

联合应用毛果芸香碱与噻吗心安滴眼液治疗青光眼的合理给药时间研究

石 蕾, 徐桂华, 许波华, 潘 林

基金项目: 中国江苏省科研创新计划资助项目
作者单位: (210046) 中国江苏省南京市, 南京中医药大学护理学院
作者简介: 石蕾, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合护理。
通讯作者: 徐桂华, 女, 教授, 博士研究生导师, 院长, 研究方向: 中西医结合护理. shidalei44@yahoo. com. cn
收稿日期: 2011-03-07 修回日期: 2011-04-10

Reasonable administration time of pilocarpine in combination with timolol eye drops for glaucoma

Lei Shi, Gui-Hua Xu, Bo-Hua Xu, Lin Pan

Foundation item: Research and Innovative Plan Project in Jiangsu Province, China
College of Nursing, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Gui-Hua Xu. College of Nursing, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China. shidalei44@yahoo. com. cn
Received: 2011-03-07 Accepted: 2011-04-10

Abstract

• **AIM:** To study the joint application of the two anti-glaucoma medication—pilocarpine and timolol in different ways so as to find the best method of drug delivery and formulate the rational administration schedule.
• **METHODS:** Experimental study. A total of 36 New Zealand white rabbits were randomly divided into six groups. They were control group, pilocarpine group, timolol group, the conventional-dose group 1, the conventional-dose group 2, pilocarpine + timolol group, and timolol + pilocarpine group. The ocular hypertension model of chronic glaucoma was established. After administering the saline or first drug delivery for 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150, 180, 240 minutes, the intraocular pressure was measured to compare the changes.
• **RESULTS:** Pilocarpine + timolol group had significant effect on the intraocular pressure reducing, with statistically significant difference ($P < 0.05$).
• **CONCLUSION:** The way of administering pilocarpine eye drops, and 30 minutes later administering the timolol eye drops, has the best effect on controlling the intraocular pressure than others.
• **KEYWORDS:** glaucoma; drug combination; intraocular pressure reducing
Shi L, Xu GH, Xu BH, et al. Reasonable administration time of

pilocarpine in combination with timolol eye drops for glaucoma. *Gujie Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(5):779-781

摘要

目的: 探讨在联合应用毛果芸香碱与噻吗心安两种抗青光眼滴眼液的不同给药方式中, 能够达到最佳控制眼压效果的给药方式。
方法: 新西兰大耳白兔 36 只随机分为毛果芸香碱组、噻吗心安组、常规同时给药 1 组、常规同时给药 2 组、毛果 + 噻吗组、噻吗 + 毛果组, 共 6 组, 建立慢性青光眼高眼压模型。此 6 组分别于滴注生理盐水或第一次给药后 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150, 180 和 240min 测眼压, 比较眼压变化情况。
结果: 毛果 + 噻吗组眼压下降幅度明显, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。
结论: 滴注毛果芸香碱滴眼液 30min 后滴注噻吗心安滴眼液, 控制青光眼眼压稳定, 效果最佳。
关键词: 青光眼; 联合给药方式; 降眼压
DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2011.05.009

石蕾, 徐桂华, 许波华, 等. 联合应用毛果芸香碱与噻吗心安滴眼液治疗青光眼的合理给药时间研究. 国际眼科杂志 2011; 11(5): 779-781

0 引言

眼压的升高是导致青光眼患者病情加重的重要原因, 较高的平均性眼内压 (intraocular pressure, IOP) 和波峰 IOP 是青光眼性视神经损害的主要危险因素^[1]。有效地控制青光眼患者的眼压对临床的治疗和护理都具有重要的意义。近年来, 激光和手术等治疗方法发展迅速, 但局部用降眼压药物仍是治疗青光眼的主要选择^[2]。有关研究表明, 单用一种药物很难控制眼压到靶眼压, 高达 75% 的青光眼患者需要联合两种药物才能降眼压到期望值^[3]。毛果芸香碱和噻吗心安联合应用时绝对眼压值较单独应用时更低, 且相对于基线眼压下降更为明显^[4]。但在联合给药的过程中, 护士和门诊患者给药顺序较为随意, 给药间隔时间一般为 5min, 缺乏循证依据。临床研究显示, 不规律、不恰当的给药间隔时间可导致血药浓度波动大而影响药物疗效。在每日给药时, 给药方法的不同可使血药浓度提高数倍从而提高疗效^[5]。正确选择给药时间和停药时间, 都有利于药物发挥正常的作用和减少其毒副作用^[4]。本课题致力于对联合滴注两种抗青光眼滴眼液时的合理给药方式进行研究, 以期寻找控制眼压效果最好的给药方式。2010-04/10 我们通过动物实验进行抗青光眼滴眼液联合给药方式的研究, 现报道如下。

