

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.22.035

非感染性葡萄膜炎合理用药现状分析*

刘彩娜, 吴培培, 徐 缓, 李 霞, 曲晓虹[△]

(山东第一医科大学附属青岛眼科医院·山东第一医科大学附属眼科研究所, 山东 青岛 266071)

摘要:目的 为非感染性葡萄膜炎(NIU)合理用药及特殊人群用药提供参考。方法 查阅、检索药品说明书,临床应用指导原则,以及国内外指南、文献等,对治疗 NIU 的合理用药及特殊人群用药的建议进行总结与分析。结果 目前治疗 NIU 的常用药物有糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等,毒副作用较大,易发生严重不良反应;特殊人群因其生理特点的不同,药品选用具有特殊性。应关注合理用药,尤其是特殊人群的用药。结论 NIU 治疗用药应严格把握适应证,权衡利弊,做好用药监测,特殊人群应个性化给药。

关键词:非感染性葡萄膜炎;合理用药;特殊人群用药;药学服务

中图分类号:R969.3;R988.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)22-0128-04

Current Situation of Rational Drug Use of Non-Infective Uveitis

LIU Caina, WU Peipei, XU Huan, LI Xia, QU Xiaohong

(Qingdao Eye Hospital of Shandong First Medical University·Shandong Eye Institute of Shandong First Medical University, Qingdao, Shandong, China 266071)

Abstract:Objective To provide a reference for rational drug use of non-infective uveitis(NIU) and special populations. Methods The package insert of drugs, guiding principles for clinical application, guidelines and literature at home and abroad were consulted and searched to summarize and analyze the rational drug use in the treatment of NIU and the suggestions on medication in special populations. Results At present, the commonly used drugs for the treatment of NIU include glucocorticoids, immunosuppressants and biological agents, which have great toxic and side effects and are prone to serious adverse reactions. Drug selection has its particularity to the special populations because of the different physiological characteristics. Attention should be paid to rational drug use, especially for special populations. Conclusion During the treatment of NIU, we should strictly control the indications, weigh the advantages and disadvantages, do a good job of medication monitoring, and give personalized medication to special populations.

Key words:non-infectious uveitis; rational drug use; medication for special populations; pharmaceutical care

葡萄膜炎按病因可分为感染性葡萄膜炎与非感染性葡萄膜炎(NIU),其中 NIU 是一类无法确切诊断病因的高度异质性疾病,发生眼部并发症(如白内障、黄斑水肿、青光眼等)的风险较其他眼病升高 5 倍。糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等药物在 NIU 的治疗过程中被广泛应用,但这些药物的毒副作用较大,且易发生严重不良反应,故如何合理使用这些药物,尤其是特殊人群的用药值得探讨。本研究中总结了 NIU 的合理用药要点及针对特殊人群的用药建议。现报道如下。

1 NIU 的合理用药

1.1 糖皮质激素

囊样黄斑水肿是葡萄膜炎患者视力下降的主要原因,局部或全身皮质类固醇是重要的治疗手段,糖皮质激素的抗炎效应是通过抑制转录因子如核因子 κ B 和激活蛋白 1 的活化来实现的。对于后葡萄膜炎、全葡萄膜炎及双眼葡萄膜炎常使用全身糖皮质激素治疗,但由于其会带来血糖升高、血压升高、体质量增加、骨密度降低和抑郁等不良影响,其全身应用受限^[1];对于前葡萄

膜炎,常采用局部治疗,包括局部点眼、球周注射、玻璃体腔注射等。糖皮质激素使用前需排除全身可能存在的感染风险,把握适应证,控制用量,并在用药过程中密切监测,及时根据全身情况及眼部炎症的程度调整剂量。近年来,国内上市的地塞米松玻璃体内植入剂(IDI)通过玻璃体腔注射给药,大大降低了使用糖皮质激素带来的全身不良反应。IDI 由可生物降解的乙醇酸和乳酸共聚物组成,可转化成二氧化碳和水,使 0.7 mg 地塞米松逐渐释放到眼内,其效果可维持 6 个月,较多证据表明,IDI 能有效减轻葡萄膜炎的黄斑水肿,从而达到提高视力水平、控制炎症及预防并发症的作用^[2-4]。但在使用过程中仍需密切观察患者的眼压,注意其可能引发的白内障、青光眼等不良反应,另需密切关注注射后眼内炎、视网膜脱离和视网膜裂孔等风险^[5-6]。KHURANA 等^[7]的研究发现,晶状体缺如和玻璃体切割术是植入剂迁移入前房的危险因素。

