

不含防腐剂的降眼压药物应用前景

黄晶晶 综述 葛坚 审校

中山大学中山眼科中心 眼病防治全国重点实验室 广东省眼科视觉科学重点实验室, 广州 510060

通信作者: 葛坚, Email: gejian@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 长期使用局部降眼压药物,尤其是含防腐剂的降眼压药物可能会引起或加重眼表疾病,进而可能降低患者对药物的耐受性及治疗依从性,也可能增加手术相关风险,最终影响青光眼的治疗效果。因此,青光眼的长期管理有必要综合考虑疗效、安全性、经济学等多方面的因素。为避免防腐剂带来的眼表毒性作用,近年来研发不含防腐剂的(PF)降眼压药物开始广受关注。PF-降眼压药物与其相应的含防腐剂药物相比,具有相似的药动学特性和生物等效性;同时,PF类药物的工艺设计可有助于降低眼表疾病的发生,从而改善患者的体征和症状,有助于提高疗效,具有广阔应用前景。本文将针对PF-降眼压药物的发展历史和临床应用进行综述和讨论,以期加深临床医生对此类药物使用的了解。

【关键词】 青光眼; 眼压; 药物治疗; 不含防腐剂; 研究进展; 未来前景

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82271081)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230419-00141

Clinical applications of preservative-free intraocular pressure-lowering drugs: the future prospects

Huang Jingjing, Ge Jian

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Ge Jian, Email: gejian@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Long-term use of topical intraocular pressure-lowering medications, particularly those containing preservatives, may cause or worsen ocular surface diseases, which may ultimately reduce patient tolerance and compliance, increase surgical risk, and compromise treatment efficacy. Therefore, long-term management of glaucoma requires the consideration of various factors such as efficacy, safety, and cost-effectiveness. Recently, the use of preservative-free (PF) intraocular pressure-lowering drugs has been gaining considerable attention in research as a means to avoid the toxicity of preservatives on ocular health. These drugs have similar pharmacokinetic properties and bioequivalence to their corresponding preservative-containing drugs. In addition, the manufacturing process of PF medications can reduce the incidence of ocular surface diseases, improve patient symptoms, and increase treatment effectiveness, indicating extensive potential applications. This review focuses on the development and clinical use of PF intraocular pressure-lowering drugs, aiming to deepen clinicians' understanding of their use.

【Key words】 Glaucoma; Intraocular pressure; Drug therapy; Preservative-free; Advances; Future prospects

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82271081)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230419-00141

青光眼是严重的不可逆性致盲眼病,可导致视觉功能损伤,甚至盲,严重影响患者的行为能力和生活质量,也带来了沉重的经济负担。据估计,2050年中国青光眼患者将达到2.516万例^[1]。目前,局部使用降眼压药物仍是青光眼的首选治疗方式,一线药物治疗包括前列腺素衍生物(prostaglandin analogues, PGAs)、 β 肾上腺素能受体阻滞剂(β 受体阻滞剂)、 α_2 肾上腺受体激动剂(α 受体激动剂)和碳酸酐酶抑制剂等,其中多种

降眼压药物的配方中均含有防腐剂,长期使用可引起或加重眼表疾病^[2-3]。因此,青光眼的长期管理仍需解决如何平衡疗效与安全性、耐受性及患者依从性等问题。近年来,眼用防腐剂不断创新,不含防腐剂的(preservative-free, PF)降眼压药物也开始备受关注。本文将从PF降眼压药物的发展历史和临床应用前景的角度,梳理和探讨其在青光眼患者长期管理中的临床价值。

1 含防腐剂降眼压药物的临床应用现状

药物治疗是青光眼治疗常用的降眼压方式。临床上常用的降眼压药物包括胆碱能受体激动剂、 β 受体阻滞剂、 α 受体激动剂、碳酸酐酶抑制剂、PGAs 等^[4],其中,PGAs 的降眼压幅度最高(为 25%~35%),其次是 β 受体阻滞剂、 α 受体激动剂、拟胆碱类药物(均为 20%~25%)和碳酸酐酶抑制剂(为 10%~20%)等降眼压药物^[5]。多项基于随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的 meta 分析均已证明,在原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)或高眼压症(ocular hypertension, OHT)患者的所有一线单药治疗方案中,PGAs 相比其他非 PGAs 药物,具有最佳的降眼压效果^[6-7]。

