



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.16

文章编号: 2095-1264(2024)06-0760-04

临床药师参与 1 例乳腺癌患者颈内静脉血栓 抗凝治疗的案例分析

张 艺¹, 戎佩佩², 解吉奕^{3*}

(¹武汉市江夏区第一人民医院药剂科, 湖北 武汉, 430200; ²武汉大学人民医院药学部, 湖北 武汉, 430060;
³华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部, 湖北 武汉, 430062)

摘要: 本文报道了临床药师参与 1 例三阴性乳腺癌患者合并右侧颈内静脉血栓形成(IJVT)的治疗过程。患者于术后植入输液港,并在放疗后口服卡培他滨维持治疗期间血栓形成,临床药师分析了颈内静脉血栓形成的可能原因,参与制定了抗凝方案,并提供个体化药学服务。在兼顾抗肿瘤治疗的同时,抗凝治疗过程顺利且疗效显著,患者复查未见明显复发转移征象。

关键词: 乳腺癌; 临床药师; 静脉血栓; 抗凝; 药学服务

中图分类号: R737.9;R969.3 **文献标识码:** A

Analysis on the clinical pharmacists' participation in the anticoagulant treatment of internal jugular vein thrombosis in a breast cancer patient

ZHANG Yi¹, RONG Peipei², XIE Jiyi^{3*}

(¹Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Jiangxia District, Wuhan, 430200, Hubei, China; ²Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, Hubei, China; ³Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430062, Hubei, China)

Abstract: This article reported the involvement of clinical pharmacists in the treatment of right internal jugular vein thrombosis (IJVT) in a patient with triple-negative breast cancer. The patient was implanted with venous access port after surgery, and thrombosis occurred during the maintenance treatment with oral capecitabine after radiotherapy. Clinical pharmacists analyzed the possible causes of internal jugular vein thrombosis, participated in the formulation of anticoagulation plans, and provided individualized pharmaceutical care. Finally, while taking into account anti-tumor treatment, the anticoagulation was successful and effective, and no obvious signs of recurrence and metastasis were found in the cancer reexamination.

Keywords: Breast cancer; Clinical pharmacist; Venous thromboembolism; Anticoagulation; Pharmaceutical services

0 前言

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是恶性肿瘤患者常见的致命并发症,发生率为4%~20%,已成为继恶性肿瘤本身导致肿瘤患者死亡的另一重要因素^[1]。随着乳腺癌发病率的逐年上升,

乳腺癌患者静脉血栓的发生率也居高不下^[2]。与下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)相比,颈内静脉血栓形成(internal jugular vein thrombosis, IJVT)较为少见^[3-4]。然而,一旦颈内静脉血栓形成,必须立即进行抗凝治疗,以防血栓进展导致慢性深静脉功能不全,甚至发生危及生命的

作者简介:张 艺,女,硕士,主管药师,研究方向为抗肿瘤临床药学。

*通信作者:解吉奕,男,硕士,主管药师,研究方向为抗肿瘤临床药学。

肺栓塞、脑栓塞^[5]。本文报道了 1 例乳腺癌患者术后放疗后卡培他滨化疗期间,右侧颈内静脉血栓形成的抗凝治疗。鉴于肿瘤患者抗凝治疗的个体化需求,临床药师综合考虑患者自身情况、肿瘤治疗方案、出血风险与肿瘤特性等,建议将抗凝药物从华法林转换为利伐沙班,并提供药学监护服务,过程顺利,现报道如下。

1 病例摘要

1.1 基本信息

患者,女,52岁,身高 159 cm,体重 48 kg,体表面积 1.47 m²。2021 年 3 月,患者被确诊为右乳腺浸润性导管癌(T1cN1M0,WHO III 级)。免疫组化结果显示:ER(-)、HER-2(0)、Ki-67(+,约 60%)、P120(+)、PR(-)。2021 年 3 月 26 日,患者在局麻下接受输液港植入术;2021 年 3 月 29 日,按照 4EC-4T 方案进行 8 周期化疗;2021 年 9 月 17 日,行右侧胸壁放疗 GTV1(剂量 2 Gy/25 F/50 Gy),同时口服卡培他滨(1.5 g,bid)化疗。2022 年 3 月 17 日,因右侧颈部疼痛并伴有吞咽疼痛 5 天,为求进一步诊治,患者入住我院。

