

1 例子宫内膜癌术后应用甲地孕酮致深静脉血栓同时合并癫痫患者的用药分析

任爽¹, 许静², 李静¹, 甄健存^{1*}

(1. 北京积水潭医院 药学部, 北京 100035; 2. 北京市通州区妇幼保健院 药剂科, 北京 101101)

【摘要】 1例61岁女性患者, 因子宫内膜癌术后, 口服醋酸甲地孕酮分散片治疗(160 mg, 每日2次), 3个月后, 患者出现左下肢深静脉广泛血栓, 行下腔静脉滤器植入术及血栓抽吸术, 术后给予肝素, 并序贯口服抗凝治疗, 期间患者同时服用卡马西平片(100 mg, 每日2次), 因卡马西平与多种抗凝药物存在相互作用, 治疗方案将其调整为丙戊酸钠缓释片(500 mg, 每日1次), 抗凝药物选择利伐沙班片(20 mg, 每日1次), 术后患者随访情况良好, 无血栓复发。

【关键词】 甲地孕酮; 深静脉血栓; 利伐沙班; 卡马西平; 丙戊酸钠

【中图分类号】 R969.2

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2018)08-0089-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.022

Analysis of deep venous thrombosis induced by megestrol in a patient with endometrial cancer and epilepsy

REN Shuang¹, XU Jing², LI Jing¹, ZHEN Jian-cun^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 2. Department of Pharmacy, Tongzhou Maternal & Child Health Hospital of Beijing, Beijing 101101, China)

【Abstract】 A 61 years old female was treated with megestrol (160 mg, twice a day) for endometrial cancer. Three months later, the patient developed extensive thrombosis in the deep vein of the left lower extremity, and inferior vena cava filter implantation and thrombus aspiration was performed. After operation, heparin and sequential oral anticoagulant therapy was given. During this period, the patient was also given carbamazepine tablets (100 mg, twice a day). Because of the interaction between carbamazepine and a variety of anticoagulants, the treatment plan will be adopted. It was adjusted to sodium valproate sustained-release tablets (500 mg, once a day) and rivaroxaban tablets (20 mg, once a day) as anticoagulant. The patients were followed up well without thrombus recurrence.

【Key words】 megestrol; deep venous thrombosis (DVT); rivaroxaban; carbamazepine; sodium valproate

1 病例介绍

患者, 女, 61岁, 因“发现左下肢肿胀3h”于2017年11月16日入北京积水潭医院(以下简称我院)。入院查体左下肢肿胀, 颜色发青, 皮温基本同对侧。左下肢皮肤浅静脉充盈, 无明显发红发热, 未触及包块及搏动感。小腿肌肉压痛, Homan's征(+), 股三角压痛(+). 动脉搏动基本正常。下肢周径测量: 左下肢明显高于右下肢。凝血组合: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT) = 11.9 s、凝血酶原活动度(prothrombin activity,

PA) = 118.7%、国际标准化比值(international normalized ratio, INR) = 0.91、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT) = 21.1 s、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB) = 130.1 mg·dL⁻¹、D-二聚体(D-dipolymer, D-D) = 14.21 mg·L⁻¹·FEU⁻¹。双下肢深静脉彩超显示左下肢深静脉广泛血栓。入院诊断: 左下肢深静脉血栓形成。患者2015年因垂体瘤行手术治疗, 术后出现甲状腺功能减退和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)水平降低, 服用左甲状腺素钠

[收稿日期] 2018-04-11

[作者简介] 任爽, 女, 硕士研究生, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 15201006255; E-mail: rens717@163.com

[通讯作者] *甄健存, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)58516971; E-mail: zhenjiancun@163.com

片 37.5 μg , 每日 1 次 (生产厂家: 德国默克公司, 规格: 50 μg , 批准文号: 国药准字 H20140052), 氢化可的松片 10 mg, 每日 2 次 (生产厂家: 上海上药信谊药厂有限公司, 规格: 20 mg, 批准文号: 国药准字 H31021270)。2016 年因车祸致迟发性颅内出血, 后遗留部分语言功能障碍及肢体活动障碍, 偶有癫痫样发作, 服用卡马西平片 100 mg, 每日 2 次 (生产厂家: 北京诺华制药有限公司, 规格: 200 mg, 批准文号: 国药准字 H11022279)。2017 年 8 月在我院行子宫内膜癌根治术, 术后开始服用醋酸甲地孕酮分散片 160 mg, 每日 2 次 (生产厂家: 青岛国海生物制药有限公司, 规格: 160 mg, 批准文号: 国药准字 H20010074), 及阿司匹林肠溶片 100 mg, 每日 1 次 (生产厂家: 德国拜耳公司, 规格: 100 mg, 批准文号: 国药准字 H20130192)。

