

· 论 著 ·

# 科比根治疗开角型青光眼和高眼压症的疗效及安全性

史兰琴<sup>1</sup>, 吴冬香<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 研究科比根治疗开角型青光眼和高眼压症的疗效及安全性。**方法** 采用对照研究手段,将符合条件的患者随机分组进行科比根® (溴莫尼定和噻吗洛尔固定复合滴眼液)和非固定联合制剂治疗(0.2%酒石酸溴莫尼定滴眼液及0.5% 噻吗洛尔滴眼液)比较。**结果** 在5周的对比治疗后,分析疗效、治疗安全性,科比根® 治疗效果与非固定联合制剂治疗效果接近,未出现新的与治疗有关不良事件,未观察到其他治疗安全性的明显差异。**结论** 科比根治疗开角型青光眼和高眼压症的方法与非固定联合制剂的疗效和安全性相似。

**[关键词]** 科比根;青光眼;高眼压症;溴莫尼定;噻吗洛尔

**[中图分类号]** R775 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-271X.2016.02.020

## Evaluation of the efficacy and safety of the timolol-brimonidine fixed combination in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension

SHI Lan-qin<sup>1</sup>, WU Dong-xiang<sup>2</sup>. 1. Department of Ophthalmology, Shaanxi Tongchuan City Maternal and Child Health Care Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727007, China; 2. Department of Ophthalmology, Shaanxi Ganquan County People's Hospital, Ganquan, Shaanxi 716100, China

**[Abstract]** **Objective** To study the efficacy and safety of Combigan in treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. **Methods** The patients who met the standards of experiment were randomly divided into two groups. One group accepted treatment of Combigan (according to the proportion of 1:1 to the timolol-brimonidine fixed combination) and the other group accepted a unfixed joint treatment (0.2% tartaric acid brimonidine and 0.5% timolol). **Results** After five weeks of contrast treatment, according to the result of curative effect and treatment of security analysis, the therapeutic effect of the Combigan<sup>®</sup> was not inferior to unfixed joint treatment. No new adverse events associated with treatment appeared. **Conclusion** Combigan has a similar security with unfixed joint treatment.

**[Key words]** combigan; glaucoma; ocular hypertension; brimonidine; timolol

青光眼是眼内压间断或持续升高而给眼球各组织及视觉功能带来损害的一种眼病,是导致人类失明的三大眼病之一,目前尚缺乏根治的有效治疗手段<sup>[1-4]</sup>。而高眼压症是原发性开角型青光眼的特殊现象。药物降低眼内压是目前较为有效的缓解青光眼症状的手段<sup>[5]</sup>。有研究显示,每降低1 mmHg 眼压能够延缓10%左右的视神经损伤<sup>[6-8]</sup>。青光眼的药物治疗可分为非固定联合制剂给药和固定复合制剂给药。一般优先选择单种降眼压药,在治疗效果不满意的情况下,会根据情况增加辅助药物。部分患者则可能需要联合使用3~4种降眼压药物才能达到控制眼压的目的<sup>[9]</sup>。增加滴眼次

数使患者的依从性降低,而多种药物叠加的不良反应,如对眼球表面的损伤也受到重视。多次给药也可导致洗出效应,即上一药物的疗效无法达到最大化<sup>[10]</sup>。目前,固定复合制剂降眼压药物的使用,可有效降低患者的滴眼次数,并减少了药物造成的眼球表面损伤,同时降低洗出效应。如患者使用1种降眼压药物不能达到治疗目的,可采用固定复合制剂以达到治疗的目的。

科比根® (溴莫尼定和噻吗洛尔固定复合滴眼液)2007年在美国批准上市<sup>[11]</sup>,最近在我国被批准使用。药物中的溴莫尼定是 $\alpha$ -肾上腺素受体激动剂能够减少房水生成及增加房水的流出从而降低眼压,而噻吗洛尔属于非选择性的 $\beta$ -肾上腺素受体阻滞剂,能够减少房水生成从而降低眼压。已有大规模的临床研究表明科比根® 具有良好的安全性,其降眼压表现与单独使用溴莫尼定和噻吗洛尔一致,同时能够更好的降低及控制每天的眼压波动<sup>[12-14]</sup>。本文就科比根® 在治疗青光眼及高眼压

