

1 例胃癌患者经外周静脉穿刺中心静脉置管术相关静脉血栓的抗凝治疗管理

白帆, 都丽萍*

(中国医学科学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730)

【摘要】 1 例胃癌患者经外周静脉穿刺中心静脉置管术 (peripherally inserted central catheter, PICC) 后发生导管相关颈静脉血栓, 临床药师结合国内外权威指南、大型随机对照研究及患者实际情况等因素, 评估患者无抗凝禁忌后建议首选低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH), 可选利伐沙班等方案, 并结合充分的患者用药教育给予个性化抗凝治疗监护。LMWH 抗凝治疗后患者颈静脉血栓有部分再通, 利伐沙班维持治疗期间, 未再新发血栓。临床药师对癌症相关静脉血栓患者抗凝药物实施个体化方案的用药监护, 可保证患者合理用药的同时提高依从性。

【关键词】 癌症; 静脉血栓; 抗凝治疗; 依从性; 低分子肝素

【中图分类号】 R973.2; R95

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)09-0086-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.09.021

Management of anticoagulant therapy for PICC-related venous thrombosis in a patient with gastric cancer

BAI Fan, DU Li-ping*

(Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Science, Beijing 100730, China)

【Abstract】 One patient with gastric cancer developed catheter-related jugular vein thrombosis after peripherally inserted central catheter (PICC), combined with domestic and foreign authoritative guide, large randomized controlled research and actual situation of patients, clinical pharmacists advised low molecular weight heparin (LMWH) was the preferred choice after the evaluation of patients with no active bleeding and other anticoagulant taboos, rivaroxaban and other options could be selected. Personalized anticoagulant treatment monitoring was given in combination with adequate medication education for patients. After LMWH anticoagulation therapy, the jugular venous thrombosis of patient was relieved, and no new thrombosis occurred during the time of rivaroxaban maintenance therapy. Medication monitoring of individualized anticoagulant regimens by clinical pharmacists can ensure reasonable medication, and as well as improve the compliance of patients.

【Key words】 cancer; vein thrombosis; anticoagulant therapy; compliance; low molecular weight heparin

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 是癌症的常见并发症, 已成为癌症患者的第二大死亡原因^[1]。国外研究发现, 癌症患者 19 个月的 VTE 累积发生率为 7.4%^[2]。在不同的癌症亚型中, 胃肠道肿瘤在确诊后第 1 年, 临床相关 VTE 发生率较高, 如胰腺癌 (16% ~ 22%), 胃癌 (12% ~ 17%), 结直肠癌 (8% ~ 12%)^[3]。因此, 有效地预防和治疗 VTE 可降低癌症患者特别是胃肠道癌症患者 VTE 的发病率, 改善预后, 减轻患者因

罹患 VTE 而承受的医疗负担。本文通过 1 例临床药师参与胃癌患者经外周静脉穿刺中心静脉置管术 (peripherally inserted central catheter, PICC) 相关静脉血栓的抗凝治疗的药学实践, 探讨癌症合并 VTE 的预防和治疗策略。

1 病例介绍

27 岁女性, 体重 47 kg, 4 个月前确诊胃低分化腺癌及印戒细胞癌 (cTxNxM1 IV 期), 大量腹水。3

[收稿日期] 2019-06-09

[基金项目] 首都卫生发展科研专项项目 (首发-2018-3-4017)

[作者简介] 白帆, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 临床药学和医院药学; Tel: 18810780509; E-mail: hellobaif@163.com

[通信作者] *都丽萍, 女, 硕士, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 13810536304; E-mail: dlppumch@163.com

