

眼科疾病药物治疗未满足的需求及展望

金恩忠, 赵明威*

北京大学人民医院 眼科 眼视光中心 眼病与视光医学研究所 视网膜脉络膜疾病诊治研究北京市重点实验室 北京大学医学部 眼视光学院, 北京 100044

【摘要】眼科疾病存在解剖上的特殊性和病种上的多样性,其药物治疗也因病种不同千差万别。随着对各类眼科疾病认识的不断深入,药品研发和生产工艺不断进步,眼科疾病药物治疗的选择越来越多,不断满足广大临床医师和患者的需求。与此同时,也仍有不少眼科疾病的药物治疗由于各种原因无法满足临床需求,本文谨对眼科疾病药物治疗的现状、目前临床需求无法被满足的原因以及未来可能的解决方案与发展方向提出展望与探讨。

【关键词】 药物治疗;眼科疾病;现状;需求;展望

【中图分类号】 R988.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)09-0001-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.001

Unmet needs and prospects for pharmacologic treatment of ophthalmic diseases

JIN En-zhong, ZHAO Ming-wei*

Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital, Center of Optometry, Eye Diseases and Optometry Institute, Beijing Key Laboratory of Diagnosis and Therapy of Retinal and Choroid Diseases, College of Optometry, Peking University Health Science Center, Beijing 100044, China

【Abstract】 Due to the special anatomy and variety of ophthalmic diseases, the pharmacologic treatment varies widely depending on the loci and type of diseases. With the deepening of understanding of various ophthalmic diseases, the advancement of medication research and the ongoing improvement of pharmacologic production technology, there are more options for pharmacologic treatment of ophthalmic diseases nowadays, and constantly meet the needs of clinicians and patients. Meanwhile, there are still some aspects of medical treatments for ophthalmic diseases that cannot meet the clinical needs due to various reasons. The present article will propose the current status of pharmacologic treatment for ophthalmic diseases, analyze the reasons why the current needs cannot be met, and discuss the possible solutions and development directions in the future.

【Key words】 pharmacologic treatment; ophthalmic diseases; current status; demand; prospect

随着基础研究技术和眼部多模式影像技术的不断发展与进步,对眼部疾病发病机制的认识不断加深,眼部疾病的药物治疗在近几十年获得了快速发展。越来越多的药物实现了从认识疾病、发现需求、探索机制、明确靶点、研发新药、临床试验到最终临床应用的转化,为广大眼科疾病患者带来了福音。在传统眼科药物的基础上,近年来通过传统药物给药途径

的改进、已上市药物适应证的拓展、从无到有的新药上市,正不断满足眼科疾病药物治疗的新需求。但与此同时,仍有不少眼科疾病的药物治疗由于各种原因无法满足临床需求。本文旨在对目前已知眼科常见疾病的药物治疗现状进行概述,剖析目前药物治疗未能满足临床需求的原因,并对其可能解决方案与发展方向提出展望与探讨。

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2008200);国家自然科学基金(82171060)

*通信作者:赵明威,博士,主任医师、教授,研究方向:玻璃体视网膜疾病。E-mail:dr_zhaomingwei@163.com

1 眼科疾病药物治疗的概述与现状

由于眼部解剖结构的特殊性和独立性,以及存在血-眼屏障,眼科疾病的用药以局部用药为主,且给药途径和方式存在多样性。从药物类型上,主要包括抗菌药物、非甾体抗炎药、皮质类固醇、抗新生血管药物、抗青光眼药物、免疫抑制剂及其他辅助用药。随着医学、生物技术的不断进步,抗菌药物、非甾体抗炎药、皮质类固醇等传统常用药物的剂型、给药途径在原有基础上不断创新。抗菌药物的迭代基本能够满足眼科临床需求,皮质类固醇类药物通过缓释制剂、眼内注射药物等改进使得治疗上有了显著的提升^[1-4]。