**作者单位:** 1. 727007 陕西铜川,陕西省铜川市妇幼保健院眼科;2. 716100 陕西甘泉,陕西省甘泉县人民医院眼科

**通讯作者:** 吴冬香, E-mail: gonglust@163.com

**引用格式:** 史兰琴, 吴冬香. 科比根治疗开角型青光眼和高眼压症的疗效及安全性[J]. 东南国防医药, 2016, 18(2): 174-176, 224.

症中的疗效及安全性进行评价分析。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 年龄 18~65 岁、单眼或双眼患有开角型青光眼或高眼压的患者,在治疗中使用单一的  $\beta$ -受体阻滞剂疗效不佳。排除过去 3 个月内做过眼部手术或服用会影响眼压药物的患者。每例患者仅研究单眼,定义在基线时  $T_0$  具有较高眼压值的为合格的待研究眼。

**1.2 研究方法** 所有研究对象来自于国内 15 所医院,在符合中国药物临床试验管理规范和指南以及独立伦理委员会要求的同时,所有研究者均获得所属医学院或医院独立伦理委员会的批准,并与每一位研究对象签署知情同意书。进入研究的所有患者按照 1:1 随机分入 2 个治疗组。科比根组:药物为科比根<sup>®</sup> 和安慰剂;非固定联合组,药物为 0.2% 酒石酸溴莫尼定滴眼液及 0.5% 噻吗洛尔滴眼液。受试者不知道自己的组别。在每天 8:00~9:00、19:00~20:00 之间使进行治疗。2 种眼药水给药时间间隔 10 min,持续 5 周。

### 1.3 研究指标

**1.3.1 主要疗效指标为眼压值** 分别在  $T_0$ (9:30)、 $T_0+3$ (12:30) 和  $T_0+6$ (15:30) 使用 Goldmann 压平式眼压计进行测量并记录。日间平均眼压为 3 次测量平均值,眼压的平均变化为研究第 5 周最后一天的日间平均眼压与开始第 1 天基线眼压之间的差值。

**1.3.2 药效安全评估指标** 在使用药品过程中的不良事件,包括眼睑、结膜、角膜、前房、玻璃体等眼部异常,肠胃系统、神经系统等不良反应及疾病。

**1.4 统计学处理** 所有参加研究随机分组的患者纳入意向性分析人群(ITT),符合试验方案、依从性良好并顺利完成全部研究的患者纳入符合方案集

分析人群(PP),其中 PP 集合中剔除出现违反试验方法和原则的患者,两者通过数据的对比分析,能够更加科学地分析相关药物的疗效及其安全性。

本研究中纳入符合要求的 ITT 集合的共计 219 例患者,其中男 115 例(52.5%)、女 104 例(47.5%)。科比根<sup>®</sup> 组和非固定联合组的人数分别为 110 例(男 58 例,女 52 例)、109 例(男 57 例,女 52 例)。两组性别差异无统计学意义。所有患者年龄( $55.7 \pm 15.9$ ) 岁,不同组别分布差异无统计学意义。最终纳入 PP 集合的患者共计 206 例,其中科比根组和非固定联合组的人数分别为 105 例、101 例,未纳入 PP 集合的患者原因包括个人原因申请退出、出现常见不良事件及调查组发现患者存在可能对研究结果产生影响的行為等。

在数据分析中,第 5 周时若科比根<sup>®</sup> 组的日间平均眼压的平均变化比非固定联合组高 1.5 mmHg 以上,则为无效假设。采用治疗分组和研究者两个因素进行方差分析建立可信区间。其中日间平均眼压科比根<sup>®</sup> 组与非固定联合组差值的两侧 95% 以内为之置信区间,若置信区间的上限不大于 1.5 mmHg,则认为非固定联合不优于科比根<sup>®</sup> 组。