个月前于超声引导下左侧 PICC, 并于当日行第 1 周期化疗, 化疗方案为第 1 天多西他赛 100 mg 静脉滴注 + 顺铂 60 mg 腹腔注射 + 5-FU 1000 mg 腹腔注射; 第 2 天 5-FU 3000 mg 泵入 (72 h)。患者化疗后严重乏力、恶心, 轻度呕吐, 卧床休息 1 周左右。约 2 个月前第 2 周期化疗入院时诉左颈部疼痛。B 超提示左侧颈内静脉、锁骨下静脉、头臂静脉血栓形成; 凝血相关指标表明血浆 D-二聚体升高至 $9.91 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 诊断导管相关 VTE。给予达肝素钠 (5000 IU ih qd) 抗凝治疗, 继续第 2 周期原方案化疗。1 个月前入院复查: 腹水消失, 疗效评价 PR (疾病部分缓解), 骨髓 4 度抑制, 胃肠道反应 1 级。第 3 周期原方案减量治疗。住院期间给予那屈肝素钙 (4100 IU ih q12 h) 抗凝治疗, 本次化疗入院, 主诉 5 天前患者颈部疼痛加重。

入院后完善检查, B 超提示左侧颈内静脉血栓较前增大。D-二聚体升高至 $11.68 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。临床药师通过查询医嘱和药学问诊发现, 患者确诊静脉血栓形成后达肝素初始剂量不足、出院后自行减量或停药、依从性差等综合因素导致静脉血栓治疗失败。结合指南、大型随机对照研究及患者实际情况, 药师建议患者后续治疗首选仍为低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH), 可选利伐沙班等其他口服抗凝药。临床选择达肝素 (7500 IU ih qd) 抗凝治疗, 稳定后改为利伐沙班 (20 mg po qd)。患者第 5 周期化疗入院时, 诉颈部疼痛明显缓解, 超声提示左侧颈内静脉血栓有部分再通。

2 讨论

2.1 患者静脉血栓的抗凝治疗药物选择

根据 NCCN 临床实践指南: 癌症相关性静脉血栓栓塞性疾病 (2018. V2)^[4] 推荐, 单药治疗首选 LMWH 如达肝素 ($200 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ih) 或依诺肝素 ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ih q12 h)。其他可选药物如磺达肝素 (5~10 mg ih qd) 或利伐沙班 (15 mg po bid) 等。治疗的疗程至少 3 个月, 对于非导管相关血栓, 如果为活动性癌症、正在接受治疗或存在持续性复发高危因素, 推荐持续抗凝; 而对于导管相关性血栓, 只要导管存在, 就需要抗凝, 持续抗凝治疗至少 3 个月。

《美国胸科医师协会静脉血栓栓塞症抗栓治疗指南》(Accp-10)^[5] 推荐, 癌症相关的深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT) 或肺动脉栓塞 (pulmonary embolism, PE) 患者, 前 3 个月抗凝推荐 LMWH, 优于维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonist, VKA) (2B 级) 和直接口服抗凝剂 (direct oral anticoagulants, DOACs) (2C 级)。对于近端 DVT 或 PE 患者, 推荐长期 (首选 3 个月) 抗凝治疗 (1B 级)。

本例患者 PICC 置管后, 导管一侧颈内静脉发生静脉血栓, 为导管相关性血栓, 因为持续化疗, 没有移除导管, 故无论住院期间还是出院后都应持续抗凝。单药治疗选择达肝素 $200 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 本例患者体重 47 kg, 剂量应为 $9400 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$; 患者确诊静脉血栓形成后达肝素初始剂量不足、出院后自行减量或停药、依从性差等综合因素导致静脉血栓治疗失败。因此, 药物选择需要兼顾患者的依从性等综合因素, 根据指南患者后续治疗首选仍为 LMWH, 可选利伐沙班等其他口服抗凝药。2018 年 Young 等^[6] 发表的多中心、随机对照研究显示, 与达肝素标准剂量相比, 利伐沙班降低了癌症患者 VTE 的复发率, 是治疗 VTE 的有效替代药物, 但临床相关非大出血发生率提高, 食管癌患者慎用。临床药师结合院内现有品种后建议: 首选 LMWH 治疗; 结合患者依从性差等综合因素, 利伐沙班为指南推荐, 有大型随机对照研究等循证证据支持, 且未见与患者目前化疗药物相互作用的相关报道, 也可作为一种选择, 每日 1 次口服。

