

1 例肺癌合并下肢深静脉血栓患者的药学监护

赵靖 韩莹旻 徐保利*

(大连大学附属中山医院药剂科 大连 116001)

摘要 目的：通过临床药师全程参与 1 例肺癌合并下肢深静脉血栓患者的治疗过程，探讨临床药师对肿瘤相关静脉血栓栓塞患者抗凝治疗中进行药学服务的重要性。方法：针对 1 例采用化疗联合贝伐珠单抗治疗的肺癌患者，从肿瘤相关 VTE 的风险评估、抗凝治疗方案的个体化制定、利伐沙班剂量的选择、药物相互作用以及不良反应监测、出院教育和随访等方面对患者进行全程的药学服务。结果：患者采用低剂量利伐沙班抗凝治疗后，静脉栓塞症好转，未发生出血不良事件。讨论：临床药师以抗凝治疗为切入点，可有效提高用药的合理性和安全性。

关键词 临床药师；深静脉血栓；抗凝治疗；利伐沙班

Abstract: Objective With the participation in the treatment process of a lung cancer patient complicated with deep venous thrombosis of lower limbs, we explored the importance of pharmaceutical care by the clinical pharmacists in the anticoagulant therapy for patients with tumor-related venous thromboembolism. Methods A case of lung cancer patient treated with chemotherapy combined with bevacizumab was investigated. The patient is provided with a full range of pharmaceutical services from the aspects of risk assessment of tumor-related VTE, individual development of anticoagulant treatment plan, the dosage selection of Rivaroxaban, drug interaction and adverse reaction monitoring, discharge education and follow-up approach. Result After receiving the low-dose Rivaroxaban anticoagulant therapy, the patient's venous embolism improved and no bleeding adverse events occurred. Conclusion Clinical pharmacists can effectively improve the rationality and safety of drug use by taking anticoagulant therapy as the entry point.

KEY WORDS Clinical pharmacist; Deep venous thrombosis; Anticoagulation therapy; Rivaroxaban

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓形成 (deep vein

thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE), 是恶性肿瘤最严重的的并发症之一。活动期恶性肿瘤患者的血液常常处于高凝状态, 同时行放化疗、手术、靶向治疗者, VTE 发生率高达 45%^[1]。因此, 有效治疗 VTE 及预防 VTE 的复发尤为重要。VTE 患者的治疗方案中抗凝是基本治疗, 常用的抗凝药物有低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH)、维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonists, VKAs) 和新型口服抗凝药物 (novel oral anticoagulants, NOACs) ^[2]。

利伐沙班是一种新型口服抗凝药, SELECT-D 研究就利伐沙班与达肝素组在治疗肿瘤相关 VTE 方面的有效性及安全性进行了对比研究, 结果显示推荐剂量利伐沙班 (即 15mg bid 3w, 之后维持剂量 20mg qd 方案) 在 VTE 治疗过程中的有效性与达肝素组治疗相似, 但可能增加特定患者的出血风险^[3]。我国对于肿瘤病人应用利伐沙班治疗 VTE 的剂量方案通常选用推荐剂量, 仅对于部分特殊患者 (如高龄、体重减低、肾功能不全等) 可将维持剂量减少为 15mg, 一天一次。由于推荐剂量基于欧美人群标准, 我国的适用剂量可能较欧美人群降低。但目前尚无低剂量利伐沙班应用于肿瘤相关 VTE 患者的大规模临床研究。日本学者的既往研究建立了利伐沙班的药代动力学-药效学模型, 指出日本人群口服利伐沙班 10mg qd 与欧美人群口服 20mg qd 的 AUC 大致相同, 同时较低的药物浓度降低了出血事件发生率^[4]。但该剂量在我国肿瘤相关 VTE 患者的疗效及安全性方面尚无相关研究。因此本课题组就上述问题在临床实践中进行了观察, 在 100 例入组患者中证明了低剂量利伐沙班 (即 10mg bid 3w, 之后维持剂量 10mg qd 方案) 在肿瘤相关 VTE 患者具有良好的抗凝疗效, 且较推荐剂量更加安全。本文介绍了临床药师参与 1 例肺癌合并下肢深静脉血栓患者的抗凝治疗过程, 探讨使用低剂量利伐沙班进行抗凝治疗的药学监护模式。