2 治疗经过

入院后血常规、尿常规、生化、肝肾功能等指标均正常, 停用阿司匹林。当日在局麻下行下腔静脉滤器植入术及血栓抽吸术, 再次造影见血栓较前减少。术后先后给予静脉持续微量泵泵入肝素钠注射液、皮下注射依诺肝素钠注射液抗凝治疗, 监测凝血指标, 住院期间的主要治疗药物及用法用量见表 1。住院期间患者 D-D 水平从 14.21 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{FEU}^{-1}$ 逐渐下降到 4.56 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{FEU}^{-1}$, 左下肢髌骨上肢周径从 64 cm 下降到 58 cm, 左下肢周径从 43 cm 下降到 38 cm, 具体数据见表 2。经积极治疗后, 患者左下肢肿胀程度减轻, 下肢深静脉血管部分再通, 拟出院口服抗凝治疗, 考虑到该患者暂时无法停用醋酸甲地孕酮等致血栓发生的药物, 因此出院后需长期抗凝治疗, 随诊。由于患者服药数量较多, 抗凝药物的选择还需考虑抗凝效果、患者依从性以及避免发生药物的相互作用。经与主管医师及患者沟通后, 该患者于入院第 13 天 (2017 年 11 月 28 日) 出院给予口服利伐沙班片抗凝治疗 (20 mg, 每日 1 次), 同时抗癫痫药调整为口服丙戊酸钠缓释片 (500 mg, 每日 1 次), 并监测血药浓度, 调整丙戊酸钠至最佳剂量, 其余治疗方案不变。2018 年 1 月 2 日随访结果, 凝血组合: PT = 12.5 s、PA = 106.6%、INR = 0.96、APTT = 26.5 s、FIB = 233.3 $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、D-D = 0.31 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{FEU}^{-1}$; 下肢静脉彩超提示: 左

侧股总静脉、股浅静脉、腘静脉管壁不光滑, 部分管腔内中高回声 (血栓再通后表现); 腹部大血管彩超显示: 下腔静脉滤器远端未见明显血栓。

表 1 患者住院期间药品使用情况

药品	用法用量	使用时间段
醋酸甲地孕酮分散片	160 mg, 每日 2 次, 口服	11 月 16 日—28 日
卡马西平片	100 mg, 每日 2 次, 口服	11 月 16 日—28 日
左甲状腺素钠片	37.5 μg , 每日 1 次, 口服	11 月 16 日—28 日
氢化可的松片	10 mg, 每日 2 次, 口服	11 月 16 日—28 日
肝素钠注射液	12 500 u + 0.9% 氯化钠注射液 50 mL, 2.5 mL $\cdot \text{h}^{-1}$ 静脉持续微量泵泵入	11 月 16 日—20 日
依诺肝素钠注射液	40 mg, 每 12 h 皮下注射	11 月 20 日—28 日

表 2 住院期间患者 D-D 及腿围的变化情况

日期	D-D ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{FEU}^{-1}$)	腿围 (cm)			
		左上	左下	右上	右下
11 月 16 日	14.21	64	43	55	35
11 月 17 日	7.78	-	-	-	-
11 月 20 日	6.04	-	-	-	-
11 月 22 日	-	60.5	40	-	-
11 月 23 日	4.56	-	-	-	-
11 月 24 日	-	59	40	-	-
11 月 27 日	-	58	39	-	-
11 月 28 日	-	58	38	-	-

注: 腿围测量位置为髌骨上缘上 15 cm 和髌骨下缘下 10 cm

3 讨论

3.1 醋酸甲地孕酮致深静脉血栓 (DVT)

醋酸甲地孕酮是一种半合成孕激素衍生物, 主要用于治疗晚期乳腺癌、晚期子宫内膜癌等, 其常见的不良反应包括体重增加等, 其中 DVT 罕见报道。孕激素类药物所导致血栓发生的报道多见于含雌激素和孕激素的复方避孕药^[1-2]。对于非避孕类孕激素, 如甲羟孕酮和甲地孕酮, 其血栓发生也有报道, 其中醋酸甲地孕酮导致血栓发生的给药日剂量在 80 ~ 160 mg, 主要治疗食欲不佳及既往乳腺癌病史患者^[3]。而血栓发生率是否与给药剂量呈正相关, 目前尚无明确结论, 但有报道认为大剂量的孕激素, 尤其是用于治疗肿瘤的孕激素, 与血栓相关。导致血栓发生的机制包括激活内源性凝血系统, 增加凝血酶产物的数量和活性, 并可增加纤溶活性, 增加抗原呈递细胞 (antigen-presenting cell, APC) 抵抗和抗凝血酶水平下降。在醋酸甲地孕酮

