

# 1例乳腺癌合并静脉血栓栓塞患者的抗凝方案优化

李晨露<sup>1\*</sup>, 潘宏铭<sup>2</sup>, 沈丽蓉<sup>2</sup>, 邵华<sup>1</sup>(1.东南大学附属中大医院, 南京 210009; 2.浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 杭州 310016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0708-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.45

**摘要** 目的:探讨临床药师对乳腺癌合并下肢静脉血栓栓塞(VTE)患者抗凝方案的优化方法和作用。方法:临床药师参与1例乳腺癌合并下肢VTE患者的药物治疗过程,建议给予患者低分子肝素钠0.6 ml, sc, qd初始抗凝方案后,采用华法林钠片3 mg, po, qd的口服剂型抗凝方案;在用药变更期采用叠加交替的方式进行,并对患者实施药学监护和用药教育。结果:医师采纳临床药师建议,患者经过27 d的抗凝治疗和单次紫杉醇化疗,凝血功能国际标准化比值为2.71。患者无特殊不适并出院。结论:临床药师参与患者个体化抗凝方案的优化和药学监护,促进了医师的合理用药,协助临床防范严重药品不良反应发生,保障了患者用药安全,提高了患者的用药依从性。

**关键词** 乳腺癌; 静脉血栓栓塞; 华法林; 临床药师; 药学监护

## Optimization of Anticoagulants Treatment Plan for One Case of Breast Cancer Complicated with Venous Thromboembolism

LI Chenlu<sup>1</sup>, PAN Hongming<sup>2</sup>, SHEN Lirong<sup>2</sup>, SHAO Hua<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, China; 2. Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore optimization method and effect of clinical pharmacists on anticoagulants therapy plan for cancer patient with venous thromboembolism (VTE). METHODS: Clinical pharmacists participated in the whole process of anticoagulant therapy for one case of breast cancer complicated with VTE. Clinical pharmacists suggested patient to initially take low molecular weight heparin sodium 0.6 ml, sc, qd; and then take Warfarin sodium tablet 3 mg, po, qd; initial plan and oral dosage form plan superimposed and alternated, and pharmaceutical care and medication education were also provided for the patient. RESULTS: Physicians adopted clinical pharmacist's suggestions, and the patient received anticoagulant therapy for 27 days and paclitaxel chemotherapy once. Coagulation function INR was 2.71; the patient didn't felt discomfort and then discharged from hospital. CONCLUSIONS: The participation of clinical pharmacists in the optimization of individualized anticoagulant therapy and pharmaceutical care is able to promote rational drug use, prevent severe ADR in the clinic, guarantee the safety of drug use and improve medication compliance.

**KEYWORDS** Breast cancer; Venous thromboembolism; Warfarin; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

静脉血栓栓塞(Venous thromboembolism, VTE)为恶性肿瘤患者的主要并发症,发生率为4%~20%;肿瘤患者合并VTE的相对风险为健康人群的3.9倍,住院的肿瘤患者与正接

受药物治疗的肿瘤患者发生VTE的风险更大<sup>[1]</sup>。VTE包括深静脉血栓栓塞(Deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞(Pulmonary thromboembolism, PTE),是除恶性肿瘤外引起患

- [6] 蒲兵,祝培友,谢发东,等.肿瘤专科与非肿瘤专科化疗方案合理性调查和对比分析[J].中国医院药学杂志,2011,31(1):70.
- [7] 王雅杰.重视肿瘤化疗中存在的问题[J].药学服务与研究,2009,9(4):245.
- [8] 谭永红,曾仁杰,王诗华,等.肿瘤患者化疗用药合理性的分析[J].中国医院药学,2006,26(6):760.
- [9] 胡晓文,孙炜,陆国椿.抗肿瘤药物常见不合理应用及临床药学对策[J].上海医药,2009,30(12):541.
- [10] 王程程,彭媛,陈芙蓉,等.肿瘤联合化疗及用药顺序[J].中国药房,2009,20(26):2471.
- [11] 戴媛媛.肿瘤联合化疗中喜树碱类药物用药顺序研究进展[J].药品评价,2010,7(12):48.
- [12] Hanaoka M, Kawabata H, Iwatani T, *et al.* Reduction of toxicity by reversing the order of infusion of docetaxel and cyclophosphamide[J]. *Chemotherapy*, 2013, 59(2):97.
- [13] Loos WJ, de Jongh FE, Sparreboom A, *et al.* Evaluation of an alternate dosing strategy for cisplatin in Patients with extreme body surface area values[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(10):1499.
- [14] 王伟兰,朱曼,郭代红,等.癌症患者化疗辅助用药临床应用情况分析[J].中国药物应用与监测,2010,7(2):95.
- [15] 安永恒.肿瘤合理用药临床常见问题及其解决对策[J].中国医院用药评价与分析,2008,8(1):73.

