



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.15

文章编号: 2095-1264(2023)04-0498-04

肿瘤患者抗凝用药审方规则优化的药学实践

戎佩佩, 孙璇, 王莹颖

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉, 430060)

摘要: **目的** 临床药师通过对肿瘤患者抗凝用药的临床问题进行文献回顾和规则优化,以提高审方系统的敏感性和特异性。**方法** 临床药师定期对警示规则的触发原因进行基于文献的分析和梳理,并基于指南与循证证据优化警示内容。**结果** 对前置审方系统的规则优化可提高医师对警示信息的接受度。**结论** 临床药师可通过优化前置审方规则提高合理用药水平。

关键词: 肿瘤患者; 抗凝药物; 药学实践

中图分类号: R973+2 **文献标识码:** A

Pharmaceutical practice of optimization of anticoagulants prescription review rules for cancer patients

RONG Peipei, SUN Xuan, WANG Yingying

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, Hubei, China)

Abstract: Objective To improve the sensitivity and specificity of prescription review system by reviewing the literature and optimizing the rules of anticoagulant drugs used in cancer patients. **Methods** Clinical pharmacists regularly analyze and comb the trigger reasons of warning rules based on literature, and optimize the warning content based on guidelines and evidence-based evidence. **Results** The optimization on the rules of prescription review system can improve the doctors' acceptance of warning information. **Conclusion** Clinical pharmacists can improve the level of rational drug use by optimizing the rules of prescription review system.

Keywords: Cancer patients; Anticoagulants; Pharmaceutical practice

前言

肿瘤患者较普通人群发生静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的风险增加。静脉血栓栓塞症可导致患者住院时间延长、肿瘤治疗延迟和死亡率增加。抗凝治疗可降低静脉血栓栓塞相关死亡率和发病率^[1]。然而,肿瘤患者的抗凝治疗问题往往较为复杂:一方面,肿瘤患者常伴有多种基础疾病及并发症,可能导致出血风险增加;另一方面,肿瘤患者常同时使用多种药物,而药物之间相互作用的问题更为复杂。目前,信息化医嘱审核逐渐普及,在减少用药错误、促进医疗安全的同时

也带来了一些新的问题。我院临床药师着力于提高审方系统的敏感性和特异性,通过优化系统规则及改善表达方式,在提供药学建议的同时提高医师对警示信息的接受度。前期我们已对最频繁触发的警示类型进行了优先处理^[2],最大程度地提高了“信噪比”,现阶段我们正逐步推进专科用药的规则细化。本文以肿瘤患者的抗凝治疗为例,对几类常见的临床问题进行文献回顾和规则优化,并对优化前置审方系统的药学服务模式进行探讨。

1 肿瘤相关静脉血栓栓塞症合并血小板减少

化疗相关血小板减少和恶性肿瘤本身引起的

作者简介:戎佩佩,女,硕士,主管药师,研究方向:临床药学。

血小板减少症在肿瘤患者中较为常见。然而,即使在伴有血小板减少症的情况下,血栓栓塞症的风险仍然存在。临床药师在梳理规则的过程中发现,由于低分子肝素的说明书中注明了“本品血小板减少患者禁用”,所以初始规则中设定的血小板减少的判断阈值为血小板计数正常值下限,即 $100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,当患者的生化指标提示血小板计数 $< 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时,则弹出警示弹窗。同理,因新型口服抗凝药的说明书中未注明“严重血小板减少患者禁用”,因此,即使患者血小板计数 $< 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,系统也不会弹出警示弹窗。目前已有多项临床研究证实,无论选用何种抗凝药物,在合并血栓栓塞症和血小板减少症的肿瘤患者中,血栓复发率和大出血事件发生率均较高^[3]。

对此,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布的癌症相关静脉血栓栓塞性疾病指南建议:对于血小板计数为 $50 \times 10^9 \sim 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者,给予标准剂量抗凝药物;对于血小板计数为 $25 \times 10^9 \sim 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者,给予半剂量依诺肝素;对于血小板计数 $< 25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者,暂停使用依诺肝素^[4]。由于新型口服抗凝药对比低分子肝素的四项临床研究均未纳入血小板计数 $< 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者^[5-8],目前还没有该类人群使用新型口服抗凝药的相关数据。根据现有证据,我们对合并血小板减少症的患者进行阈值分层,并对规则进行了修改(表1)。