临床选择达肝素抗凝治疗后, 临床药师与患者积极沟通以减轻患者皮下注射的顾虑, 鼓励患者坚持按照医嘱剂量用药, 第 5 周期入院时, 患者诉颈部疼痛明显缓解, 超声提示左侧颈内静脉血栓有部分再通。在利伐沙班维持治疗期间, 未再新发血栓。

2.2 不同种类 LMWH 的区别

临床药师通过查阅中文说明书、相关指南和 FDA 网站总结了本院现有的 3 种 LMWH 不同特点, 见表 1。3 种 LMWH 抗 Xa 效价、平均相对分子质量不同, 与其他药物的相互作用较少, 均有预防和治疗 DVT 的适应证, 其中达肝素是唯一获得 FDA 批准的治疗癌症相关 VTE 的 LMWH。

表1 不同种类低分子肝素的特点

项目	达肝素钠注射液	那屈肝素钙注射液	依诺肝素钠注射液
常用包装 (mL)	0.2	0.4	0.4
效价 (IU 抗 Xa)	5000	3800	4000
活性比率 (抗 Xa : II a)	1.9 ~ 3.2	2.5 ~ 4.0	3.3 ~ 3.5
平均相对分子质量	5000	3600 ~ 5000	3500 ~ 5500
肾功能	-	严重肾功能不全禁用; eGFR30 ~ 50 mL · min ⁻¹ 减量	严重肾功能损害禁用
监测	无需监测抗凝血活性; 可通过测定抗 Xa 监测活性	必需监测血小板计数; 可能需要测定抗 Xa 的活性	应进行血小板计数监测
透析适应证	是	是	是
癌症相关 VTE 适应证	FDA 批准	否	否
是否有指南推荐	是	是	是
相互作用	抗血小板药物、溶栓药物、乙酰水杨酸、非甾体类抗炎药、维生素 K 拮抗剂和糖皮质激素可能加强本品的抗凝血效果	抗血小板药物、溶栓药物、乙酰水杨酸、非甾体类抗炎药、维生素 K 拮抗剂和糖皮质激素可能加强本品的抗凝血效果	抗血小板药物、溶栓药物、乙酰水杨酸、非甾体类抗炎药、维生素 K 拮抗剂和糖皮质激素可能加强本品的抗凝血效果

通过筛查患者所用化疗药物和其他辅助用药, 多西他赛预处理时需连续应用地塞米松 3 d, 地塞米松可能增加 LMWH 抗凝作用, 提示患者留意有无出血事件, 可加强监测血小板等。

2.3 癌症患者的血栓预防

Virchow 曾提出静脉壁损伤、血流缓慢和血液高凝状态是造成静脉血栓形成的三大要素^[7]。晚期恶性肿瘤患者化疗后乏力, 活动较少, PICC 置管后造成静脉壁损伤, 置管侧肢体随意性的自主活动受到限制, 血液流动缓慢, 是静脉血栓形成的高危人群^[8]。

根据 NCCN 临床实践指南: 癌症相关性静脉血栓栓塞性疾病 (2018. V2)^[4] 推荐, 无抗凝禁忌的住院癌症患者应接受预防性抗凝治疗 (1 级)。本患者无抗凝禁忌, 首次住院期间就应预防性抗凝。预防性抗凝药物首选 LMWH 如达肝素 (5 000 IU ih qd); 可选: 磺达肝素 (2.5 mg ih qd) (1 级)、普通肝素 (5000 IU q8 h ~ q12 h) (1 级) 以及华法林。出院后是否需要预防性抗凝需要经过评分确定。

《美国胸科医师协会抗栓与血栓预防临床实践指南 (非手术患者血栓预防)》(Accp-9)^[9] 推荐, 对于血栓形成风险较高的住院患者, 住院期间推荐使用 LMWH 等抗凝药 (1B 级) 进行血栓预防, 出院后不推荐预防性抗凝治疗。根据 Padua 风险因素

评分表, 大于 4 分为高风险。本患者首次化疗后严重乏力、恶心, 轻度呕吐, 卧床休息时间超过 3 d, 评分达 6 分, 为高危人群, 首次化疗住院期间推荐使用 LMWH 等抗凝药进行血栓预防, 与 NCCN 指南结论相同。