表1 不同用药方式家兔眼压下降幅度的组内比较

($\bar{x} \pm s$, mmHg)

时间点 (min)	毛果 + 噻吗组	常规同时 给药 1 组	常规同时 给药 2 组	噻吗 + 毛果组	毛果芸香碱组	噻吗心安组
10	0	0	0	0	0	0
20	-2.67 ± 1.25 ^a	-1.5 ± 0.63 ^a	-0.5 ± 0.84	-0.67 ± 0.52 ^a	-1.67 ± 0.52 ^a	-1.17 ± 0.75 ^a
30	-4.58 ± 2.87 ^a	-1.67 ± 0.75 ^a	-1.58 ± 1.11 ^a	-1 ± 0	-4.67 ± 0.52 ^a	-2.83 ± 1.47 ^a
40	-4 ± 1.26 ^a	-2.58 ± 1.59 ^a	-4 ± 1.55 ^a	-1.67 ± 0.41 ^a	-4.33 ± 1.51 ^a	-6.83 ± 1.33 ^a
60	-5.33 ± 1.17 ^a	-3.25 ± 1.21 ^a	-5.5 ± 1.22 ^a	-2.33 ± 0.52 ^a	-1.17 ± 2.04	-8.17 ± 1.47 ^a
90	-5.67 ± 1.99 ^a	-1.92 ± 1.88	-5.33 ± 2.25 ^a	-2.83 ± 0.75 ^a	0.17 ± 1.6	-6.83 ± 0.41 ^a
120	-5 ± 2.1 ^a	-1.08 ± 1.77	-2.25 ± 1.54 ^a	-5.08 ± 0.66 ^a	0.5 ± 1.38	-3.33 ± 0.52 ^a
150	-5.75 ± 1.72 ^a	0.25 ± 1.64	-2 ± 1.41 ^a	-7.33 ± 1.51 ^a	1 ± 1.41	-0.5 ± 0.55
180	-5.75 ± 1.94 ^a	0.25 ± 1.78	-1.5 ± 1.05 ^a	-7.17 ± 0.98 ^a	1.17 ± 0.98 ^a	0.5 ± 0.84
240	-5.25 ± 2.36 ^a	0.75 ± 1.41	-0.83 ± 1.17	-6.67 ± 1.37 ^a	1.5 ± 1.05 ^a	0.67 ± 0.52 ^a

^a $P < 0.05$ vs 10min.

1 材料和方法

1.1 材料 健康新西兰大耳白兔 36 只,由南京中医药大学动物实验中心提供,裂隙灯显微镜检查无眼前病变,体质量 2 ~ 2.5kg。日本 TONTEN 非接触式眼压计。