1 临床资料

患者, 女性, 46Y, 身高 164cm, 体重 65kg, 体表面积: 1.73m²。2019.3 因抽搐晕厥数分钟于我院行肺部 CT, 示左肺上叶纵膈旁类圆形团块影, 双肺多发大小不等结节。肺内肿物穿刺活检病理报告示: 肺腺癌; 免疫组化示: TTF(+), CK(+), P63(-), CK5/6(-), Ki(10%)。脑部增强 MRI 示颅内多发占位, 考虑转移; 垂体后部异常信号灶, 转移可能。基因检测示: EGFR、ALK、MET、ROS 均阴性。入院诊断: 1、左肺上叶中心型肺癌 (cT4N2M1) 双肺转移 纵膈、双侧肺门淋巴结转移; 2、脑转移。既往高脂血症 2 余年, 服用阿托伐他汀控制血脂。2019.4 开始给予培美曲塞 0.8g (第 1 天)+卡铂 0.4g (第 1 天) 化疗, 且联合贝伐珠单抗 500mg 治疗。治疗后无不适反应。病人接受治疗前, 临床药师根据 Khorana 风险评估量表对患者进行评分。患者 46Y 女性, 肺癌, 属中等风险, 未给予患

者预防性抗凝治疗。病人出院后，临床药师每星期对患者进行电话随访。第二周期化疗结束后电话随访时，病人诉左下肢肿胀，活动时疼痛，休息后缓解，建议就诊我院。2019.5入院行超声检查示，左下肢静脉血栓形成。血生化检查结果示，D-二聚体：1.245 $\mu\text{g/ml}$ （0-0.5 $\mu\text{g/ml}$ ）。考虑患者因化疗同时使用抗血管生成药物贝伐珠单抗导致VTE发生风险升高进而形成VTE，需进行抗凝治疗。抗凝治疗前，临床药师参与抗凝治疗方案制定，提出：肿瘤相关VTE抗凝治疗时需考虑多种因素：患者偏好是最重要因素，决定了选择口服抗凝还是静脉抗凝；药物相互作用也是重要因素，如代谢酶CYP3A4、CYP2J2、P糖蛋白（P-glycoprotein, P-gp）以及乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistant proteins, BCRP）是利伐沙班与药物相互作用的重要靶点；同时胃肠道恶性肿瘤病人使用NOACs可能增加出血风险。患者偏好口服给药、肝肾功能正常，既往无出血及血小板减少史，接受利伐沙班进行抗凝治疗。根据本课题组在低剂量利伐沙班治疗肿瘤相关VTE的研究，为患者选择了低剂量利伐沙班治疗，即10mg bid 3w，之后维持剂量10mg qd。临床药师对患者进行用药教育，主要介绍：利伐沙班的服用时间、可能引起的药物相互作用等。患者在用药3周后复查，诉下肢肿胀较前缓解，超声示血栓消失。患者后续未再出现肿瘤相关VTE问题。

2 讨论

2.1 患者发生下肢静脉血栓的原因分析

根据NCCN癌症相关静脉血栓栓塞性疾病指南，恶性肿瘤患者VTE的临床危险因素可分为患者相关、癌症相关、治疗相关的因素^[5]。患者相关的因素包括高龄、女性、肥胖等。与肿瘤相关的危险因素包括肿瘤部位、组织类型、分期等。治疗相关的因素包括手术、放化疗、血管生成抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂等。