青光眼的药物治疗是一个长期,甚至需要终生治疗的过程,随着治疗时间延长及疾病进展,药物本身或联合其他药物所带来的眼表疾病逐渐引起临床的关注^[2-3];青光眼药物治疗相关的眼表疾病患病率高达 59.2%^[2],并随着疾病严重程度的增加而升高,重度青光眼患者眼表疾病患病率可高达 78.9%^[3]。此外,长期使用含防腐剂的药物还与因不耐受药物而需要进一步手术的发生率(为 2.01%,使用 PF 类药物其发生率仅为 0.26%)以及手术失败风险增加相关^[8-9]。其中,胆碱能受体激动剂毛果芸香碱局部耐受性最差,对眼表结构影响较为明显,约有 20%的患者因此停止治疗^[4,10]; β 受体阻滞剂,如 0.5%噻吗洛尔,可能出现眼部灼烧感、刺痛、发红和异物感等眼部反应,2%~10%的患者因此停药^[4]。研究提示,与含防腐剂的 PGAs 相比,长期使用 PF 类 β 受体阻滞剂的患者,其鼻上方部位的结膜杯状细胞密度显著减少,泪膜更加不稳定^[11]。 α 受体激动剂,如溴莫尼定,常见局部变态反应,患者多因充血、畏光、眼睑收缩等不良反应而无法坚持用药^[12]。尽管也有研究发现,与 β 受体阻滞剂相比,长期使用 α 受体激动剂对杯状细胞影响较轻;但与 PGAs 相比,长期使用 α 受体激动剂其杯状细胞数量仍然明显减少^[13]。PGAs 使用后常见局部不良反应,如结膜充血^[6],临床实际中多为轻、中度结膜充血,患者大多可耐受,因此而停药的比例并不高,PGAs 对于眼表是相对安全的^[14]。不同 PGAs 制剂对眼表的损伤程度因成分及浓度不同也有所区别,其中他氟前列素的结膜充血、浅表角膜炎等风险更低^[15-17]。究其原因,可能是由于该药对前列腺素 F 受体的亲和力更强,是其他 PGAs 的 12 倍,因此在临床使用中所需活性成分的药物浓度更低,为 0.001 5%^[18]。此外,眼用制剂配方中所含的防腐剂等成分的毒性也是引发眼表不良事件的主要原因之一。因此,改善青光眼患者眼表疾病,需要关注更低的药物活性浓度、更低的防腐剂浓度或者更新的防腐剂剂型,甚至使用 PF 类药物治疗。

2 眼用药物防腐剂的发展历史

20 世纪 60 年代,人们发现使用多剂量包装的滴眼液可造成眼部感染,如角膜炎,甚至眼内感染,其原因可能与反复使用过程中手指或睫毛等污染瓶口有关^[19]。研究提出,常规应用条

件下,滴眼液瓶口细菌污染的可能性较大,滴眼液在开封后 24 h 即可被细菌污染,开封后 7 d 内细菌检出率为 49%^[20]。自 20 世纪 70 年代以来,国际上大多数监管机构均要求多剂量眼用制剂使用防腐剂,从而经济、高效地延长药物保质期^[21]。《中国药典》自 2005 版开始已提出眼用制剂可以添加抑菌剂,2010 版药典中增加了《抑菌剂效力检查法指导原则》。美国及欧洲对眼用制剂防腐剂的含量规定为标示量的 $\pm 20\%$,但国产眼用制剂中超出常用浓度范围的情况仍然存在,这可能与我国早期对多剂量眼用制剂的处方研究不充分、生产工艺落后等原因有关^[22]。2020 版药典再次提出多剂量眼用制剂一般应添加适当抑菌剂,但应尽量选用安全风险小、化学性质稳定的抑菌剂,以满足制剂的安全性和有效性要求。理想的眼用防腐剂应具有广泛的抗菌活性、化学/热稳定性、能与容器和其他化合物相容,且对眼部组织无害^[23],然而其研发历史中并未出现完全符合的选择。

季铵化合物因具有较高的抗菌功效和相对较低的角膜毒性而成为了首选的眼用防腐剂类型,临床常使用苯扎氯铵(benzalkonium chloride, BAK)^[24]。然而 BAK 也可破坏细菌细胞膜,并可能通过多种机制对眼部组织结构产生毒性作用,包括对角膜上皮、泪膜、结膜杯状细胞和小梁网均可造成损伤^[21]。为解决此类问题,新的防腐剂陆续问世。在针对 BAK 的结构优化过程中发现,C12-BAK 对角膜上皮细胞的毒性相对其他 BAK 亚型更低(可能与烷基链长度对 BAK 物理性质的影响有关),目前已被作为多剂量他氟前列素等滴眼液的防腐剂选择使用^[25]。由 BAK 衍生而出的季铵类化合物多季铵聚合物-1(polyquad-1),其抑菌机制与 BAK 一致,同时因其相对分子质量较大(约为 BAK 的 27 倍)而避免了渗入眼组织,较 BAK 对眼表的损伤更小^[26]。在氧化性防腐剂中,过硼酸钠可被眼表中的酶(如过氧化氢酶)分解成氧气和水,而新型防腐剂 Purite-纯然(亚氯酸钠)见光后可分解成泪液成分——氯化钠和水,因此具有较低的细胞毒性作用^[26-27]。此外,某些含有可降解的防腐剂替代系统,如由硼酸、丙二醇、山梨糖醇和氯化锌组成的具有抗菌活性的离子缓冲系统的滴眼剂,也被证明在减轻青光眼患者的角膜、结膜上皮病变方面比含防腐剂的 PGAs 更具优势^[28];但也有研究表明这种 BAK 替代系统对金黄色葡萄球菌的抑菌效果有限^[29]。

