

临床药师对1例罕见卡瑞利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症患者的用药分析

胡功利^{1*},李家伟²,肖 溢¹,黄 玉^{1#}(1.自贡市第四人民医院药剂科,四川 自贡 643000;2.自贡市第四人民医院肿瘤科,四川 自贡 643000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)21-2672-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.21.19



摘要 目的:介绍临床药师在卡瑞利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症(TEN)患者治疗过程中的作用,为类似不良反应的治疗提供参考。方法:临床药师参与1例卡瑞利珠单抗致中毒性表皮坏死松解症患者的治疗过程。该患者使用注射用卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼片抗肿瘤治疗,因全身大面积皮疹入院。临床药师查阅相关文献并结合患者入院诊断[重症大疱性表皮松解症、重症药疹(多形红斑型)、肝功能异常等]和检查结果(低钾血症等)建议停用上述抗肿瘤药物,予以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(160 mg→80 mg→60 mg,qd,静脉滴注)抗炎+注射用亚胺培南西司他丁(1 g,q8 h,静脉滴注)抗感染+氯化钾注射液(1 g,qd,静脉滴注)调节电解质+复方氨基酸注射液(3AA)(10.65 g,qd,静脉滴注)营养支持+注射用泮托拉唑钠(40 mg,qd,静脉滴注)抑酸护胃+注射用还原性谷胱甘肽(2.4 g,qd,静脉滴注)保肝等;并在用药前对患者进行认知、行为教育和用药宣讲,在患者用药期间密切监护其相关指标变化,在患者出院时进行带药指导。结果:医师采纳临床药师的建议,患者治疗16 d后躯干四肢皮疹好转,双眼睑仍糜烂渗出、有较多分泌物。患者要求转院治疗。结论:临床药师协助医师完善了卡瑞利珠单抗致TEN患者的治疗方案,对患者进行认知、行为教育和用药宣讲,保障了其用药的有效性和安全性。

关键词 卡瑞利珠单抗;中毒性表皮坏死松解症;不良反应;药学实践

Analysis of Drug Use in a Patient with Rare Camrelizumab-induced Toxic Epidermal Necrolysis by Clinical Pharmacists

HU Gongli¹, LI Jiawei², XIAO Yi¹, HUANG Yu¹ (1. Dept. of Pharmacy, Zigong Fourth People's Hospital, Sichuan Zigong 643000, China; 2. Dept. of Oncology, Zigong Fourth People's Hospital, Sichuan Zigong 643000, China)

Patients seeking care from acupuncture practitioners in the UK: a national survey[J]. Complement Ther Med, 2006,14(1):20-30.

[6] 国家中医药管理局. 2019年全国中医药统计摘编[EB/OL].[2021-07-16]. <http://www.satcm.gov.cn/2019tjzb/%E5%85%A8%E5%9B%BD%E4%B8%AD%E5%8C%BB%E8%8D%AF%E7%BB%9F%E8%AE%A1%E6%91%98%E7%BC%96/atog/2019/B01.htm>.

[7] 陈鸣声.安德森卫生服务利用行为模型演变及其应用[J].南京医科大学学报(社会科学版),2018,18(1):5-8.

[8] ASTIN J A. Why patients use alternative medicine: results of a national study[J]. JAMA, 1998,279(19):1548-1553.

[9] BURKE A,UPCHURCH D M,DYE C,et al. Acupuncture use in the United States: findings from the national health interview survey[J]. J Altern Complement Med, 2006,12(7):639-648.

[10] WARDLE J L, SIBBRITT D W, ADAMS J. Referral to Chinese medicine practitioners in Australian primary care: a survey of New South Wales rural and regional general practitioners[J]. Chin Medicine, 2013,8:8.

[11] LUKOVIC J A, MILETIC V, PEKMEZOVIC T, et al. Self-medication practices and risk factors for self-medication among medical students in Belgrade, Serbia[J]. PLoS One, 2014,9(12):e114644.

[12] SHANDRA C L, SONALKAR N. Health self-care in the United States[J]. Public Health, 2016,138:26-32.

[13] 代晓颖.重庆市卫生服务需方对中医药卫生服务的需求与利用影响因素的分析[D].重庆:重庆医科大学,2016.

