

# 胸部恶性肿瘤围手术期抗凝药物预防静脉血栓栓塞症的回顾性分析

魏安华 桂玲 刘东

(华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 武汉 430033)

**摘要 目的:** 回顾性分析胸部恶性肿瘤围手术期使用抗凝药物预防静脉血栓栓塞症的现状及其合理性,探讨临床药学服务在肿瘤患者静脉血栓栓塞症预防中应发挥的积极作用。**方法:** 查阅2019年6~12月某三甲综合医院胸部恶性肿瘤围术期住院患者195例的临床资料,对患者基本情况、Caprini风险评估量表、抗凝药物使用情况及其合理性等进行统计和评价。**结果:** 195例患者的总体抗凝药物预防使用率为47.7%(93/195);根据Caprini量表评分列为中、高危患者的抗凝药物预防使用率分别为24.2%和53.5%。抗凝药物预防使用不合理率为68.8%(64/93),主要表现为用药时机过迟和疗程较短。**结论:** 该医疗机构胸部恶性肿瘤患者围术期使用抗凝药物预防静脉血栓栓塞症的比例偏低,且存在不合理用药情况,提示临床药师应利用自身专业技能,协助医师建立正确的抗凝意识,从而提高医疗机构肿瘤患者静脉血栓栓塞症防治的规范性和合理性。

**关键词** 胸部恶性肿瘤;静脉血栓栓塞症;抗凝药物;预防;合理用药

中图分类号:R973<sup>+</sup>.2 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)07-0473-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.07.009

## Retrospective Analysis of Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis in Thoracic Cancer Patients

Wei Anhua, Gui Ling, Liu Dong

Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**ABSTRACT Objective:** To analyze the characteristics and rationality of perioperative venous thromboembolism prophylaxis in thoracic cancer patients retrospectively, and then to discuss how to play the positive role of clinical pharmacist. **Methods:** A total 195 inpatients with thoracic cancer from June 1st, 2019 to December 31st, 2019 were reviewed. The basic characteristics, scores of the Caprini risk assessment scale, and the use of anticoagulant drugs were recorded and analyzed. **Results:** The total proportion of prophylactic anticoagulant drugs in perioperative thoracic cancer inpatients was 47.7% (93/195). Based on the Caprini risk assessment scale, the proportion of prophylactic anticoagulant drugs in the middle- and high-risk groups were 24.2% and 53.5%, respectively. Meanwhile, the number of irrational drug use accounted for 68.8% (64/93), mainly for the inappropriate timing and course of medication. **Conclusion:** The proportion of prophylactic anticoagulant drugs in thoracic cancer patients is low, and there is unreasonable use in some cases. Therefore, clinical pharmacists should assist physicians to strengthen the awareness of perioperative venous thromboembolism prophylaxis and the rational drug use of anticoagulant drugs by their own professional skills, as so to improve the standardization and rationality of venous thromboembolism prophylaxis in cancer patients.

**KEY WORDS** Thoracic cancer patients; Venous thromboembolism; Anticoagulant drugs; Prophylaxis; Rational drug use

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是一类血管栓塞性疾病,包括深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)及肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。流行病学研究显示,与非肿瘤患者相比,肿瘤患者VTE的发生风险高4~7倍,且呈逐

年上升趋势,是肿瘤患者的重要并发症及死亡原因<sup>[1]</sup>。近年来,国内外学者高度重视VTE的防治,强调对肿瘤患者进行VTE的风险评估及抗凝预防,目前我国大多数医院已开展VTE的规范化防治工作,然因起步晚、关注少等原因,肿瘤患者抗凝预防

基金项目:国家自然科学基金青年项目(编号:81803841)

通信作者:刘东 Tel:(027)83663643 E-mail:ld\_2069@163.com

的现状仍不甚理想<sup>[2,3]</sup>。鉴于胸部恶性肿瘤手术治疗已被证实是 VTE 的高危因素<sup>[4]</sup>。因此,本研究采用横断面研究方法,选取某三甲综合医院进行手术治疗的胸部恶性肿瘤患者进行调查研究,了解抗凝药物预防 VTE 的现状,并评价其使用合理性,强调在肿瘤 VTE 防治过程中临床药师应发挥积极作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

利用医院信息系统(HIS)选取 2019 年 6 月 1 日~2019 年 12 月 31 日某三甲综合医院胸部肿瘤住院患者 558 例,通过以下纳入和排除标准,最终纳入患者 195 例。纳入标准:①经组织病理学确诊为肺癌或食管癌;②住院期间进行手术治疗。排除标准:①近 3 个月内已发生 VTE 患者;②妊娠哺乳患者;③后期确诊为非肿瘤或良性肿瘤的患者;④包含其他抗凝适应证的患者;④临床资料不完整,如年龄、相关疾病、用药记录等信息丢失。

