

得了Graves眼病， 备孕期女性用药如何选

文 / 北京市普仁医院 王爽



那次午休结束、即将上班之时,有位年轻女性患者前来咨询:

“您好,前段时间我眼睛不太舒服,今天来医院检查是Graves眼病……我和我家人都很想要宝宝,请问现在应该怎么办呢?”

“又是一例关于备孕期女性应该如何用药的问题……而且,Graves眼病并不是什么常见病,估计别人谈的不会太多,值得详细聊聊。”我心想着。那么,得了Graves眼病,备孕期女性用药应该如何选呢?不愿意影响备孕,也不想影响治疗,选择哪种药物更安全呢?用药之后多久可以怀孕呢?今天,我们就来聊聊这些问题。

一、什么是Graves眼病

Graves眼病,又称格雷夫斯眼病,是与甲状腺密切相关的一种器官特异自身免疫性疾病,表现复杂多样,可引起单眼或双眼眼睑退缩、眼球突出、畏光流泪、视物重影、视力下降甚至失明等。除了在视功能方面的影响,Graves眼病也会对患者的容貌造成影响,产生消沉、低落等不良情绪以及就业、生存等心理压力,降低患者的生活质量。

对于Graves眼病,治疗方法包括药物治疗、眼眶放射治疗及手术治疗。术业有专攻,药师就来谈谈药物治疗,希望能为有需要的患者提供帮助。

二、Graves眼病的药物治疗

针对Graves眼病,目前临床上主要会用到三种药物:糖皮质激素、生物制剂和传统免疫抑制剂。

1.糖皮质激素

(1)糖皮质激素大剂量冲击疗法。

糖皮质激素具有抗炎和免疫抑制作用,可减轻眼睑、泪腺等眼眶周围组织的炎性反应,还可改善眼外肌水肿等症状。其中,糖皮质激

素大剂量冲击疗法一直是中重度和极重度活动期Graves眼病患者的一线治疗方案,临床应用主要包括:

①对于中重度活动期患者,推荐甲泼尼龙0.5 g静脉滴注,每周1次,共6周,继而将剂量减至0.25 g,每周1次,共6周,总计12周,累积使用药量4.5 g。

②对于伴有严重眼部病变或病情复杂的中重度活动期患者则应加大剂量,推荐甲泼尼龙0.75 g静脉滴注,每周1次,共6周,继而将剂量减至0.5 g,每周1次,共6周,总计12周,累积使用药量7.5 g。

【提醒】上述两种方案应用6周后均需要评估疗效,以制订下一步的治疗计划。

③对于眼部病变极重度的活动期患者,推荐甲泼尼龙0.5~1 g静脉注射,每天或隔天1次,每周3次,共2周,在1~2周后评估疗效,以制订下一步的治疗计划。

(2)口服糖皮质激素。

口服糖皮质激素是Graves眼病中重度活动期的二线治疗方案,可与眼眶放射治疗或免疫抑制剂治疗联合使用。常用药物为泼尼松或泼尼松龙,起始剂量推荐每千克体重1 mg/d或60 mg/d,使用1周后逐渐减量,每周减少5~10 mg,4~6个月停药。

(3)眶内局部注射糖皮质激素。

对于以眼睑症状或单条眼外肌增粗为主要表现,且对全身糖皮质激素治疗不能耐受的早期活动期的Graves眼病患者,可选择曲安奈德注射液20~40 mg局部注射,每间隔3~4周注射1次,注射3次或眼部病变稳定后方可停药。需要注

意的是,对于眼压增高或多条眼外肌增粗的中重度或极重度患者,此方案谨慎使用。与此同时,球后注射治疗不作为常规推荐。

2.生物制剂

如替妥木单克隆抗体(未在国内上市)、利妥昔单克隆抗体和托珠单克隆抗体等靶向药物,是目前新兴的治疗方案,可作为中度活动期Graves眼病的二线治疗。

替妥木单抗可明显改善中重度活动期Graves眼病患者的眼球突出度及复视症状。初始剂量为每千克体重10 mg,维持剂量为每千克体重20 mg,每3周静脉滴注1次,共8次。

