

1 例化疗后重度血小板减少合并下肢静脉血栓患者的药学服务

罗秀¹, 傅昌芳^{2*} [1.广西壮族自治区民族医院, 南宁 530001; 2.中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院), 合肥 230001]

摘要: 目的 为化疗后血小板重度减少合并静脉血栓患者的个体化治疗提供参考。方法 临床药师参与 1 例化疗后重度血小板减少合并下肢静脉血栓患者抗凝治疗过程, 从抗凝药物的选择、剂量及预防相关不良反应等方面提供个体化用药服务。结果 患者血小板恢复正常, 静脉血栓消失, 未发生出血事件。结论 临床药师通过提供个体化用药服务, 提高重度血小板减少合并静脉血栓患者抗凝治疗的效果及用药安全性。

关键词: 血小板减少; 静脉血栓; 抗凝治疗; 药学服务

中图分类号: 969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)10-1229-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.10.014

引用本文: 罗秀, 傅昌芳. 1 例化疗后重度血小板减少合并下肢静脉血栓患者的药学服务[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1229-1232.

Pharmaceutical Care of One Patient with Severe Thrombocytopenia and Venous Thromboembolism of Lower Extremity

LUO Xiu¹, FU Changfang^{2*} (1. Guangxi Zhuang Autonomous Region National Hospital, Nanning 530001, China; 2. The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for the individualized treatment of severe thrombocytopenia and venous thromboembolism after chemotherapy. **METHODS** The pharmacist was involved in the anticoagulation treatment for a patient with severe thrombocytopenia and venous thromboembolism of lower extremity after chemotherapy. The individualized service of the selection of anticoagulant drugs, dosage and prevent related adverse were provided. **RESULTS** The patient's platelet returned to normal, venous thrombus disappeared and there was no bleeding occurred. **CONCLUSION** Clinical pharmacist can improve effectiveness and safety in the treatment of patient with severe thrombocytopenia and venous thromboembolism by providing individualized drug treatment.

KEYWORDS: thrombocytopenia; venous thromboembolism; anticoagulation treatment; pharmaceutical severe

化疗所致血小板减少(chemotherapy induced thrombocytopenia, CIT)合并静脉血栓(venous thromboembolism, VTE)患者抗凝治疗是临床医师与药师面临的一项难题。特别是当血小板 $<50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时出血发生率明显升高, 而积极抗凝或溶栓治疗会在此基础上增加其出血风险, 因此 CIT 合并血栓的患者在抗凝治疗上存在相互矛盾。此类患者如何选择抗凝剂类型、抗凝药物的剂量及使用持续时间等是临床医师与临床药师面临的重大挑战。本文结合临床药师参与 1 例胆管癌化疗后血小板减少合并下肢静脉血栓患者药物治疗的病例分析, 为此类患者的临床用药提供参考。

1 临床资料

患者, 女, 60 岁。2018 年 7 月 4 日因腹痛在广西壮族自治区民族医院行 CT 检查发现胆管占

位, 行腹腔镜下胆管癌切除术, 术后病理: 胆管低分化腺癌。术后未予进一步治疗。9 月初复查提示腹膜后淋巴结转移, 予注射用盐酸吉西他滨 1.6 g d1, 8+注射用顺铂 40 mg d1-3 q3w 方案(GP 方案)化疗 1 周期。于 2018 年 10 月 7 日入院行第 2 周期化疗, 入院检查: 体温(T) 36.8 °C, 脉搏(P) 每分钟 82 次, 呼吸频率(R)每分钟 20 次, 血压(Bp)112/68 mmHg(1 mmHg=133.300 Pa), 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 0 分, INR 0 分, 身高 165 cm, 体质量 60 kg, 体表面积 1.66 m²。无皮下出血点及皮肤瘀斑, 心率齐, 未闻及病理性杂音, 呼吸音稍粗, 未闻及干湿性啰音, 腹部软, 无压痛及反跳痛。血常规示: 白细胞计数(WBC) $8.67 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 中性粒细胞绝对值(NEUT) $5.92 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 血红蛋白