### 1.2 研究方法

采用横断面研究方法,查阅国内外文献、指南、书籍等,自行设计《胸部恶性肿瘤围术期患者使用抗凝药防治 VTE 现状调查表》,利用 HIS 系统全面收集患者基本情况、疾病状态、治疗方法、改良 Caprini 风险评估量表(Caprini risk assessment model,以下简称“Caprini 量表”)及抗凝药物使用情况等相关信息。

### 1.3 预防用药合理性评价标准

查阅国内外文献、指南、书籍,主要参照 2019 版

《肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗指南》<sup>[6]</sup>、2019 年美国国立综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)《肿瘤相关静脉血栓栓塞疾病诊疗指南》<sup>[7]</sup>及 2018 版《胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识》<sup>[8]</sup>,并结合药品说明书,从用药指征、药物选择、用法用量、用药禁忌、用药疗程、联合用药、不良反应等方面,对胸部恶性肿瘤围术期患者抗凝药使用情况进行合理性分析评价,具体评价标准见表 1。

### 1.4 统计学处理

应用 Excel 软件进行数据采集及统计分析,双人审核制度,计数资料采用频数、率或构成比进行统计描述。

## 2 结果

### 2.1 一般资料及预防用药情况

本研究调查的 195 份胸部恶性肿瘤住院患者的一般资料及抗凝药物预防用药情况见表 2。其中,年龄 40~59 岁年龄段人数最多,占比 46.2%;男性患者(147 例)明显多于女性(48 例);肺癌是胸部恶性肿瘤的主要类型,占比高达 97.4%。整体来看,预防性使用抗凝药物的病历共 93 份,总预防用药率为 47.7%(93/195)。其中年龄是 VTE 重要的风险因素,不同年龄抗凝药预防使用率存在不同。<40 岁患者预防用药率最低(0%),60~74 岁患者预防用药率最高(52.8%),40~59 岁的患者预防用药率为 48.9%,≥75 岁患者预防用药率为 25.0%。抗凝药预防使用率随年龄增加呈先上升后下降趋势。根

表 1 胸部恶性肿瘤围术期患者抗凝药应用合理性评价标准

	肝素(UFH)	低分子肝素(LMWH)	磺达肝葵钠
用药指征	VTE 中高危(Caprini 评分≥5 分)且大出血低危的胸部恶性肿瘤患者		
用药禁忌	①近期活动性出血和凝血障碍;②骨筋膜间室综合征;③严重颅脑外伤或急性脊髓损伤;④Plt 低于 $20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ;⑤有免疫介导性肝素诱导的血小板减少症史;⑥已知对 UFH 过敏者;⑦严重肝功能不全者	①近期活动性出血和凝血障碍;②骨筋膜间室综合征;③严重颅脑外伤或急性脊髓损伤;④Plt 低于 $20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ;⑤有免疫介导性肝素诱导的血小板减少症史;⑥已知对 LMWH 过敏者;⑦24h 内接受过脊椎或硬膜外麻醉、局部麻醉的患者	①近期活动性出血和凝血障碍;②骨筋膜间室综合征;③严重颅脑外伤或急性脊髓损伤;④Plt 低于 $20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ;⑤已知对磺达肝葵钠过敏者;⑥急性细菌性心内膜炎;⑦肌酐清除率 < $20ml \cdot min^{-1}$ 的严重肾脏损害
药物选择	①严重肾功能不全患者;②预计会需要停止或逆转抗凝作用的患者	①肾功能正常的患者的首选药物	①对 UFH 或 LMWH 过敏;②肝素诱导的血小板减少症患者;③UFH 或 LMWH 无法获取时
用法用量	5000U,皮下注射, q8h,具体剂量根据常规活化部分凝血酶原时间(APPT)进行调整	皮下注射,术前 12 h 给予 2500~5000IU,术后 2500~5000IU qd	2.5mg,皮下注射, qd
用药疗程	术前 12 h 开始,维持给予 7~10d,极高危患者(包括术后残留肿瘤、肥胖或有 VTE 病史的患者),延长至术后 30 d		
联合用药	合用增加出血风险的药物:全身应用抗炎剂量的水杨酸、乙酰水杨酸、非甾体抗炎药等,阿替普酶、链激酶、尿激酶、瑞替普酶、替奈普酶等溶栓药,右旋糖酐 40,全身应用糖皮质激素及其他影响凝血的药物,包括抗凝剂量的阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、噻氯匹定和糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药等		
不良反应	出血、低血糖、骨质疏松、过敏反应、腹泻、肝素诱导血小板减少等	轻微的血小板减少、出血、头痛、一过性转氨酶升高、注射部位皮下血肿、注射部位疼痛等	贫血、出血、水肿、发热、头痛、恶心、呕吐、肝功能异常、肝酶异常,皮肤瘙痒等

