

利妥昔单抗致一过性视物模糊可疑不良反应 1 例

谢彩鹏¹, 曹熙¹, 唐崑^{2*}, 谭敏²(1. 湛江中心人民医院, 广东 湛江 524000; 2. 中日友好医院, 北京 100020)

关键词: 利妥昔单抗; 视物模糊; 不良反应

中图分类号: R969.3 文献标志码: B

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232175

1 病例资料

患者, 男性, 69 岁, 体质量 68.5 kg, 因“双下肢水肿 5 年”于 2023 年 3 月 8 日入院。患者 2018 年诊断不典型膜性肾病, 予甲泼尼龙和环磷酰胺治疗后缓解。此后间断出现下肢水肿, 可自行消退。2023 年 2 月左右患者再次出现水肿, 24 h 尿蛋白 6.25 g, 白蛋白 25 g·L⁻¹, 外院予呋塞米+螺内酯治疗后水肿稍减轻。既往高血压病史, 服用苯磺酸左氨氯地平与氯沙坦钾, 诉血压控制可, 否认糖尿病史、心脏病、脑血管疾病、神经精神疾病等病史及食物药物过敏史。入院查体: 神志清, 精神可, 饮食、睡眠可, 双下肢水肿。初步诊断: 肾病综合征、膜性肾病、高血压、高脂血症、骨质疏松、慢性阻塞性肺疾病。

患者在院期间上午血压 135~156/71~89 mmHg, 下午血压 119~149/69~87 mmHg, 心率每分钟 68~88 次。葡萄糖 5.7 mmol·L⁻¹, 总胆固醇 6.74 mmol·L⁻¹, 甘油三酯 3.7 mmol·L⁻¹, 低密度脂蛋白胆固醇 4.16 mmol·L⁻¹, 白蛋白 27.9~31.4 g·L⁻¹, 24 h 尿蛋白 2.1~2.85 g, 肌酐正常, 抗磷脂酶 A2 受体抗体强阳性, D-二聚体和快速 C 反应蛋白正常。入院后予呋塞米 40 mg qd+螺内酯 20 mg bid 利尿, 3 月 13 日呋塞米减量至 20 mg qd, 3 月 13—15 日患者体质量分别降至 64, 64.2, 66 kg。入院后予利伐沙班 10 mg qd 预防血栓, 3 月 10 日改为硫酸氯吡格雷 75 mg qd。因大便潜血弱阳性于 3 月 8—9 日予泮托拉唑护胃。余予氯沙坦钾+苯磺酸左氨氯地平降压、阿托伐他汀降脂、碳酸钙和骨化三醇补钙。3 月 14 日傍晚起予环孢素 100 mg q12h 治疗膜性肾病, 改为氟伐他汀钠降脂; 排除禁忌后 3 月 14 日下午首次予患者静脉泵入利妥昔单抗 100 mg(规格: 100 mg : 10 mL, 信

达生物制药, 批号: P2210015), 3 月 15 日下午再次静脉泵入 400 mg 利妥昔单抗, 均予盐酸苯海拉明+地塞米松磷酸钠预处理, 每次输注时长约 6 h, 期间予心电监护, 患者心率每分钟 76~92 次, 窦率, 呼吸正常, 血压 123~161/74~96 mmHg, 血氧饱和度 98%, 患者无诉不适。

3 月 16 日患者诉昨日利妥昔单抗输注结束之后曾出现一过性视物轻度模糊, 不伴眼底出血、眼睛红肿、眼部胀痛、眼周痛、流泪、头晕头痛和手脚麻木等不适, 次日清晨视物正常。经追问, 患者 3 月 14 日第一次输注 100 mg 利妥昔单抗结束之后亦有相同现象。反复追问病史, 患者诉 40 余年前因视物模糊就诊诊断眼睛视血管痉挛, 予滴眼液(具体不详)治疗后好转, 至今未再有不适。至出院患者未再出现视物模糊或眼部不适, 嘱患者出院后监测视力, 眼科随访并完善眼底检查。患者出院后维持环孢素治疗膜性肾病, 2023 年 6 月初复查 24 h 尿蛋白 0.21 g, 期间未使用利妥昔单抗。随访获悉患者 2023 年 3 月出院至 2023 年 7 月 31 日未有视觉异常和眼部不适。

2 讨论

利妥昔单抗选择性靶向 B 细胞, 与跨膜抗原 CD20 结合, 具有补体和抗体依赖性细胞毒作用以及促进细胞凋亡, 用于各种自身免疫性疾病, 不良反应以输液反应为主。