需要引起注意的是贝伐珠单抗说明书明确提及可引起静脉血栓事件，发生率为2.8%-17.3%。其引起的静脉血栓事件发生中位时间为83d（3-6周期）。贝伐珠单抗引起VTE的机制可能为：贝伐珠单抗通过抑制VEGF诱导的内皮再生而暴露内皮下促凝血磷脂，同时降低一氧化氮和前列环素产生，导致血栓形成^[6]。此外，VEGF的抑制还可以导致促红细胞生成素的过度产生，增加血液黏度，进而增加血栓形成的风险。

针对肿瘤相关VTE的危险因素制定了VTE风险预测模型，其中以Khorana评分系统最为常用^[7]。Khorana模型的评分范围为0-7分，分数越高表明VTE的发生风险越高；对于Khorana评分 ≥ 2 分病人应积极进行预防性抗凝治疗。该患者女性，肺部肿瘤，接受化疗前Khorana评分为1分，属于中等风险，未给予预防性抗凝治疗。患者接受2周期化疗联合贝伐珠单抗治疗后出现左下肢肿胀伴疼痛，超声检查示：左下肢静脉血栓形成。下肢深

静脉血栓诊断明确。患者发生深静脉血栓的时间为第 2 周期化疗联合贝伐珠单抗治疗后，根据不良反应的关联性评价，考虑可能为贝伐珠单抗增加了血栓风险，进而导致出现 VTE。这里提醒我们肿瘤患者接受治疗中应定期评估 VTE 的风险，锁定高危人群。

2.2 肿瘤患者 VTE 的治疗

肿瘤患者 VTE 的治疗方案中抗凝是基本治疗，可用药物包括 LMWH、VKAs、NOACs。VKAs 代表药物华法林使用过程中治疗窗窄，需定期监测凝血功能、受食物以及药物的影响大，虽广泛用于肿瘤相关 VTE，但并不鼓励应用，尤其是前 3 个月。低分子量肝素采用皮下注射给药方式容易导致皮下血肿或瘀斑，而且由于病程长，依从性差，难以达到 LMWH 的治疗目的^[8]。而利伐沙班是一种新型口服抗凝剂，具有稳定的药代动力学和药效动力学，口服给药，使用方便。基于上述抗凝方式的差别，肿瘤相关 VTE 患者抗凝治疗时，药物的选择需考虑多种因素：患者偏好（胃肠外给药或胃肠内给药）、药物相互作用、抗凝治疗有效性和安全性、生命预期和治疗花费等。临床药师需与患者讨论上述因素以达最佳治疗平衡。

该患者下肢深静脉血栓诊断明确，根据指南，应给与抗凝治疗。临床药师就抗凝治疗方案与患者沟通，患者偏好口服给药，治疗积极且家庭条件较好，无出血及血小板减少史、肝肾功能正常，接受利伐沙班进行抗凝治疗。

2.3 低剂量利伐沙班在肿瘤相关 VTE 的应用

目前我国利伐沙班的推荐剂量沿用了国外临床试验所得结果，即 15mg bid 3w，之后维持剂量 20mg qd 方案。但此固定剂量在临床应用中可增加出血事件的发生率。SELECT-D 研究头对头比较了推荐剂量利伐沙班与达肝素在肿瘤相关 VTE 患者中的疗效和安全性，结果显示利伐沙班较达肝素组能更好地降低 VTE 风险，但可能增加患者的出血风险。因此利伐沙班治疗肿瘤相关 VTE 的安全剂量有待进一步深入研究。

既往利伐沙班在日本深静脉血栓患者体内的药物动力学研究表明，口服相同剂量利伐沙班，日本人群血浆最大浓度（C_{max}）和 24 小时内曲线下面积（AUC）均高于欧美人群；当日本人群降低利伐沙班剂量时，才能达到与欧美人群相似的 C_{max} 和 AUC。同时利用色谱法对人体内利伐沙班进行定量分析，显示日本人群口服 10mg/d 与欧美人群口服 15mg/d 的 C_{max} 和 AUC 大致相似。基于上述相关研究，当欧美人群服用利伐沙班 15mg bid 时，我国人群可能服用 10mg bid 就能达到相似的 C_{max} 和 AUC。因此本课题组就低剂量利伐沙班治疗肿瘤相关 VTE 的进行了小样本观察研究，具体给药剂量为 10mg bid 3w，之后维持剂量 10mg qd 方案。研究证明低剂量利伐沙班与推荐剂量相比，抗凝效果相近，但具有较