3 PF-降眼压药物的临床应用

大多数青光眼患者的眼压控制需要使用局部降眼压药物长达数十年,由于含 BAK 等防腐剂的局部眼用制剂长期应用可能会带来不同程度、累积的眼表毒性作用,因此从长期使用的降眼压药物中完全去除防腐剂变得尤为重要,这推动了各种 PF-单药和 PF-固定组合的药物研发^[30]。从药理学角度来说,PF-降眼压药物与其相应的含防腐剂的降眼压药物具有相似的药理学特性和生物等效性^[31-33]。同时,PF 类的制药工艺设计也有助于减少眼表不良反应的发生。因此,相对于含防腐剂的 eye 用药物,接受 PF-滴眼液治疗患者的眼表疾病体征和症状更轻,为临床提供了优良的选择^[21]。

多佐胺和噻吗洛尔固定组合 (dorzolamide/timolol fixed combination, DTFC) 最早于 1998 年即已进入临床,具有良好的降眼压效果。2009 年,DTFC 的新剂型 PF-DTFC 成为全球首个获批的 PF-降眼压药物。DTFC 最先在欧洲地区和加拿大上市,用于青光眼患者的治疗,2012 年被美国 FDA 批准成为首个 PF-固定组合降眼压药物。随着降眼压新药不断出现以及制剂技术的更新,能进一步减轻眼表不良反应和减少用药频率的 PF-PGAs 单药 PF-他氟前列素 (preservative-free tafluprost, PF-TPR) 和 PF-拉坦前列素 (preservative-free latanoprost, PF-LP) 也先后于 2012 年和 2013 年在美国和欧洲地区上市。其中,原研的 PF-他氟前列素无菌单支装滴眼液已于 2019 年在中国获批。除了上述药物之外,多年来,多种其他 PF 类的降眼压药物也陆续进入临床应用,如 PF-噻吗洛尔眼用凝胶、PF-噻吗洛尔、PF-溴莫尼定/噻吗洛尔、PF-他氟前列素/噻吗洛尔、PF-拉坦前列素/噻吗洛尔、PF-贝美前列素/噻吗洛尔等(表 1)。

表 1 目前已上市的无防腐剂配方的降眼压药物

通用名	商品名(原研)	生产商
他氟前列素滴眼液(0.001 5%)	Taflotan-S®	Santen
拉坦前列素滴眼液(0.005%)	Monoprost®	Thea
贝美前列素滴眼液(0.03%)	Lumigan UD®	Allergan
马来酸噻吗洛尔滴眼液(0.25%或0.5%)	TIMOPTIC® in OCUDOSE®	Valeant
噻吗洛尔凝胶(0.1%)	GELTIM LP®	Thea
盐酸多佐胺(2.0%)/马来酸噻吗洛尔(0.5%)滴眼液	Cosopt-S®	Merck
酒石酸溴莫尼定(0.15%)/马来酸噻吗洛尔(0.5%)滴眼液	BRIDIN PLUS®	Hanlim
他氟前列素(0.001 5%)/噻吗洛尔(0.5%)滴眼液	Taptiqom®	Santen
拉坦前列素(0.005%)/噻吗洛尔(0.5%)滴眼液	Fixaprost®	Thea
贝美前列素(0.03%)/噻吗洛尔(0.5%)滴眼液	GANFORT® UD	Allergan

上述无防腐剂配方滴眼液常用的包装形式是单剂量包装,如 PF-他氟前列素为单剂量小支装(约 0.3 ml/支),每次使用 1 滴后可丢弃包装以防止微生物污染,因此药物生产过程中可完全去除防腐剂且使用方便,也避免了因污染造成的药物浪费^[21]。此外,近年来已开发几种多剂量使用且为 PF 类的滴眼液,通常需要使用特殊容器,如含有抗菌过滤器的输送系统或通过压力阀门隔绝细菌的装置等^[26]。此类药物可能由于生产技术难度或成本等原因,故而尚未在临床普及。