1.2 治疗经过

患者入院后,完善血常规、生化 38 项、凝血功能、粪便常规等检查。血常规示血小板计数 116.00×10⁹/L;生化 38 项示纤维结合蛋白 308.8 mg·L⁻¹,总胆固醇 6.00 mmol·L⁻¹,低密度脂蛋白胆固醇 3.55 mmol·L⁻¹;凝血功能示纤维蛋白原 5.65 g·L⁻¹;胸部 X 线检查示输液港末端位于上腔静脉影内平胸椎 7 锥体水平;超声-颈内静脉示右侧颈内静脉血栓形成。初步诊断为右乳腺浸润性导管癌(T1cN1M0)术后放化疗后、右侧颈内静脉血栓形成。2022 年 3 月 18 日,给予低分子量肝素钙注射液 4100 AxaIU ih q12 h、华法林 3 mg po qd 抗凝;2022 年 3 月 19 日,停用卡培他滨;2022 年 3 月 24 日,停用低分子量肝素钙和华法林,国际标准化比值(international normalized ratio,INR)2.50,建议使用利伐沙班行后续抗凝治疗,前 21 天方案为 15 mg po bid,第 22 天及以后改为 20 mg po qd,并继续口服卡培他滨(1.5 g,bid)进行抗肿瘤治疗。2022 年 3 月 30 日,患者右侧颈部疼痛伴吞咽疼痛好转,办理出院,并嘱在院外继续口服利伐沙班片和卡培他滨片。2022 年 8 月 30 日,超声检查示右侧颈内未见血栓,乳腺癌复查未见明显复发转移征象,停服利伐沙班片。

2 临床药师药学服务

2.1 颈内静脉血栓形成原因分析

患者既往无血栓疾病史、无服用雌激素类药物史,临床药师查阅文献分析认为患者颈内静脉血栓形成可能与以下几个因素有关。(1)输液港造成血管内皮损伤:患者于 2021 年 3 月 26 日植入输液港,2022 年 3 月 18 日,胸部 X 线检查示输液港末端位于上腔静脉影内平胸椎 7 锥体水平。导管在上腔静脉内留置 1 年,可能对静脉壁产生机械性损伤,引起血管内膜炎症反应,增加血栓形成风险^[6-8]。(2)血液的高凝状态:恶性肿瘤细胞可激活凝血酶原机制,还可产生和释放二磷酸腺苷、胞质囊泡、组织蛋白酶 B、血小板膜糖蛋白及类似物,导致血小板聚集与黏附,损害血管内皮,引发静脉血栓^[8-9]。患者的纤维结合蛋白(308.8 mg·L⁻¹)、总胆固醇(6.00 mmol·L⁻¹)和低密度脂蛋白(3.55 mmol·L⁻¹)水平均偏高,血黏度增加,提高了血栓形成的可能性。(3)血流减缓:输液港导管植入导致颈内静脉管腔变窄,血流减慢;长期留置的导管周围易形成纤维蛋白隧道,有利于血栓形成。文献报道,输液港留置引起血栓的发生率为 2%~6%^[8,10]。此外,患者口服卡培他滨化疗期间出现纳差、疲乏无力等不良反应,卧床休息较多,自主活动量减少,进一步减缓血流。(4)卡培他滨增加静脉血栓形成风险:化疗药物可直接损伤血管内皮,启动内皮促凝机制,减少蛋白 C、蛋白 S 等抗凝物质的释放^[11];同时,肿瘤细胞凋亡后仍会释放促凝物质及炎症因子,增加化疗后静脉血栓形成的风险^[12]。此外,卡培他滨的不良反应中包括静脉血栓形成,患者自 2021 年 9 月 17 日起口服卡培他滨化疗,这可能是导致右侧颈内静脉血栓形成的又一因素。

2.2 后续抗凝方案的制定

抗凝是治疗静脉血栓的基本方法。本例患者为右乳腺浸润性导管癌(三阴性),术后放疗后行卡培他滨单药化疗半年余,出现右侧颈部疼痛伴吞咽疼痛,超声提示右侧颈内静脉血栓形成。入院时,患者肝肾功能未见明显异常,无出血高危风险和抗凝禁忌,需快速抗凝。相关指南^[13-16]推荐肿瘤患者静脉血栓快速抗凝期可以给予普通肝素、低分子量肝素及新型口服抗凝药;中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)、美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer

