

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.27.021

文章编号: 1005-8982 (2018) 27-0107-04

妇科肿瘤患者抗凝药物预防静脉血栓 栓塞的现况特点及合理性分析

李逃明, 杨名字, 张馨引, 胡林, 尹桃

(中南大学湘雅医院 药学部, 湖南 长沙 410008)

摘要: **目的** 了解妇科恶性肿瘤使用抗凝药物预防静脉血栓栓塞 (VTE) 发生的现况特点, 评价抗凝药物的用药合理性。 **方法** 采用随机抽样的方法, 选取 2016 年 1 月 1 日-2016 年 12 月 31 日某三甲综合医院及某肿瘤专科医院收治的妇科恶性肿瘤住院患者 1168 例次, 进行回顾性调查分析。 **结果** 该调查的 1168 份病历中, 预防性使用抗凝药物的病历共 185 份, 总预防用药率为 15.84% (185/1168)。VTE 高危妇科恶性肿瘤住院患者预防性抗凝用药率低, 仅为 32.32%。对使用抗凝药物防治 VTE 的 193 份病历进行评价, 不合理用药病例数占 69.43% (134/193), 主要为用药疗程不适宜。 **结论** 妇科恶性肿瘤患者中使用抗凝药物预防 VTE 所占比例较低, 并存在不合理使用现象。对 VTE 高危的妇科恶性肿瘤患者, 应积极采取预防性抗凝措施。

关键词: 妇科恶性肿瘤; 静脉血栓栓塞; 抗凝药物; 合理用药

中图分类号: R737

文献标识码: A

Characteristics and rationality of anticoagulant drugs in prevention of venous thromboembolism in gynecological cancer patients

Tao-ming Li, Ming-yu Yang, Xin-yin Zhang, Lin Hu, Tao Yin
(Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University,
Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: **Objective** To discover the characteristics and rationality of anticoagulant drugs in prevention of venous thromboembolism in gynecological cancer patients. **Methods** A retrospective analysis of 1,168 cases of gynecologic malignant tumor hospitalized from January 1st, 2016 to December 31st, 2016 was made with random sampling method. **Results** A total of 185 cases preventively used anticoagulant drugs, the total prevention rate was 15.84% (185/1,168). The rate of prophylactic anticoagulation in hospitalized patients with gynecological malignancies who had high risk of venous thromboembolism was relatively low, only 32.32%. Totally 193 medical records of anticoagulant drugs for the prevention and treatment of venous thromboembolism were evaluated. The number of irrational drug use accounted for 69.43% (134/193), mainly for course of treatment was not appropriate. **Conclusions** The proportion of anticoagulant drugs used to prevent venous thromboembolism in patients with gynecologic malignancies is low, and there is unreasonable use in some cases. It should take some preventive anticoagulation measures positively for patients with gynecological malignancies who have high risk of venous thromboembolism.

Keywords: gynecological cancer patients, venous thromboembolism, anticoagulant drugs, rational drug use

静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE), 据报道, 发生 VTE 的风险在肿瘤患者中升高 2 ~ 7 倍^[1-2], 是肿瘤患者主要

收稿日期: 2017-10-18

[通信作者] 尹桃, E-mail: simon863@vip.sina.com; Tel: 0731-84327453

的死亡原因之一^[3-4]。妇科恶性肿瘤住院患者由于高龄、盆腔肿块压迫、手术和化疗等原因,是 VTE 发生的高危人群^[5]。全球首个关于肿瘤和血栓的调查研究 FRONTLINE 的分析结果显示,仅 5% 肿瘤医生进行血栓预防治疗^[6],预防力度远远不够。现采用横断面研究的方法,选取某肿瘤专科医院和三甲综合医院在 2016 年收治入院的妇科恶性肿瘤住院患者作为研究对象,了解该人群使用抗凝药物防治 VTE 的现状特点,评价抗凝药物使用的合理性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月 1 日-2016 年 12 月 31 日某三甲综合医院及某肿瘤专科医院收治的妇科恶性肿瘤住院患者。将医院类别及肿瘤类型作为分层参数,采用随机抽样方法进行抽样,最终纳入 1 168 例妇科恶性肿瘤患者。纳入标准:经组织病理学确诊为宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌及其他类型妇科恶性肿瘤。排除标准:①合并其他系统肿瘤;②临床资料不完整,包括相关疾病信息记录、用药信息记录缺失。

1.2 方法

根据研究目的,查阅国内外文献及相关专业知识,自行设计《妇科恶性肿瘤住院患者使用抗凝药物防治 VTE 现状调查表》。从医院电子病历系统中获取相关资料,填写调查表。调查表的内容包括患者的基本信息、疾病信息、治疗方法及抗凝药物使用等情况。