使用说明书中,对伴有严重血栓性静脉炎、血栓栓塞性疾病的患者禁用。该名患者因子宫内膜癌术后,口服醋酸甲地孕酮分散片 160 mg,每日 2 次,服用剂量高于文献报道^[2,4],3 个月后发生急性下肢 DVT。根据药物不良反应关联性评价标准,该例甲地孕酮导致血栓发生存在合理的时间相关性,且符合该药已知的不良反应类型,判定为“可能”。

3.2 其他可能导致 DVT 的因素

引起 DVT 的主要原因包括静脉壁损伤、血流缓慢和血液高凝状态。危险因素有原发性因素和继发性因素。原发因素如先天性抗凝血酶缺乏、V 因子 Leiden 突变等;继发因素为大手术或严重创伤后长期卧床、肢体制动、肿瘤等^[5]。本例患者除服用疑似导致血栓形成的醋酸甲地孕酮分散片外,还存在其他导致 DVT 发生的因素。①恶性肿瘤:恶性肿瘤、化疗等为 DVT 形成的继发性危险因素,其中妇科肿瘤患者 DVT 发生率高,占有肿瘤患者的 26%,其中子宫内膜癌占 4%,且呈逐年上升趋势^[6]。肿瘤患者多有纤维蛋白降解产物增高、高纤维蛋白原血症等凝血机制的异常,同时肿瘤细胞本身可分泌多种促凝因子如组织因子,抑制血管内皮细胞的抗凝活性,致肿瘤患者发生 DVT。②手术及卧床:该例患者在就诊前 3 个月于我院行子宫内膜癌根治术,手术部位涉及盆腔,且患者术后卧床时间较多,这些因素均可导致患者 DVT 形成。③氢化可的松:患者于 2015 年因垂体瘤行手术治疗,术后出现 ACTH 降低,后长期服用氢化可的松片 10 mg,每日 2 次。糖皮质激素类可降低血浆纤维蛋白原和纤溶酶原水平,增加凝血酶原和血管性血友病因子的水平,阻断肝脏清除凝血因子,从而增加血浆凝血因子水平。虽然该患者在发生 DVT 前已经服用较长时间的氢化可的松,但不排除多种因素的叠加效果^[7]。

3.3 临床药师对药源性不良反应的干预及抗凝治疗方案的制订

在患者发生 DVT 后,考虑醋酸甲地孕酮所致药源性不良反应可能性较大,首先应判定是否能够停用可疑药品。目前对于雌激素依赖型子宫内膜癌,孕激素治疗有效率高,需长期服药。患者子宫内膜癌根治术后 3 个月,服用醋酸甲地孕酮治疗,如若停药,则对患者病情的影响较大,综合考虑,认为患者暂时不能停用激素治疗,此种情况下,DVT 的

诱发因素依然存在,建议患者长期抗凝治疗,根据《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》(第 3 版)^[5],目前对于肿瘤患者血栓治疗主要以抗凝为主,建议首选低分子肝素抗凝,也可以使用维生素 K 拮抗剂或新型口服抗凝药,且需长期抗凝治疗。患者肝、肾功能尚可,凝血功能无异常,可开始抗凝治疗方案。另外,患者 2016 年因车祸致迟发性颅内出血,遗留部分语言功能障碍及肢体活动障碍,偶有癫痫样发作,服用卡马西平片控制癫痫发作。鉴于此情况,临床药师建议可采用口服华法林治疗,前期并用低分子肝素,根据 INR 值调整华法林剂量,目标 INR = 2 ~ 3,达标后停用低分子肝素,同时提示,因患者服用卡马西平,存在药物相互作用,应适当增加华法林的剂量,使 INR 达标^[8]。但与患者家属沟通后,其对于低分子肝素的注射方式及华法林需频繁抽血复查 INR 抵触情绪较大,倾向于选择利伐沙班作为抗凝治疗药物。综合患者意见,药师考虑,利伐沙班口服后约有 2/3 经肝脏代谢,主要通过 CYP3A4、CYP2J2 和非依赖 CYP 代谢机制,同时利伐沙班也是转运蛋白 P-gp 的底物,而卡马西平为 CYP3A4 强诱导剂和 P-gp 诱导剂,当利伐沙班与其合用时,可使后者的血药浓度降低,同时在利伐沙班(拜瑞妥)的说明书中,也建议,除非对患者的血栓形成的体征和症状进行密切观察,否则应避免二者同时服用。多篇文献^[9-10]也曾报道合并使用利伐沙班和卡马西平发生血栓复发,且发生血栓事件后的处理方式是将利伐沙班换为 VKA (INR = 2 ~ 3)。经过与医师商议后,药师遵从患者方的意见,给予利伐沙班片抗凝治疗(20 mg,每日 1 次,口服),同时抗癫痫药调整为丙戊酸钠缓释片(500 mg,每日 1 次,口服),以避免发生相互作用而引起严重的药物不良事件。临床药师对患者进行详细的用药教育,对于利伐沙班片,应与食物同服,避免漏服,监测血栓和出血事件,嘱患者出院后,应严格按照医嘱服药,同时对于原治疗方案更改后的其他药品,如抗癫痫药,向其交待用法用量及注意事项。

【参考文献】

- [1] Tepper N K, Whiteman M K, Marchbanks P A, et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review[J]. Contraception, 2016, 94(6):678-700.

