

- tumors [J]. Chin J Gerontol, 2015, 35 (23): 6826-6828. In Chinese.
- [3] 石峰, 于雁. 节拍化疗通过影响血管形成及免疫系统抑制肿瘤细胞生长的机制[J]. 实用肿瘤学杂志, 2017, 31(4): 316-320.  
SHI Feng, YU Yan. Rhythmic chemotherapy affects the growth of tumor cells by influencing the formation of blood vessels and the immune system [J]. Pract Oncol J, 2017, 31 (4): 316-320. In Chinese with English abstract.
- [4] 王浩, 刘锋, 刘秋艳, 等. GDP 节拍方案对老年复发性及难治性非霍奇金淋巴瘤的临床效果分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(11): 822-824.  
WANG Hao, LIU Feng, LIU Qiuyan, *et al.* Efficacy of GDP metronomic chemotherapy for relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma in the elderly [J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(11): 822-824. In Chinese with English abstract.
- [5] 邱立君, 张巧花, 李喜, 等. PEP-T 节拍化疗方案治疗复发性难治性淋巴瘤 62 例[J]. 白血病·淋巴瘤, 2013, 22(11): 682-684  
DI Lijun, ZHANG Qiaohua, LI Xi, *et al.* Treatment of 62 patients with relapsed and refractory lymphoma with PEP-T metronomic chemotherapy [J]. J Leuk Lymphoma, 2013, 22(11): 682-684. In Chinese.
- [6] Zamagni E, Petrucci A, Tosi P, *et al.* Long-term results of thalidomide and dexamethasone (thal-dex) as therapy of first relapse in multiple myeloma [J]. Ann Hematol, 2012, 91(3): 419-426.
- [7] Ghobrial I M, Rajkumar S V. Management of thalidomide toxicity [J]. J Support Oncol, 2003, 1(3): 194-205.
- [8] 王建国, 胡欣. 临床药物治疗学——老年疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 503-512.  
WANG Jianye, HU Xin. Clinical therapeutics: geriatric diseases [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 503-512. In Chinese.
- [9] 郭晓慧, 冯志凯, 徐林华. 利格列汀治疗 ≥60 岁老年 2 型糖尿病患者的疗效及安全性: 一项来自 8 个临床试验数据的汇总分析 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(8): 588-594.  
GUO Xiaohui, FENG Zhikai, XU Linhua. The efficacy and safety of linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a pooled analysis of eight placebo-controlled clinical trials [J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(8): 588-594. In Chinese with English abstract.
- [收稿日期] 2018-09-19 [修回日期] 2019-08-27  
[本文编辑] 兰芬

• 临床药师 •

## 卡铂注射液多疗程化疗致过敏性休克一例并文献复习

薛鸿林<sup>1</sup>, 陈月华<sup>2</sup>, 费燕<sup>1\*</sup>

(1. 联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药学科, 福建漳州 363000; 2. 漳州市第三医院药剂科, 福建漳州 363000)

[关键词] 卡铂注射液; 过敏性休克; 药物副反应报告系统

[中图分类号] R979.1, R969.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1671-2838(2019)06-0463-03

DOI: 10.5428/pcar20190617

过敏性休克是外界某些抗原性物质进入已致敏的人体机体后, 通过免疫机制在短时间内发生的一种强烈的多脏器受累症候群, 在临床上不可预测的、突然发生的、危及患者生命的严重过敏反应<sup>[1]</sup>。据统计, 首次接受卡铂化疗的患者, 前 5 个疗程卡铂过敏发生率 < 1%, 第 6 个疗程升高至 6.5%, ≥ 7 个疗程者发生率达 27%, 复发患者或累计 ≥ 8 个疗程的患者过敏反应的发生率可达 44%<sup>[2]</sup>。本文介绍了 1 例卡铂注射液多疗程化疗致过敏性休克的典型病例, 并结合文献内容, 对卡铂注射液致敏的机制、危险因素、救治原则等进行分析总结, 为临床药师参与救治卡铂注射液致过敏性休克患者提供参考。

### 1 病例资料

患者, 女, 50 岁, 诊断为卵巢癌并多发转移术后 (pT<sub>4</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub>, IV 期), 最初于 2015-01-30 行卡铂注射液 300 mg 腹腔灌注 1 次, 化疗期间出现轻度厌食、恶心、呕吐反应, 余未见特殊不适。2015-02-23 至 2016-09-30 先后行 TC 方案 (紫杉醇注射液 240 mg, d 1 静脉滴注; 卡铂注射液 400 mg, d 2 腹腔灌注, 每 21 d 重复一次), 化疗 10 个周期。化疗期间出现厌食、恶心、呕吐、I 度骨髓抑制, 无全身皮肤潮红、头晕、胸闷、心慌、冷汗、气促、呼吸困难等症状。患者于 2016-09-26 复查盆腔 CT 示: 与 2015-01-14 盆腔 CT 片相比, 盆腔偏右侧见囊实性包块, 截面约 8.9 cm × 12.2 cm, 密度不均匀, 以囊性为主, 考虑包块体积较前缩小约 50%。2016 年 10 月, 患者在妇科行卵巢癌细胞减灭术 + 盆腔淋巴结切除术, 手术顺利。术后肿瘤复发, 患者于 2017-05-28、2017-06-24、2017-07-10、2017-08-10 行原方案继续化疗 4 周期, 因患

