

·眼科疾病药物治疗·

编者按:眼科药物说明书外使用在国内外医疗实践中经常存在,但绝大多数缺乏循证证据支持,因此制定指南以指导、规范不同医疗机构眼科药物说明书外用药十分必要。首都医科大学附属北京同仁医院药学部牵头发起制定《中国眼科药物说明书外使用临床实践指南》。历时两年,经过指南启动、循证研究、起草、外审、定稿等环节,针对25个亟需解决的药物说明书外使用问题,最终形成32条推荐意见。该指南具有以下四大特色:①方法学严谨。严格按照WHO指南制定流程,在国际实践指南注册平台注册,采用GRADE系统评定证据质量和推荐意见强度;②眼科、药学、药事管理、法律等多学科参与。药师主导多学科专家协作,参与专家地域分布合理,兼顾综合、专科医院;③纳入指南的问题来源于临床,真正满足临床需要;④严格遵照循证医学方法制作系统评价,针对每个临床问题获得现有最佳证据。2022年5月指南英文版在 *Frontiers in Pharmacology* 期刊正式发表。为方便国内同行理解和使用该指南,特设置本专栏解读本部指南、同时组织了若干指南相关临床问题的系统评价(陆续刊出),以飨读者。

《中国眼科药物说明书外使用临床实践指南》解读

李光耀¹,王宁利²,张玉³,魏文斌²,卢海²,翟所迪⁴,张韶^{1*}

1. 首都医科大学附属北京同仁医院 药学部, 2. 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室, 北京 100730; 3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 药学部, 武汉 430022; 4. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191

【摘要】《中国眼科药物说明书外使用临床实践指南》是由首都医科大学附属北京同仁医院药学部发起,北京同仁医院、中国药学会医院药学专业委员会、中国医药教育协会、中国医师协会眼科医师分会及中国老年保健医学研究会共同支持制定的临床实践指南。该指南严格按照世界卫生组织指南制定手册,针对25个眼科药物说明书外使用问题,最终形成强推荐意见5条、弱推荐意见27条。指南于2022年5月发表于 *Frontiers in Pharmacology*。本文为该指南的中文解读版本,涵盖本部指南所有推荐意见、证据解读,旨在为眼科药物说明书外使用提供参考。

【关键词】 临床实践指南;眼科用药;药物说明书外使用;合理用药

【中图分类号】 R988.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)09-0028-09

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.006

The Clinical Practice Guideline for Off-label Drug Use in Ophthalmology in China: a executive summary

LI Guang-yao¹, WANG Ning-li², ZHANG Yu³, WEI Wen-bin², LU Hai², ZHAI Suo-di⁴, ZHANG Chao^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Beijing Tongren Eye Center, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; 3. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 4. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】 The Clinical Practice Guideline for Off-label Drug Use in Ophthalmology in China was launched by Department of Pharmacy, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, supported by the Hospital Pharmacy Professional Committee of the Chinese Pharmaceutical Society, China Medicine Education Association, Ophthalmology Doctor Association of Chinese Medical Doctor Association, and Chinese Association of Geriatric Research. The guideline presented 5 strong recommendations and 27 weak recommendations to address 25 clinical questions, following the WHO Handbook for guideline

*通信作者:张韶,博士,主任药师,研究方向:临床药学、循证药学。E-mail: laural.zhang@yahoo.com

development. The guideline has been published in *Frontiers in Pharmacology* in May 2022. This article is the Chinese interpretation version of the guideline, covering all recommendations, evidence, aiming to provide reference for the off-label use of ophthalmic drugs.

【Key words】clinical practice guideline; ophthalmic medication; off-label drug use; rational drug use

“十四五”全国眼健康规划明确指出,眼健康是国民健康的重要组成部分,涉及全年龄段人群全生命周期,包括盲在内的视觉损伤严重影响人民群众身心健康和生活质量。药物在眼病的诊断、治疗和预防中起到重要作用。由于药品审批周期较长、药品说明书更新滞后,现有药物难以满足眼科疾病治疗需求,临床广泛存在超适应证、超给药途径等药物说明书外使用的现象。然而眼科药物说明书外使用的有效性和安全性尚未被证实,导致患者用药安全存在潜在风险,因此,眼科药物说明书外使用亟需规范。

为规范眼科药物说明书外处方行为,提升眼科合理用药水平,首都医科大学附属北京同仁医院药学部牵头,北京同仁医院、中国药学会医院药专业委员会、中国医药教育协会、中国医师协会眼科医师分会及中国老年保健医学研究会共同制定了《中国眼科药物说明书外使用临床实践指南》(下文简称《指南》)。GRADE中国中心全程给予指南制定方法学指导。指南英文版 *Recommendations for Off-Label Drug Use in Ophthalmology in China: A Clinical Practice Guideline* 已于2022年5月24日在 *Frontiers in Pharmacology* 发表^[1]。现就该指南推荐意见进行解读,以指导眼科医师和药师在中国正确开展眼科药物说明书外用药实践,进一步提升临床合理用药水平。