[14] 孙英贤.我国高血压预防与诊疗模式的建议[J].协和医学杂志,2019,10(2):97-99.

[15] SHIH C C, HUANG L H, YE H C C, et al. The prevalence, characteristics, and factors associated with purchasing Chinese herbal medicine among adults in Taiwan[J]. BMC Complement Altern Med, 2017,17(1):169.

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0813-2300377。
E-mail:807080229@qq.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:肿瘤临床药学。电话:0813-2300377。E-mail:762650583@qq.com

(收稿日期:2021-04-26 修回日期:2021-10-06)
(编辑:胡晓霖)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To introduce the role of clinical pharmacists in the treatment of camrelizumab-induced toxic epidermal necrolysis (TEN), and to provide reference for the therapy of similar ADR. **METHODS:** The clinical pharmacist participated in therapy duration of a patient with TEN caused by camrelizumab. The patient was treated with Camrelizumab for injection combined with Apatinib mesylate tablet as anti-tumor therapy, and was admitted to hospital due to extensive skin lesions. After consulting relevant literatures and analyzing the patient's admission diagnosis [severe epidermolysis bullosa, severe drug eruption (erythema multiforme), abnormal liver function, etc.] and examination results (hypokalemia, etc.), clinical pharmacists suggested to stop above anti-tumor drugs and given Methylprednisolone sodium succinate for injection (160 mg→80 mg→60 mg, qd, ivgtt) for anti-inflammatory treatment, Imipenem cilastatin for injection (1 g, q8 h, ivgtt) for an ti-infection treatment, Potassium chloride injection (1 g,qd,ivgtt) for electrolyte regulation, Compound amino acid injection (3AA) (10.65 g, qd, ivgtt) for nutritional support treatment, Pantoprazole sodium for injection (40 mg,qd,ivgtt) for acid inhibition and stomach protection, Reduced glutathione for injection (2.4 g,qd, ivgtt) for liver protection. Before medication, the patient was given cognitive and behavioral education and medication publicity. The changes of relevant indicators were closely monitored during medication, and the patient was given medication guidance when he was discharged. **RESULTS:** The doctors adopted the suggestions of clinical pharmacists, and 16 days after treatment, the skin lesions of the trunk and limbs were improved, and the double eyelids were still erosive and exuded a lot of secretions. The patient requested transfer for treatment. **CONCLUSIONS:** Clinical pharmacists assisted physicians to improve the treatment plan of patients with TEN caused by camrelizumab, and carried out cognitive and behavioral education and medication publicity for patients to ensure the effectiveness and safety of their medication.

KEYWORDS Camrelizumab; Toxic epidermal necrolysis; ADR; Pharmaceutical practice

卡瑞利珠单抗是由我国自主研发的一种针对程序性死亡蛋白1(PD-1)的人源化免疫球蛋白G4(IgG4)型单克隆抗体,是免疫检查点抑制剂(ICIs),现被临床广泛应用于经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、非鳞状非小细胞肺癌等实体肿瘤的免疫治疗^[1]。中毒性表皮坏死松解症(TEN)是免疫治疗中比较罕见且严重的皮肤不良事件,国内外相关报道均少见。但有学者指出,该不良事件如不及时救治,患者可能因出血、脓毒症、免疫功能失调及器官衰竭等并发症死亡,可见其早期诊断和规范化治疗至关重要^[2-3]。我院临床药师参与了1例卡瑞利珠单抗致TEN患者的救治过程。为了提醒医务工作者警惕卡瑞利珠单抗致TEN的不良反应,并为类似患者的治疗方案设计提供参考,现将该患者的治疗过程报道如下。

1 病例资料

患者,男性,51岁,身高173 cm,体质量70 kg,既往有慢性乙型肝炎史。2020年1月,患者在外院被诊断为肝癌伴肺、肾上腺转移,但未行病理、免疫组化等检查。患者于2020年6月6日在外院接受4周期的免疫治疗,具体方案为注射用卡瑞利珠单抗200 mg(每21天1次,静脉滴注),于6月24日加用靶向药物甲磺酸阿帕替尼片125 mg(qd,口服)联合治疗。患者自述从2020年8月开始出现轻微皮疹并伴发热,先发于手部、脚底,伴颜面部和肢端浮肿,自行涂抹糖皮质激素软膏(具体不详),改善效果不明显,甚至还出现全身大面积皮疹、口腔黏膜溃疡、结膜炎、发热、畏寒等症状,于2020年8月12日至我院就诊。