不同的眼科疾病类型及病变位置对于药物的剂型、穿透性、给药途径都有不同的要求。目前较为依赖药物治疗的眼科疾病及常用药主要涵盖以下几个方面。①眼表疾病:以感染性疾病为主要代表,如各类感染性角膜炎、结膜炎,主要应用抗菌药物(喹诺酮类和氨基糖苷类等)、抗病毒药物(DNA多聚酶抑制剂如更昔洛韦等)、抗真菌药物(三唑类如伏立康唑、多烯类如两性霉素B和那他霉素等)治疗,此外近年来针对干眼症的用药主要包括各类人工泪液(玻璃酸钠、聚乙烯醇、羟糖苷等)、激素和免疫抑制剂(环孢素等)^[5-8]。眼表疾病的药物治疗给药途径简单,一般以局部点眼为主,目前相对较难获得的是抗真菌药物;②眼前段疾病:主要包括青光眼、前葡萄膜炎、巩膜炎、白内障等疾病。抗青光眼药物历史悠久,主要包括拟胆碱类药物如毛果芸香碱、 β 肾上腺素受体阻滞剂(噻吗洛尔)、 α 肾上腺素受体激动剂(溴莫尼定)、碳酸酐酶抑制剂(醋甲唑胺)、高渗类药物(甘露醇)以及近年开始广泛应用的前列腺素类药物^[9]。前葡萄膜炎治疗主要以抗炎和免疫抑制药物(激素、非甾体抗炎药与生物制剂如阿达木单抗等)为主^[10],白内障的药物作用有限,存在争议,目前临床常用药主要有氨碘肽、吡诺克辛等;③眼后段疾病:由于病变位置位于眼球后部,局部滴眼液的给药方式难以作用到病灶,常通过眼内注射、球周或球后注射以及静脉全身给药方式用药。玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗自2004年开始逐渐在眼科应用,以治疗视网膜血管性

疾病,经过不断推陈出新,至今仍作为眼底疾病领域里程碑式的药物发挥重要作用^[11]。眼内炎的药物通常根据感染性质采取眼内注射治疗(细菌性眼内炎常用广谱抗菌药物如万古霉素、头孢他啶等,真菌性眼内炎常用伏立康唑等),对于内源性眼内炎,还应辅以全身用药治疗原发病灶^[12]。对于后葡萄膜炎如小柳原田综合征等,则往往需要全身激素、免疫抑制剂治疗,近年来眼内注射的地塞米松缓释剂、皮下注射阿达木单抗等也越来越被广泛应用,能够以较少的用药频次获得较为持久的疗效^[13-14]。目前用于视神经相关疾病的药物较少,主要为神经营养类药物(维生素B₁₂)和鼠神经生长因子,针对Leber遗传性视神经病(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)目前已经有基因治疗开展临床试验,但疗效尚无定论^[15],视神经炎类疾病常应用糖皮质激素治疗^[16]。除了上述眼科常见疾病用药外,近年来近视防控中低浓度阿托品的应用也有显著成效^[17]。

2 眼科疾病药物治疗未满足的需求及其原因

当前,抗菌药物、抗炎药物、激素类药物、抗青光眼药物以及常规抗新生血管类药物被广泛应用,可选择余地较大,满足临床的基本需求。然而,仍然存在较多的治疗需求未能被满足,以下将对需求未能被满足的原因进行逐一分析探讨。

2.1 区域不均衡

众所周知,全球新药研发医药公司多数集中在欧美,药物研发后的上市也通常首先在欧美国家,因此存在药物在国外已经上市临床应用而国内尚未正式批准临床应用的情况。此外,一些特殊原因导致的药物无法顺利流通也会增加这种区域不平衡。用于近视防控的低浓度阿托品滴眼液在美国、新加坡等地区已经上市应用多年,国内目前除少数医疗机构自行配制作院内制剂使用外,至今未能正式上市使用。进入国内市场并正式获批使用近20年的光敏剂维替泊芬,先后用于脉络膜新生血管和中心性浆液性脉络膜视网膜病变的治疗,但由于医药企业的业务调整等多种因素影响,近两年在大陆地区已经无法获得该药。