(收稿日期:2015-02-23 修回日期:2015-11-16)

(编辑:陶婷婷)

\* 药师。研究方向:肿瘤学科临床药学。电话:025-83262630。  
E-mail: lcl\_nj@126.com

者死亡的重要原因<sup>[2]</sup>。肿瘤患者血液中抗凝血酶原、C反应蛋白、辅因子蛋白S水平下降或缺乏,使血液抗凝活性降低,导致肿瘤患者血液呈高凝状态,易形成血栓。肿瘤细胞膜上可产生少量的凝血酶,引起血小板黏附、聚集或沉积于血管内膜,使其功能受损,加之内皮细胞、血小板和肿瘤细胞之间存在复杂的相互作用而极易引发静脉血栓。肿瘤患者化疗后常有恶心、呕吐、腹泻等消化道反应,表现为纳差,导致血液黏稠呈高凝状态。化疗药物对血管内皮有明显的损伤性,可引起血管纤维化和血管内皮损伤,也容易导致血栓形成。本文通过临床药师参与1例乳腺癌术后辅助化疗过程中发生下肢VTE患者的药物治疗,探讨临床药师在抗凝药物治疗中的作用。

## 1 病例资料

患者,女性,51岁。因“右乳乳腺癌术后3个月,右下肢肿胀不适3 d”入院。既往病史:患者3月前因“右乳肿块4个月未消”入院,行右乳改良乳腺癌根治术,术程顺利。术后病理提示:(右乳)浸润性乳腺癌,非特殊类型,为世界卫生组织(WHO)肿瘤的病理学和遗传学分级Ⅱ级,大小2 cm×2 cm,侵犯周围脂肪组织,未见明确脉管及神经侵犯,乳头及基底切缘均阴性,淋巴结0/27阳性。免疫组化结果示:钙黏附蛋白E(E-Cadherin)(+++),雌激素受体(ER)50%,孕激素受体(PR)1%,蛋白CerbB-2(+++),核蛋白Ki67 10%,CK34BE12(+).排除化疗禁忌,于术后第9天开始行4个周期表柔比星+环磷酰胺(EC)方案化疗,期间曾出Ⅳ度粒细胞减少伴发热。患者再次入院时右下肢肿胀不适并逐渐加重,B超提示右下肢DVT形成,血常规示白细胞计数(WBC)2.7×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>。

## 2 治疗经过

入院前1天,患者于我院门诊接受低分子肝素钠0.6 ml,sc+重组人粒细胞集落刺激因子300 μg,sc升白细胞治疗。入院第1~20天,给予患者低分子肝素钠0.6 ml,sc,qd抗凝;第17~28天,调整抗凝药物治疗方案为华法林钠片3 mg,po,qd,定期复查凝血功能,维持凝血功能国际标准化比值(INR)2.0~3.0。排除化疗禁忌,入院第16天血常规示:WBC 16.8×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,血红蛋白(HGB)95 g/L,血小板计数(PLT)114×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,中性粒细胞绝对值(N)12.4×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>。进行单次紫杉醇单药化疗:紫杉醇(批准文号:国药准字H10980170,规格5 ml:30 mg)280 mg,ivgtt。为了预防发生过敏反应,在紫杉醇治疗前12 h与6 h口服地塞米松10 mg;紫杉醇治疗前30 min,给予雷尼替丁注射液50 mg,ivgtt+苯海拉明注射液20 mg,im;并辅以盐酸托烷司琼注射液5 mg,qd,ivgtt+注射用泮托拉唑40 mg,qd,ivgtt止吐护胃。化疗过程顺利。第20天,复查凝血功能,INR值为2.58。第23天,WBC 12.0×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,HGB 83 g/L,PLT 150×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>;凝血功能:INR值为2.54。患者粒细胞缺乏,予床边隔离,注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠3 g,bid,ivgtt预防性抗感染,加以全胃肠外营养(TPN)支持,并给予重组人粒细胞集落刺激因子300 μg,qd,sc升白细胞。第27天,复查全血细胞计数(CBC),其中WBC 16.8×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,HGB 93 g/L,PLT 131×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>,N 14.4×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>;凝血功能:INR值为2.71,界于2.0~3.0正常范围。患者无特殊不适,予以出院。

