et al.* Outlook on the prevention and treatment of glaucoma in China [J] . Eye Sci, 2021, 36 (6) : 400-404.
- [4] 杨培增, 范先群. 眼科学 [M] . 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 148. YANG PZ, FAN XQ. Ophthalmology [M] . 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018:148.
- [5] SCHUSTER AK, ERB C, HOFFMANN EM, *et al.* The diagnosis and treatment of glaucoma [J] . Dtsch Arztebl Int, 2020, 117 (13) : 225-234.
- [6] NAKAZAWA T, FUKUCHI T. What is glaucomatous optic neuropathy? [J] . Jpn J Ophthalmol, 2020, 64 (3) : 243-249.
- [7] JAYANETTI V, SANDHU S, LUSTHAUS JA. The latest drugs in development that reduce intraocular pressure in ocular hypertension and glaucoma [J] . J Exp Pharmacol, 2020, 12: 539-548.
- [8] LUSTHAUS J, GOLDBERG I. Current management of glaucoma [J] . Med J Aust, 2019, 210 (4) : 180-187.
- [9] European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma, 4th edition ; chapter 3: treatment principles and options supported by the EGS foundation: part 1: foreword; introduction; glossary; chapter 3 treatment principles and options [J] . Br J Ophthalmol, 2017, 101 (6) : 130-195.
- [10] STEIN JD, KHAWAJA AP, WEIZER JS. Glaucoma in adults-screening, diagnosis, and management: a review [J] . JAMA, 2021, 325 (2) : 164-174.
- [11] SHALABY WS, SHANKAR V, RAZEGHINEJAD R, *et al.* Current and new pharmacotherapeutic approaches for glaucoma [J] . Expert Opin Pharmacother, 2020, 21 (16) : 2027-2040.
- [12] Anon. European Glaucoma Society terminology and guidelines for Glaucoma, 5th edition [J] . Brit J Ophthalmol, 2021, 105 (Suppl 1) : 1-169.
- [13] IMPAGNATIELLO F, BASTIA E, ALMIRANTE N, *et al.* Prostaglandin analogues and nitric oxide contribution in the treatment of ocular hypertension and glaucoma [J] . Br J Pharmacol, 2019, 176 (8) : 1079-1089.
- [14] YE M, CHEN ZQ, LI M, *et al.* Effect of topical application of adrenaline on Schlemm canal, trabecular meshwork and intraocular pressure [J] . Medicine, 2019, 98 (22) : e15558.
- [15] XIANG Y, CHEN LG, ZHAO Y, *et al.* Measuring changes in Schlemm's canal and trabecular meshwork in different accommodation states in myopia children: an observational study [J] . Eye, 2020, 34 (2) : 374-382.
- [16] 宋智慧, 陈亚平, 张 弢. 前列腺素类似物治疗儿童青光眼的有效性和安全性研究进展 [J] . 临床药物治疗杂志, 2019, 17 (6) : 56-60. SONG ZH, CHEN YP, ZHANG C. Advances in the efficacy and safety of prostaglandin analogues in pediatric glaucoma [J] . Clin Med J, 2019, 17 (6) : 56-60.
- [17] GRIESHABER MC, FLAMMER J. Is the medication used to achieve the target intraocular pressure in glaucoma therapy of relevance? An exemplary analysis on the basis of two beta-blockers [J] . Prog Retin Eye Res, 2010, 29 (1) : 79-93.

- [18] 中华医学会眼科学分会青光眼学组, 中国医师协会眼科医师分会青光眼学组. 中国青光眼指南: 2020 年 [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56 (8): 573-586. Glaucoma Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association, Glaucoma Group of Ophthalmologists Branch of Chinese Medical Doctors' Association. Chinese glaucoma guide : 2020 [J]. Chin J Ophthalmol, 2020, 56(8) : 573-586.
- [19] KANG JM, TANNA AP. Glaucoma [J]. Med Clin North Am, 2021, 105 (3): 493-510.
- [20] RAZALI N, SHAFIQ HASSAN MD, ABU BAKAR AS, *et al.* Medical management of open-angle glaucoma: focus on mechanisms of action and adverse drug reactions [J]. J Clin Health Sci, 2021, 6 (1): 4-17.
- [21] OH D J, CHEN JL, VAJARANANT TS, *et al.* Brimonidine tartrate for the treatment of glaucoma [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20 (1): 115-122.
- [22] LAZCANO-GOMEZ G, ALVAREZ-ASCENCIO D, HARO-ZUNO C, *et al.* Glaucoma medication preferences among glaucoma specialists in Mexico [J]. J Curr Glaucoma Pract, 2017, 11 (3): 97-100.
- [23] 徐丹, 秦梅. 新生血管性青光眼的研究新进展 [J]. 临床眼科杂志, 2016, 24 (5): 469-472. XU D, QIN M. Recent progress in neovascular glaucoma researches [J]. J Clin Ophthalmol, 2016, 24 (5): 469-472.