2.2 廉价药物停产断供

药物经济学同样影响药物的可及性。临床上部

分药物应用效果良好,但由于其价格低廉,临床用量有限,经济学原因所致的停产、断货导致这些药物在临床上已无法获得,其中以青光眼手术用药丝裂霉素为主要代表。尽管目前临床以氟尿嘧啶替代丝裂霉素,但同样存在停产、断供风险。此类问题导致的药物供给不足,无法满足目前临床部分需求,可能需要政策端和价格调节机制来解决。

2.3 价格较高导致普及性差

随着经济生活水平的日益改善,此类问题呈减少趋势,但经济发展的区域不平衡,必然存在不同人群的价格敏感性不同。如眼底血管性疾病常用的抗VEGF药物,尽管经历医保谈判、价格多次下调,其价格仍在3456~4100元之间。在发达地区尤其是医保覆盖地区,药物负担相对较轻,处于可承受范围;而在欠发达地区,目前的价格仍可能导致临床应用难以普及。近年来,国家药品集中带量采购政策的推行,可能会进一步推动药品价格的下调,从而部分解决这一需求问题。

2.4 罕见病或少见病的药物研发不足

对于罕见病或少见病而言,市场规模小,医药企业没有足够的研发动力,导致药物不足。如一些少见的遗传性疾病、全身疾病相关眼部疾病等的治疗,均存在这一问题。当然,该问题在全球内均备受关注,目前已出台了孤儿药相关法律以降低研发成本,推动上市速度。目前用于治疗ND4突变引起的ND4-LHON的NR082基因治疗获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)新药临床试验许可,并获得孤儿药资格^[18-19]。

2.5 对疾病的认识有限导致研发或上市进度迟缓

对于部分眼部疾病的发病机制认识尚不清晰,虽然对疾病有一定的认识但仍未找到合适的治疗靶点,以及药物研发存在困难等因素,导致目前临床并无合适的治疗方案,无法采用药物治疗。如临床常见的视神经相关疾病晚期,在缺血、炎症、外伤等作用下,通常残留部分或完全的视神经萎缩,对于视神经萎缩,目前并没有确切有效的药物可以实现逆转。尽管有部分研究提示鼠神经生长因子在此类疾病中可能发挥作用,但主要针对早期可逆性损伤,仍缺乏更加强有力的证据支持^[20]。此外,感染性眼部疾病的药物治疗虽然经过长期发展,种类多样,但自20世纪60年代

引入多烯类药物以来,无新的抗真菌眼部用药出现^[6]。

新药研发并非一朝一夕,从发现机制到药品上市往往需要短则数年,长则十多年甚至数十年的积累。因此,部分眼科治疗药物尽管已经经历了多年的研发,仍然停留在临床试验阶段或未能获批上市。如Ang/Tie2作为除了VEGF之外影响新生血管形成的另一重要信号通路,以Ang-2/Tie2信号通路为治疗靶点的多种药物已经完成II~III期临床试验,但目前均未正式进入临床应用^[21-23]。

2.6 相对复杂的给药方式导致基层医院难以开展

眼科疾病的多样性及其解剖结构特征决定了眼部用药途径的多样性。局部使用滴眼液、结膜下注射、球侧注射等给药方式相对容易掌握与开展,而对于眼内注射、脉络膜上腔给药、视网膜下或者层间给药的方式,基层医院常由于软硬件限制而无法开展,这导致部分欠发达地区在获得更加及时、高效的药物治疗方面尚不能满足。在不久的将来,如能对药物剂型、给药方式作出一定的变革,将更有利于这一需求的解决。

3 眼科疾病药物治疗的展望

自《山海经》中开始出现眼部疾病用药记载以来,眼科疾病的药物治疗已有数千年历史。随着现代医学的发展,眼科疾病的药物治疗同样不断演进。从单一的局部滴眼液治疗到全身用药的尝试,从球周注射、结膜下注射到球后注射的不断递进,再到近些年来广泛开展的眼内注射、脉络膜下腔给药,从药物种类、覆盖面、有效给药途径上都有了长足的发展与进步。美中不足的是,药物研发的难度大、可及性不足、区域性不平衡等。