1.3 抗凝药物合理用药评价标准

参照《中国肿瘤相关性静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南(2015 版)》、《NCCN: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease Version 1.2016》制定合理性评价标准,同时结合《华法林抗凝治疗中国专家共识(2013 年)》、《中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南(2016 版)》和药品说明书完善和补充相关条目的规定。从用药指征、药物遴选、用法用量、用药禁忌、用药疗程、联合用药方面对妇科恶性肿瘤患者抗凝的使用进行评价。

1.4 统计学方法

数据分析采用 Epidata 3.0 软件录入数据,建立原始资料数据库,数据经双人审核无误后导出至 SPSS 19.0 统计分析。计量资料采用均数、百分位数、标准差等进行统计描述;计数资料采用频数、率或构成比进行统计描述。

2 结果

2.1 患者基本情况

1 168 份妇科恶性肿瘤患者病例中,肿瘤专科医院来源 1 044 份,三甲综合医院来源 124 份。年龄最小 15 岁,最大 83 岁,平均(50.0±9.0)岁,妇科恶性肿瘤住院患者在 41~60 岁年龄段人数最多,834 例(71.40%);其次为 61~75 岁年龄段,166 例(14.21%);最少为 >75 岁年龄段,5 例(0.43%);小于 41 岁的 163 例(13.96%)。宫颈癌 713 例(61.04%),卵巢癌 294 例(25.17%),子宫内膜癌 133 例(11.39%),其他 28 例(2.40%)。

2.2 预防用药现况

2.2.1 不同年龄段妇科恶性肿瘤患者预防用药情况 本研究中的 1 168 份病历中,预防性使用抗凝药物的病历共 185 份,总预防用药率为 15.84%(185/1 168)。<41 岁的妇科恶性肿瘤住院患者预防用药率最低(13.39%),≥75 岁的患者预防用药率最高(83.30%),恶性妇科肿瘤患者抗凝药物预防用药率随年龄的增长呈上升趋势。见图 1。

2.2.2 不同肿瘤治疗方法妇科恶性肿瘤患者预防用药情况 妇科肿瘤患者主要治疗方法为手术、化疗和放疗,少部分患者进行中医治疗或为进行任何肿瘤相关的治疗归为其他。其中手术患者预防用药率最高(47.62%),放疗+化疗患者预防用药率最低(3.45%)。见图 2。

2.2.3 不同风险评分患者预防用药分布情况 Caprini 评分为 5 分及以上的患者为 VTE 发生的高危人群,此次调查的病历中,VTE 高危妇科恶性肿瘤住院患者共 492 例,预防性抗凝治疗 159 例,在 492 例患者中的预防用药率为 32.32%。不同 Caprini 风险评分患者预防用药见图 3。

