

# 注射用利福平致眼眶、眼底疼痛 1 例

安彦, 董静茹, 陶晓庆, 郑琦, 谢华\* (中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院, 兰州 730070)

关键词: 利福平; 不良反应; 用药安全

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)10-1226-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.10.014

引用本文: 安彦, 董静茹, 陶晓庆, 等. 注射用利福平致眼眶、眼底疼痛 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(10): 1226-1227.

## 1 病例资料

患者, 女, 56 岁, 因“全身多关节游走性疼痛不适 1 月余”于 2019 年 12 月 24 日入院。患者于 2019 年 11 月 24 日无明显诱因出现膝关节、踝关节、脚趾关节等多个关节游走性针扎样疼痛不适, 间歇性发作, 可耐受, 疼痛轻微, 活动未受限, 未引起患者及家属的重视。观察上述症状逐渐加重, 12 月 7 日在中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院化验布鲁氏菌病抗体提示虎红平板实验阳性, 试管凝集试验 1:1 600++++。12 月 10 日在兰州大学第二医院行膝关节 MRI 提示左侧骨关节面下局部骨髓水肿, 性质待定; 左侧髌骨关节面下局部骨髓水肿伴硬化边, 考虑退变; 左侧膝关节骨质轻度增生; 左侧内侧半月板后角损伤(II°); 左侧膝关节及髌上囊少量积液。次日在甘肃省疾控中心化验布鲁氏菌病抗体提示虎红平板实验阳性, 试管凝集试验 1:400++++, 诊断“布鲁氏菌病”。12 月 12 日兰州大学第二医院给予“多西环素 0.1 g bid、利福平 0.6 g qd”抗感染治疗, 治疗中上述症状无明显缓解。为求进一步系统诊治, 12 月 24 日又到笔者所在医院要求住院治疗。体格检查, 体温: 36.5 °C; 脉搏: 每分钟 74 次; 呼吸: 每分钟 20 次; 血压: 130/80 mmHg。患者意识清、精神尚可, 眉毛无脱落, 无倒睫, 眼睑无浮肿、无下垂及闭合障碍, 巩膜无黄染, 结膜无充血水肿, 角膜透明, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约为 3 mm, 对光反射灵敏, 间接反射存在, 眼球活动自如。鼻部外形正常无畸形, 无鼻翼煽动, 双侧鼻腔通畅, 无异常分泌物及出血, 鼻甲不肥大, 鼻中隔不偏曲, 各鼻窦区无压痛, 嗅觉正常。全身浅表淋巴结未触及肿大, 两肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音及胸膜摩擦音。心率每分钟 76 次, 律齐, 各

瓣膜听诊区未闻及杂音。腹平软, 全腹无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未及, 移动性浊音阴性, 肠鸣音正常。膝关节屈膝轻度受限。余四肢关节无红肿、压痛及活动受限。脊柱各棘突无叩击痛, 无明显活动受限。双下肢无水肿。患者有高血压病史 10 年余, 目前服用“代文、络活喜”降压治疗, 血压控制欠佳, 波动在 156/106 mmHg, 无药物、食物过敏史。

入院当天, 完善相关检查, 结果回报: CRP、甲功、凝血功能、肝功、肾功能、电解质、心肌酶谱等未见明显异常; 传染病检测均阴性; 便潜血阴性; 尿常规(尿隐血微量+ -10 cells/μL, 拟复查; 红细胞沉降率 27 mm·h<sup>-1</sup> ↑, 较 12 月 7 日结果(38 mm·h<sup>-1</sup> ↑)明显下降; 心电图: 窦性心律、心电图轴不偏、大致正常心电图。根据患者既往病史及入院后相关检查来看, 目前诊断考虑: ①布鲁氏菌病; ②布鲁氏菌病性关节炎。第 2 天给予常规、两联抗感染盐酸多西环素分散片(0.1 g, bid, ivgtt)+注射用利福平(0.6 g, qd, ivgtt)治疗, 另外, 给予甲钴胺分散片(0.5 mg, tid, po)营养神经、协助改善关节疼痛。用药 4 d(12 月 29 日)后患者自诉输注利福平(重庆华邦制药股份有限公司, 批号: 20190352; 规格: 0.6 g)约 0.5 h 开始出现眼眶、眼底疼的症状, 疼痛评分 2 分。查体, 体温: 36.5 °C; 心率: 每分钟 70 次; 呼吸: 每分钟 20 次; 血压: 130/86 mmHg, 眉毛无脱落, 无倒睫, 眼睑无浮肿、无下垂及闭合障碍, 巩膜无黄染, 结膜无充血水肿, 角膜透明, 双侧瞳孔等大等圆, 直径约为 3 mm, 对光反射灵敏, 间接反射存在, 眼球活动自如。鼻部外形正常无畸形, 无鼻翼煽动, 双侧鼻腔通畅, 无异常分泌物及出血, 鼻甲不肥大, 鼻中隔不偏曲, 各鼻窦区无压痛, 嗅觉正常。行头颅 CT