1.2 免疫抑制剂

治疗 NIU 常用免疫抑制剂包括抗代谢药物,如甲

*基金项目:山东省优秀中青年科学家科研奖励基金[BS2014SF003]。

第一作者:刘彩娜,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)liucaina625@163.com。

[△]通信作者:曲晓虹,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)rainbow.qxh@163.com。

氨蝶呤(MTX)、硫唑嘌呤(Aza)、吗替麦考酚(MMF)等;钙调素抑制剂,如环孢素(CsA)、他克莫司(TAC);烷化剂,如环磷酰胺(CTX)。

MTX 通过抑制二氢叶酸合成酶来抑制快速分裂的细胞,作为激素减量疗法的一线用药^[1],可局部玻璃体腔注射及全身使用^[8],对于葡萄膜炎继发黄斑水肿,常用剂量为每周 5~25 mg^[9],主要不良反应包括肝毒性、胃肠道反应及骨髓抑制,大剂量使用时应警惕急性肾功能衰竭的发生^[10],用药时可补充叶酸以减少不良反应。

Aza 主要作用于细胞 DNA 合成期,但几乎可干扰嘌呤代谢的各个环节,甚至作用于静止期,属非周期特异性药,常用剂量为 1~2 mg/(kg·d)或 25~150 mg/d^[9],主要不良反应为血液系统、肝功能损害,其中骨髓抑制严重者可致命,临床可通过用药前硫代嘌呤甲基转移酶基因检测、实验室指标监测及患者用药后的密切监护,避免或减少严重不良反应的发生^[11]。

MMF 的应用剂量为 2 g/d^[9],同比其他免疫抑制剂,其肝、肾毒性相对较少^[12]。

CsA 口服吸收个体差异大,停药后易出现炎症反复,常与 MTX 合用,疾病控制后优先考虑停用 CsA。

TAC 与 CsA 疗效相似,停药后反弹发生率较低,血药浓度个体差异比 CsA 低。

CTX 常作为其他药物无效、紧急情况短期使用,其不良反应较大^[13]。

免疫抑制剂虽具有较严重的药品不良反应^[10-11],但临床试验表明,免疫抑制剂联合糖皮质激素治疗 NIU 的临床效果较好^[14-15]。

1.3 生物制剂

2018 年,FOCUS 指南中指出,对于传统治疗失败、需节制使用激素、激素禁忌或不耐受、重症患者可启用生物制剂,生物靶向制剂能特异性针对某一炎症介质,阻断疾病的发展过程,疗效良好。主要包括抗肿瘤坏死因子(TNF)- α 单抗、利妥昔单抗(RTX)等。

TNF- α 单抗可双向调节葡萄膜炎机制,增强抗炎机制的同时抑制促炎机制,加速恢复眼部免疫稳态,常用药物有英夫利昔单抗(IFX)和阿达木单抗(ADA)。ADA 用于治疗 NIU 的临床研究充分肯定了其疗效^[16-19],虽可降低机体的防御能力,诱发较严重的不良反应^[20-21],但研究证实,ADA 的常用剂量(40 mg,每 2 周 1 次,皮下注射)的稳态血药浓度约为所需有效浓度的 3~7 倍,属治疗安全范围^[16,22-23]。ADA 在美国和欧盟均已获批用于成人和 2 岁以上儿童,国内已批准用于成人葡萄膜炎。

RTX 可用于治疗 TNF- α 治疗无效的幼年特发性关节炎伴葡萄膜炎,同时可作为难治性幼年特发性关节炎伴葡萄膜炎的抢救治疗^[24]。

2 特殊人群用药

2.1 妊娠期和哺乳期患者

随着 1961 年“海豹儿”事件的爆发,妊娠期用药的安全性问题引起了社会各界的广泛重视,且有研究表明,妊娠期需使用药物的孕妇占 60%~90%(叶酸、维生素等除外),且绝大多数孕妇需要联用 2 种以上的药物^[25-26];哺乳期间,大多数药物均可被动扩散转移至乳汁中,妊娠期及哺乳期患者的用药安全应引起广泛重视。

孕妇需使用糖皮质激素治疗时,泼尼松与泼尼松龙为首选,特别需注意的是在孕 8~11 周敏感期,低剂量(10~15 mg/d 泼尼松龙)的个体风险可忽略不计,但使用高剂量的激素有唇腭裂风险^[27]。局部使用糖皮质激素因使用剂量偏低且全身吸收较少,个体风险似乎可忽略不计。哺乳期使用糖皮质激素并不是限制母乳喂养的关键因素,即使较长时间重复给予高剂量药物也可再等待 3~4 h 后继续哺乳^[28]。Aza 和 CsA 在孕期均可使用,但整个孕期均应通过详细的超声检查确认胎儿的发育状况;孕期使用 TAC 应注意在孕后期检查新生儿肾功能和血钾水平;MMF 具有致畸性,在孕期应避免使用^[27]。尽管常有人对哺乳期母亲使用 Aza 表示质疑,但病例报告中发现儿童获得的药物浓度极低^[16]。CsA 和 TAC 均被认为用于哺乳期安全、有效^[28]。