基金项目: 崇左市科技计划项目(崇科攻 2018009)

作者简介: 罗秀, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0771)3392896
药师 Tel: 13675608890 E-mail: ahslyyfc@mail.ustc.edu.cn

E-mail: luoxiuc310@163.com

*通信作者: 傅昌芳, 女, 博士, 副主任

(HGB) $136\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 血小板计数(PLT) $189\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$; 血糖 $6.9\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$; 肝肾功能及凝血功能均正常。入院诊断: ①胆管癌术后腹膜后淋巴结转移化疗后; ②高血压 2 级(极高危组); ③糖耐量异常。患者既往有糖耐量异常、高血压病史 10 年, 服用苯磺酸左旋氨氯地平片 2.5 mg qd 降压, 血压控制可, 有腔隙性脑梗死史 3 年, 未予药物治疗; 吸烟 30 余年, 现已戒烟, 偶饮酒。否认食物及药物过敏史。

2 主要治疗过程及药学服务

2.1 主要治疗经过

2018 年 10 月 10 日予注射用盐酸吉西他滨(江苏豪森药业股份有限公司, 批号: 180802) $1.6\text{ g d1}+$ 注射用顺铂(齐鲁制药有限公司, 批号: 8G0304B02) $40\text{ mg d1}\sim 3$ 行第 2 周期化疗, 第 1 天盐酸吉西他滨及第 1~3 天顺铂化疗过程顺利。10 月 13 日复查患者血小板正常(PLT $127\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$), 10 月 14 日起患者出现血小板减少(PLT $67\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$), 予注射用重组人白介素-11(IL-11, 齐鲁制药有限公司, 批号: 2018014LAB)升血小板治疗, 10 月 17 日复查患者 PLT $24\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, 患者 PLT 继续下降(患者及家属不同意继续使用第 8 天的盐酸吉西他滨), 第 8 天盐酸吉西他滨停用, 患者 PLT 降低还未到达最低点, 仍有继续下降的可能, IL-11 升血小板起效慢, 因此换用重组人血小板生成素(rhTPO, 沈阳三生制药有限责任公司, 批号: 20180907), 皮下注射(Ih)治疗。临床药师建议每日监测患者 PLT 变化情况并予低分子肝素钙[兆科药业(合肥)有限公司, 批号: 20180907] 2 500 IU Ih q12h 预防血栓形成, 医师未采纳。10 月 18 日患者诉左下肢疼痛, 无法行走, 局部皮肤温度升高, 血管超声提示左侧腘静脉、胫前静脉、胫后静脉及足背静脉血栓形成, 复查 PLT $28\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, 活化部分凝血酶时间(APTT) 22.8 s , 血浆 D-二聚体(DD-T) $6\text{ 450 }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。临床药师建议以低分子肝素 5 000 IU q12h 单药进

行抗凝治疗并隔日监测患者血小板及凝血功能变化, 医师认为患者血小板开始回升, 出血风险相对减小, 故予低分子肝素钙联合利伐沙班片(德国 BAYER PHARMA, 批号: BJ43896)治疗。10 月 20 日复查患者 PLT $71\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, 继续升血小板及抗血栓治疗; 10 月 22 日复查 PLT $110\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, 患者血小板恢复正常, 予停用 rhTPO。10 月 26 日超声检查提示血栓范围较 10 月 18 日缩小, 因经费原因患者不同意继续使用利伐沙班, 改为低分子肝素钙联合华法林(上海信谊药厂有限公司, 批号: 18181101)序贯华法林单药治疗。患者血小板变化情况见表 1, 主要用药见表 2。11 月 5 日患者病情稳定出院。

