

新型噻吗洛尔滴眼液治疗原发性开角型青光眼有效性和安全性的临床研究

包志淑^{1a}, 瞿佳^{1b*}, 方爱武^{1b}, 董仰曾², 孙伟³, 富名水⁴, 王林农⁵, 管怀进⁶, 吕红彬⁷, 张明昌⁸, 秦南⁹ (1.温州医科大学附属眼视光医院, a.国家药物临床试验机构; b.眼科, 浙江 温州 325000; 2.河南省眼科研究所眼科, 郑州 450003; 3.青岛眼科医院眼科, 青岛 266071; 4.上海市第一人民医院眼科, 上海 200081; 5.南京市第一医院眼科, 南京 210006; 6.南通大学附属医院眼科, 江苏 南通 226017; 7.泸州医学院附属医院眼科, 四川 泸州 646000; 8.华中科技大学同济医学院附属协和医院眼科, 武汉 430022; 9.沈阳何氏眼科医院眼科, 沈阳 110034)

摘要: 目的 评价新型马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗原发性开角型青光眼的安全性和有效性。方法 以多中心、随机、双盲、阳性药平行对照的方式开展为期 12 周的非劣效性临床试验。240 例原发性开角型青光眼患者, 按 1:1 分配至新型噻吗洛尔滴眼液组和普通的噻吗洛尔滴眼液, 每组各 120 例, 比较两者用药效果。结果 符合方案集 204 例受试者, 2 组平均眼压治疗前后比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。用药第 6 周和治疗后较基线的差值组间比较, 差异无统计学意义。安全集 229 例受试者发生不良事件 32 件, 主要为眼部不适和心率减慢。结论 与传统的噻吗洛尔滴眼液治疗原发性开角型青光眼相比, 新型噻吗洛尔滴眼液疗效相似, 且使用方便, 值得临床推广。

关键词: 新型噻吗洛尔滴眼液; 原发性开角型青光眼; 临床试验; 安全性; 有效性

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)06-0807-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.06.033

Multicenter Clinical Trial with Timolol Maleate Sustained-release Eye Drop (New) in Treatment of Primary Open Angle Glaucoma

BAO Zhishu^{1a}, QU Jia^{1b*}, FANG Aiwu^{1b}, DONG Yangzeng², SUN Wei³, FU Mingshui⁴, WANG Linnong⁵, GUAN Huaijin⁶, LYU Hongbin⁷, ZHANG Mingchang⁸, QIN Nan⁹ (1. The Eye Hospital of Wenzhou Medical University, a. National Institute for Drug Clinical Trial; b. Department of Ophthalmology, Wenzhou 325000, China; 2. Department of Ophthalmology, Henan Eye Institute, Zhengzhou 450003, China; 3. Department of Ophthalmology, Qingdao Eye Hospital, Qingdao 266071, China; 4. Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200081, China; 5. Department of Ophthalmology, Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, China; 6. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226017, China; 7. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China; 8. Department of Ophthalmology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 9. Department of Ophthalmology, He Eye Hospital, Shenyang 110034, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the safety and efficacy of Timolol Maleate Sustained-release Eye Drop(new) in the treatment of primary open angle glaucoma. **METHODS** This was a 12-week multi-center, randomized, double-blind, parallel group, non-inferiority clinical trial. The trial enrolled 240 subjects with primary open angle glaucoma. Subjects were randomized to test [Timolol Maleate Sustained-release Eye Drop(new)] group and control (traditional timolol eye drops) group by 1:1. The clinical effect of drugs in the two groups were recorded and analyzed comparatively. **RESULTS** There were 204 subjects in the per protocol set. These difference were statistically insignificant between pre-exposure and post-exposure average levels of lowering intraocular pressure($P<0.05$). The comparison between two groups were revealed as no significant difference in statistics on every observation moments of time. There were 229 subjects in the safety set. The 32 cases of adverse events in the safety set mainly included eye reactions and slow heart rate. **CONCLUSION** The efficacy of Timolol Maleate Sustained-release Eye Drop(new) treatment in primary open angle glaucoma is similar with that of traditional timolol eye drops, and it is worthy of clinical application for its lower toxicity induced by its solvent and convenience of usage.