1 《指南》概述

指南制定严格按照世界卫生组织指南制定流程,在国际实践指南注册平台注册(NO. IPGRP-2021 CN096)。采用 Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) 系统评定证据质量级别和推荐强度。推荐强度分为高质量(A)、中等质量(B)、低质量(C)和极低质量(D)。高质量(A):非常确信真实的效应值接近效应估计;中等质量(B):对效应估计值有中等程度的信心,真实值可能与估计值大不相同;低质量(C):对效应估计值的

确信程度有限,真实值可能与估计值大不相同;极低质量(D):对效应估计值几乎没有信心,真实值很可能与估计值大不相同。推荐强度分为1和2,推荐1为强推荐(推荐使用),推荐2为弱推荐,可能利大于弊(建议使用)。采用 Assessment of Systematic Reviews (AMSTAR) 工具评价系统评价/meta分析的方法学质量,总分为11分。评分越高则该系统评价/meta分析的偏倚越小。

指南工作组针对25个药物说明书外使用临床问题,制作系统评价24篇,引用系统评价8篇,最终形成强推荐意见5条、弱推荐意见27条。指南推荐意见涉及眼底疾病、眼表疾病、青光眼、感染性眼内炎、罕见眼病等疾病,涵盖了抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物、糖皮质激素、免疫抑制剂、青光眼用药、抗微生物药等。本文对指南形成的32条推荐意见逐条进行总结和解读。

2 指南推荐意见总结与解读

临床问题1:抗血管内皮生长因子药物治疗糖尿病视网膜病变

推荐意见1:推荐抗VEGF药物单独或联合激光光凝术治疗增殖性糖尿病视网膜病变,可改善患者视力,降低玻璃体切除率和玻璃体出血率(1A)。

证据解读:一项2021年的系统评价和meta分析[$n=632$, 5项随机对照研究(randomized controlled trial, RCT), AMSTAR=10]显示,与激光光凝相比,抗VEGF药物治疗12个月时获得更好的最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)[均值差(mean difference, MD)=-0.08 logMAR, 95%CI: -0.15 ~ -0.01];抗VEGF药物治疗12个月时中央区受累黄斑水肿发生率更低[危险度差异(risk difference, RD)=-0.09, 95%CI: -0.19 ~ -0.00]。抗VEGF药物组更玻璃体出血发生率更低[相对危险度(relative risk, RR)=0.72, 95%CI: 0.55 ~ 0.93]、玻璃体切除术率更低(RD=0.09, 95%CI: 0.12 ~ 0.05)^[2]。

用法用量:玻璃体腔注射抗VEGF药物,包括阿柏

西普 2 mg、雷珠单抗 0.5 mg 或贝伐珠单抗 1.25 mg

推荐意见 2: 建议玻璃体切除术前应用抗 VEGF 药物治疗增殖性糖尿病视网膜病变, 可降低患者术后视网膜脱离发生率, 降低黄斑中心凹厚度(2B)。

证据解读: 一项 2021 年系统评价和 meta 分析($n=880$ 眼, 11 项 RCT, AMSTAR=9) 显示, 玻璃体切除术前联合抗 VEGF 药物相比不联合抗 VEGF 药物, 术后视网膜脱离发生率明显低于术前未注射抗 VEGF 药物患者($RR=0.39$, $95\%CI: 0.22 \sim 0.71$); 术后 3、6 月黄斑中心凹厚度均低于术前未行抗 VEGF 治疗的患者($MD=-78.49 \mu m$, $95\%CI: -94.81 \sim -62.17$; $MD=-39.62 \mu m$, $95\%CI: -48.44 \sim -30.8$); 术后 6 月 BCVA 更优($MD=-0.22 \log MAR$, $95\%CI: -0.34 \sim -0.11$)^[3]。

用法用量: 玻璃体切除术前玻璃体腔注射抗 VEGF 药物, 包括康柏西普 0.5 mg、雷珠单抗 0.5 mg、贝伐珠单抗 1.25 mg

临床问题 2: 抗血管内皮生长因子药物治疗早产儿视网膜病变

推荐意见: 抗 VEGF 药物和激光光凝术治疗 1 型早产儿视网膜病变疗效和安全性相当。在延缓疾病复发、改善屈光方面, 抗 VEGF 药物更具优势(2C)。

证据解读: 一项 2021 年系统评价和 meta 分析($n=3701$, 24 项对照研究包括 8 项 RCT, AMSTAR=10) 显示, 抗 VEGF 药物相比激光光凝术, 早产儿视网膜病变复发率、视力变化、发生眼部不良事件均无显著性差异。但抗 VEGF 药物可以延长治疗后再治疗或复发时间($MD=6.43$ 周, $95\%CI: 2.36 \sim 10.51$); 患者屈光正常比例更高($RR=1.96$, $95\%CI: 1.01 \sim 3.70$)^[4]。meta 分析总体结果与基于 8 项 RCT 的结果一致。

用法用量: 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物, 包括雷珠单抗 0.1 ~ 0.3 mg; 贝伐珠单抗 0.625 ~ 1.250 mg