表1 肿瘤患者使用抗凝药物的规则优化示例

Tab. 1 Examples of rules optimization for anticoagulants in cancer patients

患者类别	新型口服抗凝药		低分子肝素	
	规则梳理前	规则梳理后	规则梳理前	规则梳理后
血小板减少患者	无弹窗	弹窗示“血小板减少患者慎用。备注:NCCN指南建议,对于血小板计数为 $25 \times 10^9 \sim 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者,给予半剂量依诺肝素;对于血小板计数 $< 25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者,暂停使用依诺肝素。”(判断阈值:血小板 $< 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	弹窗示“血小板减少患者禁用”(判断阈值:血小板 $< 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	弹窗示“血小板减少患者慎用。备注:NCCN指南建议,对于血小板计数为 $25 \times 10^9 \sim 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者,给予半剂量依诺肝素;对于血小板计数 $< 25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的患者,暂停使用依诺肝素”(判断阈值:血小板 $< 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)
出血风险较高的恶性肿瘤患者	弹窗示“出血风险较高的恶性肿瘤患者禁用,请谨慎评估”	胃肠道和泌尿道肿瘤患者:弹窗示“使用新型口服抗凝药物出血风险较高,建议换用低分子肝素类药物”	无弹窗	无弹窗
严重肾功能不全患者	弹窗示“禁止使用”	利伐沙班和阿哌沙班:弹窗示“建议换用低分子肝素,注意调整剂量。”[判断阈值:肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl) $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$]	弹窗示“避免使用”	当按原剂量用药时,弹窗示“注意调整剂量”(判断阈值:CrCl $15 \sim 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)
合并使用 CYP3A4、P 糖蛋白强抑制剂或强诱导剂患者	弹窗示“避免合用蛋白酶抑制剂”	利伐沙班和阿哌沙班与严重影响 CYP3A4 的药物或 P 糖蛋白抑制剂合用时,弹窗示“合并用药显著影响药物代谢,建议换用低分子肝素。”艾多沙班与 P 糖蛋白抑制剂(环孢素、决奈达隆、红霉素或酮康唑)合用时,剂量为 30 mg ,每日 1 次。达比加群酯与 P 糖蛋白抑制剂(环孢素、决奈达隆、红霉素或酮康唑)合用时,剂量为 110 mg ,每日 2 次	无弹窗	无弹窗

2 抗凝药物用于出血风险较高的恶性肿瘤

对许多肿瘤患者而言,新型口服抗凝药可以取

代低分子肝素和华法林,但使用之前需要考虑胃肠道和泌尿道出血风险。因此,新型口服抗凝药被 NCCN 癌症相关静脉血栓栓塞性疾病指南列为相对

禁忌^[4]。与低分子肝素不同的是,新型口服抗凝药经口服后立即在胃肠道发挥抗凝活性,有增加胃肠道出血风险的趋势。消化道出血风险包括肿瘤本身或非肿瘤性病变,如食管炎、消化道溃疡、动静脉血管畸形或放置鼻胃管等。Hokusai VTE 试验和 SELECT-D 试验结果均显示,与达肝素相比,艾多沙班和利伐沙班发生严重胃肠道出血事件的风险显著增加,且主要发生于胃肠道肿瘤患者^[5-6]。尽管在 Caravaggio 试验中,阿哌沙班与达肝素相比并未增加胃肠道出血事件风险,但原因目前尚不清楚,可能包括患者人群之间的个体差异等^[7]。根据现有证据,低分子肝素仍作为胃肠道出血高风险癌症患者的首选抗凝药物,对于不愿接受低分子肝素治疗的患者,可以将阿哌沙班作为替代选择。此外,新型口服抗凝药主要在胃部吸收,接受过上消化道手术如全胃切除术或胃大部分切除术的患者对新型口服抗凝药的吸收可能会减少。尽管有回顾性研究证实,接受过胃部分切除术的患者使用阿哌沙班或利伐沙班治疗静脉血栓栓塞症的复发率较低^[8],但目前尚无全胃切除术后患者使用新型口服抗凝药的研究数据。因此,建议对全胃切除术后患者优先选择低分子肝素抗凝。