KEY WORDS: Timolol Maleate Sustained-release Eye Drop(new); primary open angle glaucoma; clinical trial; safety; efficacy

基金项目: “重大新药创制” 国家科技重大专项(2014ZX09303301)

作者简介: 包志淑, 女, 主管药师 Tel: (0577)88068860 E-mail: baozhishu@163.com *通信作者: 瞿佳, 男, 博士, 教授, 博导, 主任医师 Tel: (0577)88068860 E-mail: 13806898805@163.com

噻吗洛尔是 β 受体阻滞药,于1978年由美国FDA批准的降眼压类滴眼液,主要通过抑制房水生成而发挥降眼压作用,其疗效确切、起效快,是目前抗青光眼治疗的一线药物^[1]。但现已上市的噻吗洛尔滴眼液由于其对心血管、呼吸系统的不良反应,使其应用受到影响^[2-3]。天津市中央药业有限公司研制的新型马来酸噻吗洛尔滴眼液在动物试验中显示较其普通滴眼液生物利用度更高,单次给药药效可维持24 h,使用方便(每天1次)等。本研究用新型马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗原发性开角型青光眼,观察其疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 试验设计

方案按随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、非劣效方法设计。随机分配编码在计算机上模拟生成,采用SAS统计软件给定种子数、中心数,自动给出随机数字表,将随机编号分段发至各中心,并配备相应的治疗药核,研究者接受试者治疗顺序,宣扬序号相同的药号进行治疗。采用两级盲法设计,第1级为各病例号所对应的组别(如A组、B组),第2级为各组所对应的处理(试验组和对照组)。两级盲底分别密封,各一式2份,分别存放于组长单位和申办者处。

1.2 病例选择标准

1.2.1 研究对象 入选研究对象为开角型青光眼患者,受试者来源于我国9个国家药物临床试验机构。试验前,本临床研究方案获得9家国家药物临床试验机构伦理委员会审查批准。受试者均签署知情同意书。

1.2.2 入选标准 年龄18~65周岁,性别不限的门诊患者;根据《眼科学》第7版原发性开角型青光眼的诊断标准,单眼或双眼(选右眼为受试眼)诊断为原发性开角型青光眼的患者,试验前眼压为22~32 mmHg;未接受过降眼压药物治疗者或停用前列腺素衍生物>28 d、 β -受体阻滞剂>21 d、拟交感神经药物>14 d、拟胆碱药物和碳酸酐酶抑制剂>5 d者。

1.2.3 排除标准 急性闭角型青光眼或前房角关闭者、继发性青光眼、糖尿病、甲状腺机能亢进、重症肌无力、自发性低血糖、严重高血压等患者;肝肾功能检查异常者;妊娠、哺乳期妇女;对试验药过敏患者及研究者认为不宜参加本临床试验的患者。

1.3 药物来源

试验药物马来酸噻吗洛尔滴眼液(新型,规格:每支5 mL,批号:100101)、对照药物马来酸噻吗洛尔滴眼液(规格:每支5 mL,批号:100101)均由天津市中央药业有限公司提供。

1.4 分组与治疗方法

筛选合格拟参加研究的受试者240例,随机分成2组,试验组和对照组各120例。每例受试者均用1号药,每天1次(19:00);2号药,每天2次(分别于7:00和19:00)。试验组1号药为新型马来酸噻吗洛尔滴眼液,2号药为模拟马来酸噻吗洛尔滴眼液(安慰剂)。对照组1号药为模拟新型马来酸噻吗洛尔滴眼液(安慰剂),2号药为马来酸噻吗洛尔滴眼液。分别于入组第0天(基线)、用药6周、用药12周随访受试者。

1.5 观察指标与疗效判定

1.5.1 疗效性观察 眼压检查(用Goldmann眼压计)、视盘检查、视野检查、视力检查。

1.5.2 安全性观察 角膜、虹膜、前房和晶状体(包括一般检查和裂隙灯检查);房角的检查;一般生命体征(血压、呼吸、心率);血、尿常规,肝、肾功能[天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)]和心电图;妊娠试验;不良事件。

1.5.3 疗效评价 主要疗效指标为2组治疗前后眼压的变化,次要指标为2组治疗前后视野、视盘、视力的比较。

1.6 统计学处理

用SAS 9.1.3统计分析软件。不同治疗组各次就诊的计量资料,用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述。与治疗前基线值进行比较,用配对 t 检验比较组内前后差异。各组治疗前后的变化,用方差分析(ANOVA)和Wilcoxon秩和检验进行比较。不同治疗组各次就诊的计数资料采用频数(构成比)进行统计描述。不同治疗组各次就诊的计数资料,用频数(构成比)进行统计描述。各组治疗前后的变化,用 χ^2 检验或非参数检验。

统计分析集及其定义:①全分析集(full analysis set, FAS):是指尽可能接近符合意向性治疗原则的受试者集。该数据集是从所有随机化的受试者中以最少的和合理的方法剔除受试者后得出的。②符合方案集(per-protocol set, PPS):所有符合试验方案、依从性好、试验期间未使用禁止

药、完成临床试验观察表规定填写内容的病例。
 ③安全集(safety set, SS): 安全性与耐受性评价时, 用于汇总的受试者集。包括所有经随机化分组, 并至少接受一次治疗的受试者。