2.2 药学服务

2.2.1 该患者有抗凝治疗指征 VTE 是肿瘤的重要并发症之一, 发生率为 $4\%\sim 20\%$, 也是导致肿瘤患者死亡的原因之一。《中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南》(以下简称“中国指南”)[¹]鼓励对所有住院的肿瘤患者进行 VTE 风险评估, 对于 VTE 高危患者或活动量较少的恶性肿瘤患者均应给予预防性抗凝治疗。该患者 VTE 的危险因素主要有: ①肿瘤因素: 国外循证医学研究发现, 在所有 VTE 患者中, 肿瘤患者占 20% [²], 2 项基于人群病例对照研究的结果显示, 肿瘤的存在使 VTE 的风险增加了 4 倍和 7 倍[³⁻⁴], 本患者为胆管低分化腺癌合并腹膜后淋巴结转移; ②与治疗相关的危险因素: Heit 等[⁴]报道, 与未接受近期手术的非住院患者相比, 住院或疗养院的接受或不接受手术的患者 VTE 的风险分别增加了 22 倍和 8 倍, 本例患者 3 个月前行胆管癌切除术, 术后留置中心静脉导管(PICC 管), 很多研究结果已经确认 PICC 管装置的存在是上肢 VTE 发展的 1 个危险因素[⁴], 且该患者术后予 GP 方案化疗, 临床研究表明, 使用吉西他滨和顺铂的患者血栓栓塞事

表 1 患者住院期间血常规及凝血功能检查结果

Tab. 1 Results of blood routine examination and coagulation function of patients during hospitalization

时间	WBC/ $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$	PLT/ $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$	HGB/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	PT/s	APTT/s	TT/s	DD-T/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	INR
2018.10.14	4.21	67	145	11.0	22.8	16.5	6 450	0.92
2018.10.17	5.40	24	122	11.5	29.1	16.2	1 430	0.96
2018.10.18	6.31	28	120	—	—	—	—	—
2018.10.20	8.84	71	114	11.3	29.6	15.7	919	0.94
2018.10.22	6.70	110	105	—	—	—	—	—
2018.10.26	4.54	214	117	24.8	38.6	17.7	5 185	2.11
2018.10.27	—	—	—	24.9	43.9	16.7	6 480	2.17
2018.10.29	—	—	—	35.1	47.7	17.8	4 070	3.02
2018.11.03	5.56	354	123	29.8	52.1	19.5	5 806	2.62

表 2 患者住院期间主要用药情况

Tab. 2 Main drug use of patient during hospitalization

用药时间	药品名称	剂量	给药途径	频次
10.10	注射用盐酸吉西他滨	1.6 g	ivdrip	q21d
10.10—10.12	注射用顺铂	40 mg	ivdrip	q21d
10.14—10.17	注射用重组人白介素-11	1.5 mg	lh	qd
10.17—10.22	重组人血小板生成素注射液	1.5 万 U	lh	qd
10.18—11.03	注射用低分子肝素钙	5 000 IU	lh	q12h
10.18—10.26	利伐沙班片	15 mg	po	bid
10.27—11.05	华法林片	2.5 mg	po	qd

件风险分别增加 8.1%和 7.0%^[5]。治疗期间使用地塞米松 10 mg·d⁻¹ 减轻化疗相关不良反应；③患者因素：Connolly 等^[6]发现，≥60 岁的实体瘤患者 VTE 的风险明显升高，该患者 60 岁，有腔隙性脑梗死史 3 年，高血压病史及糖耐量异常病史 10 年，住院期间长时间卧床。该患者属于 VTE 的高危人群，根据国内外指南推荐，对于无抗凝禁忌的患者在整个住院期间需给予低分子肝素预防性抗凝治疗。本例患者在住院期间未进行 VTE 风险评估，未能及时采取预防性抗凝治疗，从而在治疗期间出现下肢静脉血栓。