生物制剂中 ADA 为相对分子质量为 148 000 的大分子,在胚胎发育过程中不能通过胚胎转移,胎盘成熟后可增加其转移,故 ADA 在孕早期无需停用,在孕中、晚期的使用应有充分依据,密切监测^[28]。ADA 等其他生物制剂在哺乳期权衡利弊的情况下仍可使用^[28]。

目前,糖皮质激素的一线用药位置仍被广泛认可^[29],对于妊娠期及哺乳期妇女,更应遵循先局部后全身使用的原则^[30],ADA, Aza, CsA, TAC 均是较安全的选择,但应禁用 MMF。

2.2 患儿

儿童葡萄膜炎是指在 16 岁以下人群中发生的葡萄膜炎,大多为非感染性,最常见的为幼年特发性关节炎(JIA)并发葡萄膜炎。目前,儿童 NIU 的治疗策略为在急性炎症期使用糖皮质激素控制炎症,随后尽快过渡到免疫调节治疗^[31]。

糖皮质激素是治疗儿童 NIU 的一线药物,初始治疗阶段通常局部使用,长期使用糖皮质激素滴眼在儿童中更易引起眼压升高^[32]。研究表明,糖皮质激素滴眼治疗时为降低白内障的发生率,如可能,建议

本栏目由
重庆药友制药有限责任公司
协办

频率尽量 ≤ 2 次/日^[33]。在局部滴眼治疗难以控制炎症时,可选择球周注射糖皮质激素,但应注意结膜下出血及感染等风险。IDI在儿童中使用的安全性及有效性仍有待进一步研究,故不推荐应用于儿童^[34]。儿童长期使用糖皮质激素主要不良反应是影响生长发育,研究表明,当糖皮质激素用量超过相当于 $0.2\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的泼尼松时,会导致生长障碍^[35]。中、长效糖皮质激素对身高的影响更大,每日给药比隔日给药对身高的影响更显著。

MTX因其无发生肿瘤的风险是目前治疗儿童NIU的糖皮质激素减量治疗的首选药物^[36]。WENTWORTH等^[37]建议,MTX口服初始剂量为每周 $0.15\text{ mg}/\text{kg}$,每6~8周增加1次剂量,直至炎症稳定可控即停用糖皮质激素。用药期间需根据患儿体质量调整药物剂量,当口服周剂量增加至 17.5 mg 而炎症仍未控制时,可改为皮下注射,用药期间应密切关注患儿血细胞计数及转氨酶水平。二线用药主要有CsA,MMF,Aza。CsA一般起始剂量为 $3\sim 5\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分2次服用,之后逐渐减至 $2\sim 3\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[37];TAC目前在儿童葡萄膜炎中的应用较少。MMF可用于对MTX治疗效果欠佳或不适合用MTX儿童的替代治疗,对钙调素抑制剂和生物反应调节剂无效的患儿也可能有效^[38],但MMF用于儿童的研究报道较少,其有效性和安全性仍不明确。Aza因可能引起严重消化道不良反应,较少应用于儿童^[37]。除上述免疫抑制剂外,CTX等烷化剂因长期应用毒副作用大,不推荐用于儿童NIU治疗^[36]。

IFX和ADA是治疗儿童NIU的常用生物制剂,研究表明,这2种药物均有效。鉴于ADA在美国和欧盟已被批准用于治疗2岁以上儿童NIU,故推荐优先选用ADA。

2.3 老年患者

老年患者因器官功能老化、慢性病、多重用药等因素影响,长期全身使用糖皮质激素需更加谨慎,应根据病理类型个体化用药,并注意感染、水钠潴留、高血糖、高血压、心脑血管病、骨质疏松、精神系统疾病等严重并发症。有研究报道,糖皮质激素持续应用6个月以上的糖尿病风险增加2~3倍^[39]。泼尼松剂量 $>7.5\text{ mg}/\text{d}$ 会增加心肌梗死及心力衰竭的风险^[40]。糖皮质激素应用期间需严密监测血压、血糖等指标,高度警惕感染等并发症。