Network, NCCN) 肿瘤相关静脉血栓栓塞性疾病指南建议至少进行 3 个月抗凝治疗^[13-14]。患者需在院外继续进行抗凝治疗, 低分子量肝素抗凝效果良好、出血风险低, 但需皮下注射, 患者希望改用口服抗凝药物。考虑到患者的经济状况, 临床医师最初拟用华法林行后续长期抗凝治疗。华法林用于 VTE 肿瘤患者的长期抗凝时, 需至少 5 天的非口服抗凝剂过渡期, 直至患者 INR 达到 2.0~3.0^[13-14]。遂于 2022 年 3 月 18 日至 3 月 23 日, 给予低分子量肝素钙注射液 4100 AxaIU q12 h 皮下注射, 同时给予华法林 3 mg qd 口服; 2022 年 3 月 22 日至 3 月 24 日, 患者 INR 为 2.09~2.57。临床药师在查房时分析了华法林与利伐沙班的优劣: 华法林的优势在于疗效确切、口服给药、价格便宜; 缺点是起效缓慢、治疗窗窄、剂量调整繁琐、VTE 复发风险较高, 并且受肝药酶基因多态性的影响, 与多种药物之间存在相互作用^[17]; 曾有华法林与卡培他滨合并用药导致凝血参数改变和/或出血 (包括死亡) 的报告, 需频繁监测凝血功能 (如 INR 或凝血酶原时间)。因此, 临床药师认为华法林并非患者的最佳选择。利伐沙班的优势在于治疗窗宽、无需频繁监测凝血功能、无药物相互作用、疗效与华法林和低分子量肝素相当。虽然治疗肿瘤相关静脉血栓的经验有限, 但基于 SELECT-D^[18] 结果, NCCN、美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 和国际血栓形成与止血学会 (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) 关于肿瘤患者静脉血栓防治相关指南^[14, 19-20] 均推荐利伐沙班为低出血风险肿瘤患者的首选抗凝方案之一, 从急性期即可开始使用。考虑到该患者为原发性乳腺癌, 非消化道或泌尿生殖系统恶性肿瘤, 全身无出血点, 粪便隐血阴性, 无活动性胃肠黏膜异常, 出血风险较低, 且利伐沙班与卡培他滨无药物相互作用, 临床药师建议使用利伐沙班进行后续抗凝治疗。前 21 天方案为 15 mg po bid, 第 22 天及以后改为 20 mg po qd。临床医师认可该方案, 经患者知情同意后, 遂于 2022 年 3 月 24 日改用利伐沙班进行抗凝治疗。2022 年 8 月 30 日, 超声提示右侧颈内未见血栓, 抗凝过程顺利且疗效显著, 乳腺癌复查未见明显复发转移征象。

2.3 抗凝治疗的药学监护

入院第 2 天, 患者被诊断为右侧颈内静脉血栓形成, 临床医师立即给予低分子量肝素钙注射液 4100AxaIU ih q12 h 和华法林 3 mg po qd 进行抗凝治

疗; 入院第 3 天, 临床药师参与查房时指出, 卡培他滨可抑制肝细胞色素 P450 2C9 同工酶活性, 增强华法林的抗凝作用, 建议停用卡培他滨, 患者遂于当日停用卡培他滨。在低分子量肝素钙和华法林抗凝期间, 临床药师密切监测患者肾功能、血常规和凝血功能, 关注肝素可能导致的血小板减少。用药期间, 患者的肾功能、血常规和凝血功能均未见异常。拟改用利伐沙班时, 临床药师建议停用华法林, 待 INR \leq 2.50 时开始使用。2022 年 3 月 24 日, 复查凝血功能示 INR 为 2.50, 遂改用利伐沙班。临床药师向患者详述服药时间及注意事项: 前 21 天, 15 mg bid po, 21 天后, 20 mg qd po, 餐时服用。餐时服用可延长利伐沙班在胃内的停留时间, 有利于药物吸收, 增加生物利用度。患者出院后, 嘱院外继续口服利伐沙班片和卡培他滨片, 定期复查血常规和肝肾功能; 警惕出血风险, 观察有无黑便、牙龈出血、瘀斑等现象; 生活中避免受伤, 保持大便通畅、预防便秘。患者出院后, 定期复查血常规和肝肾功能, 均未见明显异常。