3.1 PF-降眼压药物的有效性与安全性

在一项为期 3 个月的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 中发现,青光眼患者在接受 PF-DTFC 治疗后第 2、6 和 12 周时,与接受含防腐剂的 DTFC 治疗相比,眼压下降幅度差异无统计学或临床意义(均未超过 0.5 mmHg)(1 mmHg = 0.133 kPa),同时 PF-DTFC 组的药物相关不良事件发生率(20.6%与 26.9%)和角膜上皮点状糜烂发生率更低(16.8%与 23.8%)^[34]。然而,PF-DTFC 的使用也具有一定局限性,例如该药并非每日 1 次给药^[30],在患者用药依从性等方面可能受到一

定影响。一项基于 7 项 RCT 的系统性综述和 meta 分析结果发现,各种类型青光眼/OHT 患者在接受含防腐剂的或 PF-β 受体阻滞剂治疗后,组间的平均眼压变化差异有统计学意义,但无临床意义(均值为 0.29 mmHg,95% CI:0.07~0.51 mmHg);同时 PF-β 受体阻滞剂患者的 TBUT 和 Schirmer I 试验检测结果较含防腐剂的 β 受体阻滞剂组均更好(均 $P < 0.001$)^[35]。在近期 Kim 等^[36]的多中心 RCT 中,OAG/OHT 患者接受含防腐剂或 PF-酒石酸溴莫尼定滴眼剂治疗也具有相似的眼压下降幅度,且 PF-酒石酸溴莫尼定组患者的 TBUT 明显更长,对药物使用和管理的满意度更高,差异均有统计学意义($P = 0.017, 0.002, 0.005$)。

每日 1 次单剂量使用的 PF-PGAs 开发制成后,为青光眼患者带来了更多选择。PF-PGAs 疗效显著、使用便捷且安全、耐受性好,大量临床研究已证明,PF-PGAs 无论作为初治单药或换药治疗均可明显降低各种类型青光眼的患者眼压。(1)初次

治疗 Hommer 等^[37]研究发现,青光眼/OHT 患者在接受 PF-他氟前列素单药治疗 12 周后,平均眼压水平自基线下下降了 32.1%; Chabi 等^[38]的 RCT 结果也显示,初治的 POAG 患者在接受 PF-他氟前列素单药治疗 4 周后,相比接受 PF 类的噻吗洛尔治疗,眼压平均降低了 1.7 mmHg,并达到了非劣效终点。PF-拉坦前列素在降低眼压疗效方面可能不劣于其他含防腐剂的 PGAs 滴眼剂,如拉坦前列素、曲伏前列素和贝美前列素^[39]。(2)转换治疗效果有 meta 分析结果表明,将

接受 BAK-拉坦前列素治疗 6 个月的青光眼患者的治疗方案换为 PF-他氟前列素继续治疗 12 周,患者的平均眼压进一步降低了 5.4%^[40]。一项基于 RCT 和观察性研究的事后汇总分析结果表明,在将含防腐剂的拉坦前列素转换为 PF-拉坦前列素后,相比转换前降低眼压疗效一致,但眼表疾病综合评分提高了约 2 倍(转换前后分别平均下降 14.1%和 32.2%),差异有统计学意义($P < 0.001$)^[41]。

3.2 PF-降眼压药物改善患者的眼表状况

多项研究表明,将青光眼/OHT 患者治疗方案中的 β 受体阻滞剂或其他 PGAs 转换为 PF-他氟前列素单药后,可改善角膜亚基底神经数量,减少药物引起的中、重度结膜充血的发生,以及改善眼表疾病的主观症状和客观特征的评估指标^[40,42-44]。meta 分析结果表明,青光眼患者在接受含 BAK 的拉坦前列素治疗 6 个月后转换为 PF-他氟前列素治疗 12 周,患者的刺激/灼热/刺痛、异物感、流泪、痒感和干眼等症状的发生率已减少至换药前的 1/3,睑缘炎和角膜/结膜荧光染色的发生率也降低了一半,结膜充血的严重程度减半,此外 TBUT 和泪液分泌也得

到了改善^[40]。在真实世界研究中,既往对 β 受体阻滞剂或 PGAs 单药治疗反应不足的 POAG 或 OHT 患者,在换用 PF-他氟前列素治疗 6 个月后,患者干眼症状、眼表刺激和眼痒症状严重程度分别降低 30.8%、31.0% 和 26.6%,异物感减轻了约 23.0%^[42];同时,换药治疗后患者的角膜荧光染色评分和结膜充血严重程度也均降低^[42]。