老年患者使用免疫抑制剂,一般先用钙调素抑制剂,但CsA长期使用易致高血压、肾功能损伤,故对于患有高血压、肾病的老年患者,推荐使用TAC^[41],TAC在平均动脉压和血清胆固醇水平方面,安全性较高,可长期用于治疗老年患者的NIU,使视功能稳定或改善^[42]。老

年患者无明显抗代谢药物禁忌证,但其安全性相关文献报道有限,临床应用应在医师指导下进行。

老年患者应用生物制剂方面,ADA可用于改善NIU患者的视力和黄斑水肿,降低失明发生风险,同时也会降低糖皮质激素的使用量,老年患者使用后总体严重不良反应发生率低,安全性良好^[43-44]。RTX可控制白塞病相关视网膜血管炎症状,且随访无复发,对于老年患者视网膜病的维持治疗,该药更稳定、更安全^[45]。

3 小结

对于NIU,糖皮质激素仍是治疗首选药物,近年来免疫抑制剂、生物制剂的使用,为治疗提供了新的选择,但同时其毒副作用及抗原抗体反应等仍是限制其使用的重要原因。对于特殊人群用药,更要严格掌握适应证,权衡利弊,优选出最适合特殊群体使用的药物,同时期待新型药物的研制,以及更多临床试验的研究证实药物的安全性、有效性。

参考文献

- [1] 张雨晴,邵毅,周琼. 非感染性葡萄膜炎的系统治疗进展[J]. 国际眼科杂志,2019,19(12):2045-2047.
- [2] TSANG AC, VIRGILI G, ABTAHI M, et al. Intravitreal Dexamethasone Implant for the Treatment of Macular Edema in Chronic Non-infectious Uveitis[J]. Ocular Immunology and Inflammation, 2017, 25(5):685-692.
- [3] HASANREISOĞLU M, ÖZDEMİR HB, ÖZKAN K, et al. Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Non-Infectious Uveitis[J]. Turk J Ophthalmol, 2019, 49(5):250-257.
- [4] 陈青山,梁思颖,赵霞,等. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗难治性非感染性葡萄膜炎的有效性与安全性[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(6):1096-1100.
- [5] CLEMENS CR, BERTELMANN T, MEYER CH. Vitreous traction after Ozurdex injection[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2013, 29(1):34.
- [6] 卢颖毅,戴虹. 地塞米松玻璃体内植入剂在NIU的应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(6):51-55.
- [7] KHURANA RN, APPA SN, MCCANNEL CA, et al. Dexamethasone implant anterior chamber migration: risk factors, complications, and management strategies[J]. Ophthalmology, 2014, 121(1):67-71.
- [8] 姜允彬,王泓. 难治性葡萄膜炎黄斑水肿的治疗进展[J]. 中华眼底病杂志, 2017, 33(1):96-99.
- [9] JEON S, LEE WK, JUNG Y. Changes in the intraocular cytokine levels after intravitreal bevacizumab in uveitic macular edema[J]. Ocular Immunology and Inflammation, 2012, 20(5):360-364.
- [10] 陈方旭,王彩丽,李增艳. 子宫动脉灌注甲氨蝶呤致急性肾损伤一例[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(1):47-49.
- [11] 杨霞,肖敏,吴斌. 硫唑嘌呤不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2020, 29(7):134-137.
- [12] 刘新书,张美芬. 葡萄膜炎继发黄斑水肿及其药物治疗[J].