## 3 药学监护

### 3.1 合理使用抗凝药物

给予DVT患者规律的抗凝治疗是首要任务,美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology,ASCO)的《癌症患者静脉血栓栓塞预防和治疗》(2013版)临床实践指南中指出,DVT使用低分子肝素钠的起始治疗为5~10 d及≥6个

月的长期次级预防治疗<sup>[3]</sup>。该患者入院后,医师即进行抗凝治疗,给予低分子肝素钠0.6 ml,sc,qd,并嘱抬高患者右肢20 cm,多喝水。经过15 d的治疗,患者右下肢肿胀较前明显好转。临床药师认为长期抗凝为必要治疗,但医师给予的长期皮下注射低分子肝素钠的医嘱值得商榷,建议可考虑口服药物作为长期抗凝的主要方式。该患者对皮下注射低分子肝素钠有抵触心理,对口服剂型有良好的依从性。医师采纳临床药师建议,于第17天将患者的抗凝治疗方案更改为口服华法林钠片。

同时,临床药师建议该患者的抗凝治疗方案的用药变更期采用叠加交替的方式进行。患者继续执行前期的低分子肝素钠0.6 ml,sc,qd医嘱,同时减量进行后期的口服抗凝药物的方案。将华法林钠片初始剂量设置为2.5 mg,po,qd,口服3 d后复查患者凝血功能,如果INR值达2.0~3.0,可停用低分子肝素钠注射液,执行华法林钠片3 mg,po,qd的抗凝维持方案;如果INR值<2.0,可调整华法林片剂量,再口服2 d后复查凝血功能;如果INR值>3.0,无需用维生素K<sub>1</sub>拮抗,只需华法林钠片停药或减量。患者于第17天开始口服华法林钠片,第20天INR值为2.58,第23天为2.54,第27天为2.71。经过抗凝治疗后患者下肢无水肿、不适,INR值维持在2.0~3.0,可停用低分子肝素钠,改为华法林钠片的维持剂量。医师进行药物治疗有将华法林与维生素K<sub>1</sub>注射液联用的不合理用药习惯,华法林的抗凝效应能被小剂量维生素K<sub>1</sub>拮抗,大剂量的维生素K<sub>1</sub>(>5 mg)可以抵抗华法林的作用>7 d,聚集在肝脏的维生素K<sub>1</sub>可以通过旁路而被维生素K环氧化物还原酶还原。临床药师可通过监测患者INR值调整抗凝方案,纠正华法林与维生素K<sub>1</sub>联用的用药习惯,降低患者的出血风险。

### 3.2 用药宣教

临床药师针对患者情况对其进行出院用药宣教,内容包括:(1)患者出院后需门诊随访并继续口服华法林钠片约6个月,不可随意增减药物剂量;(2)患者定期复查凝血功能,初期为1次/周,INR正常值应界于2.0~3.0,注意观察是否有牙龈出血、皮肤瘀斑、血便或咯血等症状和过敏反应;(3)患者尽量减少摄入富含维生素K的食物,如动物肝脏、鱼肝油、海藻类、绿叶蔬菜、蛋黄、豆奶、绿茶、枸杞、人参、西洋参等,华法林通过干扰维生素K依赖的凝血因子而发挥抗凝作用,摄入维生素K超量会影响华法林药效,但也不需要全部禁忌,保持稳定的膳食结构更为重要;(4)鼓励患者多喝水,卧床休息时可以做双腿屈伸及抬腿锻炼,促进血液循环。