在青光眼的漫长治疗过程中,如果对眼表的损伤程度低,可使患者更能耐受长期的治疗,从而带来更满意的治疗效果,提高生活质量。一项前瞻性、非干预性、多中心研究结果显示,青光眼患者从含防腐剂的降眼压药治疗转为使用 PF-DTFC 后,青光眼症状量表中的症状、功能及总评分均显著增加,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$),反映了患者生活质量的明显改善^[45]。Lanzl 等^[46]的研究提示,各种类型青光眼患者经 PF-他氟前列素治疗后,约有 96.5% 的患者和 95.2% 的医生报告了对相关治疗“非常满意”或“满意”。将 POAG 或 OHT 患者使用的含防腐剂的拉坦前列素换为 PF-他氟前列素治疗后,患者对治疗评价为“完全满意”和“非常满意”的比例由基线时的 16% 和 36% 分别上升至 32% 和 45%^[47],同时对相关生活质量评分也有所改善,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)^[48]。RELIEF 研究结果也表明,PF-拉坦前列素相比含 BAK 的拉坦前列素,可使青光眼/OHT 患者的客观安全耐受性指标和主观评分均得到明显改善,在治疗第 90 天约 90.8% 的患者报告了 PF-拉坦前列素耐受性更好或明显更好,64.8% 的患者报告了 PF-拉坦前列素更易于使用或明显更容易使用;而这些优势可能转化为对患者生活质量的改善^[49]。

3.3 PF-降眼压药物提高患者的治疗依从性

治疗依从性是降眼压药物治疗的关键点,患者的治疗依从性欠佳也是其青光眼病情迁延加重的主要原因之一^[50],因此改善患者的治疗依从性对于更好地管理该病至关重要。治疗依从性欠佳是一个多因素问题,涉及药物不良反应、点眼次数、治疗成本和患者对疾病的理解等方面^[50]。

有报道显示,约 1/3 接受降眼压药物治疗的患者存在治疗不依从的现象^[51],其中使用含防腐剂和 PF 类降眼压药物的比例分别为 32% 和 12.5%,提示使用 PF 类降眼压药物可能会使患者在治疗依从性方面获益^[51]。如前所述,PGAs 药物本身较其他类型降眼压药物对眼表的损伤相对更低,且每天 1 滴点眼,使用更方便。在此基础上,有研究进一步证实了 PF-PGAs 相比含防腐剂的 PGAs 所带来的眼表不良反应更少,有利于患者长期依从医嘱治疗^[52]。Lanzl 等^[46]报告的研究结果也证实了这一点,各种类型的青光眼患者对 PF-他氟前列素治疗依从性良好,约有 97.9% 的患者可持续坚持治疗,有利于进一步提高长期的眼压控制效果。

4 小结与展望

为实现“十四五”全国眼健康规划的目标,改善致盲、提高青光眼患者人群的眼健康水平势在必行。《中国抗青光眼药物相关眼表疾病诊疗专家共识(2022 年)》已提出了降眼压药物选择相关建议^[53]:“对于存在眼表疾病及其危险因素的青光眼

患者,应优先选择活性成分对眼表损伤较小的药物,如 PGAs 类;对于无法耐受防腐剂的患者首选 PF 类降眼压药物;常规使用应尽量避免或减少防腐剂暴露;必须使用含防腐剂降眼压药物的患者,应优先选择含眼表毒性作用较弱防腐剂的降眼压药物”。总体来看,临床医生需要综合考虑多种因素,在长期疗效、耐受性和治疗依从性之间寻求最佳平衡。近年来,PF 类降眼压药物的出现为临床提供了良好选择,其中 PF-PGAs 疗效显著、使用便捷、安全耐受性良好,更有利于青光眼的长期依从治疗,有望解决既往长期治疗效果不理想的问题,且单剂量包装还可减少因细菌污染造成的药物浪费。除了 PF 类局部滴眼液以外,为了更好地通过减少给药次数提高治疗依从性和改善眼表情况,缓释药物在青光眼患者中的应用正逐步得到临床医生和研究者的关注,包括多佐胺微颗粒、溴莫尼定微球等新型 PF 类缓释药物也逐渐进入临床前研究^[35]。PF 类降眼压药物可能对某些特定的青光眼患者人群更加有益^[54],如:(1)伴有干眼、眼表疾病、结膜充血的患者;(2)已接受过多种局部药物(包括多药联合)治疗的患者;(3)预期寿命长,计划接受持续数年/数十年长期治疗的患者;(4)计划接受青光眼手术、处于围手术期的患者。