入院时,患者体温38.8℃↑(↑表示高于正常值,下同),血压108/77 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa,下同);表情痛苦,口腔和唇周多处溃疡,伴白色分泌物,舌头肿大且边缘伴有齿痕印;眼睑明显肿胀,结膜充血水肿,有较

多分泌物,睁眼困难;全身散在皮疹,颜面部、胸部、双手掌及双脚掌为甚,其中颜面部、胸部、背部、脚底可见圆形、类圆形红斑,大部分融合成片,有大量大疱形成并相互融合,似一薄膜盖于表面,易擦破,创面呈牛肉样红色,有少量渗液,伴有抓痕,部分已结痂(图1)。



图1 入院时患者皮疹情况
Fig 1 Patient's rash on admission

患者入院诊断为:(1)重症大疱性表皮松解症;(2)药物性皮炎;(3)肝癌肺转移(PD-1治疗第4周期);(4)双眼睑皮炎;(5)双眼结膜炎;(6)重症药疹(多形红斑型);(7)口腔炎;(8)乙型肝炎后肝硬化失代偿期;(9)慢性乙型病毒性肝炎;(10)肝功能异常;(11)免疫功能低下。

2 治疗过程

2020年8月12日(入院第1天),患者完善了肝肾功能、电解质、血培养及鉴定、脓/普通分泌物培养及鉴定、真菌培养及鉴定、白血病免疫分型(淋巴细胞亚群分析)等辅助检查。临床药师进行入院问诊,确定患者既往史和过敏史。患者检查结果示体温38.8℃↑,血清钾3.06 mmol/L↓(↓表示低于正常值,下同),血清钠133.0 mmol/L↓,血清氯96.5 mmol/L↓,血清钙2.01 mmol/L↓,天冬氨酸转氨酶84.2 U/L↑,超敏C反应蛋白(hs-CRP)94.7 mg/L↑,降钙素原0.330 ng/mL↑,白蛋白24.4 g/L↓,血糖6.12 mmol/L↑。医师向临床药师询问短期大剂量糖皮质激素冲击治疗的安全性问题。临床药师从给药

方案、不良反应、注意事项等方面进行回答,并提醒医师该患者钾离子低于正常值,建议使用糖皮质激素之前先补钾,以免引起电解质紊乱。医师采纳临床药师建议,确定诊疗方案为:停用卡瑞利珠单抗和甲磺酸阿帕替尼,以及其他所有药物,予以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠160 mg(每天上午8时静脉滴注)+注射用亚胺培南西司他丁钠1 g(q8 h,静脉滴注)+氯化钾注射液1 g(qd,静脉滴注)+复方氨基酸注射液(3AA)10.65 mg(qd,静脉滴注)+注射用泮托拉唑钠40 mg(qd,静脉滴注)+注射用还原性谷胱甘肽2.4 g(qd,静脉滴注)。用药前,临床药师对患者进行相关认知和行为教育。

2020年8月13日(入院第2天),患者口腔疼痛减轻,视物无模糊,大便未解。患者常规检查示体温36.8℃,血糖6.3 mmol/L↑,血压121/92 mmHg;其他指标检查示辅助/诱导T淋巴细胞计数 $303.96\times10^6\text{ L}^{-1}$ ↓,抑制/细胞毒T淋巴细胞计数 $204.58\times10^6\text{ L}^{-1}$ ↓,乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)定量 $3.956\times10^3\text{ IU/mL}$ ↑,HBV-DNA定性阳性(+)。患者皮疹严重,医师加用丙酸氯倍他索乳膏外涂,bid。用药前,临床药师对患者进行用药宣教。

2020年8月15日(入院第4天),患者唇周、眼睑、躯干四肢皮损分泌液减少,全身皮损逐渐结痂,无畏寒、发热,大便未解。检查结果示患者体温36.5℃,血糖6.33 mmol/L↑,血压120/81 mmHg,血清钾3.16 mmol/L↓,血清钠135.0 mmol/L↓,血清氯96.7 mmol/L↓,血清钙2.11 mmol/L,hs-CRP 25.6 mg/L↑,创面分泌物及尿液培养均未见病原菌生长。医师继续给予当前治疗方案。

