

康柏西普眼用注射液致脑卒中 1 例

金玉奇, 胡勇平^{*}(浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院眼科, 杭州 310006)

关键词: 康柏西普眼用注射液; 脑卒中; 不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)01-0100-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.01.019

引用本文: 金玉奇, 胡勇平. 康柏西普眼用注射液致脑卒中 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1): 100-101.

1 病例资料

患者, 女, 85 岁, 于 2018 年 6 月 26 日因“右眼中心视力下降伴视物变形 1 月”至杭州市第一人民医院眼科就诊。既往有高血压 20 余年, 房颤病史 10 余年, 糖尿病史 2 年, 痛风病史 20 余年, 双眼白内障术后 2 年。眼部检查: VD 4.6, 右眼角膜透明, 前房深清, 人工晶体位正, 网膜平, 视盘界清, 黄斑区网膜下暗红色出血伴水肿。眼底荧光血管造影: 右眼黄斑区高荧光渗漏; 吲哚菁绿血管造影: 右眼黄斑区强荧光; 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT): 右眼色素上皮层隆起, 光带断裂, 神经上皮层脱离。诊断: 右眼渗出性老年性黄斑变性, 双眼人工晶体眼。予右眼玻璃体腔注射康柏西普眼用注射液 0.5 mg, 术程顺利, 术后予左氧氟沙星滴眼液预防感染。术后 1 月复诊, 眼部检查: VD 4.9, 右眼角膜透明, 前房深清, 人工晶体位正, 网膜平, 视盘界清, 黄斑区网膜下出血较前明显吸收。OCT: 右眼色素上皮层隆起, 神经上皮层无明显脱离。于 8 月 2 日再次行右眼玻璃体腔注射康柏西普眼用注射液 0.5 mg, 术程顺利, 术后予左氧氟沙星滴眼液预防感染。术后 1 周患者发现言语不清, 口角流涎, 口角歪斜, 尿失禁 1 次, 头颅磁共振成像提示右侧额顶叶新发脑梗死灶。颈部 CT 血管造影: 左侧颈总动脉远端及分叉处混合性斑块, 右侧颈总动脉分叉处钙化斑块形成伴管腔轻度狭窄, 两侧颈内动脉虹吸段钙化斑块。头颅磁共振血管造影: 未见明显异常。心脏超声: 双房扩大, 主动脉轻度返流, 二尖瓣中度返流, 三尖瓣轻度返流, 肺动脉高压(63 mmHg), 心律失常(房颤)。予抗血小板聚集、改善微循环、降脂、抗凝、营

养神经等药物治疗后患者症状改善, 神经内科门诊定期随访复查。眼部检查发现右眼用药后病情稳定, 眼部光学相干断层扫描血管成像提示右眼黄斑区未见明显活动性病灶, 暂不行第 3 次玻璃体腔注射康柏西普, 门诊密切随访。

2 讨论

近年来, 抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物已成为渗出性年龄相关性黄斑变性的首选治疗手段。康柏西普是我国第一个自主研发的新型抗 VEGF 药物, 是一种抗 VEGF 的融合蛋白, 它能抑制病变区新生血管的生长, 与阿柏西普的区别在于其结构上增加了 VEGF 受体 2 的免疫球蛋白样区域 4, 提高了与 VEGF 的亲合力, 延长了该药物在体内的半衰期。该药物已于 2013 年底获得国家药品监督管理局批准用于渗出性年龄相关性黄斑变性的治疗。

康柏西普眼用注射液临床试验中最常见的不良反应是注射部位出血、结膜充血、眼内压增高, 这 3 种不良反应均由玻璃体腔内注射引起, 多数无需治疗即可恢复。其他的不良反应包括结膜炎、玻璃体混浊、视觉灵敏度减退、前房性闪辉、眼内炎症、白内障和角膜上皮缺损等, 极少数患者出现虹膜睫状体炎、虹膜炎、葡萄膜炎、视网膜破裂、眼内炎等偶发的不良反应。尚未发现心力衰竭、休克、动脉血栓等全身严重不良反应。

该患者给予康柏西普玻璃体腔注射 1 周后出现右侧额顶叶较大面积新发脑梗死灶, 期间未使用新药物, 0.5 mg 康柏西普药物半衰期 $T_{1/2}(109.7 \pm 85.0)h$, 为 1 周左右, 两者之间有合理的时间相关性, 分析原因: ①患者高龄, 有多种心脑血管基础疾病, 是脑卒中发生的高危患者; ②在国内经

作者简介: 金玉奇, 女, 硕士
E-mail: huyupkf@163.com

Tel: (0571)56007061

E-mail: eyeyuqijin@126.com

*通信作者: 胡勇平, 男, 硕士

Tel: (0571)56007068

FDA 批准应用的抗 VEGF 药物雷珠单抗眼用注射液药物说明书中显示, 有潜在的发生卒中事件的风险; ③VEGF 在成人循环中起到扩张血管的作用, 抗 VEGF 治疗可能因 VEGF 被中和引起血管收缩导致卒中发生。康柏西普药品说明书中提示在临床试验阶段尚未观测到卒中事件。该患者 Naranjo's 评估结果见表 1, 总分值 4 分, 药物不良反应与该药物可能有关。

渗出性年龄相关性黄斑变性病情控制后仍有再次恶化可能, 此患者随访过程中如果出现病情恶化, 需要再次玻璃体腔注射抗 VEGF 药物时, 如何抉择对医师而言是个挑战。

康柏西普作为一个新药, 研究时间尚短, 样本量较少, 尚需多中心、大样本的临床研究来评估其长期的安全性和有效性。由于患者提供的信息有限, 评估表中有 3 项问题为未知, 尚缺乏更多的客观信息来确证该药物与药物不良反应之间的因果关系。尽管此类反应发生率极低, 但提示临床使用该药物时应关注患者是否有心脑血管病史, 对此类患者用药更应谨慎, 密切随访, 降低使用的风险性。

表 1 康柏西普眼用注射液引起脑卒中 Naranjo's 评估结果

Tab. 1 Naranjo's probability scale for assessing conbercept-associated stroke

相关问题	问题分值			评分理由
	是	否	未知	
先前是否有结论性报告	0			目前没有相关报道
是否在用可疑药物后发生	+2			是
是否在停药后得到缓解	+1			未再次出现新发脑梗
再次使用可疑药物重复出现	0			未再次使用该药物
其他原因能单独引起该 ADR	-1			高龄有心血管基础疾病
是否在用安慰剂后重复出现	+1			未重复出现
药物是否达到毒性浓度	0			未测定药物浓度
是否随剂量增加而加重	0			未再次注射药物
是否暴露于同种或同类药物并出现过类似反应	0			既往注射没有类似反应
是否存客观证据证实该反应	+1			新鲜脑梗灶
总分值	4			

注: 总分值 4 分, 药物不良反应与该药物可能有关。

Note: Total score of 4 points, probability of adverse drug reaction is possible.

收稿日期: 2019-06-30

(本文责编: 沈倩)