2 结果

2.1 一般资料

本试验受试者来自 9 个国家药物临床试验机构。共入组病例 240 例, 其中试验组 120 例, 对照组 120 例; 违背入选标准病例 17 例, 其中试验组 6 例, 对照组 11 例; 脱落或中途退出病例 26 例, 其中试验组 15 例, 对照组 11 例, 因不良事件脱落 6 例, 失访和主动退出 16 例, 眼压高医师劝退 3 例, 患者用药不规范 1 例。根据统计分析集的定义, 进入 FAS 分析 222 例, 进入 PPS 分析 204 例, 进入 SS 分析 229 例。

2.2 临床疗效比较

2.2.1 眼压分析 试验组和对照组平均眼压基线分别为(24.90±2.65)mmHg 和(24.07±2.41)mmHg, 差异有统计学意义($P<0.05$), 结果见表 1。2 组基线不平衡, 疗后评价以协方差分析矫正。

2 组用药后平均眼压均有下降, 用药第 6 周、治疗后及较基线的差值组间比较, 差异无统计学意义, 结果见表 1。平均眼压前后差值经协方差分析, 以基线平均眼压为协变量, 考虑中心和组间的交互作用(中心效应), 差异无统计学意义, 无明显中心效应存在。

平均眼压较基线的差值非劣效检验, 试验组平均眼压差值为(6.02±3.72)mmHg, 对照组平均眼压差值为(5.21±4.42)mmHg, 取非劣效界值 $\delta=-1$ mmHg, 2 组平均眼压差值 95%CI 的下限为 -0.09, 大于非劣效界值 δ ($P<0.05$), 表明试验组非劣于对照组。2 组平均眼压治疗前后比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.2 视力变化分析 以疗后视力提高 ≥ 2 为行为进步; 视力波动在-1~+1 为行为不变; 视力降低 ≥ 2 为行为退步。试验组视力进步和不变者分别占 8.49%和 88.68%, 退步者占 2.83%; 对照组分别占 5.71%, 93.33%和 0.95%, 组间比较差异无统计学意义。PPS 与 FAS 分析结论一致。

2.3 安全性评价

2.3.1 不良事件 纳入 SS 的 229 例受试者中, 发生不良事件者 32 例次, 不良事件发生率为 14.0%(32/229)。试验组不良事件发生率 13.9%(16/115),

对照组不良事件发生率 14.0%(16/114)。2 组的不良事件发生率, 组间差异无统计学意义。眼部不良事件发生率 7.9%(18/229), 窦性心动过缓发生率 2.6%(6/229), 轻度不良事件发生率 11.8%(27/229), 严重不良事件发生率 0.4%(1/229)。试验组出现严重不良事件 1 例, 受试者用药结束后发现妊娠 50 d, 予终止妊娠处理, 无其他不适。

表 1 各时点平均眼压的比较分析(FAS, $n=111$)

Tab. 1 The comparative analysis of mean intraocular pressure(FAS, $n=111$)

组别	时点	$\bar{x} \pm s$	95%CI
试验组	基线	24.90±2.65 ¹⁾	24.40~25.40
	6 周	18.79±3.49	18.13~19.45
	12 周	18.87±4.15	18.09~19.65
	△6 周	6.11±3.34	5.48~6.74
	△12 周	6.02±3.72 ²⁾	5.32~6.72
对照组	基线	24.07±2.41	23.62~24.52
	6 周	18.80±3.85	18.08~19.52
	12 周	18.86±4.66	17.99~19.74
	△6 周	5.27±3.45	4.62~5.92
	△12 周	5.21±4.42	4.38~6.04

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 2 组平均眼压差值非劣效检验, ²⁾ $P<0.05$; △-用药后与基线的差值。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$; Non inferiority test of average intraocular pressure difference between the two group, ²⁾ $P<0.05$; △-the difference between baseline and after treatment.

2.3.2 主要安全性指标水平的变化 受试对象用药前后肾功能(BUN、Cr)和血常规指标(白细胞、红细胞、血红蛋白和血小板)的变化比较, 差异均无统计学意义。

3 讨论

青光眼是由于眼压升高导致视神经损害和视野缺损的一类疾病, 是当今世界的主要致盲眼病之一, 其常见类型之一为原发性开角型青光眼。本试验药马来酸噻吗洛尔滴眼液(新型)是天津中央药业公司研制的治疗青光眼的药用制剂, 可提高其在眼内组织中的贮留性, 提高其眼部生物利用度, 仅需 1 日 1 次即可满足降低眼压的要求。在兔眼部的药动学研究中, 通过分别测定眼房水中的最大药物浓度发现, 新型马来酸噻吗洛尔滴眼液较其普通滴眼液生物利用度更高, 效果也得到提高。