在已上市的 PF-降眼压药物中,PF-他氟前列素已进入 2021 年国家医保目录。虽然国内目前尚缺乏 PF-降眼压药物相关的经济学评价,但对于青光眼的治疗,医生与患者首先需要考虑治疗的有效性、安全性及依从性,从而有效保护患者视功能,降低致盲率。随着此类药物在中国的应用,期待未来能开展更多评估基于中国人群的疗效、安全性和经济学等方面的研究,也期待能有更多合适的相关政策和项目支持以帮助提高 PF 类降眼压药物的成本效益,为更多青光眼患者带来获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Song P, Wang J, Bucan K, et al. National and subnational prevalence and burden of glaucoma in China: a systematic analysis [J/OL]. J Glob Health, 2017, 7(2): 020705 [2023-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29302324/>. DOI: 10.7189/jogh.07.020705.
- [2] Garcia-Feijoo J, Sampaoli JR. A multicenter evaluation of ocular surface disease prevalence in patients with glaucoma [J]. Clin Ophthalmol, 2012, 6: 441-446. DOI: 10.2147/OPHT.S29158.
- [3] Skaliky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma [J]. Am J Ophthalmol, 2012, 153(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.05.033.
- [4] Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue [J]. Drugs Aging, 2011, 28(4): 267-282. DOI: 10.2165/11588830-000000000-00000.
- [5] European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition [J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(Suppl 1): 1-169. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines.
- [6] Li F, Huang W, Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis [J/OL]. Acta Ophthalmol, 2018, 96(3): e277-e284 [2023-01-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5947254/>. DOI: 10.1111/aos.13568.
- [7] Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and