基于对疾病机制的新认识,探索新靶点、研发新药是药物治疗的趋势和方向,而在此基础上,简化给药方式、制备联合制剂、寻找长效药物、减少用药次数也是后续新药研发中的重要考量。对于遗传性眼病的基因治疗药物研发与制备,也同样是近年来的热点方向。

2015年, *Nature* 杂志发表了关于羊毛甾醇可能预防和治理白内障的研究,为白内障这一既往认为只

能依靠手术治疗的疾病提供了药物干预的可能性^[24]。此外,1.25%盐酸毛果芸香碱滴眼液(商品名:Vuity)于2021年被批准用于成人老视以减轻视物模糊症状,也在配镜之外提供了药物治疗的选择^[25]。对于眼底新生血管性疾病来说,既往抗VEGF药物已经有不少选择,但每月1次的重复眼内注射对患者依从性造成影响。近年来,brolucizumab(研发代号:RTH258)作为一种更小分子的单抗类药物已经完成Ⅲ期临床试验,并在美国、欧盟等地获批上市^[26-27]。目前,该药物在国内尚处于临床试验阶段,以验证药物的安全性和有效性。相信在不久的将来,作用周期更长、注射次数更少的药物可能为广大眼底病患者带来福音。除了药物本身,给药方式上的改进同样带来治疗上的变革。目前,FDA已经批准脉络膜上腔用曲安奈德注射混悬液(商品名:Xipere),用于治疗与葡萄膜炎相关的黄斑水肿^[3,28],其后续应用可延伸至其他类型的黄斑水肿。

除了新药研发与应用,个体化用药、精准化治疗逐渐成为趋势。基于基因检测和药物敏感性分析数据的精准治疗使药物治疗更加有的放矢。最常见的是抗菌药物选择时的药敏试验,通过敏感药物选择实现精准治疗。在遗传相关性眼科疾病的治疗中,针对特定基因靶点的治疗不断获得尝试^[15]。而在眼底血管性疾病的治疗中,基于基因与药物敏感性分析探索湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)的个性化治疗也在近几年有所报道^[29-30]。此外,基因治疗wAMD也在传统抗VEGF药物之外提供了新的治疗思路^[31-32]。

综上所述,药物治疗作为眼科疾病治疗的重要组成部分,通过不断的技术进步、探索和新药研发以有效满足临床中各种需求是大势所趋。尽管现在仍面临区域不平衡、廉价药物停产断供、高价药难以普及、罕见病药物研发滞后以及疾病认知限制等原因导致的临床用药需求无法被满足,但相信在政府、企业、学者和临床医师的共同努力和推动下,不久的将来一定会有更多经济、安全、有效的药物进入眼科临床应用,在眼科疾病的治疗中发挥更大的作用。

【参考文献】

[1] Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Random-

ized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema[J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125(3): 309-317.

[2] Li X, Wang N, Liang X, et al. Safety and efficacy of dexamethasone intravitreal implant for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in Chinese patients: randomized, sham-controlled, multicenter study[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018, 256(1): 59-69.

[3] Thorne JE, Sugar EA, Holbrook JT, et al. Periocular triamcinolone vs. intravitreal triamcinolone vs. intravitreal dexamethasone implant for the treatment of uveitic macular edema: the periocular vs. intravitreal corticosteroids for uveitic macular edema (POINT) trial [J]. Ophthalmology, 2019, 126(2): 283-295.

[4] Maturi RK, Glassman AR, Liu D, et al. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR network phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136(1): 29-38.

[5] Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment[J]. JAMA, 2013, 310(16): 1721-1729.

[6] Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the management of infectious keratitis[J]. Ophthalmology, 2017, 124(11): 1678-1689.

[7] Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, et al. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2016, 44(9): 824-837.

[8] Marshall LL, Roach JM. Treatment of dry eye disease[J]. Consult Pharm, 2016, 31(2): 96-106.