## 2 结果

**2.1 疗效指标** 通过以上试验及为期 5 周对研究对象日均眼压的记录,经过模型分析得到表 1。从表 1 数据可以看出,在 ITT 集合和 PP 集合的人群中,试验两组之间的差异在 95% 的置信区间上均小于 1.5 mmHg,可以得到结论:科比根<sup>®</sup> 的治疗效果不低于非固定联合治疗效果。

### 2.2 治疗安全性评价

**2.2.1 不良事件** 在研究中发现,共有 29 例患者出现了 36 例次不良事件,占 PP 集合人数的 14.1%,其中科比根<sup>®</sup> 组有 13 例患者发生 17 例不良事件,

表 1 不同集合各调查组的基线及第 5 周日均眼压统计表(mmHg)

人群集合	分组	基线眼压	第 5 周日均眼压	眼压变化
ITT 集合	科比根 <sup>®</sup> 组( $n=100$ )	25.04 $\pm$ 3.64	18.79 $\pm$ 3.91	-6.25 $\pm$ 3.55
	非固定联合组( $n=109$ )	24.49 $\pm$ 2.89	18.86 $\pm$ 3.51	-5.63 $\pm$ 3.45
	差值 <sup>a</sup>	/	/	-0.62
	95%置信区间	/	/	-1.32, 0.37
PP 集合	科比根 <sup>®</sup> 组( $n=105$ )	24.92 $\pm$ 3.53	18.55 $\pm$ 3.58	-6.38 $\pm$ 3.41
	非固定联合组( $n=101$ )	24.54 $\pm$ 2.81	18.37 $\pm$ 2.79	-6.17 $\pm$ 3.21
	差值 <sup>a</sup>	/	/	-0.23
	95%置信区间	/	/	-1.08, 0.63

注:a. 差值为科比根<sup>®</sup> -非固定联合的差值,其点的估计及对应的 95% 的置信区间,是基于前述方差分析模型得出

表 2 治疗过程中发生不良事件情况统计表

不良事件	总计( <i>n</i> =206)		科比根® 组( <i>n</i> =105)		非固定联合组( <i>n</i> =101)		组间比较 <i>P</i> 值
	例次	患者数	例次	患者数	例次	患者数	
不良事件总计	36	29	17	13	19	16	0.449
治疗相关性不良事件	25	18	16	10	9	8	0.385
眼部疾病	18	11	10	6	8	5	0.356
胃肠系统疾病	2	2	1	1	1	1	0.495
血管疾病	1	1	0	0	1	1	0.258
呼吸系统疾病	3	3	1	1	2	2	0.652
神经系统疾病	1	1	0	0	1	1	0.736

占本组人数的 12.4%;非固定联合组有 16 例患者发生 19 例不良事件,占本组人数的 15.8%。通过分析发现治疗相关性不良事件有 25 例次,涉及 18 例患者,其中科比根® 10 例患者 16 例次不良事件,非固定联合组 8 例患者 9 例不良事件。见表 2。其中组间比较的 *P* 值为 Fisher 精确检验得来。由统计数据可以得出治疗组和对照组的不良事件和所有治疗相关不良事件的差异不具有统计学意义,也不具有临床意义。

**2.2.2 其他安全性评价指标** 在治疗过程中,对所有参与患者的生命体征、血常规、视敏感、裂隙灯检查在不同组间无统计学意义(*P*<0.05),也未观察到具有临床意义的变化。总体分析结果表明,科比根® 组与非固定联合组的药物安全性无显著差异。

3 讨论

**3.1 科比根® 复合剂的治疗效果** 本研究结果表明,在 ITT 集合和 PP 集合的人群组间差异在 95% 的置信区间上均小于 1.5 mmHg,因此可以说明科比根® 的治疗效果不低于非固定联合治疗效果,即仅使用溴莫尼定/噻吗洛尔固定复合制剂科比根® 对青光眼的治疗效果不低于同时使用 0.2% 溴莫尼定滴眼液和 0.5% 噻吗洛尔滴眼液的非固定联合治疗效果。同时使用复合制剂科比根® 能够减少给药次数,可提高患者的用药依从性并减少对患者眼球表面可能带来的损伤。