1.2 方法 所有的新西兰大耳白兔均采用 250g/L 乌拉坦溶液耳缘静脉麻醉。双眼结膜囊内滴注 10g/L 盐酸奥布卡因滴眼液 2 次表面麻醉,造模前使用眼压计测量眼压。行卡波姆 2mL 注射至前房造模。造模后 1wk 持续监测眼压,若眼压持续在 28mmHg 以上,表明造模成功。将造模成功的家兔进行计算机随机数字编号,分为 6 组,每组 6 只大耳白兔。毛果芸香碱组:左眼单滴注硝酸毛果芸香碱滴眼液;噻吗心安组:左眼单滴注噻吗心安滴眼液;常规同时给药 1 组:左眼滴注硝酸毛果芸香碱滴眼液 5min 后滴注噻吗心安滴眼液;常规同时给药 2 组:左眼滴注噻吗心安滴眼液 5min 后滴注硝酸毛果芸香碱滴眼液;毛果 + 噻吗组:左眼滴注硝酸毛果芸香碱滴眼液 30min 后滴注噻吗心安滴眼液;噻吗 + 毛果组:左眼滴注噻吗心安滴眼液 70min 后滴注硝酸毛果芸香碱滴眼液。有效性眼压:经过筛选,选择日本 TONPEN 非接触式眼压计作为测量工具,测量家兔眼压时,测量者也固定为 1 人,避免因为个人手持眼压计角度的不同影响观察结果。测量眼压 3 次,取均值。6 组家兔分别用药后 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 150, 180 和 240min 测眼压,比较眼压变化情况。

统计学分析:采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计学处理,应用多组重复测量设计资料的方差分析法进行相关统计学分析,给药后各组组内眼压随时间点的变化而下降的幅度比较采用 Bonferroni 校正的检验方法。取 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

统计结果表明:给药后各组组内眼压随时间点的变化而改变,具有统计学意义($P < 0.05$)。在 240min 内,毛果 + 噻吗组家兔眼压随着时间的变化而持续降低,控制眼压效果良好,其它各组家兔眼压随着时间的变化均有波动(表 1)。

3 讨论

3.1 依据药物半衰期及稳态药物浓度确定合理用药方式 根据药理学知识,在给药方式的选择中,消除相半衰期($t_{1/2}$)^[6]是个体化用药方案的一个重要参考因素,对于确定反复用药的给药间隔时间有很大价值。当药物的半

衰期大于 60min,以药物的半衰期作为确定给药间隔时间的依据。而对于药物半衰期特别短的超快速消除类($t_{1/2} \leq 1h$),以维持药物在体内达到稳态血药浓度的时间点来确定再次给药时间。稳态血药浓度用于考察全身给药,对于眼睛的局部眼药水给药,一般考察房水的稳态药物浓度。10g/L 硝酸毛果芸香碱滴眼液在兔眼房水中的药物浓度,5,10,30,40,60,90,150 和 180min 分别为 0.63 ± 0.3 , 2.10 ± 1.3 , 1.88 ± 1.1 , 1.18 ± 0.4 , 0.70 ± 0.4 , 0.32 ± 0.3 , 0.14 ± 0.1 和 0.06 ± 0.1 mg/L。10g/L 硝酸毛果芸香碱滴眼液的半衰期为 22.98min,经过 5 个 $t_{1/2}$ 后基本达到稳态房水药物浓度的时间为 100min 后, $ACU_{(0-180)} = 115.80$ ^[7],由此推算毛果芸香碱的稳态房水药物浓度为 1.158mg/L。≥ 1.158mg/L 才能有效地控制眼压升高。在用药 40min 后,硝酸毛果芸香碱已经基本达到其稳定房水药物浓度 1.158mg/L,在用药 60min 后,毛果芸香碱的药物浓度已经不能达到稳态房水药物浓度的水平,无法控制眼压升高。

3.2 滴注硝酸毛果芸香碱 30min 后滴注噻吗心安滴眼液对眼压控制效果的影响 硝酸毛果芸香碱滴眼液在用药 40min 时,基本达到其稳定血药浓度 1.158mg/L,之后毛果芸香碱的药物浓度不能达到稳态血药浓度的水平,其药物浓度低于治疗浓度,控制眼压的效果不理想。而噻吗心安在用药 10min 后到达有效治疗浓度。因此,在毛果芸香碱用药后 30min 给予噻吗心安眼液,则在 10min 后毛果芸香碱药物浓度低于治疗浓度的时候,噻吗心安到达有效治疗浓度,这样同样可以保证维持药物在房水中的有效浓度。