作者简介: 安彦, 女, 药师 Tel: (0931)8996486 E-mail: 13893248515@163.com \*通信作者: 谢华, 女, 主任药师 Tel: (0931)8996371 E-mail: xiehua\_72@163.com

提示：未见颅内明显异常。怀疑为注射用利福平引起的不良反应，立即停用注射用利福平，换用硫酸庆大霉素注射液继续抗感染治疗，患者拔针后约 2 h 症状出现缓解，症状持续至 2020 年 1 月 7 日消失，患者其他治疗药物均未做调整，但未再发生类似反应。

## 2 讨论

利福平为半合成广谱杀菌剂，与依赖于 DNA 的 RNA 多聚酶的  $\beta$  亚单位牢固结合，抑制细菌 RNA 的合成起始阶段，防止该酶与 DNA 连接，从而阻断 RNA 转录过程。根据中国 2017 版布鲁氏菌病专家诊疗共识，本例患者属于急性期感染，无合并症，属于非复杂性感染，治疗方案推荐多西环素(6 周)+庆大霉素(1 周)或多西环素(6 周)+利福平(6 周)，若不能耐受可采用二线方案。

本例患者自身否认药物过敏史。根据国家药品不良反应监测中心药品不良反应因果关系评价方法：①本例患者出现眼眶、眼底疼的症状在使用注射用利福平之后，停药后症状逐渐好转至消失，两者之间具有时间相关性；②联用的药品中盐酸多西环素分散片和甲钴胺分散片未有此类不良反应的报道，停用注射用利福平当日，症状出现缓解，而其他治疗药物未做调整，未再发生类似反应；③该症状与患者病情的进展亦无明确关系。故认为本例患者发生的眼眶、眼底疼的症状很可能由注射用利福平引起，属于该药新的一般不良反应类型。

随着利福平临床应用范围的不断扩展，不良

反应虽多，但发生率低，其被发现引起的不良反应类型日益增多。利福平不良反应中，以皮肤损害最为多见，并常伴有严重的系统性疾病，如肝脏毒性和胃肠道疾病，这类不良反应属于药物的变态反应，易于发现和观察，故报道较多。另外较少报道的则有间质性肾炎、食欲减退、恶心呕吐、异常乏力或软弱(肝炎前驱症状)、咽痛、异常青肿或出血(血液恶液质)、眼睛或皮肤黄染(肝炎)。本案例注射用利福平所致眼眶、眼底疼的症状未曾报道。但有文献报道利福平采用大剂量间歇疗法者可引起流感样综合征，主要症状包括畏寒、呼吸困难、头昏、发热、头痛、肌肉骨骼疼痛、寒战等，目前认为产生的机制是免疫反应所致。综合分析，本例患者不良反应与细胞介导的免疫反应有关。

利福平成人于 30 min 内静滴 0.6 g 后血峰浓度可达  $17.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，吸收后可弥散至全身大部分组织和体液中，穿透力强，蛋白结合率为 80%~91%， $T_{1/2}$  为 3~5 h，主要经胆和肠道排泄，可进入肝肠循环，个体差异、合并用药、患者病理生理等影响因素较多。为预防不良反应的发生，既往有过敏史及首次用药的患者，应严格掌握其适应证及剂量大小。临床医师、药师及护理人员也应提高对利福平的认识，严格掌握其药动学、药效学特点，充分熟悉其不良反应发生的机制和危害，在用药过程中高度重视和警惕，以保障患者用药的安全性。

收稿日期：2020-10-29

(本文责编：李艳芳)