高的安全性。

本病例中继续使用低剂量利伐沙班对患者进行抗凝治疗。3 星期后患者诉下肢肿胀好转，彩超显示血栓消失。患者未发生出血不良事件。再次证明低剂量利伐沙班治疗的有效性和安全性。

2.4 利伐沙班的用药教育

临床药师对患者所用药品进行详细的用药指导，利伐沙班片 10mg 每日两次，与餐同服以增加药物的吸收。如果发生漏服，应立即服用利伐沙班，以确保每日服用 20mg 利伐沙班。漏服后可一次服用 2 片 10mg 片剂。之后，继续接受 10mg 每日两次给药。阿托伐他汀 10mg 每日一次，每天同一时间服用。此外临床药师对患者的药物相互作用进行监护。利伐沙班被吸收入血后，约有 51%在肝脏代谢，经由 CYP3A4、CYP2J2 及水解酶将其转化为无活性的代谢产物^[9]。利伐沙班体内过程涉及到的转运体主要有 P 糖蛋白（P-gp）以及乳腺癌耐药蛋白（BCRP）^[10]。因此，代谢酶 CYP3A4、CYP2J2 以及转运体 P-gp、BCRP 成为利伐沙班与临床药物相互作用的重要靶点。他汀类药物作为临床最常用的降脂药，体内代谢过程与 CYP3A4、P-gp 紧密相关。推荐剂量的利伐沙班与阿托伐他汀联用引起的出血事件也有个案报道^[11]。因此，临床药师对患者进行定期随访，患者未发生出血不良事件，病情稳定一般状况良好。

3 结论

本案例中，临床药师以抗凝治疗为切入点，全程参与 1 例肺癌合并下肢深静脉血栓患者的治疗过程。通过对肿瘤患者 VTE 风险的个体化评估、抗凝治疗方案的个体化制定等方式参与住院患者的药物治疗，并通过用药教育、定期随访等方式参与院外患者的药物治疗，与临床医师、患者积极沟通，提高患者抗凝治疗的有效性和安全性，为开展肿瘤相关 VTE 的临床药学服务提供一定的参考与思路。

参考文献

- [1] Patell R, Rybicki L, Mccrae KR, et al. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool[J].Am J Hematol, 2017,92(6):501-507
- [2] 马军, 秦叔逵, 吴一龙, 等.肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南（2019 版）[J]. 中国肿瘤临床,2019,46(13):653-660.
- [3] Young AM, 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]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(20):2017-2023.
- [4] Tanigawa T, Kaneko M, Hashizume K, et al. Model-based Dose Selection for Phase III Rivaroxaban Study in Japanese Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation[J]. *Drug Metabolism&Pharmacokinetics*, 2013,28(1):59-70.
- [5] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients[J]. *Cancer*, 2007, 110(10):2339-2346.
- [6] Kilickap S, Abali H, Celik I, et al. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2003,21(18):3542-3543.
- [7] Patell R, Rybicki L, Mccrae KR, et al. Predicting risk of venous thromboembolism in hospitalized cancer patients: Utility of a risk assessment tool[J]. *Am J Hematol*, 2017,92(6):501-507.
- [8] 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2版)[J].*中华外科杂志*, 2012,50(7):611-614.
- [9] FDA. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s).
- [10] Gnoth MJ, Bueteorb U, Muenster U, et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban[J]. *J Pharmacol Exp Therap*,2011,338(1):372-380.
- [11] Menendez D, Michel J. Hemopericardium with tamponade following rivaroxaban administration and its attenuation by CYP3A4 inhibitors[J]. *Proceedings(Baylor University Medical Center)*, 2016,29(4):414-415.