临床问题 3: 抗血管内皮生长因子药物治疗新生血管性青光眼

推荐意见: 建议抗 VEGF 药物治疗新生血管性青光眼, 可改善患者视力, 降低手术相关不良事件发生率(2C)。

证据解读: 工作组制作的系统评价($n=1189$, 14 项 RCT, AMSTAR=8) 显示, 相比不联合抗 VEGF 药物, 术前联合抗 VEGF 药物治疗新生血管性青光眼, 8

周内眼压显著降低 [$MD=-6.15 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg}=0.133 \text{ kPa}$), $95\%CI: -9.66 \sim -2.64$]。抗 VEGF 药物组 BCVA 优于单纯使用手术治疗 ($MD=-0.33 \log MAR$, $95\%CI: -0.45 \sim -0.21$)。同时, 抗 VEGF 药物能够降低手术相关不良事件发生率 ($RR=0.30$, $95\%CI: 0.23 \sim 0.40$)。

用法用量: 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物, 包括阿柏西普 2 mg、康柏西普 0.5 mg、雷珠单抗 0.5 mg、贝伐珠单抗 1.25 mg

临床问题 4: 抗血管内皮生长因子药物治疗脉络膜新生血管

推荐意见: 建议抗 VEGF 药物治疗病理性近视继发的脉络膜新生血管, 可改善患者视力, 降低黄斑中心凹厚度(2B)。

证据解读: 工作组制作的系统评价($n=720$, 7 项 RCT, AMSTAR=11) 显示, 相比安慰剂, 抗 VEGF 药物显著提高患者 BCVA ($MD=-0.28 \log MAR$, $95\%CI: -0.36 \sim -0.20$); 显著减少患者黄斑中心凹厚度 ($MD=-66.80 \mu m$, $95\%CI: -114.87 \sim -18.73$)。相比光动力疗法, 抗 VEGF 药物亦显著提高患者 BCVA ($MD=-0.14 \log MAR$, $95\%CI: -0.17 \sim -0.10$); 显著减少患者黄斑中心凹厚度 ($MD=-44.32 \mu m$, $95\%CI: -59.85 \sim -28.79$)。相比抗 VEGF 药物联合光动力疗法, 抗 VEGF 药物单药治疗的 BCVA 改善程度相似 ($MD=0.07 \log MAR$, $95\%CI: 0.00 \sim 0.14$); 患者黄斑中心凹厚度差异亦无统计学意义 ($MD=6.40 \mu m$, $95\%CI: -20.10 \sim 32.90$)。安全性方面, 眼部不良事件数与严重不良事件数差异均无统计学意义。

用法用量: 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物, 包括阿柏西普 2 mg、雷珠单抗 0.5 mg 或贝伐珠单抗 1.25 mg。

临床问题 5: 抗血管内皮生长因子药物治疗视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿

推荐意见 1: 推荐抗 VEGF 药物治疗视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿, 可改善患者视力, 减轻黄斑水肿(1A)。

证据解读: 工作组制作的系统评价($n=3810$, 16 项 RCT, AMSTAR=11) 显示, 抗 VEGF 药物与 6 个月和 12 个月时更好的 BCVA 显著相关 ($MD=12.69$ 字母, $95\%CI: 8.10 \sim 17.28$; $MD=7.14$ 字母, $95\%CI: 5.43 \sim 8.85$)。两组在 6 个月时发生眼部不良事件风

险差异无统计学意义。与激光光凝术相比,抗 VEGF 药物显著提高视力($MD=9.41$ 字母, $95\%CI: 6.95\sim 11.86$)。与局部注射糖皮质激素相比,抗 VEGF 药物能显著提高视力。此外,糖皮质激素与眼部不良事件的风险增加显著相关。

用法用量:玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,包括阿柏西普 2 mg、康柏西普 0.5 mg、雷珠单抗 0.5 或 0.3 mg、贝伐珠单抗 1.25 mg

推荐意见 2:抗 VEGF 药物对视网膜中央静脉阻塞和视网膜分支静脉阻塞引起的黄斑水肿的有效性相当(1B)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=3810$, 16 项 RCT, AMSTAR=11)结果显示,抗 VEGF 药物治疗视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)时,改善视力、降低黄斑中心视网膜厚度等疗效相当。另有 1 篇 2020 年发表的系统评价($n=1631$, 8 RCT, AMSTAR=11)显示,相比安慰剂、激光光凝术及眼局部注射糖皮质激素,抗 VEGF 药物治疗视网膜分支静脉阻塞引起的黄斑水肿,在改善患者视力、减轻黄斑水肿方面更有效^[5]。

用法用量:玻璃体腔注射抗 VEGF 药物,包括阿柏西普 2 mg、康柏西普 0.5 mg、雷珠单抗 0.5 或 0.3 mg、贝伐珠单抗 1.25 mg

临床问题 6: 抗血管内皮生长因子药物治疗 Coats' 病

推荐意见:建议抗 VEGF 药物联合激光光凝术或冷冻治疗 Coats' 病,可改善患者视力,但要注意监测视网膜纤维化等不良反应(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=378$, 24 项病例系列, AMSTAR=8)显示,16 项病例系列报告了抗 VEGF 药物联合光凝、冷冻等手术疗法治疗前后的视力变化,共纳入 194 例患者,视力提高共 73 例(37.63%),视力稳定 89 例(45.87%),视力下降 12 例(6.19%),未检查视力 20 例(10.31%)。6 项研究报告了治疗后视网膜复位的情况,57 例患者中,42.11% 完全复位,38.60% 基本复位,19.29% 未复位。21 项报告了抗 VEGF 药物联合光凝等手术疗法治疗 Coats' 病的安全性,其中视网膜纤维化是最常见的不良反应($n=35$),其次是白内障($n=13$),牵引性视