## 4 讨论

### 4.1 抗凝血药

抗凝药通过影响凝血过程中的某些凝血因子而阻止凝血过程,常用的抗凝血药包括:(1)以华法林为代表的香豆素类口服抗凝血药,主要通过抑制维生素K依赖性凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ及维生素K环氧化物的相互转化而发挥抗凝作用<sup>[4]</sup>。该类抗凝血药疗效确切,被临床医务人员认识和接受,并广泛应用于多种疾病的抗凝治疗,但其治疗窗窄,抗凝作用易受遗传因素、药物因素、天然药物与食物、疾病因素等的影响<sup>[5]</sup>,必须严格、密切监测患者的凝血功能指标。(2)低分子肝素具有抗Xa因子活性,药效学研究表明其可抑制体内、体外血栓和动静脉血栓的形成,但不会影响血小板聚集、纤维蛋白原与血小板的结合,抗栓时出血的可能性比较小。因此,低分子肝素目前已成为VTE患者初始抗凝治疗的首选药物。低分子肝素具有直接的抗肿瘤作用,包括抑制血管生成、抑制凝血酶的释

放、干扰肿瘤细胞黏附、抑制肿瘤细胞浸润以及免疫调节和诱导凋亡等,对于晚期恶性肿瘤患者,使用低分子肝素具有明显的生存优势<sup>[6-7]</sup>。(3)新型口服抗凝血药与华法林影响体内多种凝血因子的合成不同,往往只作用于一种凝血因子,针对性强,起效及代谢较快,影响因素相对较少,可降低房颤卒中风险,且不增加出血风险,有部分取代华法林的趋势。新型口服抗凝血药如Xa因子抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班)和直接凝血酶抑制剂(达比加群)。利伐沙班选择性地阻滞Xa因子的活性位点,且不需要辅因子(例如抗凝血酶Ⅲ)以发挥活性,通过内源性及外源性途径活化X因子为Xa因子,在凝血级联反应中发挥重要作用。利伐沙班在人体剂量依赖性抑制Xa因子活性,测得凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(aPTT)均呈剂量依赖性延长,抗Xa因子活性同样受利伐沙班影响。达比加群酯作为小分子前体药物,未显示有任何药理学活性,口服给药后可被迅速吸收,在血浆和肝脏经由酯酶催化水解转化为达比加群,是强效、竞争性、可逆性、直接凝血酶抑制剂,也是血浆中的主要活性成分,由于在凝血级联反应中,凝血酶(丝氨酸蛋白酶)使纤维蛋白原转化为纤维蛋白,抑制凝血酶可预防血栓形成。达比加群还可抑制游离凝血酶、与纤维蛋白结合的凝血酶和凝血酶诱导的血小板聚集。新型口服抗凝血药虽然不被临床推荐作为首选抗凝预防用药,但其优点突出:口服给药,治疗剂量个体差异小,并且无需监测凝血功能,单药治疗急性DVT与其标准治疗方案(低分子肝素钠+华法林)疗效相当<sup>[8]</sup>。但由于其价格较昂贵,在本案例中患者经济条件受限,临床药师未推荐新型口服抗凝血药作为治疗方案。

#### 4.2 肿瘤患者血栓形成的原因

DVT是指血液在深静脉腔内发生不正常凝结,从而阻塞静脉腔,导致静脉回流障碍<sup>[9]</sup>。该患者接受紫杉醇单药化疗前已进行4个周期的EC方案化疗,化疗药物可以促进或加重血栓形成,其机制为:(1)用药后,肿瘤细胞凋亡释放促凝血物质和炎症细胞因子<sup>[10]</sup>;(2)化疗药物对血管内皮有损伤,常见药物为如长春新碱类、蒽环类;(3)化疗药物引起抗凝血酶Ⅲ减少,如环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶等<sup>[11]</sup>。