噻吗洛尔长效制剂 2004 年在美国上市, 商品名“Istalol”。目前, 国内没有同类的产品上市。该药为日本千寿制药株式会社研发, 并与天津中

央药业合作, 将中国专利授权给天津中央药业。

本试验以马来酸噻吗洛尔滴眼液为对照, 结果发现新型噻吗洛尔滴眼液降眼压作用与马来酸噻吗洛尔滴眼液相当; 用药期间视力稳定, 视野、视盘无明显变化且安全性好, 除少数病例出现心率轻度减慢外, 对血压无明显影响, 无明显全身及局部反应。本品使用方便, 值得临床推广。

新型噻吗洛尔具有良好的安全性和有效性, 可用于我国开角型青光眼患者的治疗。在本研究的基础上, 还需继续开展长期的上市后观察或随

机对照临床研究, 进一步证实新型噻吗洛尔用于开角型青光眼的安全性和有效性。

REFERENCES

- [1] 赵堪兴, 杨培增. 眼科学[M]. 7版, 北京: 人民卫生出版社, 2010: 161.
- [2] BEIDOE G, MOUSA S A. Current primary open-angle glaucoma treatments and future directions [J]. Clin Ophthalmol, 2012(6): 1699-1707.
- [3] 刘国昌. 眼用噻吗心安的副作用[J]. 广州医药, 1987, 18(3): 58-60.

收稿日期: 2015-08-12

核苷和核苷酸类药物在慢性乙型肝炎病毒感染者中的应用及耐药突变分析

夏向群¹, 胡爱荣^{2*}, 蒋素文², 丁世雄², 高国生², 邓勤智², 胡婷² (1. 龙游县中医医院药学部, 浙江 龙游 324400; 2. 宁波市第二医院肝病中心, 浙江 宁波 315010)

摘要: 目的 分析慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者核苷和核苷酸类药物(nucleoside and nucleotide analogs, NAs)发生耐药后的突变模式, 为规范抗病毒治疗和耐药管理提供参考价值。方法 选取2010年1月—2014年12月发生耐药突变的375例慢性HBV感染者的临床资料, 采用实时荧光定量PCR方法对耐药患者血清HBV聚合酶基因逆转录酶区进行扩增, 对PCR产物进行直接测序。结果 拉米夫定(lamivudine, LAM)耐药组和阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)耐药组基因型耐药伴生物化学突破的构成比均高于恩替卡韦(entecavir, ETV)耐药组($\chi^2=12.111$, $P<0.001$; $\chi^2=7.992$, $P=0.005$)。253例LAM耐药者中有16种突变类型, 单位点突变134例(52.96%), 以rtM204I最多见, 多位点突变119例(47.04%), 以rtL180M+M204V最多见; 在rtM204突变模式中, rtM204I为单位点突变模式的主要位点($\chi^2=154.555$, $P<0.001$), rtM204V为多位点突变模式的主要位点($\chi^2=4.317$, $P=0.038$)。88例ADV耐药者中有24种突变类型, 单位点突变61例(69.32%), 以rtA181T最多见, 多位点突变27例(30.68%), 以rtL180M+rtM204V+rtA181T最多见; 无论是单位点突变模式还是多位点突变模式, 相对于rtN236T, rtA181T均是主要突变位点($\chi^2=42.749$, $P<0.001$; $\chi^2=6.033$, $P=0.014$)。34例ETV耐药者中有5种突变类型, 均为多位点突变, 以rtL180M+rtM204V+rtS202I/G最多见; 相对于rtT184, rtS202为主要突变位点($\chi^2=5.882$, $P=0.015$)。ADV耐药者突变模式的复杂性最高, 其次为LAM耐药者, 最低为ETV耐药者。结论 NAs的耐药突变复杂多样, 尤其是ADV, 应接受和执行优选和优化治疗策略, 以实现预防耐药, 减少或避免挽救治疗。

关键词: 乙型肝炎病毒; 核苷和核苷酸类药物; 突变; 基因测序

中图分类号: R512.6⁺²

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)06-0810-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.06.034

Application of Nucleoside and Nucleotide Analogs (NAs) and Analysis of Hepatitis B Virus (HBV) Gene Mutations Related to NAs in Patients with Chronic HBV Infection

XIA Xiangqun¹, HU Airong^{2*}, JIANG Suwen², DING Shixiong², GAO Guosheng², DENG Qinzhi², HU Ting² (1. Department of Pharmacy, Traditional Chinese Medicine Hospital of Longyou County, Longyou 324400, China; 2. Liver Diseases Center, Ningbo No.2 Hospital, Ningbo 315010, China)

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2014PYA018); 浙江省医坛新秀培养对象项目(浙卫发(2013)245号); 宁波市科技计划项目(2016C51005); 宁波市领军和拔尖人才工程项目(甬人社发(2015)165号)

作者简介: 夏向群, 女 Tel: 13967018488 E-mail: har1224@126.com *通信作者: 胡爱荣, 男, 硕士, 主任医师 Tel: 13968369377 E-mail: huairong6666@126.com