作者简介 薛鸿林(男), 主管药师. E-mail: asctx472@126.com

\* 通信作者 (Corresponding author): 费燕, E-mail: feiyanfy@126.com

者依从性差,每次均未能按期化疗。化疗过程顺利,无恶心、呕吐、骨髓抑制、胸闷、呼吸困难等不适。2017-09-14 按疗程

行原方案第 15 周期化疗,化疗过程的重要临床信息和治疗时间轴见图 1。

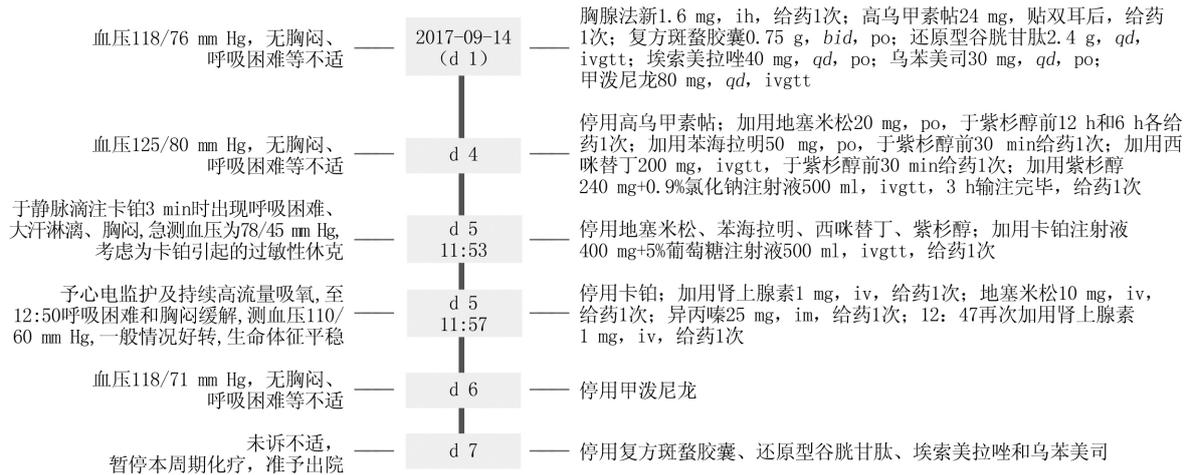


图 1 患者在第 15 周期化疗期间的重要临床信息及治疗时间轴

2017-10-14, 患者改行紫杉醇注射液单药方案化疗 1 周期(用法用量同上), 2017-12-18 改行 TP 方案(紫杉醇注射液240 mg, d 1 静脉滴注; 顺铂注射液 30 mg, d 2-4 静脉滴注, 每 21 d 重复一次)化疗 1 周期, 2018-01-18 改行 DP 方案(多西他赛注射液 100 mg, d 1 静脉滴注; 顺铂注射液 30 mg, d 2-4 静脉滴注, 每 21 d 重复一次)化疗 3 周期, 2018-06-14 改行吉西他滨单药方案(吉西他滨粉针剂 1.2 g, d 1 静脉滴注, 每 21 d 重复一次)化疗 1 周期。上述方案化疗期间患者无呼吸困难、胸闷等特殊不适, 2018-06-26 患者因病情进展放弃治疗。

## 2 讨论

2.1 卡铂致过敏性休克的关联性评价 本例患者于静脉滴注卡铂注射液 3 min 时出现呼吸困难、大汗淋漓、胸闷、血压骤降等过敏性休克症状。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》采用的标准, 对卡铂致过敏性休克的药品不良反应(ADRs)进行关联性评价。(1)过敏性休克症状在静脉滴注卡铂注射液 3 min 左右出现, 存在时间相关性<sup>[2]</sup>。(2)卡铂多疗程化疗致过敏性休克已有相关报道<sup>[2]</sup>。另外, 《NCCN 临床实践指南: 卵巢癌(包括输卵管癌和原发性腹膜癌)》(2019, V<sub>2</sub>)指出铂类药物可致过敏反应, 倾向于再次使用致敏药物时发生, 或是在初始化疗(即 6 周期化疗)完成时发生。(3)该患者出现过敏性休克后立即停用卡铂注射液, 给予抗过敏药物治疗后好转。(4)患者入院时无过敏性休克症状, 发生过过敏性休克前使用 9 种药物, 其中胸腺法新注射剂、高乌甲素帖、复方斑蝥胶囊、还原型谷胱甘肽粉针剂、埃索美拉唑肠溶胶囊、乌苯美司胶囊、甲泼尼龙琥珀酸钠粉针剂在发生过过敏性休克后仍持续治疗, 一直未停用; 紫杉醇注射液和地塞米松片在出现过过敏性休克前 1 d 使用, 未导致过敏性休克反应。这些药物与卡铂之间未见不良相互作用致过敏性休克的报道。检索相关文献发现, 除了卡铂外, 其他药物尚无导致迟发型过敏性休克的报道, 故排除上述可疑药物。