尽管每种新型口服抗凝药(阿哌沙班、艾多沙班、利伐沙班)的肾脏清除率存在差异,但它们的活性形式均经肾脏清除。因此,存在泌尿系统病变或留置泌尿系统器械的患者使用新型口服抗凝药可能会增加尿路出血的风险。常见的肿瘤性病变包括肾癌、输尿管癌及膀胱癌,非肿瘤性病变包括肾结石和尿道狭窄。此外,使用肾造瘘管、气囊导尿管和泌尿道支架也会增加泌尿系统出血的风险。虽然低分子肝素也经泌尿系统清除,但由于尿液中没有抗凝血酶Ⅲ,低分子肝素不能发挥抗凝作用(通过增强抗凝血酶Ⅲ活性间接抑制Xa),相对而言更加安全。荟萃分析的结果也证实了这一结论,与低分子肝素相比,新型口服抗凝药的泌尿系统出血风险显著增加^[9-10]。因此,泌尿道出血高风险的患者应首选低分子肝素抗凝。

不同指南对于脑转移患者抗凝治疗的意见不一^[4,11]。原发性和转移性脑肿瘤患者发生静脉血栓栓塞症和颅内出血的风险均增加,遗憾的是,此类患者静脉血栓栓塞症的发生率也较高,约为20%~30%^[12]。一项大规模回顾性队列研究对293例脑转移患者进行了研究,其中约1/3的患者接受低分子

肝素治疗。与对照组相比,治疗组患者1年内颅内出血的累积发生率无显著差异。该研究确定了低分子肝素是患有脑转移且无明显凝血性疾病或血小板减少症的癌症患者静脉血栓栓塞症的安全抗凝药物^[13]。虽然原发性和转移性脑肿瘤患者在SELECT-D、Hokusai VTE 和 ADAM VTE 等研究中未被排除,但这些患者在其各自队列中的数量不具有代表性。目前仅有回顾性研究分析了中枢神经系统肿瘤患者的颅内出血发生率,结果发现,无论是原发性脑肿瘤还是继发性脑肿瘤患者,使用新型口服抗凝药似乎具有良好的安全性,且颅内出血的发生率较低^[14]。现有数据表明,对于大多数原发性和转移性脑肿瘤患者,抗凝治疗时颅内出血的风险是可以接受的,并且使用低分子肝素及新型口服抗凝药谨慎抗凝治疗不会进一步增加颅内出血的风险^[15]。根据现有证据,我们对出血风险高的瘤种进行抗凝治疗的规则做了相关修改(表1)。

3 与药物清除相关的其他情况

由于恶性肿瘤本身、肿瘤治疗相关肾损伤或相关并发症等,肿瘤患者可能会出现急性或慢性肾功能不全。严重肾功能不全患者发生动静脉血栓以及出血的风险均较高^[16],然而CrCl<30 mL·min⁻¹的患者往往被排除在临床研究以外。由于大部分新型口服抗凝药经肾清除,所以明确这类药物在肾功能不全患者中抗凝治疗的有效性和安全性尤为重要。但目前对于该类患者使用新型口服抗凝药的数据主要来源于房颤而非肿瘤患者,所以建议严重肾功能不全患者使用调整剂量的低分子肝素作为抗凝治疗药物(表1)。

新型口服抗凝药为P糖蛋白底物,部分药物通过CYP3A4代谢,因此其血药浓度可能受到多种药物的影响,特别是一些干扰CYP3A4或P糖蛋白的抗肿瘤药物。如怀疑存在严重药物相互作用,建议使用低分子肝素作为替代药物。可能影响新型口服抗凝药疗效和安全性的抗肿瘤药物包括紫杉醇、部分酪氨酸激酶抑制剂、比卡鲁胺、恩扎卢胺、阿比特龙等,以及对症支持治疗药物如地塞米松、泼尼松、唑类抗真菌药物、阿瑞吡坦等。目前,这些药物相互作用的临床意义尚不清楚,尚无药效学、药代动力学和临床研究,仅阿哌沙班的说明书中给出了与P糖蛋白和CYP3A4抑制剂或诱导剂合用时的剂量调整建议,其余口服抗凝药均未在说明书中给出明确建议。