3 小结

本病例是三阴性乳腺癌患者右侧颈内静脉血栓的抗凝治疗。临床药师结合文献分析, 认为血栓形成主要与输液港引起的血管内皮损伤、患者血液高凝状态、血流减缓及长期服用卡培他滨相关。临床药师参与了患者化疗期间的抗凝治疗, 兼顾抗肿瘤治疗, 结合口服抗凝药物的特点, 协助医生制定了从华法林转换为利伐沙班的抗凝方案, 并进行个体化药学监护, 指导患者进行自我管理。经过 5 个多月的抗凝治疗, 患者复查未见血栓, 效果显著且安全性良好, 抗肿瘤和抗凝治疗均顺利进行, 为临床上肿瘤患者合并静脉血栓的抗凝治疗提供了经验与参考。临床药师的参与保障了患者用药的安全性、有效性和合理性, 充分体现了临床药师的价值。

参考文献

- [1] TIMP J F, BRAEKKAN S K, VERSTEEG H H, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis [J]. *Blood*, 2013, 122(10): 1712-1723. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
- [2] 金宗浩, 党云文. 我国部分地区女性乳腺疾病发病现状的调查与分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2000, 7(4): 17. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8664.2000.04.007.
- [3] 单鹏, 刘冰, 王海洋, 等. 颈内静脉血栓形成 14 例分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2012, 32(8): 662.
- [4] 叶丽芳, 王美娣. 直肠癌术后合并锁骨下静脉颈内静脉血

- 栓 1 例原因分析及护理[J]. 护理与康复, 2016, 15(11): 1105-1107. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9875.2016.11.029.
- [5] VESELY T M, STRANZ M, MASOORLI S, et al. The diverse and conflicting standards and practices in infusion therapy [J]. *J Vasc Access Devices*, 2002, 7(3): 9-25. DOI: 10.2309/108300802775842195.
- [6] 王治瑜, 唐振刚, 赵斌杰, 等. 颈内静脉血栓形成的临床特点及治疗(附 5 例报告)[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(7): 1339-1341. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2013.07.041.
- [7] OBITSU Y, SHIGEMATSU H. Deep vein thrombosis in patients with cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(4): 535-539.
- [8] GERVASO L, MONTERO A J, JIA X F, et al. Venous thromboembolism in breast cancer patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(1): 162-168. DOI: 10.1111/jth.14630.
- [9] DIPASCO P J, MISRA S, KONIARIS L G, et al. Thrombophilic state in cancer, part I: biology, incidence, and risk factors [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(3): 316-322. DOI: 10.1002/jso.21925.
- [10] 王元红. 植入式静脉输液港相关并发症的国外研究现状[J]. 护理实践与研究, 2012, 9(15): 126-128. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2012.15.075.
- [11] 成涛, 胡建群, 赵华生. 彩超在恶性肿瘤患者颈内静脉置管后血栓形成中的诊断价值[J]. 江苏医药, 2011, 37(11): 1307-1309. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2011.11.026.
- [12] HEIL J, MIESBACH W, VOGL T, et al. Deep vein thrombosis of the upper extremity [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114(14): 244-249. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0244.
- [13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤患者静脉血栓防治指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社.
- [14] STREIFF M B, HOLMSTROM B, ANGELINI D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(10): 1181-1201. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0047.
- [15] FARGE D, FRERE C, CONNORS J M, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10): e566-e581. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
- [16] LYMAN G H, CARRIER M, AY C, et al. American society of hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(4): 927-974. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
- [17] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1): 76-82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.01.027.
- [18] 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.
- [19] KHORANA A A, NOBLE S, LEE A Y Y, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(9): 1891-1894. DOI: 10.1111/jth.14219.
- [20] KEY N S, KHORANA A A, KUDERER N M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 496-520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461.

校稿: 于静 刘颖

本文引用格式: 张艺, 戎佩佩, 解吉奕. 临床药师参与 1 例乳腺癌患者颈内静脉血栓抗凝治疗的案例分析[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(6): 760-763. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.16.

Cite this article as: ZHANG Yi, RONG Peipei, XIE Jiyi. Analysis on the clinical pharmacists' participation in the anticoagulant treatment of internal jugular vein thrombosis in a breast cancer patient [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 760-763. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.16.