2020年8月16日(入院第5天),患者口周黏膜已形成黑色结痂,张嘴受限,躯干部分皮损已结痂干燥、无渗液,全身皮疹较入院明显较少、颜色变浅,其余无特殊不适。检查结果示患者体温37.0℃,血糖6.27 mmol/L↑,血压131/93 mmHg↑,血清钾3.24 mmol/L↓,血清钠138.5 mmol/L,血清氯101.6 mmol/L,血清钙1.91 mmol/L↓,hs-CRP>5.00 mg/L,大便常规无异常。患者大剂量激素冲击治疗已达4 d,皮疹及炎性指标均有所好转,医师与临床药师讨论后调整注射用甲泼尼龙琥珀酸钠为80 mg(qd),另加用聚维酮碘溶液(以温水稀释20倍后外敷,bid)以改善患者口周结痂。用药前,临床药师对患者进行用药宣教。

2020年8月18日(入院第7天),患者精神状况好转,未诉畏寒、发热等异常症状,双侧足底水疱分泌物已明显减少吸收,躯干、四肢皮疹有明显减少,双手部分水疱已结痂,颜面部、口唇周围黏膜已结痂变黑,大便未解。常规检查示患者体温36.7℃,血糖6.21 mmol/L↑,血压128/95 mmHg;足底水疱穿刺液白细胞+++(/HPF)↑,红细胞+++(/HPF)↑。医师考虑可能是由细胞坏死渗出所致,未增加医疗处理。临床药师密切观察患者相关指标变化。

2020年8月21日(入院第10天),患者病情相对稳定,无畏寒、发热症状,其颜面部、胸部皮损已基本结痂,

口腔疼痛感消失,食欲增强,四肢皮损分泌物明显减少,大便未解。常规检查示患者体温36.5℃,血糖6.19 mmol/L↑,血压131/89 mmHg。医师未增加医疗处理。临床药师密切观察患者相关指标变化。

2020年8月25日(入院第14天),患者躯干及四肢皮损部位明显好转,口腔分泌物有所减少,进食未诉明显疼痛,双眼睑可见较多皮疹、部分溃烂、表面可见血性分泌物,结膜充血明显。检查结果示患者体温37.2℃,血糖6.13 mmol/L↑,血压123/88 mmHg,血清钾3.17 mmol/L↓,血清钠132.5 mmol/L↓,血清氯103.2 mmol/L,血清钙2.08 mmol/L↓,hs-CRP 18.8 mg/L↑,大便正常。患者糖皮质激素已使用14 d,皮疹控制良好,医师与临床药师讨论后将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠减量至60 mg(qd)以行抗炎治疗。另外,患者使用亚胺培南西司他丁钠抗感染治疗已经14 d,体温已恢复正常,且无全身感染症状,但hs-CRP水平略高,临床药师建议抗感染药可降阶梯治疗。经医师与临床药师讨论后决定停用注射用亚胺培南西司他丁钠,改为口服头孢克洛分散片0.25 g,tid。用药前,临床药师对患者进行用药宣教。

2020年8月28日(入院第17天),患者躯干及四肢皮损部位明显好转,颜面部、胸部皮损已基本结痂,口腔分泌物明显减少,进食未诉明显疼痛,口唇结痂较厚,双眼睑可见较多皮疹、部分溃烂、表面可见血性分泌物,双眼睑睑缘糜烂渗出,结膜充血明显,阴囊糜烂渗出,四肢皮损分泌物明显减少(图2)。患者检查结果示体温36.6℃,血糖6.07 mmol/L,血压111/81 mmHg,血清钾3.22 mmol/L↓,血清钠138.1 mmol/L,血清氯101.8 mmol/L,血清钙1.96 mmol/L↓。患者要求转外院治疗,并于院外继续接受注射用甲泼尼龙琥珀酸钠60 mg(qd,静脉滴注)抗炎治疗4 d后改用口服糖皮质激素药物序贯减量,直至停药,继续口服头孢克洛分散片0.25 g,tid,3 d。临床药师进行出院带药指导。