Kopolovic 等^[7]发现，血小板减少的恶性肿瘤患者通常合并 VTE。该患者Ⅳ度血小板减少合并 VTE，为抗凝治疗的相对禁忌证。若此时给予抗凝治疗，患者出血风险明显增加，有发生大出血的可能；若不及时抗凝治疗，患者血栓有加重或形成肺栓塞而导致死亡的可能，且血栓的形成已经严重影响患者的生活质量。如何平衡这 2 个亟待解决的问题是临床面临的难题。《肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识》^[8]、美国 NCCN 癌症相关性静脉血栓栓塞性疾病临床实践指南(以下简称 NCCN 指南)^[9]、英国血液学标准委员会^[10]、意大利《血小板减少合并静脉血栓的血液肿瘤患者抗凝治疗的血小板阈值专家共识》(以下简称“意大利专家共识”)^[11]等国内外专家共识或指南等均推荐对血小板减少合并有 VTE 或者具有 VTE 高风险的肿瘤患者进行抗凝治疗。结合上述文献，临床药师认为该患者有抗凝治疗指征，建议对该患者进行抗凝治疗。

2.2.2 该患者抗凝治疗的药物选择 目前在 CIT 合并 VTE 的肿瘤患者中抗凝治疗的研究较少，该患者抗凝药物的种类、剂量及疗程的选择等是临床医师与临床药师面临的重大挑战。VTE 按发病时间可分为急性期(发病 14 d 内)、亚急性期(发病 15~30 d)和慢性期(发病>30 d)，在急性期和亚急性

期，由于血栓不稳定，易脱落及蔓延而造成肺栓塞，因此 NCCN 指南推荐 CIT 合并 VTE 的患者急性期首选低分子肝素如依诺肝素长期抗凝治疗，当 $PLT \geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时，给予全量依诺肝素 ($1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ bid}$ 或 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ qd}$)；当 $25 \times 10^9 \cdot L^{-1} < PLT < 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时，给予半量依诺肝素 ($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ bid}$)；当 $PLT \leq 25 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时，建议停用依诺肝素。对于 VTE 高危复发及预期持续 ≥ 7 d 的 CIT 患者，维持 $PLT > 25 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 可继续使用依诺肝素，但需评估患者出血风险。

英国血液学标准委员会^[10]建议对 $PLT < 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的患者给予输注血小板以维持 $PLT \geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，然后给予全量的低分子肝素抗凝治疗。意大利专家共识^[11]建议对于急性期 VTE 患者，当 $50 \times 10^9 \cdot L^{-1} \leq PLT < 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时，给予治疗量的低分子肝素；当 $30 \times 10^9 \cdot L^{-1} \leq PLT < 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时给予减量 50% 的低分子肝素治疗；当 $PLT < 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时，推荐暂停低分子肝素的治疗或给予放置下腔静脉滤器联合预防剂量低分子肝素及输血小板治疗，待 $PLT \geq 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 后再给予半量的低分子肝素进行抗凝治疗。对于慢性 VTE 患者，当 $50 \times 10^9 \cdot L^{-1} \leq PLT < 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时，给予治疗量的低分子肝素；当 $30 \times 10^9 \cdot L^{-1} \leq PLT < 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时，给予减量 50% 的低分子肝素治疗；当 $PLT < 30 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 时，不建议使用低分子肝素治疗。

该患者 PLT 最低时为 $24 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，根据指南患者需停用伊诺肝素，但此时患者下肢静脉血栓症状明显，需抗凝治疗，临床药师结合患者化疗后血小板降低持续时间建议给予半量的低分子肝素钙即 2 500 IU lh q12h 治疗并密切监测患者 PLT 及凝血功能，避免出血事件发生。临床医师认为患者 PLT 已开始回升可采用全量低分子肝素钙治疗而未采纳临床药师建议。

对于慢性期的患者，长期抗凝治疗可有效降低血栓的发生风险及血栓复发的概率，各指南推荐在初始的 3~6 个月内选择低分子肝素治疗，然后可过渡到维生素 K 拮抗剂如华法林(INR2~3)或新型口服抗凝药物如利伐沙班、达比加群酯等。新型口服抗凝药物因剂量固定、药物相互作用少、无需实验室监测等优势已逐渐成为肿瘤相关性血栓有效治疗的选择。NCCN 指南建议新型口服抗凝药物可作为二线方案用于不接受低分子肝素患者的治疗，但这类药物在 $PLT < 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的患者