美国及欧盟已经完成的复合制剂科比根® 的完整临床研究表明,科比根® 能够有效的降低青光眼的眼压<sup>[15]</sup>,并能够很好地维持其日间平均眼压,减少眼压的波动<sup>[16-17]</sup>。相比使用单一药物溴莫尼定或噻吗洛尔治疗,科比根® 表现出同等甚至更好的治疗效果<sup>[18]</sup>。而早期的研究数据表明,在转换疗法时,科比根® 能够进一步有效降低眼压<sup>[19]</sup>。

**3.2 科比根® 复合剂的治疗安全性** 本研究的结

果表明,科比根® 复合制剂具有与非固定联合治疗类似的安全性。其中眼部不适的疾病是在治疗中最常见的不良事件。科比根® 组在治疗过程中未出现新的不良事件,可一定程度说明科比根® 复合制剂在混合使用后并未增加患者的使用风险。而患者在用药过程中生命体征、血常规、视敏感、裂隙灯检查等项目均未出现具有临床意义的改变或具有统计学意义的差异。美国和欧盟的研究结果与此相似<sup>[20-21]</sup>。因此,科比根® 复合治疗的安全性评估结果表现良好。

综上所述,溴莫尼定/噻吗洛尔固定复合制剂科比根® 的治疗效果基本等同于 0.2% 酒石酸溴莫尼定滴眼液及 0.5% 噻吗洛尔滴眼液的非固定联合使用治疗,且可以减少给药次数,增加患者的用药依从性,减少多次给药对眼球表面可能的损伤,其治疗安全性也与非固定联合治疗基本相同。由于研究手段及范围等因素,本研究结果存在一定局限性,但可为今后更多针对中国人群的科比根® 治疗研究提供资料。

【参考文献】

[1] 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, 2013, 27(7): 121-126.

[2] 丁波, 过贵元, 孙桂珍, 等. 光学相干断层成像在眼科视网膜黄斑部体检中的应用[J]. 东南国防医药, 2015, 17(4): 356-357.

[3] 王润, 王波, 陈建卓, 等. 复合式小梁切除术与激光经巩膜睫状体光凝术对青光眼患者临床疗效比较研究[J]. 东南国防医药, 2015, 17(5): 493-495.

[4] 李媛媛, 陈建卓, 王润, 等. 以近视首诊的青少年开角型青光眼 78 例临床分析[J]. 东南国防医药, 2014, 16(3): 302-303.

[5] Motolko MA. Comparison of allergy rates in glaucoma patients receiving brimonidine 0.2% monotherapy versus fixed-combination brimonidine 0.2%-timolol 0.5% therapy [J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(9): 89-95.

(下转第 224 页)