(5)该患者于卡铂注射液第 15 周期化疗期间出现过敏性休克, 目前机制不明, 考虑与铂类药物高剂量使用<sup>[3]</sup>、输注速度过快<sup>[3]</sup>、IgE 依赖性机制和 FcεRI 的过度表达<sup>[1,4]</sup>等相关。因此卡铂与过敏性休克的关联性评价为: 很可能。

2.2 卡铂致过敏反应的分级 卡铂所致过敏反应的临床表现可以分为 0~5 级<sup>[5]</sup>。0 级, 无反应; 1 级, 轻度反应, 表现为药物热, 体温 < 38 ℃, 有短暂性皮疹、皮肤潮红; 2 级, 中度反应, 表现为体温 ≥ 38 ℃, 出现皮疹、皮肤潮红、心悸、风疹、手足麻木、轻度支气管痉挛等症状; 3 级, 重度反应, 表现为需胃肠外用药物、伴或不伴风疹、超敏反应相关水肿、支气管痉挛、低血压; 4 级, 危及生命的反应, 表现为超敏反应; 5 级, 表现为死亡。该患者存在超敏反应相关的呼吸困难、大汗淋漓、胸闷、血压下降症状, 应考虑为 3~4 级过敏反应。

### 2.3 卡铂致过敏性休克的救治原则

2.3.1 常规救治原则 根据文献报道<sup>[2]</sup>, 过敏性休克的救治原则包括: 立即脱离过敏原, 停用过敏药物, 更换输液器, 随后进行抗休克及抗过敏治疗, 包括立即皮下或肌内注射 0.1% 肾上腺素注射液 0.5~1.0 ml, 静脉推注地塞米松注射液 5~10 mg, 肌内注射抗组胺类药物如异丙嗪注射液或苯海拉明注射液, 同时保证血容量, 维持血压。患者应取休克体位, 予高流量吸氧, 保暖, 密切观察并记录血压、脉搏、呼吸及尿量变化。若患者出现支气管痉挛、哮喘、喉头水肿并发症, 应立即给予氨茶碱注射液解痉、平喘, 环甲膜穿刺及准备气管切开。严重者出现心跳和呼吸骤停、呼吸衰竭, 应立即行心肺复苏及气管插管机械通气。

2.3.2 卡铂皮试及脱敏疗法 对多次使用卡铂及过敏体质等有高危因素的患者, 可以进行卡铂皮肤试验预测筛选<sup>[2]</sup>, 具体皮肤试验方法为: 化疗前 1 h, 根据 Calvert 公式计算卡铂总剂量, 溶于 50 ml 生理盐水中, 取 0.02 ml 皮内注射, 5、15、30 min 后观察皮试结果, 注射部位红斑直径 ≥ 5 mm 即判定为阳性, 红斑直径 ≥ 1 cm 即判定为强阳性。

《NCCN 临床实践指南: 卵巢癌(包括输卵管癌和原发性

腹膜癌》(2019, V<sub>2</sub>)指出,对于适合用卡铂化疗而既往有药物过敏史的患者均需行脱敏治疗。国外卡铂脱敏治疗无统一的方案,Altwerger等<sup>[5]</sup>开展的足样本的回顾性分析显示,卡铂脱敏治疗方案具有较好的可操作性和有效性,具体给药方案如下。(1)脱敏治疗前的家庭用药(2药方案),于脱敏治疗前24 h和3 h分别给予盐酸非索非那定片60 mg和120 mg口服,于脱敏治疗前12 h和3 h各给予地塞米松片20 mg口服;(2)脱敏治疗前30 min,给予地塞米松注射液20 mg,静脉注射;法莫替丁注射液20 mg,静脉注射;苯海拉明注射液50 mg,静脉注射,序贯25 mg, q 4 h,静脉注射3剂;(3)脱敏治疗给药方案,利用Calvert公式确定卡铂的总剂量,分别稀释于4袋液体中静脉滴注,第1袋取卡铂总剂量的1/1000稀释于30 ml 0.9%氯化钠注射液中,输注时间不少于30 min;滴注顺利,第2袋取卡铂总剂量的1/100稀释于50 ml 0.9%氯化钠注射液中,输注时间不少于30 min;滴注顺利,第3袋取卡铂总剂量的1/10稀释于100 ml 0.9%氯化钠注射液中,输注时间不少于60 min;滴注顺利,第4袋取卡铂剩余量稀释于250 ml 0.9%氯化钠注射液中,输注时间不少于90 min。