中的安全性及有效性尚未有大规模的临床试验数据支持,因此不建议新型口服抗凝药物用于此类患者。临床药师从用药的依从性、经济性等方面考虑,推荐患者使用华法林片长期维持治疗。由于华法林起效时间慢,结合各指南,临床药师建议从低分子肝素钙联合华法林重叠治疗 5~7 d 后再过渡到华法林单药长期治疗,医师采纳。

2.2.3 药学监护 临床药师交待患者院外每周监测 1 次 INR,当华法林的剂量稳定在 INR 2~3 时,INR 检测可逐渐减少至每月至少 1 次,保持相对稳定的饮食习惯,不要过量食用动物肝脏、甘蓝、菠菜、西芹、香菜、花菜等对华法林有影响的食物;在服药期间学会自我观察出血现象,如是否有牙龈出血、鼻孔出血、皮肤瘀点瘀斑形成及黑便等,应咨询医师、药师或及时就诊。该患者华法林单药治疗期间随访 3 次,凝血功能在正常范围且 INR 维持在 2~3,未发生出血事件。

3 小结

大量循证医学证据证实抗凝治疗对血栓栓塞性疾病一级和二级预防的益处。对于 CIT 合并 VTE 的肿瘤患者在抗凝治疗时需权衡出血的风险与治疗的获益,针对每例患者进行个体化治疗。目前,国内外指南均推荐低分子肝素作为首选药物。PLT $<50\times 10^9\cdot L^{-1}$ 的患者抗凝治疗时,应结合患者的症状,充分评估患者的风险与获益。本案例中临床药师以抗凝治疗为切入点,全程参与该患者的治疗过程,制定个体化的给药方案。在治疗过程中药师应提醒医师注意监测患者血小板及凝血功能变化情况,并根据患者血小板情况选择低分子肝素的剂量。

REFERENCES

[1] Expert Consensus Committee on Tumor and Thromboembolism

from Chinese Society of Clinical Oncology. Guideline on prevention and treatment of tumor-associated venous thromboembolism in China(Version 2015) [J]. Chin J Pract Int Med(中国实用内科杂志), 2015, 35(11): 907-920.

- [2] CRONIN-FENTON D P, SØNDERGAARD F, PEDERSEN L A, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: A population-based cohort study in Denmark, 1997-2006 [J]. Br J Cancer, 2010, 103(7): 947-953.
- [3] BLOM J W, DOGGEN C J, OSANTO S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis [J]. JAMA, 2005, 293(6): 715-722.
- [4] HEIT J A, SILVERSTEIN M D, MOHR D N, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study [J]. Arch Intern Med, 2000, 160(6): 809-815.
- [5] ZAMORANO J L, LANCELLOTTI P, RODRIGUEZ MUÑOZ D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(1): 9-42.
- [6] CONNOLLY G C, KHORANA A A. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: Risk factors, biomarkers and a risk score [J]. Thromb Res, 2010, 125(Suppl 2): S1-S7.
- [7] KOPOLOVIC I, LEE A Y, WU C. Management and outcomes of cancer-associated venous thromboembolism in patients with concomitant thrombocytopenia: A retrospective cohort study [J]. Ann Hematol, 2015, 94(2): 329-336.
- [8] Consensus Committee of Chemotherapy Induced Thrombocytopenia, Chinese Society of Clinical Oncology. Consensus on clinical diagnosis, treatment and prevention management of chemotherapy induced thrombocytopenia in China(2018) [J]. Chin J Oncol, 2018, 40(9): 714-720.
- [9] National Comprehensive Cancer Network. Cancer-associated venous thromboembolic disease(Version 2. 2018) [J]. URL, 2018, 2(2): 1-132.
- [10] WATSON H G, KEELING D M, LAFFAN M, et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis [J]. Br J Haematol, 2015, 170(5): 640-648.
- [11] NAPOLITANO M, SACCULLO G, MARIETTA M, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus [J]. Blood Transfus, 2019, 17(3): 171-180.

收稿日期: 2019-05-15

(本文责编: 李艳芳)