图2 出院时患者皮疹情况

Fig 2 Patient's rash at discharge

2020年12月,临床药师电话回访,患者持续在外院治疗,期间眼部炎症并未完全改善,继发视网膜与眼球粘连导致失明,舌头肿胀伴齿痕印持续存在,躯干四肢皮疹好转;其在10月继续口服甲磺酸阿帕替尼片125 mg,qd,未发生皮疹加重事件,糖皮质激素药物使用不详。患者在院期间用药记录见表1。

3 药学监护与用药分析

3.1 TEN与治疗药物的相关性

ICIs相关皮肤毒性一般在治疗1~2个周期后发生,

表1 患者在院期间用药记录

Tab 1 Medication record of patient during hospitalization

用药目的	药品名称	用法用量	起止时间
调节电解质	氯化钾注射液	1 g,qd,静脉滴注	2020-08-12至2020-08-27
全身抗炎	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	160 mg,每天上午8时给药,静脉滴注	2020-08-12至2020-08-15
		80 mg,每天上午8时给药,静脉滴注	2020-08-16至2020-08-24
		60 mg,每天上午8时给药,静脉滴注	2020-08-25至2020-08-27
抗感染	注射用亚胺培南西司他丁钠	1 g,q8 h,静脉滴注	2020-08-12至2020-08-24
抑酸护胃	注射用泮托拉唑钠	40 mg,qd,静脉滴注	2020-08-12至2020-08-27
营养支持	复方氨基酸注射液(3AA)	10.65 mg,qd,静脉滴注	2020-08-12至2020-08-27
保肝	注射用还原性谷胱甘肽	2.4 g,qd,静脉滴注	2020-08-12至2020-08-27
局部抗炎	丙酸氯倍他索乳膏	bid,外涂	2020-08-13至2020-08-27
软化黑痂	聚维酮碘溶液	10 mL(以温水稀释20倍),bid,外敷	2020-08-16至2020-08-17
抗感染	头孢克洛分散片	0.25 mg,q8 h,口服	2020-08-25至出院带药

也有在治疗结束后发生的报道^[4]。本例患者既往无皮疹皮炎史,使用卡瑞利珠单抗免疫治疗3个周期后出现TEN,基本符合上述时间相关性。目前国内外虽少见关于卡瑞利珠单抗引起TEN的报道,但其说明书明确指出该药的不良反应包括TEN,故TEN为该类药品的已知不良反应类型。患者停用卡瑞利珠单抗,并采取大量糖皮质激素冲击治疗后全身皮疹症状好转,提示停药后反应减轻。根据美国临床肿瘤学会联合美国国家综合癌症网络(ASCO/NCCN)^[5]分级,患者TEN分级为4级,应永久停用ICIs,故停药后未再使用注射用卡瑞利珠单抗治疗。患者并用药阿帕替尼的药品说明书及相关文献中均未见该药导致TEN的报道,且随访发现患者再次使用阿帕替尼未发生皮疹加重事件,故可排除并用药的影响。根据我国药品不良反应报告和监测管理办法中的因果判定关联性评价方法,判定该病例药品不良反应与卡瑞利珠单抗的相关性为很可能^[6]。

3.2 TEN的治疗方案

TEN急性期发展迅速,主要表现为皮肤黏膜广泛受损,并伴有全身中毒症状,患者病死率较高(25%~35%)^[7]。本例患者入院时发热伴皮肤瘙痒和疼痛;皮疹始发于手掌和足底,后累及胸骨柄区、颜面部,扩散至四肢,有暗红色中心及红色边缘,呈非典型性靶样改变;皮疹迅速形成小水疱,逐渐扩大融合形成巨型松弛性大疱,表皮脱落坏死;伴有口腔、眼及生殖器等黏膜受累,符合TEN早期典型表现^[8]。由此可见,本例患者TEN诊断明确。

TEN的发病机制尚不明确,且无统一的治疗标准,多数学者主张根据病情的严重程度确定糖皮质激素的初始剂量,病情重者可考虑给予较高的初始剂量,以尽快达到最佳效果^[9]。糖皮质激素具有不同剂量药理作用不同、个体差异大等特点,故在临床使用时,药师应通过监测患者的临床症状及时提供个体化给药方案^[10]。相关指南和专家共识认为,针对3~4级皮肤毒性患者应永久停用ICIs,并立即给予大剂量甲泼尼龙1~2 mg/(kg·d)进行冲击治疗,必要时联合免疫球蛋白治疗^[8,9-11];国外也有报道提到,针对严重的皮肤不良反应,静脉滴注地塞