[9] Stewart WC. Perspectives in the medical treatment of glaucoma[J]. Curr Opin Ophthalmol, 1999, 10(2): 99-108.

[10] Babu K, Mahendradas P. Medical management of uveitis-current trends[J]. Indian J Ophthalmol, 2013, 61(6): 277-283.

[11] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration[J]. N Engl J Med, 2004, 351(27): 2805-2816.

[12] Relhan N, Forster RK, Flynn HW Jr. Endophthalmitis: then and now[J]. Am J Ophthalmol, 2018, 187: xx-xxvii.

[13] Couto C, Schlaen A, Frick M, et al. Adalimumab treatment in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2018, 26(3): 485-489.

[14] Pleyer U, Neri P, Deuter C. New pharmacotherapy options for noninfectious posterior uveitis[J]. Int Ophthalmol, 2021, 41(6): 2265-2281.

[15] Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, et al. Efficacy and safety of intravitreal gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy treated within 6 months of disease onset[J]. Ophthalmology, 2021, 128(5): 649-660.

[16] Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group[J]. N Engl J Med, 1992, 326(9): 581-588.

[17] Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control [J]. Ophthalmology, 2019, 126(1): 113-124.

- [18] Wan X, Pei H, Zhao MJ, et al. Efficacy and safety of rAAV2-ND4 treatment for Leber's hereditary optic neuropathy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21587.
- [19] Yang S, Ma SQ, Wan X, et al. Long-term outcomes of gene therapy for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy[J]. *EBioMedicine*, 2016, 10: 258-268.
- [20] 韩敬力, 刘天荣, 易湘龙. 鼠神经生长因子联合高压氧治疗视神经萎缩的疗效[J]. *眼科新进展*, 2016, 36(9): 832-834.
- [21] Sahni J, Patel SS, Dugel PU, et al. Simultaneous Inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-a with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126 (8) : 1155-1170.
- [22] Sahni J, Dugel PU, Patel SS, et al. Safety and efficacy of different doses and regimens of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the AVENUE phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138 (9): 955-963.
- [23] Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, et al. Efficacy of every four monthly and quarterly dosing of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the STAIRWAY phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2020, 138(9): 964-972.
- [24] Zhao L, Chen XJ, Zhu J, et al. Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts[J]. *Nature*, 2015, 523(7562): 607-611.
- [25] 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.
- [26] Nguyen QD, Das A, Do DV, et al. Brolicizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(7): 963-976.
- [27] Lally DR, Loewenstein A, Arnold JJ, et al. Efficacy and safety of brolicizumab versus aflibercept in eyes with early persistent retinal fluid: 96-week outcomes from the HAWK and HARRIER studies [J]. *Eye (Lond)*, 2022. Doi: 10.1038/s41433-022-02092-5.
- [28] Yeh S, Khurana RN, Shah M, et al. Efficacy and safety of suprachoroidal CLS-TA for macular edema secondary to noninfectious uveitis: phase 3 randomized trial[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(7): 948-955.
- [29] Maroñas O, García-Quintanilla L, Luaces-Rodríguez A, et al. Anti-VEGF treatment and response in age-related macular degeneration: disease's susceptibility, pharmacogenetics and pharmacokinetics[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(4): 549-569.
- [30] Burés Jelstrup A, Pomares E, Navarro R, et al. Relationship between aflibercept efficacy and genetic variants of genes associated with neovascular age-related macular degeneration: the BIOIMAGE trial [J]. *Ophthalmologica*, 2020, 243 (6) : 461-470.
- [31] Guimaraes TAC, Georgiou M, Bainbridge JWB, et al. Gene therapy for neovascular age-related macular degeneration: rationale, clinical trials and future directions [J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(2): 151-157.
- [32] Lin FL, Wang PY, Chuang YF, et al. Gene therapy intervention in neovascular eye disease: a recent update[J]. *Mol Ther*, 2020, 28(10): 2120-2138.

收稿日期: 2022-08-16 本文编辑: 任洁