患者诉 40 余年前诊断视血管痉挛, 治疗后好转, 未再有不适, 无糖尿病、神经系统疾病、心脏病和脑血管疾病。住院期间血压、心率无异常波动, D-二聚体和快速 C 反应蛋白正常, 利尿治疗后水肿较前消退, 糖尿病、血栓、感染、水肿或高血压等疾病因素所致突发性眼底病变可能性小。合并用药方面, 其一, 患者出现不良反应前

作者简介: 谢彩鹏, 女, 硕士, 药师 E-mail: xieshanshanjiayou@126.com

*通信作者: 唐崑, 女, 副主任药师 E-mail:

tangkun7332@126.com

已停用利伐沙班、泮托拉唑和阿托伐他汀；发生不良反应前后均使用螺内酯、碳酸钙和骨化三醇，未见视物异常，且这些药物无视觉异常不良反应，故排除这些药物影响。其二，氯沙坦钾和呋塞米有视物模糊罕见不良反应，苯磺酸左氨氯地平上市后有视力障碍的报道，但患者入院前后均联用，排除三者影响。其三，患者3月10日改为硫酸氯吡格雷预防血栓，出院后继续使用未见异常，排除该药导致的不良反应。其四，患者使用利妥昔单抗首日加用环孢素、氟伐他汀钠，环孢素有视觉异常罕见不良反应，其上市后被报道

可致白内障进展、眼肌麻痹，但环孢素和氟伐他汀钠在出现一过性视物模糊后仍继续使用，未见异常，且未有利妥昔单抗与环孢素或氟伐他汀钠相互作用致双方血药浓度升高而出现不良反应相关报道，考虑环孢素、氟伐他汀钠致患者视觉异常可能性小。患者肝肾功能正常，药品适应症适宜，用法用量合理，同批次药品未见相关不良反应，考虑与药品质量无关。通过诺氏(Naranjo's)不良反应评估量表对利妥昔单抗致一过性视物模糊进行评价，患者总分为7分(表1)，关联性评价为“很可能”。

表1 Naranjo's 药物不良反应评估量表

Tab. 1 Naranjo's assessment scale for adverse drug reactions

问题	问题分值			得分
	是	否	未知	
1.该ADR先前是否有结论性报告?	+1	0	0	0
2.该ADR是否在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	2
3.该ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	1
4.该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	2
5.是否存在其他原因能单独引起ADR?	-1	+2	0	2
6.该ADR是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0
7.药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0
8.该ADR是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0
9.患者是否暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0
10.是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	0
总分值				7

注: 不良反应可能性分段, 总分值 ≥ 9 分, 确定的; 5~8分, 很可能的; 1~4分, 可能的; ≤ 0 分, 可疑的。

Note: Classification of adverse reaction possibility, total score ≥ 9 point, definite; 5~8 point, probable; 1~4 point, possible; ≤ 0 point, doubtful.

利妥昔单抗眼器官常见不良反应有流泪障碍、结膜炎, 上市后有颅脑神经病变致严重视力丧失、视神经炎、葡萄膜炎等不良反应。有学者分析2005—2014年韩国不良事件上报系统中18种单抗类药物不良反应发现, 单抗类药物的严重不良反应包括视觉功能障碍, 但并未描述相关临床表现, 且文中未有明确指出利妥昔单抗是否可导致视物异常。本患者视物模糊一过性发作, 自行消退。检索中外文数据库未见利妥昔单抗致一过性视物模糊相关报道。

而既往国外个案报道中利妥昔单抗所致视觉异常多为急性持续性视力下降(至少持续24h的视觉功能缺损, 且通常不是由短暂性缺血引起), 包括利妥昔单抗治疗后患者出现诺卡氏菌感染伴眼部和脑部受累、眼底出血性闭塞性血管炎伴前房液I型单纯疱疹病毒阳性、黄斑囊样水肿以及出现视神经受损伴视觉丧失等, 这些病变均需予以治疗干预, 患者视力异常方不再进展或有所改善。

利妥昔单抗可用于治疗Graves眼病和非感染性葡萄膜炎等眼部疾病, 但其在眼部是否有浓度分布或者作用靶点尚未有报道。

利妥昔单抗可致急性冠脉综合征、急性心梗、冠状动脉血管痉挛等心血管不良反应。患者40余年前发生过视血管痉挛, 经治疗至今未再有不适。现患者高龄、患有高血压和高脂血症, 本次视物轻度模糊不良反应为一过性, 不伴眼底出血、眼睛红肿、眼部胀痛、眼周痛、流泪、头晕头痛和手脚麻木等不适, 未经处理自行恢复, 考虑不能完全除外利妥昔单抗导致的一过性眼底血管痉挛等风险。

利妥昔单抗使用越来越广泛, 其不良反应备受关注。本文提示利妥昔单抗具有眼部不良反应潜在风险。建议利妥昔单抗使用期间注意监测视力, 必要时行眼底检查。

收稿日期: 2023-07-31

(本文责编: 沈倩)