3.3 滴注硝酸毛果芸香碱 30min 后滴注噻吗心安滴眼液效果优于传统给药组 毛果 + 噻吗组中,硝酸毛果芸香碱到达稳态血药浓度的时间为给药后 40min,在此之前滴注噻吗心安滴眼液,噻吗心安滴眼液持续发挥药效的时间为 180min,两者累加,持续降眼压的时间为 220min。而传统给药组的给药间隔时间为 5min,在滴注毛果芸香碱滴眼液 5min 后滴注噻吗心安滴眼液,噻吗心安滴眼液持续发挥药效的时间为 180min,两者累加,持续降眼压的时间为 185min。从持续降眼压的时间上看,毛果 + 噻吗组持续降眼压的时间较传统给药组更长。

综上所述,毛果 + 噻吗组即 6 只大耳白兔左眼滴注硝酸毛果芸香碱滴眼液 30min 后滴注噻吗心安滴眼液,其控制眼压的效果明显优于其它组。课题采用动物实验的方法,其结果仍需进一步应用于临床研究,通过临床实践研

究检验是否适合慢性青光眼患者采用。

参考文献

- 1 徐力, 陆蓓. 青光眼神经保护治疗研究进展. 眼科新进展 2004; 24(6): 494-497
- 2 Fechtner RD, McCarroll KA, Lines CR, et al. Efficacy of the dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: combined analysis of pooled data from two large randomized observer and patient-masked studies. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21(3): 242-249
- 3 Feiner L, Piltz-Seymour JR. Collaborative Initial Glaucoma Treatment

- Study: a summary of results to date. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14(2): 106-111
- 4 裴泽军. 合理用药中用药时间的研究. 医学与哲学 2007; 11(28): 44-45
 - 5 王志敏, 唐云. 临床不合理用药的原因及教学对策. 卫生职业教育 2008; 26(5): 65-67
 - 6 贾洪亮. 抗青光眼药物的分类及其临床应用. 现代诊断与治疗 2008; 19(4): 244-245
 - 7 徐岩, 宋洁贞, 庞广仁, 等. 毛果芸香碱透明质酸钠缓释滴眼剂在兔眼房水中的药代动力学研究. 中华眼科杂志 2004; 40(2): 87-89

中华医学会第十六次全国眼科学术大会 暨第四届全球华人眼科学术大会征文通知

医学术便函 2011 第[001]号

中华医学会定于2011年9月8-11日在广州举办第十六次全国眼科学术大会暨第四届全球华人眼科学术大会。本次是继2010年中华医学会第十五次全国眼科学术大会暨第25届亚太眼科学会年会(2010APAO)之后在中国举办的又一次大型的眼科学国际盛会,预计参会的代表将达5000人,届时将有1000多名国际、国内的著名眼科学专家就眼科发展的新技术、新知识以及新的经验做专题报告。作为第四次举行的全球华人眼科学大会,来自世界各地的著名华人眼科医师将云集本次盛会,与国内同道交流和分享眼科和视觉科学方面最新的研究成果。会议还将举办大规模的眼科医疗器械药品展览会。大会组委会欢迎全国的眼科医生踊跃投稿参会,现将有关事项通知如下:

会议时间:2011年9月8-11日

9月7-8日 注册

9月8-11日 学组会、大会、继教学习班等学术活动

会议地点:广州白云国际会议中心

大会语言:中文

会议征文的主要内容范围:眼科相关的基础及临床研究、眼科管理、科研方法和教学方面的研究论文或经验体会以及眼科的录像、图片及绘图资料等。

征文要求:稿件要求提供600字摘要一份,注明文题、作者单位、邮编、姓名,正文包括目的、方法、结果和结论,论文要求未在国内公开发行的刊物上发表,文责自负,概不退稿。

本次大会只通过网上投稿,不接受邮寄投稿,请登录大会投稿网站:www.coschina.org

大会接受中文及英文投稿,但是一篇论文不得同时递交中文和英文稿件。

全体参会者可获国家级医学继续教育学分。

投稿截止日期 2011年5月31日

联系人:黄莉 李嫚 中华医学会学术会务部 北京东四西大街42号100710

联系电话:86-10-85158141(黄莉) 60206039(李嫚)

电子邮箱:cosabstract@163.com

中华医学会学术会务部