网膜脱离($n=12$),无全身不良反应。

用法用量:玻璃体腔注射抗 VEGF 药物或玻璃体腔注射抗 VEGF 药物联合激光光凝术,包括康柏西普 0.5 mg、雷珠单抗 0.5 mg、贝伐珠单抗 1.25 mg

临床问题 7: 眼局部注射曲安奈德治疗葡萄膜炎

推荐意见:建议眼局部注射曲安奈德治疗白内障或青光眼术后、白塞病伴发性或单纯性葡萄膜炎,可改善患者视力和前房炎症,但需注意监测眼内压升高、白内障等不良反应(2C)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=839$, 2 项 RCT+1 项队列研究+3 项病例对照+12 项病例系列, AMSTAR=8)显示,1 项病例对照研究报道曲安奈德组矫正视力 >0.5 的比例显著高于对照组(29/37 比 19/34),2 项 RCT 均显示曲安奈德组与对照组相比可明显改善术后早期视力;8 项病例系列均报道在治疗前后视力显著提高。1 项 RCT 与 1 项病例对照研究结果均显示曲安奈德组术后前房炎症反应显著低于对照组。15 项研究均报道了不同的眼部不良反应,主要包括眼内压升高、白内障、眼痛等。

用法用量:前房注射曲安奈德 0.5、1.0 或 2.0 mg;玻璃体腔注射曲安奈德 1、4 mg;脉络膜上腔注射曲安奈德 4 mg;Tenon 囊下注射曲安奈德 40 mg;眶底注射曲安奈德 40 mg

临床问题 8: 眼局部注射曲安奈德治疗黄斑水肿

推荐意见:推荐眼局部注射曲安奈德治疗糖尿病性、葡萄膜炎和视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿。由于眼局部注射曲安奈德有效性和安全性劣于抗 VEGF 药物,可作为二线治疗方案(1A)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=3329$, 33 项 RCT, AMSTAR=11)显示,与安慰剂相比,眼内注射曲安奈德患者最佳矫正视力差异无统计学意义。但在 3 个月和 6 个月时曲安奈德显著降低了中央黄斑厚度($MD=-36.95\ \mu m$, $95\%CI: -48.92\sim -24.98$; $MD=-46.38\ \mu m$, $95\%CI: -69.40\sim -23.36$)。与抗 VEGF 药物相比,3、6、12 个月时患者最佳矫正视力改善、黄斑中央厚度差异无统计学意义。与激光光凝术相比,曲安奈德在改善最佳矫正视力或减少黄斑水肿方面无差异无统计学意义。然而,曲安奈德与眼内高压风险增加相关。

用法用量:玻璃体腔注射曲安奈德 1、2、4 或 8

mg;脉络膜上腔注射曲安奈德 4 mg;球后/球周注射曲安奈德 20、40 mg

临床问题9:糖皮质激素治疗小柳原田综合征

推荐意见1:建议静脉冲击序贯口服糖皮质激素治疗小柳原田综合征,可减少疾病复发、快速改善视网膜脱离,但需注意监测糖皮质激素相关不良反应(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=281$ 眼, 1项RCT+3项队列研究, AMSTAR=10)显示,相比口服糖皮质激素,高剂量或冲击剂量静脉糖皮质激素序贯口服治疗能显著降低年复发次数[(0.23 ± 0.21)次/年比(0.40 ± 0.35)次/年];在治疗后5 d的视网膜最大脱离高度也显著低于单纯口服激素组($P=0.008$);视网膜前膜、新生血管、视网膜下纤维化等眼部并发症方面未观察到显著差异。

用法用量:静脉冲击40~1000 mg甲泼尼龙持续3 d序贯口服泼尼松/泼尼松龙1 mg/(kg·d),或30~100 mg/d

推荐意见2:建议眼局部注射曲安奈德联合全身用糖皮质激素治疗小柳原田综合征,患者视力可能存在获益,但需注意监测糖皮质激素相关不良反应(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=144$ 眼, 3项RCT, AMSTAR=10)显示,眼局部注射曲安奈德联合全身性糖皮质激素相比全身用糖皮质激素,3项RCT研究结果不一致。1项RCT可观察到在治疗后8个月以内视力明显改善,2项RCT在治疗后1周、6个月未见上述获益。2项RCT显示在治疗后8个月内的黄斑区视网膜神经上皮层厚度显著降低。