- [24] 谭海波, 祝丽娜, 沈洁. 选择性激光小梁成形术联合药物治疗在开角型青光眼中的应用 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2015, 35 (12): 1858-1861. TAN HB, ZHU LN, SHEN J. Application of selective laser trabeculoplasty combined with medication to the treatment of open-angle glaucoma [J]. Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci, 2015, 35 (12): 1858-1861.
- [25] NIZARI S, GUO L, DAVIS BM, *et al.* Non-amyloidogenic effects of α_2 adrenergic agonists: implications for brimonidine-mediated neuroprotection [J]. Cell Death Dis, 2016, 7 (12): e2514.
- [26] GUYMER C, WOOD J P, CHIDLOW G, *et al.* Neuroprotection in glaucoma: recent advances and clinical translation [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2019, 47 (1): 88-105.
- [27] SENA DF, LINDSLEY K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 1 (1): CD006539.
- [28] SHAARAWY TM, SHERWOOD MB, HITCHINGS RA, *et al.* Glaucoma e-book [M/OL]. Amsterdam : Elsevier Ltd, 2015: 559 [2024-03-01]. <https://www.sciencedirect.com/book/9780702051937/glaucoma#book-info>.
- [29] TAN PP, YUAN HH, ZHU X, *et al.* Activation of muscarinic receptors protects against retinal neurons damage and optic nerve degeneration in vitro and in vivo models [J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20 (3): 227-236.
- [30] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 中国抗青光眼药物复方制剂使用的专家共识: 2019 年 [J]. 中华眼科杂志, 2019, 55 (8): 569-571. Glaucoma Group of the Ophthalmology Branch of the Chinese Medical Association. Expert consensus on the use of anti-glaucoma drug compound preparations in China : 2019 [J]. Chin J Ophthalmol, 2019, 55 (8): 569-571.
- [31] MACHEN L, RAZEGHINEJAD R, MYERS JS. Fixed-combination topical anti-hypertensive ophthalmic agents [J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21 (10): 1269-1282.
- [32] TANNA AP, JOHNSON M. Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension [J]. Ophthalmology, 2018, 125 (11): 1741-1756.
- [33] SCHEHLEIN EM, ROBIN AL. Rho-associated kinase inhibitors: evolving strategies in glaucoma treatment [J]. Drugs, 2019, 79 (10): 1031-1036.
- [34] TANIHARA H, INOUE T, YAMAMOTO T, *et al.* Phase 1 clinical trials of a selective Rho kinase inhibitor, K-115 [J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131 (10): 1288-1295.
- [35] TANIHARA H, INOUE T, YAMAMOTO T, *et al.* Phase 2 randomized clinical study of a Rho kinase inhibitor, K-115, in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension [J]. Am J Ophthalmol, 2013, 156 (4): 731-736.
- [36] TANIHARA H, INOUE T, YAMAMOTO T, *et al.* One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension [J]. Acta Ophthalmol, 2016, 94 (1): e26-e34.
- [37] TANIHARA H, KAKUDA T, SANO T, *et al.* Safety and efficacy of ripasudil in Japanese patients with glaucoma or ocular hypertension: 12-month interim analysis of ROCK-J, a post-marketing surveillance study [J]. BMC Ophthalmol, 2020, 20 (1): 275.
- [38] BATRA M, GUPTA S, NAIR A B, *et al.* Netarsudil: a new ophthalmic drug in the treatment of chronic primary open angle glaucoma and ocular hypertension [J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 31 (5): 2237-2244.
- [39] KHOURI AS, SERLE JB, BACHARACH J, *et al.* Once-daily netarsudil versus twice-daily timolol in patients with elevated intraocular pressure: the randomized phase 3 ROCKET-4 study [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 204: 97-104.
- [40] ASRANI S, BACHARACH J, HOLLAND E, *et al.* Fixed-dose combination of netarsudil and latanoprost in ocular hypertension and open-angle glaucoma: pooled efficacy/safety analysis of phase3 MERCURY-1 and-2 [J]. Adv Ther, 2020, 37 (4): 1620-1631.
- [41] MAO YJ, WU JB, YANG ZQ, *et al.* Nitric oxide donating anti-glaucoma drugs: advances and prospects [J]. Chin J Nat Med, 2020, 18 (4): 275-283.
- [42] HOY SM. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024%: a review in open-angle glaucoma and ocular hypertension [J]. Drugs, 2018, 78 (7): 773-780.
- [43] ALIANCY J, STAMER WD, WIROSTKO B. A review of nitric oxide for the treatment of glaucomatous disease [J]. Ophthalmol Ther, 2017, 6 (2): 221-232.

- [44] MEHRAN NA, SINHA S, RAZEGHINEJAD R. New glaucoma medications: latanoprostene bunod, netarsudil, and fixed combination netarsudil-latanoprost [J] . Eye, 2020, 34 (1) : 72–88.