## 【参考文献】

- [1] 白书忠.军队医学科管理[M].北京:人民军医出版社, 2004;322-330.
- [2] 王长通,李慧,郭启勇.浅析医学科经费管理信息化现代医院管理[J].现代医药管理, 2015,13(1):75-78.
- [3] 王永清,李大鹏,刘文清,等.新时期军队医院科研课题管理特点与对策[J].解放军医院管理杂志,2008,15(12):1175-1176.
- [4] 姚战鹏,程婕,张永生,等.新形势下军队医院科研管理的新策略[J].西北国防杂志,2007,28(3):236-237.
- [5] 李大鹏,李静,吕春雷,等.动物实验在医院科研中的作用及其实施[J].实用医药杂志,2013,30(9):861-863.
- [6] 李瑞斌,杨晨,王勇,等.对中小型医院科研管理工作的几点思考[J].东南国防医药,2012,14(5):273-274.
- [7] 杨艳,于军,梁菁菁,等.精细化管理在军队医院科研管理中的应用[J].东南国防医药,2014,16(4):440-441.
- [8] 王引虎.谈军队中小医院科研管理[J].解放军医院管理杂志, 2013,20(5):112-113.
- [9] 岳岩,舒查良,王楠,等.科技成果奖励申报的经验与思考[J].解放军医院管理杂志,2013,18(3):231-234.
- (收稿日期:2015-10-23;修回日期:2015-12-28)  
(本文编辑:徐燕茹)
- 
- (上接第 176 页)
- [6] Baiza D, Lamas LM, Ayala JF. Comparison of timolol 0.5% + brimonidine 0.2% + dorzolamide 2% versus timolol 0.5% + brimonidine 0.2% in a Mexican population with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension [J]. Clin Ophthalmol, 2012, 21(5):129-134.
- [7] 葛铁睿,杨丽萍,陆燕,等.高度近视行虹膜固定型人工晶状体植入术的像差变化[J].东南国防医药, 2014, 16(4):337-340.
- [8] 林红,许宝珠,林大东,等.儿童意外损伤的危险因素分析[J].东南国防医药, 2013, 15(4):409.
- [9] Javitt JC, Schiffman RM. Clinical success and quality of life with brimonidine 0.2% or timolol 0.5% used twice daily in glaucoma or ocular hypertension: a randomized clinical trial. Brimonidine Outcomes Study Group I [J]. J Glaucoma, 2000, 9(3):261-269.
- [10] Whitson JT, Realini TN, Nguyen QH, et al. Six-month results from a Phase III randomized trial of fixed-combination brinzolamide 1% + brimonidine 0.2% versus brinzolamide or brimonidine monotherapy in glaucoma or ocular hypertension [J]. Clin Ophthalmol, 2013, 11(8):135-141.
- [11] Konstas AG, Quaranta L, Yan DB, et al. Twenty-four hour efficacy with the dorzolamide/timolol-fixed combination compared with the brimonidine/timolol-fixed combination in primary open-angle glaucoma [J]. Eye, 2012, 26(1):189-193.
- [12] Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. Gardiner SA randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 151(4):247-251.
- [13] Spaeth GL, Bernstein P, Caprioli J, et al. Control of intraocular pressure and fluctuation with fixed-combination brimonidine-timolol versus brimonidine or timolol monotherapy [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 151(2):297-302.
- [14] Konstas AG, Holló G, Haidich AB, et al. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction obtained with brinzolamide/timolol or brimonidine/timolol fixed-combination adjunctive to travoprost therapy [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2013, 29(7):129-134.
- [15] Siesky B, Harris A, Ehrlich R, et al. Short-term effects of brimonidine/timolol and dorzolamide/timolol on ocular perfusion pressure and blood flow in glaucoma [J]. Adv Ther, 2012, 29(1):432-436.
- [16] Fechtner RD, Harasymowycz P, Nixon DR, et al. Twelve-week, randomized, multicenter study comparing a fixed combination of brimonidine-timolol with timolol as therapy adjunctive to latanoprost [J]. Clin Ophthalmol, 2011, 21(4):219-223.
- [17] Feke GT, Rhee DJ, Turalba AV. Effects of dorzolamide-timolol and brimonidine-timolol on retinal vascular autoregulation and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2013, 29(7):245-249.
- [18] Hatanaka M, Grigera DE, Barbosa WL, et al. Susanna R JrAn eight-week, multicentric, randomized, interventional, open-label, phase 4, parallel comparison of the efficacy and tolerability of the fixed combination of timolol maleate 0.5%/brimonidine tartrate 0.2% versus fixed combination of timolol maleate 0.5%/dorzolamide 2% in patients with elevated intraocular pressure [J]. J Glaucoma, 2008, 17(8):278-283.
- [19] Konstas AG, Katsimpris IE, Katsos K, et al. Twenty-four-hour efficacy of the brimonidine/timolol fixed combination versus therapy with the unfixed components [J]. Eye, 2008, 22(11):98-103.
- [20] Garudadri CS, Choudhari NS, Rao HL, et al. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-pressure Glaucoma Treatment Study [J]. Am J Ophthalmol, 2011, 152(5):231-236.
- [21] Yuksel N, Gok M, Altintas O, et al. Diurnal intraocular pressure efficacy of the timolol-brimonidine fixed combination and the timolol-dorzolamide fixed combination as a first choice therapy in patients with pseudoexfoliation glaucoma [J]. Curr Eye Res, 2011, 36(9):225-229.
- (收稿日期:2015-09-01;修回日期:2016-01-19)  
(本文编辑:齐名;英文编辑:王建东)