用法用量:眼内注射曲安奈德4~30 mg,联合静脉注射甲泼尼龙200 mg,序贯口服后,从1 mg/(kg·d)开始逐渐减少剂量

临床问题10:环孢素治疗小柳原田综合征

推荐意见1:建议糖皮质激素效果不佳时联合环孢素治疗小柳原田综合征,可能存在获益(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=177$, 3项RCT+1项队列研究, AMSTAR=11)显示,口服糖皮质激素+环孢素的治疗方案相比口服糖皮质激素方案,2项研究($n=60$)发现环孢素联合口服糖皮质激素比糖皮质激素单药治疗获得更好的视力。2项研究(1项

RCT和1项队列研究, $n=71$)显示,两组中均有偶发报道白内障、青光眼和全身不良事件。2项RCT评估了环孢素联合口服糖皮质激素治疗与静脉冲击序贯口服糖皮质激素治疗的疗效和安全性。一项RCT显示两组之间12个月复发风险无显著差异。两项RCT视力结果不一致,但环孢素组眼底病变显著改善。1项RCT发现,环孢素组白内障发生率较低,但因不良事件停药人数高于对照组。

用法用量:口服泼尼松30 mg/d或1 mg/(kg·d),联合环孢素3~5 mg/(kg·d)

推荐意见2:建议环孢素治疗糖皮质激素治疗效果不佳的小柳原田综合征,有效性和安全性可能与硫唑嘌呤相当(2C)。

证据解读:1篇纳入21例患者的RCT研究结果显示,环孢素+激素相比硫唑嘌呤+激素,环孢素组9例中2例停用环孢素后复发,硫唑嘌呤组12例中6例在治疗6~12个月时复发(22.2%比50.0%)。环孢素组在疾病缓解和治疗6个月时激素用量显著小于硫唑嘌呤组。环孢素组、硫唑嘌呤组间视力、前房炎症、眼部并发症、非眼部不良事件等方面差异无统计学意义。

用法用量:硫唑嘌呤2~3 mg/(kg·d);环孢素3~5 mg/(kg·d),至少1年

临床问题11:泼尼松龙治疗白塞氏病

推荐意见:建议泼尼松(龙)治疗白塞病,可改善患者眼部炎症,但需注意监测糖皮质激素相关不良反应(2C)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=862$, 1项RCT+4项病例系列, AMSTAR=9)中,一项RCT显示,与安慰剂相比,静脉注射甲基泼尼松龙组的平均视力改善具有显著差异,而不良事件风险差异无统计学意义。研究组几乎所有患者都有糖皮质激素过量的迹象,如体重增加或满月脸。4项病例系列,糖皮质激素治疗反应良好,眼部炎症症状明显减轻,视力改善,随着每日糖皮质激素剂量的降低,大多数患者的炎症症状复发和恶化。

用法用量:口服泼尼松龙1 mg/(kg·d)或12.5~60 mg/d;静脉注射甲泼尼龙1 g,连用3 d后口服皮质类固醇0.5 mg/(kg·d)。

临床问题12:全身用糖皮质激素治疗视神经炎

推荐意见:建议视神经炎急性期患者进行糖皮质激素冲击治疗,但需注意监测糖皮质激素相关不良反应。不建议恢复期患者全身应用糖皮质激素(2C)。

证据解读:1项系统评价($n=693$, 6项RCT, AMSTAR=10)评估了糖皮质激素对急性视神经炎患者视力恢复的影响^[6]。工作组更新检索后未纳入新的研究。研究显示,口服/静脉注射糖皮质激素相比安慰剂,在视力、视野、对比敏感度方面未发现显著差异。糖皮质激素组不良事件如抑郁、急性胰腺炎和体重增加的发生率明显高于安慰剂组。但是需要注意的是,ONTT研究结果显示,静脉注射甲基泼尼松龙相比安慰剂在第6个月时视野、对比敏感度以及色觉更好,且差异具有统计学意义,视力改善无显著性差异。

用法用量:静脉注射甲泼尼龙 1 g/d,连用 3 d后口服皮质类固醇 7~11 d

临床问题 13:阿昔洛韦治疗急性视网膜坏死综合征

推荐意见:阿昔洛韦联合激光、手术综合治疗急性视网膜坏死综合征,可缓解眼部炎症,降低单眼患病患者对侧眼发病(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=321$, 1项队列研究+5项病例系列, AMSTAR=11)显示,5项病例系列中患者应用阿昔洛韦抗病毒治疗以及联合激光、手术后视力均有所改善。3项病例系列显示患者炎症得到控制,视网膜复位情况改善。1项队列研究显示,阿昔洛韦治疗组相比未接受阿昔洛韦治疗组而言,单眼患者对侧眼无受累占比更高,组间差异具有统计学意义。未报告安全性数据。

用法用量:静脉注射阿昔洛韦 10 mg/kg 或 500~750 mg,每日 3次,共 7~14 d;然后口服 200 mg,每日 3次,共 4~8周

临床问题 14:青光眼术中术后应用丝裂霉素

推荐意见 1:建议青光眼患者行小梁切除手术中应用丝裂霉素,可降低术后眼内压、形成功能滤过泡、降低手术失败率(2B)。

证据解读:工作组更新的系统评价($n=1328$, 19项RCT, AMSTAR=10)显示,小梁切除术后丝裂霉素眼压控制显著优于安慰剂($MD=-10.99$ mm Hg, 95%CI: -18.52 ~ 3.47 mmHg)。丝裂霉素组功能性滤过泡形成优于对照组($RR=1.18$, 95%CI: 1.09