- [45] KANNO M, ARAIE M, KOIBUCHI H, *et al.* Effects of topical nipradilol, a beta blocking agent with alpha blocking and nitroglycerin-like activities, on intraocular pressure and aqueous dynamics in humans [J] . Br J Ophthalmol, 2000, 84 (3) : 293–299.
- [46] KIM JH, CAPRIOLI J. Intraocular pressure fluctuation: is it important? [J] . J Ophthalmic Vis Res, 2018, 13 (2) : 170–174.
- [47] KESAV NP, YOUNG CEC, ERTEL MK, *et al.* Sustained-release drug delivery systems for the treatment of glaucoma [J] . Int J Ophthalmol, 2021, 14 (1) : 148–159.
- [48] SHIRLEY M. Bimatoprost implant: first approval [J] . Drugs Aging, 2020, 37 (6) : 457–462.
- [49] LEWIS RA, CHRISTIE WC, DAY DG, *et al.* Bimatoprost sustained-release implants for glaucoma therapy: 6-month results from a phase I/II clinical trial [J] . Am J Ophthalmol, 2017, 175: 137–147.
- [50] Allergan. Allergan announces positive 3-month topline results from second phase 3 study of bimatoprost sr (sustained-release) implant for lowering intraocular pressure (IOP) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension [EB/OL] . (2019–01–07) [2024–03–01] . <https://www.prnewswire.com/news-releases/allergan-announces-positive-3-month-topline-results-from-second-phase-3-study-of-bimatoprost-sr-sustained-release-implant-for-lowering-intraocular-pressure-iop-in-patients-with-open-angle-glaucoma-or-ocular-hypertension-300773602.html>.
- [51] BRANDT JD, SALL K, DUBINER H, *et al.* Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert: results of a phase II randomized controlled study [J] . Ophthalmology, 2016, 123 (8) : 1685–1694.
- [52] NIH. A study to evaluate efficacy and safety of a fixed combination ocular insert in participants with open-angle glaucoma or ocular hypertension [EB/OL] . [2024–03–01] . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02742649?view=results>.
- [53] KOMPELLA UB, HARTMAN RR, PATIL MA. Extraocular, periocular, and intraocular routes for sustained drug delivery for glaucoma [J] . Prog Retin Eye Res, 2021, 82 : 100901.
- [54] UTKHEDE D, WILLIAM R. Improving retention rates for sustained therapeutic delivery through punctal plugs [J] . Investig Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59 : 5675.
- [55] WICHTERLE O, LÍM D. Hydrophilic gels for biological use [J] . Nature, 1960, 185: 117–118.
- [56] MEHTA P, AL-KINANI AA, QUTACHI O, *et al.* Assessing the *ex vivo* permeation behaviour of functionalised contact lens coatings engineered using an electrohydrodynamic technique [J] . J Phys Mater, 2018, 2 (1) : 014002.
- [57] MOSUELA R, THAPA A, ALANY RG, *et al.* Contact lenses: clinical evaluation, associated challenges and perspectives [J] . Pharm Pharmacol Int J, 2017, 5 (3) : 00119.
- [58] SINGH RB, ICHHPUJANI P, THAKUR S, *et al.* Promising therapeutic drug delivery systems for glaucoma: a comprehensive review [J] . Ther Adv Ophthalmol, 2020, 12: 2515841420905740.
- [59] LI C, CHAUHAN A. Ocular transport model for ophthalmic delivery of timolol through p-HEMA contact lenses [J] . J Drug Deliv Sci Tec, 2007, 17 (1) : 69–79.
- [60] PENG CC, BEN-SHLOMO A, MACKAY EO, *et al.* Drug delivery by contact lens in spontaneously glaucomatous dogs [J] . Curr Eye Res, 2012, 37 (3) : 204–211.
- [61] KRAULAND AH, LEITNER VM, BERNKOP-SCHNURCH A. Improvement in the in situ gelling properties of deacetylated gellan gum by the immobilization of thiol groups [J] . J Pharm Sci, 2003, 92 (6) : 1234–1241.
- [62] 姚晓长, 陈 锋. 水凝胶在青光眼缓控释递药中的研究进展 [J] . 中国现代应用药学, 2022, 39 (16) : 2165–2172. YAO XC, CHEN F. Research progress on hydrogel-based sustained and controlled drug delivery for glaucoma [J] . Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39 (16) : 2165–2172.
- [63] UUSITALO H, KAHONEN M, ROPO A, *et al.* Improved systemic safety and risk-benefit ratio of topical 0.1% timolol hydrogel compared with 0.5% timolol aqueous solution in the treatment of glaucoma [J] . Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006, 244 (11) : 1491–1496.
- [64] AL-KINANI AA, ZIDAN G, ELSAID N, *et al.* Ophthalmic gels: past, present and future [J] . Adv Drug Deliv Rev, 2018, 126 : 113–126.