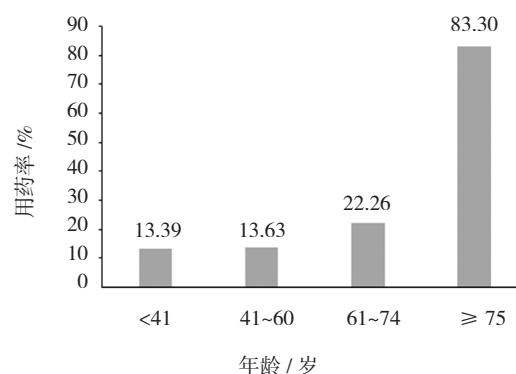


图 1 不同年龄段妇科恶性肿瘤患者预防用药分布

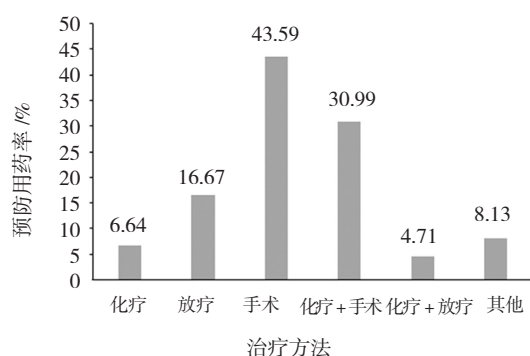


图 2 不同肿瘤治疗方法妇科恶性肿瘤患者预防用药分布

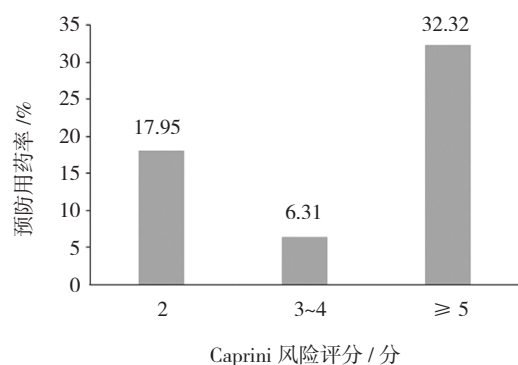


图 3 不同风险评分患者预防用药分布情况

2.3 抗凝药物应用的合理性分析

参照合理用药评价标准,对使用抗凝药物预防和治疗的 193 份病历进行评价,不合理用药患者占 69.43% (134/193)。其中预防用药不合理 127 份,治疗用药不合理 7 份。肿瘤专科医院不合理用药率为 67.05%,三甲综合医院不合理用药率为 95.00%。用药不合理情况如下:①无适应证用药(占所有病例数的 1.04%)。如调查发现 2 份被评为无适应证用药,皆为 Caprini 评分为 2 分的 VTE 低危患者,预防性使用了抗凝药物。②用法用量不适宜(占所有病例数的 6.22%)。共 12 份病例表现为用法用量不适宜,其中 9 份表现为剂量偏大,如妇科恶性肿瘤 VTE 高危患者,《中国肿瘤相关性静脉血栓栓塞症专家指南》推荐使用低分子肝素 2 000 ~ 5 000 IU 1 次/d 或者 2 000 ~ 2 500 IU 1 次/12 h 进行预防,而患者使用低分子肝素剂量为 5 000 IU 1 次/12 h;3 份表现为用药剂量过小。③用药疗程不适宜(占所有病例数的 68.91%)。根据用药目的不同,预防用药疗程不适宜表现为用药疗程短,《中国肿瘤相关性静脉血栓栓塞症专家指南》^[9]推荐抗凝药物预防应贯穿整个住院期间,高危肿瘤(腹部或盆腔手术)手术患者使用延期(长达 4 周)的 VTE 预防性治疗,治疗用药患者主要表现

为未在出院后继续使用低分子肝素或华法林进行至少 3 个月的长期抗凝治疗。④联合用药不适宜,如调查发现 1 例联合使用低分子肝素钠与阿司匹林。可增加患者的出血风险。

3 讨论

3.1 妇科恶性肿瘤患者抗凝药物预防用药率低

调查的 1 168 份病历中,总预防用药率为 15.84%。年龄是发生 VTE 的危险因素,年龄越大发生 VTE 的风险越高。在本研究中,妇科恶性肿瘤患者预防用药率都随年龄的增长而增加。据文献报道^[6-7],妇科恶性肿瘤中最容易并发 VTE 的为卵巢癌患者,结果显示,对卵巢癌患者 VTE 的预防未给予足够的重视。进行手术、化疗、放疗及其他治疗的妇科恶性肿瘤住院患者中,预防用药率最高的是进行手术治疗的,非手术治疗的患者的预防用药率远远低于手术治疗的。尽管如此,未使用抗凝药物预防 VTE 的手术治疗患者仍然超过所有手术治疗患者的 50%,其中部分患者采用气压治疗进行物理预防。研究显示,在不采取任何预防措施的情况下,妇科恶性肿瘤住院患者盆腔手术后 VTE 的发生率可达 15% ~ 40%^[8],因此围手术期 VTE 的预防显得尤为重要。总的来说,妇科恶性肿瘤住院患者中老龄、子宫内膜癌患者以及采用手术治疗的为临床预防性使用抗凝药物的主要人群,但是妇科恶性肿瘤人群预防性使用抗凝药物率很低。

3.2 VTE 高危妇科恶性肿瘤患者预防用药不足

Caprini 评分表是用于预测住院患者发生 VTE 的风险评估模型,《中国肿瘤相关性静脉血栓栓塞症专家指南》^[9]推荐使用该模型对肿瘤患者进行 VTE 发生的风险进行评分预测,根据评分结果指导临床预防用药决策。一项针对结肠癌患者的回顾性研究显示,高危患者在术后单独使用气压加压装置预防血栓形成明显降低了术后 VTE 的发生率^[10];而在一项临床随机对照实验中,每天给予住院肿瘤患者依诺肝素 5 000 IU 与等剂量的安慰剂相比,VTE 的发生率减少 50%,且出血风险不增加^[11];另一项针对妇科恶性肿瘤住院患者的研究表明,术后早期应用低分子肝素可降低术后 DVT 的发生率^[12]。由此可见,物理预防和药物预防都可降低肿瘤患者发生 VTE 的风险。本研究使用该表对所有抽样病历患者进行评分后发现,妇科恶性肿瘤并发 VTE 高危患者共有 492 例,其中仅有 159 (32.32%) 名患者使用抗凝药物预防 VTE,有 333