~ 1.27)。应用丝裂霉素后手术失败率较安慰剂明显降低($RR=0.43$, 95%CI: 0.28 ~ 0.66)。丝裂霉素与安慰剂在低眼压、前房出血、滤过泡渗漏、眼内炎、浅前房等不良事件方面差异无统计学意义。

用法用量:术中浸润,丝裂霉素 0.2 mg/mL

推荐意见 2:青光眼患者小梁切除术失败后行针拨术应用丝裂霉素,可能减少术后抗青光眼药种类,但缺乏降低眼压、提高手术成功率的有力证据(2C)。

证据解读:1项 2020 年的系统评价($n=437$, 1项RCT+5项观察性研究, AMSTAR=10)比较了小梁切除术后针拨术时使用丝裂霉素、5-氟尿嘧啶和不使用抗代谢物对的效果^[7]。丝裂霉素与不使用抗代谢药物相比,眼压($MD=-1.67$ mm Hg, 95%CI: -4.35 ~ 1.00 mm Hg)、手术成功率($RR=1.32$, 95%CI: 0.72 ~ 2.39)差异均无统计学意义。然而另 1项 2020 年的系统评价($n=2182$, 2RCT+35 观察性研究, AMSTAR=8)显示,患者针拨术时使用丝裂霉素,术后眼内压降低($MD=-9.72$ mm Hg, 95%CI: -8.41 ~ -11.03),患者需要的抗青光眼药物种类减少($MD=0.80$, 95%CI: 0.73 ~ 1.53)^[8]。

用法用量:针拨术前结膜下注射丝裂霉素(0.2 mg/mL 0.02 mL, 或 0.4 mg/mL 0.1 mL);针拨术结束时结膜下注射丝裂霉素(0.2 mg/mL 0.1 mL)

临床问题 15:口服异山梨醇治疗青光眼

推荐意见:建议单次口服异山梨醇治疗青光眼,可快速降低眼内压(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=221$, 5项病例系列, AMSTAR=10)显示,口服 1~2 g/kg 剂量的异山梨醇溶液均能降低眼压,且青光眼眼内压下降幅度大于正常眼内压。其中 4项病例系列研究共纳入 167 例患者,记录不良事件 39 例,不良事件发生率 23.35%,主要为头痛、轻度恶心、头晕、口渴、中度疼痛、腹泻、胃部不适。

用法用量:口服异山梨醇溶液, 1 ~ 2 g/kg

临床问题 16:阿托品预防治疗恶性/睫状环阻滞性青光眼

推荐意见:建议眼局部用阿托品治疗恶性/睫状环阻滞性青光眼,可缓解患者青光眼症状(2C)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=351$, 13项病例系列, AMSTAR=10)显示,经过含 1%阿托品

滴眼液的联合药物治疗后,有58例63眼恶性/睫状环阻滞性青光眼患者得到缓解,避免手术治疗,总缓解率为17.95%(5.56%~61.54%)。

用法用量:1%阿托品滴眼液点眼,每次1滴,根据患者病情调整给药频率

临床问题17:他克莫司滴眼液治疗角膜移植

推荐意见:推荐他克莫司滴眼液用于角膜移植术后,可改善视力,降低免疫排斥反应发生率(1A)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=370$, 6项RCT, AMSTAR=10)显示,与其他免疫抑制剂相比,他克莫司滴眼液显著降低角膜移植术后患者的免疫排斥反应的发生率($RR=0.59$, 95%CI:0.38~0.92)。使用他克莫司滴眼液患者角膜移植术后视力 ≥ 0.05 的比例显著提高($RR=1.78$, 95%CI:1.13~2.80)。两组安全性无显著性差异。

用法用量:0.03%~0.10%他克莫司滴眼液点眼,每次1滴,每日2~4次

临床问题18:环孢素和他克莫司滴眼液治疗重度干眼症

推荐意见1:建议0.05%环孢素滴眼液治疗干眼症,可改善患者干眼症状,但需监测眼灼痛、刺痛等不良反应(2B)。

证据解读:检索到的系统评价未区分干眼症严重程度。最新的系统评价($n=1085$, 11项RCT, AMSTAR=10.5)显示,0.05%环孢素滴眼液单独或联合人工泪液,相较于单独使用人工泪液,能更好的改善干眼症状,但治疗相关不良事件发生率高,如眼灼痛、刺痛等^[9]。

用法用量:0.05%环孢素滴眼液,每次1滴,每日2~3次

推荐意见2:建议他克莫司滴眼液治疗免疫相关性干眼症,疗效可能优于玻璃酸钠滴眼液,与环孢素滴眼液相当(2C)。

证据解读:检索到的研究未区分干眼症严重程度。工作组制作的系统评价($n=130$ 眼, 3项RCT, AMSTAR=9)显示,2项RCT结果中,他克莫司滴眼液联合玻璃酸钠治疗移植术抗宿主病相关干眼,在改善症状、延长泪膜破裂时间、增加泪液分泌量等方面的效果优于玻璃酸钠^[10]。另有1项RCT结果显示,他克莫司滴眼液在治疗干燥综合征相关干眼的效果与他