- [2] De B M, Stegeman B H, Rosendaal F R, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 3(3):CD010813.
- [3] Barsoum M K, Heit J A, Ashrani A A, et al. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? a population-based case-control study [J]. *Thromb Res*, 2010, 126(5): 373-378.
- [4] 钱春艳, 蔡小军, 宋惠珠, 等. 肺癌患者化疗后应用甲地孕酮致深静脉血栓治疗的分析与探讨 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(5):404-406.
- [5] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版) [J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 23(9): 807-812.
- [6] 黄静, 李力. 妇科恶性肿瘤相关的静脉血栓栓塞的研究进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(2):151-153.
- [7] 杨文君, 徐翔. 药源性血栓栓塞症 [J]. *药物不良反应杂志*, 2014, 16(1):35-38.
- [8] 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. 华法林抗凝治疗中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1):76-82.
- [9] Stöllerberger C, Finsterer J. Recurrent venous thrombosis under rivaroxaban and carbamazepine for symptomatic epilepsy [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, 51(2):194-196.
- [10] Serra W, Li Calzi M, Coruzzi P. Left atrial appendage thrombosis during therapy with rivaroxaban in elective cardioversion for permanent atrial fibrillation [J]. *Clin Pract*, 2015, 5(3):788.

(上接第62页)

医院医师使用抗凝药的真实情况很可能与该调研结果还有很大差距。

3.2 临床医师对临床药师的了解和信任程度有待提高

传统的医院药师主要的工作职责是保障医院药品供应,近10年来随着国内临床药学科的发展及临床药师培训的大力开展,很多医院的药学部门正向着以临床药学为基础、以保障患者合理用药为中心的工作模式转变。本次研究结果显示,高达94.6%的受访医师表示所在的医院有临床药师,当然这一数据与本次调研选取的医院大多为三级医院有关,但也印证了国内临床药师制度的蓬勃发展。然而,仅有37.8%的医师表示与临床药师共事过,对临床药师有较深的了解;更值得注意的是,尽管有36%的医师所在的临床科室配备有临床药师,但在遇到不太了解的抗凝用药相关问题时,仅有7.2%的医师会咨询临床药师,这说明临床药师参与临床的程度、为医师提供的药学服务还远远不足,药师需要努力提升自身的专业水平和主动参与临床治疗的积极性,让医师认识到药师的价值和重要性。

为患者提供抗凝管理服务需要临床药师与医师相互了解,并取得医师的信任,但调查结果显示,仅58.6%的临床医师信任临床药师的帮助,认为临床药师在用药方面理应比医师更专业。这也提示临床药师应更努力提高自身专业水平、更积极地增加与临床医师的交流,主动了解医师的关注点、利用专业优势为医师提供更优质的药学服务。医师对临床药师最多的服务需求依次是合理用药建议、药物信息

咨询和药品使用相关培训,对关于华法林抗凝药最多的服务需求依次是华法林相互作用筛查、患者用药教育和协助医师进行华法林剂量调整。这些结果为药物治疗管理工作,尤其是为抗凝门诊的服务内容提供了良好的切入点,明确了药师努力的方向。

3.3 局限性

本研究的样本量不大,且多来自我国华北地区医院,因此研究结果可能有选择偏倚,还需要更大样本量,更好样本代表性的研究加以验证。

综上所述,医师对抗凝药物的使用是否合理直接关系到患者的抗凝治疗结局。临床药师作为临床治疗团队中的一员也应在抗凝治疗管理中发挥重要作用。

【参考文献】

- [1] Kearon C, Akl E A, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2016, 149(2):315-352.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华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):76-82.
- [3] Steffel J, Verhamme P, Potpara T S, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16):1330-1393.
- [4] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Europace*, 2016, 18(11):1609-1678.
- [5] 赵瑞骅, 李小明, 马英, 等. 高龄老年非瓣膜性心房颤动患者应用新型口服抗凝药抗凝治疗有效性及安全性评价研究 [J]. *中国药物与临床*, 2017, 17(6):805-809.