- network meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(1): 129–140. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.
- [8] Chamard C, Larrieu S, Baudouin C, et al. Preservative-free versus preserved glaucoma eye drops and occurrence of glaucoma surgery. A retrospective study based on the French national health insurance information system, 2008–2016 [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2020, 98(7): e876–e881 [2023-01-20]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14410>. DOI: 10.1111/aos.14410.
- [9] Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: the PESO study [J]. *J Glaucoma*, 2013, 22(9): 730–735. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31825af67d.
- [10] Jackson MA, Giyanani J, Shabaik Y, et al. *In vitro* and in-eye comparison of commercial pilocarpine ophthalmic solution and an optimized, reformulated pilocarpine for presbyopia treatment [J]. *Ophthalmol Ther*, 2022, 11(2): 869–879. DOI: 10.1007/s40123-022-00482-2.
- [11] Aydin Kurna S, Acikgoz S, Altun A, et al. The effects of topical antiglaucoma drugs as monotherapy on the ocular surface: a prospective study [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2014, 2014: 460483 [2023-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070470/>. DOI: 10.1155/2014/460483.
- [12] Lusthaus JA, Goldberg I. Brimonidine and brinzolamide for treating glaucoma and ocular hypertension; a safety evaluation [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(9): 1071–1078. DOI: 10.1080/14740338.2017.1346083.
- [13] Tiedemann D, Mohammad ZA, Utheim TP, et al. Conjunctival goblet cells, the overlooked cells in glaucoma treatment [J]. *J Glaucoma*, 2019, 28(4): 325–333. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001168.
- [14] Kamath AP, Satyanarayana S, Rodrigues F. Ocular surface changes in primary open angle glaucoma with long term topical anti glaucoma medication [J]. *Med J Armed Forces India*, 2007, 63(4): 341–345. DOI: 10.1016/S0377-1237(07)80011-6.
- [15] Kuwayama Y, Nomura A. Prospective observational post-marketing study of tafluprost for glaucoma and ocular hypertension: short-term efficacy and safety [J]. *Adv Ther*, 2014, 31(4): 461–471. DOI: 10.1007/s12325-014-0109-9.
- [16] Suzuki K, Teranishi S, Sagara T, et al. Safety and efficacy of benzalkonium chloride-optimized tafluprost in Japanese glaucoma patients with existing superficial punctate keratitis [J/OL]. *J Glaucoma*, 2015, 24(6): e145–150 [2023-01-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24240881/>. DOI: 10.1097/IJG.000000000000020.
- [17] Kumagami T, Wakiyama H, Kusano M, et al. Comparison of corneal safety and intraocular pressure-lowering effect of tafluprost ophthalmic solution with other prostaglandin ophthalmic solutions [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014, 30(4): 340–345. DOI: 10.1089/jop.2013.0132.
- [18] Katsanos A, Riva I, Bozkurt B, et al. A new look at the safety and tolerability of prostaglandin analogue eyedrops in glaucoma and ocular hypertension [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2022, 21(4): 525–539. DOI: 10.1080/14740338.2022.1996560.
- [19] Coroi MC, Bungau S, Tit M. Preservatives from the eye drops and the ocular surface [J]. *Rom J Ophthalmol*, 2015, 59(1): 2–5.
- [20] 刘鲁霞, 张桂芳, 王惠莹. 眼药滴瓶口颈细菌污染原因分析 [J]. *西南国防医药*, 2002, 12(1): 42–43. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2002.01.025.
Liu LX, Zhang GF, Wang HX. Analysis of causes of bacterial pollution at ophthalmic droppers [J]. *Med J Nat Defend Forces Southwest China*, 2002, 12(1): 42–43. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2002.01.025.
- [21] Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, et al. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions [J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36(2): 361–368. DOI: 10.1038/s41433-021-01668-x.
- [22] 马仕洪, 戴翠, 胡昌勤. 国产抗生素滴眼液中抑菌剂应用的合理性分析 [J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(3): 196–201. DOI: 10.13461/j.cnki.cja.007146.
Ma SH, Dai H, Hu CQ. Rationality analysis of antimicrobial preservatives used in domestic antibiotic eye drops [J]. *Chin J Antibiotics*, 2021, 46(3): 196–201. DOI: 10.13461/j.cnki.cja.007146.
- [23] Furrer P, Mayer JM, Gurny R. Ocular tolerance of preservatives and alternatives [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 53(3): 263–280. DOI: 10.1016/S0939-6411(01)00246-6.
- [24] Hsu KH, Chauhan A. Rapid and selective removal of preservative from ophthalmic formulations during eyedrops instillation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 97(Pt A): 30–38. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.10.004.
- [25] Uematsu M, Kumagami T, Shimoda K, et al. Influence of alkyl chain length of benzalkonium chloride on acute corneal epithelial toxicity [J]. *Cornea*, 2010, 29(11): 1296–1301. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181dc81b6.
- [26] Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops [J]. *Clin Ophthalmol*, 2019, 13: 1409–1425. DOI: 10.2147/OPHT.S211611.
- [27] Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications [J]. *Cornea*, 2004, 23(5): 490–496. DOI: 10.1097/01.ico.0000116526.57227.82.
- [28] Aihara M, Oshima H, Araie M. Effects of SofZia-preserved travoprost and benzalkonium chloride-preserved latanoprost on the ocular surface—a multicentre randomized single-masked study [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(1): e7–e14 [2023-01-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23241328/>. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02565.x.
- [29] Ryan G Jr, Fain JM, Lovelace C, et al. Effectiveness of ophthalmic solution preservatives: a comparison of latanoprost with 0.02% benzalkonium chloride and travoprost with the SofZia preservative system [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2011, 11: 8 [2023-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3107821/>. DOI: 10.1186/1471-2415-11-8.
- [30] Konstantis AG, Schmetterer L, Katsanos A, et al. Dorzolamide/timolol fixed combination: learning from the past and looking toward the future [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 24–51. DOI: 10.1007/s12325-020-01525-5.
- [31] Aptel F, Choudhry R, Stalmans I. Preservative-free versus preserved latanoprost eye drops in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(8): 1457–1463. DOI: 10.1080/03007995.2016.1202818.
- [32] Uusitalo H, Kaarniranta K, Ropo A. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers [J]. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*, 2008, 242: 7–13. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01380.x.
- [33] Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, et al. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis [J]. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*, 2008, 242: 14–19. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01381.x.
- [34] Shedden A, Adamsons IA, Getson AJ, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPT™) in patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(12): 1757–1764. DOI: 10.1007/s00417-010-1397-7.
- [35] Skov AG, Rives AS, Freiberg J, et al. Comparative efficacy and safety of preserved versus preservative-free beta-blockers in patients with glaucoma or ocular hypertension: a systematic review [J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100(3): 253–261. DOI: 10.1111/aos.14926.
- [36] Kim KE, Lee CK, Shin J, et al. Comparisons of efficacy and safety between preserved and preservative-free brimonidine tartrate in glaucoma and ocular hypertension: a parallel-grouped, randomized trial [J/OL]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5700 [2023-01-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10082039/>. DOI: 10.1038/s41598-023-31726-1.
- [37] Hommer A, Mohammed Ramez O, Burchert M, et al. IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.001 5% among patients with ocular hypertension or glaucoma [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(8): 1905–1913. DOI: 10.1185/03007995.2010.492030.
- [38] Chabi A, Baranak C, Lupinacci R, et al. Preservative-free tafluprost in the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension in India: a