克莫司相当^[11]。

用法用量:0.03%~0.10%他克莫司滴眼液,每次1滴,每日2~4次

临床问题19:他克莫司和环孢素滴眼液治疗蚕食性角膜溃疡

推荐意见:建议他克莫司和环孢素滴眼液治疗蚕食性角膜溃疡,可提高患者手术后溃疡的愈合率(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=380$, 1项队列研究+6项病例系列, AMSTAR=10)显示,1项队列研究显示,1%环孢素滴眼液联合激素治疗蚕食性角膜溃疡可改善患者临床症状,降低炎症反应。6项病例系列显示,应用他克莫司或环孢素滴眼液用于术后辅助治疗蚕食性角膜溃疡,均可有效提高角膜溃疡的愈合率,角膜溃疡愈合率范围为61%~100%。疾病复发方面,1项队列研究显示,与对照组相比,1%环孢素滴眼液可降低蚕食性角膜溃疡的复发率(8%比18%);3项病例系列报告均无复发。安全性方面,1项队列研究显示,与对照组相比,1%环孢素滴眼液可降低眼部不良事件的风险(9.5%比16.9%)。4项病例系列报告了眼部不良事件,包括眼压升高、青光眼、白内障和角膜移植排斥反应。

用法用量:0.1%他克莫司滴眼液,每次1滴,每日4次;或1%~2%环孢素滴眼液,每次1滴,每日3~4次

临床问题20:糖皮质激素眼用制剂治疗病毒性角结膜炎

推荐意见1:建议糖皮质激素眼用制剂治疗急性腺病毒角结膜炎,可能降低角膜上皮浸润发生率(2C)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=145$, 2项RCT+1项队列研究, AMSTAR=9)显示,与人工泪液相比,腺病毒角结膜炎急性期患者应用糖皮质激素,21和28d时角膜上皮浸润发生率显著降低。

用法用量:1%醋酸泼尼松龙滴眼液,每次1滴,每日4次;0.1%地塞米松滴眼液,每次1滴,每日4次

推荐意见2:糖皮质激素眼用制剂治疗慢性腺病毒角结膜炎疗效不优于免疫抑制剂(2B)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=141$, 2项RCT, AMSTAR=9)结果显示,腺病毒角结膜炎慢性

期,对比免疫抑制剂组,糖皮质激素组用药6个月时角膜上皮浸润完全消除率、复发率差异无统计学意义。相比之下,6个月时使用糖皮质激素的患者BCVA降低,眼内压升高。

用法用量:氟米龙滴眼液,每次1滴,每日4次;地塞米松0.05%软膏,每日2次

临床问题21:玻璃体腔注射头孢他啶治疗眼内炎

推荐意见:建议玻璃体腔注射头孢他啶单药或联合万古霉素经验性治疗眼手术后或外伤后眼内炎,并及时获取病原学证据进行针对性的目标治疗(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=165$, 1项准实验研究+4项病例系列, AMSTAR=8)纳入的5篇玻璃体腔注射头孢他啶单独或联合其他药物治疗眼内炎的研究中,除1篇肠杆菌科细菌眼内炎病例系列研究最终结局不利外,其余4篇研究均显示玻璃体腔注射头孢他啶治疗眼内炎有效,较治疗前视力改善有效率分别为90.5%、73.5%、70%、83.3%。

用法用量:玻璃体腔注射头孢他啶单药(1.00~2.25 mg/0.10 mL)或联合万古霉素(1.0 mg/0.1 mL)。

临床问题22:玻璃体腔注射阿米卡星治疗眼内炎

推荐意见:建议玻璃体腔注射阿米卡星联合万古霉素经验性治疗眼手术后或外伤后眼内炎,并及时获取病原学证据进行针对性的目标治疗(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=115$, 5项病例系列, AMSTAR=8)显示,所有创伤后或术后眼内炎患者使用玻璃体内阿米卡星联合万古霉素治疗后,视力均有显著改善。

用法用量:玻璃体腔注射阿米卡星(0.4~0.5 mg/0.1 mL)联合万古霉素(1.0 mg/0.1 mL)

临床问题23:玻璃体腔注射万古霉素治疗眼内炎

推荐意见:建议玻璃体腔注射万古霉素单药或联合阿米卡星/头孢他啶经验性治疗眼手术后或外伤后眼内炎,并及时获取病原学证据进行针对性的目标治疗(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=329$, 1项队列研究+4项病例系列, AMSTAR=8)显示^[1],用于治疗眼内炎时,1项队列研究,玻璃体腔注射万古霉素的有效率(视力 ≥ 0.1 ,屈光间质透明)显著优于庆大霉素(50%比16.67%)。4项病例系列,玻璃体腔注射万古霉素+头孢他啶/阿米卡星,患者视力有所改善。