由于艾多沙班经 CYP3A4 代谢的比例不足 4%, 使用干扰 CYP3A4 的药物的患者可使用艾多沙班(与 P 糖蛋白强抑制剂合用时应减量)或低分子肝素。

4 小结

我院肿瘤内科共 500 张病床, 审方系统上线后, 前两个月涉及抗凝药物的警示信息共 42 种, 总数量 608 条。临床药师首先对所有警示信息进行基于文献的全面审查, 以确定是否有必要进行调整, 然后对主要文献进行回顾, 并与处方医师共同商议警示信息的优化方式, 直至对优化结果达成共识。经调整, 次月警示信息数量减少 89%, 反映出医师对警示信息的接受率迅速提高。肿瘤患者在实施抗凝治疗时, 往往存在一个或多个用药禁忌。这些禁忌有的是相对的, 有的是绝对的; 有的是一过性的, 有的是永久性的; 有的可以通过减量将风险控制在合理范围内, 有的则必须换药或终止抗凝治疗。普通肝素、低分子肝素、华法林以及新型口服抗凝药均被推荐用于治疗肿瘤相关静脉血栓栓塞症。各类药物在成本效果、用药依从性、药物相互作用、出血风险等方面各具优势, 应结合患者的具体情况选择合适的抗凝药物。临床药师定期对警示规则的触发原因进行分析, 并结合指南与循证证据不断优化警示规则, 可改善警示信息的表达方式, 为具体问题提供解决方式, 在提高医师对警示信息接受度的同时, 使得药师的审方工作向同质化方向发展, 从而更加高效地提升合理用药水平。

参考文献

- [1] SAMUELSON BANNOW B R, LEE A Y Y, KHORANA A A, et al. Management of anticoagulation for cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: a systematic review [J]. Res Pract Thromb Haemost, 2018, 2(4): 664-669. DOI: 10.1002/rth2.12111.
- [2] 戎佩佩, 吴玥, 张帆, 等. 临床药师参与前置审方系统规则优化的药学实践[J]. 中南药学, 2021, 19(7): 1469-1471. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.07.040
- [3] MANTHA S, MIAO Y M, WILLS J, et al. Enoxaparin dose reduction for thrombocytopenia in patients with cancer: a quality assessment study [J]. J Thromb Thrombolysis, 2017, 43(4): 514-518. DOI: 10.1007/s11239-017-1478-0.
- [4] NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease (version 1, 2021) [EB/OL]. [2021-6-29]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1423>.
- [5] 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. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
- [6] RASKOB G E, VAN ES N, VERHAMME P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2018, 378(7): 615-624. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.
 - [7] MCBANE R D, WYSOKINSKI W E, LE-RADEMACHER J, et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial [J]. Blood, 2018, 132(Supplement 1): 421-421. DOI: 10.1182/blood-2018-99-118808.
 - [8] AGNELLI G, BECATTINI C, MEYER G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer [J]. N Engl J Med, 2020, 382(17): 1599-1607. DOI: 10.1056/nejmoa1915103.
 - [9] HENDRICKS A K, ZIEMINSKI J J, YAO X X, et al. Safety and efficacy of oral anticoagulants for atrial fibrillation in patients after bariatric surgery [J]. Am J Cardiol, 2020, 136: 76-80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.09.020.
 - [10] MOIK F, POSCH F, ZIELINSKI C, et al. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Res Pract Thromb Haemost, 2020, 4(4): 550-561. DOI: 10.1002/rth2.12359.
 - [11] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家委员会. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.13.765
 - [12] WEINSTOCK M J, UHLMANN E J, ZWICKER J I. Intracranial hemorrhage in cancer patients treated with anticoagulation[J]. Thromb Res, 2016, 140: S60-S65. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30100-1.
 - [13] DONATO J, CAMPIGOTTO F, UHLMANN E J, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study [J]. Blood, 2015, 126(4): 494-499. DOI: 10.1182/blood-2015-02-626788.
 - [14] CARNEY B J, UHLMANN E J, PULIGANDLA M, et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors [J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(1): 72-76. DOI: 10.1111/jth.14336.
 - [15] 戎佩佩, 刘佳. 原发性和转移性脑肿瘤患者抗凝治疗相关问题探讨[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(1): 19-21. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.01.04.
 - [16] JEGATHESWARAN J, HUNDEMER G L, MASSICOTTE-AZARNIOUCH D, et al. Anticoagulation in patients with advanced chronic kidney disease: walking the fine line between benefit and harm [J]. Can J Cardiol, 2019, 35(9): 1241-1255. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.07.001.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 戎佩佩, 孙璇, 王莹颖. 肿瘤患者抗凝用药审方规则优化的药学实践[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(4): 498-501. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.15.

Cite this article as: RONG Peipei, SUN Xuan, WANG Yingying. Pharmaceutical practice of optimization of anticoagulants prescription review rules for cancer patients [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2023, 13(4): 498-501. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.15.