《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议》(2015 年)^[10] 推荐根据 ACCP-9 中 Padua 风险因素评分表评估 VTE 风险; 《肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南》(2015)^[11] 鼓励对所有住院肿瘤患者进行 VTE 风险评估。对于无抗凝治疗禁忌的肿瘤住院患者 (或临床疑似肿瘤患者), 若患者的活动量不足以减少 VTE 的危险 (如卧床) 或属于 VTE 高危患者, 则应进行预防性抗凝治疗。

综上, 本例患者静脉血栓形成后达肝素初始剂量不足、出院后自行减量或停药、依从性差等综合因素导致静脉血栓治疗失败。临床药师结合指南推荐和实际应用, 查阅文献后提出相应选择方案, 同时配合临床医生加强患者教育, 保证患者合理用药的同时提高依从性, 尽量减少因治疗不及时而引发的不良事件。通过本病例临床药师与医师共同学习了癌症相关静脉血栓的抗凝治疗和血栓预防的治疗原则, 为以后的治疗积累了经验。

【参考文献】

[1] Kim S, Yhim H, Bang S. Current management of cancer-associated

- ated venous thromboembolism; focus on direct oral anticoagulants [J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(6): e52.
- [2] Riedl J, Kaider A, Reitter E M, et al. Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer. Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(4): 670-678.
- [3] Riess H, Habbel P, Jühling A, et al. Primary prevention and treatment of venous thromboembolic events in patients with gastrointestinal cancers – Review [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(3): 258-270.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease [EB/OL]. (2019-02-28) [2019-06-01]. <http://www.guide.medlive.cn/guideline/16265>.
- [5] Clive K, Elie A, Joseph O, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy of thrombosis, 10th ed; American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *CHEST*, 2016, 149(2): 315-352.
- [6] Young A M, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism; results of a randomized trial (SELECT-D) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2017-2023.
- [7] 高申, 陆方林. 血栓栓塞性疾病防治的药学监护 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 2.
- [8] 李俊英, 于春华. 肿瘤患者 PICC 相关性血栓的研究进展 [J]. *华西医学*, 2008, 23(4): 893-894.
- [9] Kahn S R, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *CHEST*, 2012, 141: e195S-e226S.
- [10] 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(1): 484-491.
- [11] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南 (2015 版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(20): 979-997.

(本文编辑:任洁)

(上接第 72 页)

- [3] Soriano J B, Rodriguez-Roisin R. Chronic obstructive pulmonary disease overview: epidemiology, risk factors, and clinical presentation [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8(4): 363-367.
- [4] Chen Wang, Jianying Xu, Lan Yang, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(4): 1706-1717.
- [5] Rea H, McAuley S, Stewart A, et al. A chronic disease management programme can reduce days in hospital for patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Intern Med J*, 2004, 34(11): 608-614.
- [6] 何权瀛, 周新, 谢灿茂, 等. 从国内部分城市慢性阻塞性肺疾病患者诊治现状看健康教育管理的必要性 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2009, 17(5): 113-141.
- [7] 许扬, 张鹏俊, 杨汀, 等. 我国基层慢性阻塞性肺疾病防治现状研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, (34): 4153-4158.
- [8] 张荣葆, 谭星宇, 何权瀛. 从流行病学调查结果看我国慢性阻塞性肺疾病诊断不足问题 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2013, 7(1): 44-47.
- [9] 张荣葆, 何权瀛. 基层医生对慢性阻塞性肺疾病相关知识的认知情况 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2009, 17(1): 61-63.
- [10] 陈云坤, 冯英凯. GOLD2017 新版指南要点解读 [J]. *现代医药卫生*. 2017, 333(4): 481-486.
- [11] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南 (2018 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11): 856-870.
- [12] 姚玲, 王慧, 孙萍. 肺康复治疗在社区慢阻肺稳定期中的作用 [J]. *临床肺科杂志*, 2010, (10): 1464-1465.

(本文编辑:任洁)