米松1.5 mg/(kg·d)或甲泼尼龙1 g冲击治疗3 d,可大大降低患者的病死率^[12-13]。结合本例患者的具体临床症状,本着激素使用及时、足量的原则,医师在临床药师的协助下最终确定于每天上午8时给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠160 mg的初始治疗方案。该患者激素治疗贯穿整个住院治疗过程,先大剂量冲击治疗,病情稳定之后逐渐序贯减量,最终病情好转。

TEN患者由于全身大面积皮肤破损伴渗液,皮肤屏障遭到破坏,容易诱发感染,故在有感染指征时,及时给予早期抗感染治疗也是十分必要的^[14]。在没得到药敏报告之前应经验性根据所在地区耐药情况选用抗菌药物,必要时加用抗真菌药^[15]。临床药师结合本例患者的基础状况及医疗机构抗菌药物耐药情况建议选用注射用亚胺培南西司他丁钠抗感染治疗,症状控制后降阶梯治疗选用针对皮肤软组织感染效果较好的第二代头孢菌素,并取得良好成效。

肿瘤、TEN均是高消耗疾病,对于肿瘤合并TEN的患者,临床应给予足量的营养支持。复方氨基酸注射液(3AA)主要成分为支链氨基酸,其主要经肌肉组织代谢,可用于肝功能受损患者的蛋白营养支持,改善肝癌患者的肝功能储备,抑制肝硬化进展^[16]。本例患者处于肝癌晚期,肝功能明显异常,临床药师建议其使用复方氨基酸注射液(3AA)进行营养支持,以避免体内氨基酸代谢紊乱诱发肝性脑病。临床医师采纳临床药师建议,该患者在住院期间未发生肝性脑病不良事件。

3.3 用药指导

对患者进行用药指导是临床药师工作的重要内容之一。临床药师以其丰富的药学知识,解决患者对药物治疗的疑虑,提高患者用药依从性、确保其使用药物的有效性和安全性。在本案例中,临床药师通过对患者进行认知和行为教育,充分展现人文关怀,从而减轻患者的心理压力;同时,临床药师嘱患者保持皮肤清洁和干燥,注意保护皮肤的完整性,指导患者规律生活并保持心情舒畅,以助于减少皮疹及瘙痒带来的痛苦。

本例患者在院期间,临床药师对患者进行用药宣教,告知其皮疹和瘙痒的可治性和可控性。丙酸氯倍他索乳膏的用药宣教内容如下:(1)应将该药薄薄一层均匀涂于患处,bid,使用时长不能超过2周;(2)使用该药后可能会存在局部烧灼刺激感,属于正常反应,不必担心;(3)该药不能用于面部、腋部及腹股沟等皮肤折皱部位,会造成皮肤萎缩、潮红,亦不能接触眼部;(3)出院后可更换为其他皮质醇外用制剂,同一品种外用制剂切勿长时间使用,建议每2周更换一次。聚维酮碘溶液的用药宣教内容如下:(1)该药主要旨在软化口周黑痂,缓解张口受限,并有一定的消毒杀菌作用;(2)该药为外用制剂,切勿口服,若不小心误服应立刻告知医师;(3)该药为含碘的浓溶液,应适当稀释后使用。头孢克洛分散片的用药宣教内容如下:(1)该药与青霉素类药物有交叉过敏反应,提醒患者确认是否有青霉素相关过敏史;(2)

患者若出现软便、腹泻、胃部不适、食欲不振、恶心、呕吐、嗝气等症状时不必惊慌,及时告知医师即可;(3)服用该药期间切勿饮酒或酒精性饮料;(4)该药宜空腹口服,因食物可延迟其吸收;(5)切勿长期服用该药。

3.4 临床药师在治疗中的作用

临床药师在现代医疗模式的发展中扮演着重要角色,是新形势下开展药学服务、提供个体化给药方案的践行者。本案例中,临床药师通过查阅大量文献、指南、专家共识以尽可能全面地回答医师咨询的问题,并告知医师:(1)糖皮质激素是目前针对TEN治疗的一线药物,具体用量尚无统一的治疗标准,应根据患者具体情况制定个体化给药方案,并视情况减量;(2)短期内大剂量使用糖皮质激素需警惕患者继发感染、水电解质失衡、胃肠道反应,应密切监护^[17];(3)糖皮质激素停药或减量应循序渐进,以免引起停药“反跳”现象或导致患者肾上腺皮质功能不全。