据 Caprini 量表评分将患者 VTE 风险分为高危、中危、低危 3 个级别, VTE 风险为中高危患者应推荐给于抗凝药预防, 此次调查的病例中, Caprini 量表评分  $\geq 9$  分的高危患者共 159 例, 占比 81.5% (159/195), 抗凝治疗 85 例, 抗凝药物预防使用率 53.5% (85/159); Caprini 量表评分为 0~4 分的低危患者 3 例, 均未使用抗凝药; Caprini 量表评分为 5~8 分的中危患者, 抗凝药物预防使用率为 24.2% (8/33), 抗凝药物预防使用率随分值呈升高趋势, 基本符合相关指南推荐。

表 2 胸部恶性肿瘤住院患者一般及抗凝药物预防用药情况

项目	例数	构成比 (%)	抗凝预防例数	占比 (%)
肿瘤类型				
肺癌	190	97.4	89	46.8
食管癌	5	2.6	4	80.0
性别				
男	147	75.4	68	46.3
女	48	24.6	25	52.1
年龄 (岁)				
<40	6	3.1	0	0
40~59	90	46.2	44	48.9
60~74	87	44.6	46	52.9
$\geq 75$	12	6.2	3	25.0
Caprini 量表评分				
高危	159	81.5	85	53.5
中危	33	16.9	8	24.2
低危	3	1.5	0	0

### 2.2 抗凝药物应用的合理性分析

通过预防用药合理用药评价标准, 进一步对预防性使用抗凝药物的 93 份病历进行合理性评价, 整体而言, 存在一定的不合理用药情况, 占比 68.8% (64/93)。具体情况: ①无适应证用药。此次调查的 3 例低危患者, 均未使用抗凝药, 未发现无适应证用药的情况。②用法用量不适宜。根据《2019 年中国肿瘤相关性静脉血栓栓塞症专家指南》<sup>[4]</sup> 推荐预防使用低分子肝素 2 000~5 000 IU qd 或 2 000~2 500 IU q12 h, 此次调查有 5 例使用低分子肝素 5 000 IU q12 h, 剂量偏大。③用药时机和疗程不适宜。2018 年《胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识》建议对 VTE 中危且大出血低危患者, 低分子肝素使用 7~10 d, 高危且大出血低危患者, 低分子肝素使用 30 d。抗凝预防用药应在术前开始 (术前 12 h), 术后 12 h 继续给予抗凝预防<sup>[6]</sup>。此次调查用药不合理主要集中在用药时机过迟和疗程较短, 85 例高危患者中 64 例 (68.8%)

使用低分子肝素疗程 <10 d, 37 例 (39.8%) 术后才给予低分子肝素。④联合用药不适宜。2 例 (2.2%) 患者联合使用低分子肝素钠与阿司匹林, 1 例 (1.1%) 患者联用低分子肝素钠与利伐沙班, 均明显增加患者的出血风险。⑤其他不适宜。此次调查的 93 份病历, 不存在禁忌证用药的情况, 也未发现明显的药品不良反应, 可能与回顾性研究, 病例系统未记录有关。

### 3 讨论

肿瘤与 VTE 的紧密关系已毋庸置疑, 一方面肿瘤能够导致高凝状态, 主要通过直接释放具有促凝作用的组织因子等激活凝血机制, 同时通过肿瘤细胞表面的黏附分子破坏内皮细胞的分泌功能, 促进局部血栓形成<sup>[9]</sup>。另一方面, 凝血蛋白又能促进肿瘤细胞的生长和转移, 与血栓形成之间存在一种“互惠”关系<sup>[9]</sup>。因此, 多个国际性和地区性的 VTE 防治指南均建议将所有因癌症住院的患者定义为 VTE 风险人群。目前研究显示<sup>[10,11]</sup>, 肿瘤患者 VTE 的发生风险与患者自身情况、肿瘤因素和治疗方案有关, 患者的年龄、性别、体重、基础疾病、VTE 病史、感染状态等因素均属于 VTE 的风险因素, 而进展较快、具有较高生物攻击性、生存时间较短的肿瘤发生 VTE 的风险更高<sup>[11]</sup>, 同时不同的肿瘤治疗方案, 包括手术、化疗、内分泌治疗、放疗、生物靶向治疗会存在不同的 VTE 发生风险<sup>[12,13]</sup>。因此, 针对胸部肿瘤患者在围手术期进行 VTE 的预防显得尤为重要。本研究共调查 195 份病历, 总预防用药率为 47.7%, 表明该医疗机构胸部恶性肿瘤围术期患者预防性使用抗凝药物率仍较低, 有很大的上升空间。