2.3.3 铂类替代疗法 Kolomeyevskaya等<sup>[6]</sup>和Bergamini等<sup>[7]</sup>开展的小样本研究报道,对于卡铂过敏的妇科肿瘤患者,在可耐受奥沙利铂或顺铂以及未出现铂类药物严重过敏的情况下,选用奥沙利铂或顺铂作为卡铂过敏患者的替代药物,证实有效可行。

### 3 小结

卡铂治疗有发生超敏反应的风险,且随疗程增加风险性增大。临床实践中,医师应提高对卡铂超敏反应的认知及警惕性,使用前应进行卡铂致过敏反应的高危因素评估,必要时采取皮试、脱敏、铂类替代等方法。患者输液时应加强观察,及时处理突发情况,同时对患者及家属进行相关用药教育,提高警觉性,叮嘱患者及家属如发现异常症状应及时告知医护人员,以降低临床用药风险。

### 【参考文献】

- [1] 鹿庆波.重症过敏性休克患者的临床急诊救治[J].中国社区医师,2017(4):50-52.  
LU Qingbo. Clinical emergency treatment of patients with severe anaphylactic shock[J]. Chin Commun Doct, 2017(4): 50-52. In Chinese with English abstract.
  - [2] 李克敏,尹如铁.卡铂皮试及其临床应用价值的循证证据[J].现代妇产科进展,2013,22(4):336-338.  
LI Kemin, YIN Rutie. Evidence-based evidence for the value of carboplatin skin test and its clinical application[J]. Prog Obstet Gynecol, 2013, 22(4): 336-338. In Chinese.
  - [3] 杨爱青.卡铂超敏反应及脱敏治疗的效果观察[J].北方药学,2017,14(7):129.  
YANG Aiqing. Observation on the effect of caplatin hypersensitivity reaction and desensitization treatment[J]. North Pharm J, 2017, 14(7): 129. In Chinese.
  - [4] Iwamoto T, Hirai H, Yamaguchi N, et al. Carboplatin-induced severe hypersensitivity reaction: role of IgE-dependent basophil activation and FcεRI[J]. Cancer Sci, 2014, 105(11): 1472-1479.
  - [5] Altwerger G, Gressel G M, English D P, et al. Platinum desensitization in patients with carboplatin hypersensitivity: a single-institution retrospective study[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(1): 77-82.
  - [6] Kolomeyevskaya N V, Lele S B, Miller A, et al. Oxaliplatin is a safe alternative option for patients with recurrent gynecologic cancers after hypersensitivity reaction to carboplatin[J]. Int J Gynecol Oncol, 2015, 25(1): 42-48.
  - [7] Bergamini A, Pisano C, Di Napoli M, et al. Cisplatin can be safely administered to ovarian cancer patients with hypersensitivity to carboplatin[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(1): 72.
- [收稿日期] 2018-10-29 [修回日期] 2019-06-14  
[本文编辑] 邵柏棕 兰 芬

## • 医院药学 •

# 治疗药物监测指导氯氮平和奥氮平合理使用的临床实践

陈颖,李琰,钱霖,余海鹰,瞿发林\*(联勤保障部队第九〇四医院药械科,江苏常州 213003)

[关键词] 治疗药物监测;奥氮平;氯氮平;个体化用药;药学服务

[中图分类号] R971.41 [文献标志码] B [文章编号] 1671-2838(2019)06-0465-03

DOI:10.5428/pcar20190618

基金项目 全军医药卫生科研基金课题(14ZX04);2017年度江苏省药学会——奥赛康医院药学基金(A201735)

作者简介 陈颖(女),硕士,主管药师。

E-mail:chensiyu1123@163.com

\*通信作者(Corresponding author):瞿发林, E-mail:qufalin@163.com

精神分裂症是一种以基本思维、情感以及行为的分裂,精神活动与环境的不协调为主要特征的精神障碍。目前,抗精神病药物治疗是精神分裂症最主要的治疗手段,但对部分患者的治疗效果并不满意,有研究表明抗精神病药物的临床有效率还不到60%<sup>[1]</sup>。不同患者在相同的用药剂量和用药时间下,体内的稳态血药浓度可以相差几倍甚至数十倍,说明患者在药理学方面存在显著的个体差异。治疗药物监测