(67.68%) 名 VTE 高危患者未得到恰当预防。该数据反映目前临床上有很大一部分妇科恶性肿瘤住院患者未得到恰当的预防,导致的后果是 VTE 的发生率升高,患者致残率和死亡率也随之上升。

3.3 妇科恶性肿瘤住院患者抗凝药物应用的合理性分析

根据合理性评价标准对 193 份使用抗凝药物的病历处方进行分析和评价后发现其临床应用不合理现象较为严峻,不合理用药率高达 69.43%。两家医院不合理用药都集中表现为用药疗程及用法用量的不适宜,尤其是用药疗程,在 134 份不合理处方中有 133 份都有用药疗程不合理的表现,表现为抗凝药物预防使用的时间较短,且绝大部分手术患者未在出院后继续使用抗凝药物。分析出现此种现象的原因:首先,手术患者为临床预防使用抗凝药物最多的人群,大多数的手术患者出院后未继续使用抗凝药物,因此此类患者总是存在用药疗程过短的问题;其次,临床医生在使用抗凝药物的同时也会使用气压治疗进行物理预防,而物理预防没有发生出血的风险,因此,短时间使用抗凝药物之后,会选择继续单独进行物理预防。对高危的妇科恶性肿瘤住院患者,由于活动量减少,指南推荐^[9]预防性使用抗凝药物应贯穿整个住院期间,对行盆腔或腹腔大手术治疗的患者应延长抗凝药物的使用至出院后 4 周。

本研究结果显示,目前临床妇科恶性肿瘤患者中预防性使用抗凝药物所占比例较小,有很多潜在的 VTE 高危患者未预防性使用抗凝药物;另外,使用抗凝药物的妇科肿瘤患者中不合理用药的现象较为严重。因此,基于调查结果所提供的数据和信息,临床药师可充分发挥自身的药学优势,积极展开防治肿瘤相关性 VTE 的用药宣教,推广 Caprini 风险评估模型的使用,重点监护不合理用药表现突出的方面,降低妇科恶性肿瘤患者 VTE 的发生率、改善患者的生存质量和预后,促进临床更合理、有效、安全的用药。

参 考 文 献:

[1] HEIT J A, O'FALLON W M, PETERSON T M, et al. Relative

impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study[J]. Archives of Internal Medicine, 2002, 162(11): 1245.

- [2] STEIN P D, BEEMATH A, MEYERS F A, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer[J]. American Journal of Medicine, 2006, 119(1): 60-68.
- [3] KHORANA A A, FRANCIS C W, CULAKOVA E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy[J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2007, 5(3): 632.
- [4] GUSSONI G, FRASSON S, LA R M, et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry[J]. Thrombosis Research, 2013, 131(1): 24-30.
- [5] EINSTEIN M H, PRITTS E A, HARTENBACH E M. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review[J]. Gynecologic Oncology, 2007, 105(3): 813-819.
- [6] GRAUL A, KO E M, LATIF N A. Incidence of VTE by type of gynecologic malignancy in the National Surgical Quality Improvement Program[J]. Gynecologic Oncology, 2015(137): 25.
- [7] ORANRATANAPHAN S, TERMRUNGRUANGLERT W, KHEMAPECH N. Incidence and clinical characteristic of venous thromboembolism in gynecologic oncology patients attending King Chulalongkorn Memorial Hospital over a 10 year period[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2015, 16(15): 6705.
- [8] CLARKEPEARSON D L, SYNAN I S, COLEMEN R E, et al. The natural history of postoperative venous thromboemboli in gynecologic oncology: a prospective study of 382 patients[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1984, 148(8): 1051-1054.
- [9] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家共识委员会. 中国肿瘤相关性静脉血栓栓塞症专家指南 [J]. 中国实用内科学杂志, 2015, 35(11): 907-920.
- [10] RAMIREZ J I, VASSILIU P, GONZALEZ-RUIZ C, et al. Sequential compression devices as prophylaxis for venous thromboembolism in high-risk colorectal surgery patients: reconsidering American Society of Colorectal Surgeons parameters[J]. The American surgeon, 2003, 69(11): 941-945.
- [11] LEIZOROVICZ A, COHEN A T, TURPIE AGG. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely III medical patients[J]. Circulation, 2004, 13(12): 20.
- [12] 王湘全. 低分子肝素预防妇科肿瘤术后下肢深静脉血栓形成的研究 [J]. 医学临床研究, 2011, 28(7): 1305-1307.

(王荣兵 编辑)