- 中华眼科杂志, 2015, 51(2): 151 - 154.
- [13] 乔丽丽. 他克莫司与环孢素治疗非感染性葡萄膜炎的疗效及安全性对比研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [14] RATHINAM SR, GONZALES JA, THUNDIKANDY R, et al. Effect of Corticosteroid - Sparing Treatment With Mycophenolate Mofetil vs Methotrexate on Inflammation in Patients With Uveitis: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2019, 322(10): 936 - 945.
- [15] 王增智. 免疫抑制对非感染性葡萄膜炎的治疗作用及对细胞因子的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2015, 29(6): 64 - 67.
- [16] SCHUSTER L, SAUTER M, UHL P, et al. Reporter cell assay - based functional quantification of TNF - α - antagonists in serum - a proof - of - principle study for adalimumab[J]. Anal Biochem, 2020, 596: 113646.
- [17] LAMATTINA KC, GOLDSTEIN DA. Adalimumab for the treatment of uveitis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2017, 13(3): 181 - 188.
- [18] JAFFE GJ, DICK AD, BRÉZIN AP, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis[J]. N Engl Med, 2016, 375(10): 932 - 943.
- [19] JEON S, LEE WK, JUNG Y. Changes in the intraocular cytokine levels after intravitreal bevacizumab in uveitic macular edema[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2012, 20(5): 360 - 364.
- [20] 蔡俊, 卫菁, 纪立伟. 阿达木单抗致结核文献分析[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(11): 682 - 685.
- [21] 柳琳, 卢弘. 肿瘤坏死因子 α 抑制剂在幼年特发性关节炎相关性葡萄膜炎中的应用进展[J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(5): 399 - 403.
- [22] 张晓培, 姚进. 阿达木单抗应用于非感染性葡萄膜炎的治疗研究现状[J]. 眼科新进展, 2021, 41(3): 286 - 289.
- [23] GREBE KM, SALFELD J, KAYMAKALAN Z. Lack of adalimumab's complement dependent cytotoxicity on human cells expressing complement regulatory proteins[J]. Transl Med, 2010, 8(Suppl 1): 9.
- [24] 由彩云, 陈松, 颜华. 利妥昔单抗治疗免疫相关眼病的研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2018, 34(5): 503 - 507.
- [25] 张川, 张伶俐, 王晓东, 等. 全球妊娠期用药危险性分级系统的比较分析[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(3): 234 - 238.
- [26] 李希国. 妊娠期禁忌在药品说明中的情况分析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(19): 153 - 154.
- [27] 吴华, 章友康. 妊娠及哺乳期女性糖皮质激素和免疫抑制剂的合理应用[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2018, 7(6): 241 - 244.
- [28] 连莉, 孙建华. 抗风湿免疫性药物在妊娠期和哺乳期的应用[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(10): 666 - 669.
- [29] 程希, 孙旭芳. 抗肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素抑制剂治疗非感染性葡萄膜炎的研究进展[J]. 眼科新进展, 2021, 41(4): 376 - 380.
- [30] PLEYER U, STÜBINGER N. New pharmacotherapy options for noninfectious posterior uveitis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2014, 14(12): 1783 - 1799.
- [31] MEHTA PJ, ALEXANDER JL, SEN HN. Pediatric uveitis: new and future treatments[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2013, 24(5): 453 - 462.
- [32] 裴明杭, 赵潺, 高斐, 等. 儿童及成人葡萄膜炎患者糖皮质激素滴眼液所致高眼压特点的比较分析[J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(11): 839 - 842.
- [33] THORNE JE, WORETA FA, DUNN JP, et al. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis - related uveitis treated with topical corticosteroids[J]. Ophthalmology, 2010, 117(7): 1436 - 1441.
- [34] 王敏, 张美芬. 儿童非感染性葡萄膜炎的药物治疗[J]. 国际眼科纵览, 2015, 39(1): 21 - 25.
- [35] RIBEIRO D, ZAWADYNSKI S, PITTET LF, et al. Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(7): 911 - 917.
- [36] 蒋燕妮, 杨培增. 非感染性儿童葡萄膜炎药物治疗进展[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2015, 17(10): 637 - 640.
- [37] WENTWORTH BA, FREITAS - NETO CA, FOSTER CS. Management of pediatric uveitis[J]. F1000Prime Rep, 2014, 6: 41.
- [38] CHANG PY, GIULIARI GP, SHAIKH M, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis[J]. Eye (Lond), 2011, 25(4): 427 - 435.
- [39] BLACKBURN D, HUX J, MAMDANI M. Quantification of the Risk of Corticosteroid - induced Diabetes Mellitus Among the Elderly[J]. J Gen Intern Med, 2002, 17(9): 717 - 720.
- [40] RUIZ - ARRUIZAI, UGARTE A, CABEZAS - RODRIGUEZ I, et al. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(8): 1470 - 1476.
- [41] MERCANTI A, PAROLINI B, BONORA A, et al. Epidemiology of endogenous uveitis in north - eastern Italy[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2001, 79(1): 64 - 68.
- [42] KINO T, HATANAKA H, MIYATA S, et al. FK - 506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK - 506 *in vitro* [J]. Antibiot (Tokyo), 1987, 40(9): 1256 - 1265.
- [43] BUREK - MICHALSKA A, TURNO - KRĘCICKA A. Adalimumab in the treatment of non - infectious uveitis[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(10): 1231 - 1236.
- [44] HOY SM. Adalimumab: A Review in Non - Infectious Non - Anterior Uveitis[J]. Bio Drugs Bio Drugs, 2017, 31(2): 135 - 142.
- [45] SADREDDINI S, NOSHAD H, MOLAEFARD M, et al. Treatment of retinal vasculitis in Behcet's disease with rituximab[J]. Mod Rheumatol, 2008, 18(3): 306 - 308.

(收稿日期: 2021 - 06 - 28)