- phase III clinical trial[J]. Int J Clin Pract, 2016, 70(7): 577-586. DOI: 10.1111/ijep.12815.
- [39] Cucherat M, Stalmans I, Rouland JF. Relative efficacy and safety of preservative-free latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials[J/OL]. J Glaucoma, 2014, 23(1): e69-75[2023-01-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23881267/>. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3182a075e6.
- [40] Uusitalo H, Egorov E, Kaarniranta K, et al. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two phase IIIb clinical trials[J]. Clin Ophthalmol, 2016, 10: 445-454. DOI: 10.2147/OPHT.S91402.
- [41] Harasymowycz P, Hutnik C, Rouland JF, et al. Preserved versus preservative-free latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: a post hoc pooled analysis[J]. Adv Ther, 2021, 38(6): 3019-3031. DOI: 10.1007/s12325-021-01731-9.
- [42] Oddone F, Tanga L, Kóthy P, et al. Treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension with preservative-free tafluprost/timolol fixed-dose combination therapy: the VISIONARY Study[J]. Adv Ther, 2020, 37(4): 1436-1451. DOI: 10.1007/s12325-020-01239-8.
- [43] Hommer A, Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost[J]. Clin Ophthalmol, 2011, 5: 623-631. DOI: 10.2147/OPHT.S17876.
- [44] Rossi G, Scudeller L, Lumini C, et al. An *in vivo* confocal, prospective, masked, 36 months study on glaucoma patients medically treated with preservative-free or preserved monotherapy[J/OL]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4282[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6414598/>. DOI: 10.1038/s41598-019-41038-y.
- [45] Abegão Pinto L, Vandewalle E, Gerlier L, et al. Improvement in glaucoma patient quality of life by therapy switch to preservative-free timolol/dorzolamide fixed combination[J]. Ophthalmologica, 2014, 231(3): 166-171. DOI: 10.1159/000356468.
- [46] Lanzl I, Hamacher T, Rosbach K, et al. Preservative-free tafluprost in the treatment of naive patients with glaucoma and ocular hypertension[J]. Clin Ophthalmol, 2013, 7: 901-910. DOI: 10.2147/OPHT.S41640.
- [47] Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication[J]. Acta Ophthalmol, 2010, 88(3): 329-336. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.01907.x.
- [48] Hommer A, Schmidl D, Kromus M, et al. Effect of changing from preserved prostaglandins to preservative-free tafluprost in patients with glaucoma on tear film thickness[J]. Eur J Ophthalmol, 2018, 28(4): 385-392. DOI: 10.1177/1120672117753703.
- [49] Misiuk-Hojlo M, Pomorska M, Mulak M, et al. The RELIEF study: tolerability and efficacy of preservative-free latanoprost in the treatment of glaucoma or ocular hypertension[J]. Eur J Ophthalmol, 2019, 29(2): 210-215. DOI: 10.1177/1120672118785280.
- [50] Feldman RM, Cioffi GA, Liebmann JM, et al. Current knowledge and attitudes concerning cost-effectiveness in glaucoma pharmacotherapy: a glaucoma specialists focus group study[J]. Clin Ophthalmol, 2020, 14: 729-739. DOI: 10.2147/OPHT.S236030.
- [51] Wolfram C, Stahlberg E, Pfeiffer N. Patient-reported nonadherence with glaucoma therapy[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2019, 35(4): 223-228. DOI: 10.1089/jop.2018.0134.
- [52] Kim DW, Shin J, Lee CK, et al. Comparison of ocular surface assessment and adherence between preserved and preservative-free latanoprost in glaucoma: a parallel-group randomized trial[J/OL]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14971[2023-01-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8298458/>. DOI: 10.1038/s41598-021-94574-x.
- [53] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 中国抗青光眼药物相关眼表疾病诊疗专家共识(2022年)[J]. 中华眼科杂志, 2022, 58(11): 868-871. DOI: 10.3760/ema.j.cn112142-20220414-00177. Glaucoma Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on ocular surface diseases related to topical glaucoma medications (2022)[J]. Chin J Ophthalmol, 2022, 58(11): 868-871. DOI: 10.3760/ema.j.cn112142-20220414-00177.
- [54] Bagnis A, Papadia M, Scotto R, et al. Antiglaucoma drugs: the role of preservative-free formulations[J]. Saudi J Ophthalmol, 2011, 25(4): 389-394. DOI: 10.1016/j.sjopt.2011.08.004.

(收稿日期:2023-06-20 修回日期:2023-11-02)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如 t 检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用 n ; 样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ; 中位数用英文斜体大写 M , 标准差用英文大写 SD , 样本均数的标准误用英文小写 $\sigma_{\bar{x}}$, t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F , 卡方检验用希腊小写 χ^2 , 相关系数用英文小写 r , 秩相关分析相关系数用 r_s , 确定系数用 R^2 , 自由度用希腊小写 ν ; 概率用英文大写 P ; 检验水准用 α 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和 P 值的具体数据,如不能提供 P 值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间(CI)。

(本刊编辑部)