目前,临床常用的生物制剂为利妥昔单抗和托珠单抗。利妥昔单抗是一种抗CD20的人鼠嵌合性单克隆抗体,适用于病程短的中重度活动期患者,效果良好,可以降低复发率。推荐1000 mg/次静脉滴注,2周后再次使用,共2次;或者500 mg/次,共1次。托珠单抗是重组人源化抗人IL-6受体的单克隆抗体,尤其适用于糖皮质激素治疗效果不佳或不能耐受的中重度活动期患者。推荐8 mg/kg静脉滴注,每月1次;或采用每次162 mg皮下注射,每周1次,以上两种治疗方案的用药时长均为4~6个月。

3.传统免疫抑制剂

如吗替麦考酚酯(MMF)/吗替麦考酚酸钠,该类药物可与糖皮质激素静脉冲击疗法联合应用,适用于病情复杂、合并严重眼部病变、复视的患者。推荐方案:甲泼尼龙静脉冲击治疗累积剂量4.5 g、共计12周,同时联合吗替麦考酚酯1 g/d



口服24周,或吗替麦考酚酸钠0.72 g/d口服24周。

三、用药后多久才能安全备孕

孕期使用糖皮质激素,可能增加孕妇发生高血压、糖尿病、骨质疏松和感染等的风险,同时也会增加胎儿宫内生长受限的风险。因

此,对于备孕女性来说,使用糖皮质激素需要特别谨慎。考虑到糖皮质激素的清除存在个体差异,通常在停药后1个月备孕更为理想。

虽然替妥木单抗至今还未在国内上市,暂无相关数据,但国外的药品说明书指出,使用该药可能增加胎儿流产的发生率,在治疗期



间或最后一剂药物使用后的6个月内都应避免妊娠。至于已上市的利妥昔单抗和托珠单抗,临床试验表明,利妥昔单抗可使母体免疫球蛋白G(IgG)通过胎盘屏障,在妊娠中晚期应避免应用,否则婴儿出生后可能会出现B淋巴细胞减少症。利妥昔单抗的药品说明书指出,育

龄女性在最后一次药物治疗后的12个月内都应避免妊娠。托珠单抗直接作用于IL-6受体,可增加自然流产率与胎儿宫内死亡的风险,在治疗过程中及治疗后的3个月内须采取有效避孕措施。

妊娠期间使用吗替麦考酚酯会增加流产或先天畸形的发生风险,

所以,用药期间必须采取避孕措施,停药后至少6~12周后才可妊娠。

四、药师说如何选药、如何备孕

上述三种药物治疗方案适用于不同情况的Graves眼病患者,药物的选择也各有利弊。虽然如此,相比其他治疗方案,药师更加推荐有实验数据或较多资料可以证明女性备孕期间能安全使用的药物,比如糖皮质激素。糖皮质激素是Graves眼病的一线推荐用药,有较多孕期使用的资料可作为参考,同时该药在人体内的清除速度较快,在时间上更符合备孕患者的需求。但是,具体如何选择适合自己的用药方案,患者还需要及时就医,认真听取医生的建议。另外,所有药物(无一例外)都有不良反应,均可能会对胎儿产生潜在的危险,所以,能不用就不用,若无法避免,请在医生和药师的指导下安全使用药物。

目前,Graves眼病的发病机制尚不完全明确,可能与自身免疫、遗传以及环境等多方面的因素有关。因此,为减少这些已知风险因素的影响,备孕期Graves眼病患者在生活上要严格戒烟戒酒,减少盐、辛辣刺激性和含碘食物的摄入,避免长时间观看电子产品,防止用眼过度,外出时尽量佩戴墨镜,保持精神愉悦,减少心理压力。同时,控制高胆固醇血症,尤其是控制低密度脂蛋白的指标、维持正常的甲状腺激素水平。

最后,祝大家安全备孕!

家与