在本例患者住院治疗过程中,临床药师结合其既往病史提醒医师补充电解质,合理选择氨基酸种类;并根据其皮损恢复进展情况,建议医师及时调整糖皮质激素的用量。医师对临床药师的建议均予以采纳,患者最终皮损明显好转,未发生激素相关性不良事件,保证了用药的有效性和安全性,体现了临床药师在相关药物治疗中的重要作用。

4 结语

免疫相关皮肤不良反应多数症状较轻,严重的不良反应较为罕见^[4]。笔者建议临床实践中应严格把控使用ICIs的适应证和禁忌证,警惕其罕见且严重的不良反应;用药前,临床药师应加强患者的用药宣教,充分告知患者该类药品可能引起严重的皮肤不良反应,若早期出现水肿性红斑皮疹应予以重视并立即就医,以避免严重皮肤不良事件的发生,确保治疗的安全、有效。

由于本例患者不是我院常规随诊患者,笔者获得的临床资料有限,针对患者TEN恢复期和院外是否继续规律使用糖皮质激素序贯治疗未知,暂不能为卡瑞利珠单抗致TEN患者后期类固醇激素的应用提供参考,有待更多的病例资料予以完善。

参考文献

[1] MO H N, HUANG J, XU J C, et al. Safety, anti-tumour activity, and pharmacokinetics of fixed-dose SHR-1210, an anti-PD-1 antibody in advanced solid tumours: a dose-escalation, phase 1 study[J]. Br J Cancer, 2018, 119(5): 538-545.

[2] HAANEN J, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017, 28(Suppl 4): iv119-iv142.

[3] 唐淑慧, 李丽, 侯黎莉. PD-1 抑制剂免疫相关不良反应的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 40(3): 720-725.

[4] 斯晓燕, 何春霞, 张丽, 等. 免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治建议[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(10): 639-

644.

[5] BRAHMER J R, LACCHETTI C, SCHNEIDER B J, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1714-1768.

[6] LI B, GAO R, LI R, et al. Causal determination of the adverse events and adverse drug reactions in drug clinical trials[J]. Chin J New Drugs, 2014, 23(12): 1465-1470.

[7] TIWARI P, PANIK R, BHATTACHARYA A, et al. Toxic epidermal necrolysis: an update[J]. Asian Pac J Trop Dis, 2013, 3(2): 85-92.

[8] 孙威, 闵定宏, 郭光华. 中毒性表皮坏死松解症的诊疗进展[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(6): 341-344.

[9] JOHN A, BRYAN J, JULIE B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: management of immunotherapy-related toxicity[J]. J Natl Compr Canc Ne, 2019, 17(3): 255-289.

[10] 左亚刚, 晋红中. 糖皮质激素治疗免疫相关性皮肤病专家共识[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(1): 1-7.

[11] BRAHMER J R, ABU-SBEIH H, ASCIERTO P A, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6): 1-33.

[12] DODIUK-GAD R P, CHUNG W H, VALEYRIE-ALLANORE L, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update[J]. Am J Clin Dermatol, 2015, 16(6): 475-493.

[13] CREAMER D, WALSH S A, DZIEWULSKI P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2016, 69(6): 119-153.

[14] MELLERIO J E, EL HACHEM M, BELLON N, et al. Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases[J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 142-151.

[15] STEVENS D L, BISNO A L, CHAMBERS H F, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(2): 147-159.

[16] NOJIRI S, FUJIWARA K, SHINKAI N, et al. Effects of branched-chain amino acid supplementation after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a randomized trial[J]. Nutrition, 2017, 33: 20-27.

[17] 卫生部办公厅. 卫生部办公厅关于印发《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》的通知[EB/OL]. (2011-02-16) [2021-04-01]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/gfxwj/201304/81a2b9f230a94f10bb25c292abe0f8d8.shtml>.

(收稿日期: 2021-05-06 修回日期: 2021-09-07)
(编辑: 邹丽娟)