未报告安全性数据。

用法用量:玻璃体腔注射万古霉素(1 mg/0.1 mL)或联合阿米卡星(0.4~0.5 mg/0.1 mL)/头孢他啶(1~2.25 mg/0.1 mL)。

临床问题24:玻璃体腔注射伏立康唑治疗真菌性眼内炎

推荐意见:建议玻璃体腔注射伏立康唑经验性治疗真菌性眼内炎,并及时获取病原学证据进行针对性的目标治疗(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=76$, 1项RCT+6项病例系列, AMSTAR=8)显示,玻璃体腔注射伏立康唑1 d后,患者角膜混浊、房水闪辉、玻璃体混浊情况显著优于对照组。6项病例系列,玻璃体腔注射伏立康唑治疗可改善终点视力。未报告安全性数据。

用法用量:玻璃体内注射伏立康唑(100 μ g/0.1 mL)。

临床问题25:玻璃体腔注射两性霉素B治疗真菌性眼内炎

推荐意见:建议玻璃体腔注射两性霉素B经验性治疗真菌性眼内炎,并及时获取病原学证据进行针对性的目标治疗(2D)。

证据解读:工作组制作的系统评价($n=297$, 1项RCT+12项病例系列, AMSTAR=8)显示,玻璃体腔注射两性霉素B后,患者角膜混浊、房水闪辉、玻璃体混浊情况显著优于对照组。6项病例系列报告了75.0%、43.4%、100.0%、37.0%、70.0%和88.2%的患者视力得到改善。未报告安全性数据。

用法用量:玻璃体内注射两性霉素B(5~10 μ g/0.1 mL)。

3 讨论

《指南》基于现有的证据情况、利弊权衡、专家意见等,为临床实践中广泛存在的眼科药物说明书外使用提供最佳建议。指南推荐意见与美、欧、日等国制定的国际指南和共识保持一致,有利于进一步规范眼科药物的合理优化使用。

2022年3月1日实施的《中华人民共和国医师法》首次将药物说明书外使用写入法律。法律明确规

定,在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下,医师取得患者明确知情同意后,可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗。这为医师基于循证医学证据进行药物说明书外用药提供了法律保障,保护了医务人员和患者的权益。

《指南》的创新和优势在于:①遵循国际公认的指南制定方法,确保指南的效度、信度和可重复性。例如,国际实践指南注册平台注册、对每个临床问题进行系统评价,使用GRADE系统和Delphi投票产生推荐意见,对推荐意见进行同行外部评审等;②指南制定过程中强调利益冲突管理和一线医务人员参与,提高了指南的透明度和适用性;③为部分罕见难治性眼病的说明书外用药提供了实用建议,满足此类患者治疗需求。

当然,该指南也有一定局限性。首先,指南中的药物说明书外使用可能在中国以外的其他国家已经批准。但是,这并不影响这些国家医务人员参考本指南进行用药决策。其次,对于一些药物说明书外使用问题,目前仅检索到低质量或极低质量证据,其推荐意见制定更多的是基于专家经验,这可能会带来一定的偏倚。

综上,《指南》是国际首部由药师主导、多学科参与、方法学严谨的眼科药物说明书外使用临床实践指南。指南为眼科药物说明书外使用提供全面、实用的建议,有利于进一步促进眼科合理用药。然而,考虑到一些说明书外使用缺乏强有力的证据,仍迫切需要开展更多高质量的观察性研究和随机对照研究。

【参考文献】

[1] Li GY, Wang NL, Zhang Y, et al. Recommendations for Off-

Label Drug Use in Ophthalmology in China: a Clinical Practice Guideline[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 919688.

- [2] Yates WB, Mammo Z, Simunovic MP. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor versus panretinal LASER photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Can J Ophthalmol, 2021, 56(6): 355-363.
- [3] 胡文强,纪晓萍,周雪滨,等.PPV联合抗VEGF治疗增殖性糖尿病性视网膜病变远期疗效的Meta分析[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(6): 1040-1046.
- [4] Popovic MM, Nichani P, Muni RH, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a meta-analysis of 3, 701 eyes[J]. Surv Ophthalmol, 2021, 66(4): 572-584.
- [5] Shalchi Z, Mahroo O, Bunce C, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 7: CD009510.
- [6] Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 8: CD001430.
- [7] Halili A, Kessel L, Subhi Y, et al. Needling after trabeculectomy—does augmentation by anti-metabolites provide better outcomes and is Mitomycin C better than 5-Fluorouracil? a systematic review with network meta-analyses[J]. Acta ophthalmol, 2020, 98(7): 643-653.
- [8] Chen X, Suo L, Hong Y, et al. Safety and efficacy of bleb needling with antimetabolite after trabeculectomy failure in glaucoma patients: a systemic review and meta-analysis [J]. J Ophthalmol, 2020, 2020: 4310258.
- [9] Tuan HI, Chi SC, Kang YN. An updated systematic review with meta-analysis of randomized trials on topical cyclosporin a for dry-eye disease [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 265-274.
- [10] 王恩特,李光耀,李一曼,等.他克莫司滴眼液治疗免疫性疾病相关性干眼的系统评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(4): 55-59.
- [11] 计紫超,解玥,王昕,等.玻璃体腔注射万古霉素治疗眼内炎的效果评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(7): 62-67.

收稿日期:2022-07-10

本文编辑:杨昕