另外,肿瘤患者本身处于一种高凝状态,肿瘤细胞能通过直接途径或是激活单核细胞制造和表达促凝物质,间接地活化凝血系统,造成血液的高凝状态,引起机体防御血栓形成的功能降低。肿瘤细胞能通过组织因子或其他促凝因子的作用直接激活凝血酶原<sup>[12]</sup>。恶性肿瘤患者常出现凝血机制异常,实验室指标检查表现为纤维蛋白降解产物(FDP)增多、血小板增多、血小板聚集功能亢进、纤维蛋白溶解低下和高纤维蛋白原血症等。接受化疗的肿瘤患者发生VTE的风险较非肿瘤患者增加4~6倍,导致其生存率显著下降。

人体正常的血管内皮细胞具有抗栓特性,能一定程度阻止血栓形成。当恶性肿瘤直接侵犯血管壁时,血管内皮细胞受损,血管内膜的完整性遭到破坏,内皮细胞在肿瘤特异性抗原直接刺激下或细胞因子的间接作用下产生促凝物质。凝血的激活类似于对血管壁损伤、血管内细胞聚集或肿瘤细胞进入血液等刺激因素的特殊类型的炎症反应<sup>[13]</sup>。

肿瘤患者进行放、化疗后可引起全身性的药品不良反应,如恶心、呕吐、头痛、乏力等,导致患者的自主活动时间相对减少,且长期卧床造成患者血流缓慢,致血液处于淤滞状态,血液黏稠度增加。多数肿瘤患者在化疗时会选择采用中心静脉置管,减少化疗药物对静脉的刺激,导管作为异物置入的过程以及导管随双上肢在日常生活中的肢体活动,对血管内皮造

成机械性损伤,导致血液中的纤维蛋白和血小板逐渐沉积在导管表面,最终导致置管一侧的静脉阻塞<sup>[14]</sup>。

通过临床药师对该例乳腺癌合并VTE患者的抗凝方案的优化,可见恶性肿瘤可使患者血液发展成为获得性高凝状态,易形成血栓;规范合理的抗凝治疗仍是治疗下肢DVT的主要方式;临床药师对患者进行药学监护和用药教育,使患者用药依从性大大提高,保证了患者用药的安全、有效、经济,避免了药品不良反应的发生。作为临床药师不仅要有丰富的药学专业知识,也要及时补充临床医药知识并积累实践经验,适时提出用药建议,保障患者用药安全,提高患者的用药依从性。

#### 参考文献

- [1] Cannegieter SC, Horsted F, West J, *et al.* Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2012, 9(7): e1001275.
- [2] Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer, focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis[J]. *Cancer*, 2011, 117(7):1334.
- [3] Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, *et al.* Venous Thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17): 2189.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1):76.
- [5] Burris HA. Low-molecular-weight heparins in the treatment of cancer associated thrombosis: a new standard of care[J]. *Semin Oncol*, 2006, 33(Suppl 4):S3.
- [6] Lee AY. The effects of low molecular weight heparins on venous thromboembolism and survival in patients with cancer[J]. *Thromb Res*, 2007, 120(Suppl 2):S121.
- [7] Zacharski LR, Lee AY. Heparin as an anticancer therapeutic[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(7):1029.
- [8] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, *et al.* Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8):709.
- [9] 吴丹,葛卫红,于峰.深静脉血栓的药物治疗研究进展[J]. *中国药房*, 2011, 22(6):560.
- [10] Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2006, 118(5):555.
- [11] 王玉婷,赵化荣.恶性肿瘤与静脉血栓栓塞的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(5):1028.
- [12] Bick RL. Cancer-associated thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(2):109.
- [13] Donati MB, Falanga A. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy[J]. *Acta Haematol*, 2001, 106(1/2):18.
- [14] 邢雷,孔令泉,厉红元,等.乳腺癌患者携带PICC化疗并发PICC相关性上肢深静脉血栓形成的诊治探讨[J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(19):1223.

(收稿日期:2015-03-17 修回日期:2015-04-24)

(编辑:陶婷婷)