目前, 为了量化肿瘤患者的 VTE 风险, 国内外出台多个风险评分表, 包括 Caprini 量表、Rogers 评分量表、Padua 评分量表和 Khorana 评分量表等<sup>[6]</sup>。根据 2018 版《胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识》, 推荐使用 Caprini 量表对因胸部恶性肿瘤患者进行危险因素分层, 锁定高危人群, 并针对不同风险的人群采取不同的防治策略: 对 VTE 低危患者 (0~4 分), 建议机械性预防, VTE 中危 (5~8 分) 且大出血低危患者, 建议机械性预防加低分子肝素 7~10 d 药物预防, VTE 高危 ( $\geq 9$  分) 且大出血低危患者, 建议机械性预防加低分子肝素 30 d 药物预防, VTE 中危和高危 ( $\geq 5$  分) 且大出血高危患者, 首先采用机械性预防, 一旦出血风险降低

或消失,立即加用低分子肝素药物预防<sup>[7]</sup>。本研究对纳入调查的 195 例患者采用 Caprini 量表进行风险分层,抗凝药预防使用率随风险增加呈升高趋势,符合国内外诊疗指南推荐,但 VTE 高危患者抗凝预防用药率比例较低,且存在明显不合理用药情况。不合理用药主要问题集中在用药时机过迟和疗程较短,且存在少数用法用量不适宜和联合用药不适宜的现象。究其原因,推测主要与肿瘤疾病本身的高出血风险有关,部分系统的肿瘤一方面存在自身癌性出血可能性,另一方面很多抗肿瘤药物本身就是通过抑制血管生成来阻断肿瘤细胞的营养供应,患者在药物治疗过程中就容易发生消化道出血、血小板减少等不良反应,因此部分临床医师会担忧肿瘤患者发生严重出血,因此对合用抗凝药物往往十分谨慎。针对上述问题,临床药师应发挥积极作用,一方面加强与临床医师的联系和沟通,向其提供最新、最权威的资料及研究结果,告知医师已有临床研究及循证医学证据<sup>[14]</sup>显示合理的抗凝治疗可有效降低 VTE 的发生率且不增加肿瘤大出血发生率,努力转变临床医师的传统观念,提高临床医师对肿瘤相关抗凝安全性的认识。另一方面利用自身在循证药理学、药物经济学、药理学及药物治疗学等领域的知识储备,协助医师建立本医疗机构 VTE 防治的指导意见,提高医疗机构内 VTE 高危人群抗凝药物防治的规范性和合理性。

本研究仍有诸多不足之处。首先,本研究仅为横断面调研,未应用统计学方法进行栓塞风险相关性分析,也未跟踪随访患者的栓塞结局。其次,本研究抗凝药物的合理性分析仍不够全面,如相互作用未涉及患者饮食等危险因素,且结果未发现出血等药物不良反应,可能与回顾性研究,医院 HIS 病例系统未记录有关。最后,本研究收集的数据有限,可能不能客观全面地反映抗凝药物在预防胸部肿瘤围术期患者 VTE 的全面真实情况,结果有待进一步临床研究验证。

参 考 文 献

1 Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer [J]. *Am J Med*, 2006, 119(1): 60-68

2 吴婷婷,杨林,宋晓波. AECOPD 患者抗凝药物应用调研与合理性评价[J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(11): 757-761

3 吴玥,田柳,周本宏. 430 例住院肿瘤患者抗凝预防回顾性分析[J]. *医药导报*, 2020, 39(1): 101-104

4 Hicks LK, Cheung MC, Ding K, et al. Venous thromboembolism and nonsmall cell lung cancer: a pooled analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials[J]. *Cancer*, 2009, 115(23): 5516-5525

5 Hachey KJ, Hewes PD, Porter LP, et al. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for post-discharge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 151(1): 37-44

6 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 13(46): 653-660

7 Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 1. 2015[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(9): 1079-1095

8 李辉,姜格宁,中国胸外科静脉血栓栓塞症研究协作组. 胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识(2018 版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 10(21): 739-752

9 Campello E, Spiezia L, Radu CM, et al. Endothelial, platelet, and tissue factor-bearing microparticles in cancer patients with and without venous thromboembolism [J]. *Thromb Res*, 2011, 127(5): 473-477

10 Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2014, 8: 129-137

11 李逃明,杨名宇,张馨引,等. 妇科肿瘤患者抗凝药物预防静脉血栓栓塞的现状特点及合理性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 27(8): 107-110

12 Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors[J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(Suppl 1): 63-74

13 邱征威,张馨引,李粤琴,等. 肺癌患者并发静脉血栓栓塞的危险因素及抗凝药使用情况分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(10): 685-690

14 Carrier M, Cameron C, Delluc A, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(6): 1214-1219

(2020-12-08 收稿 2021-05-08 修回)