

- 障围手术期预防感染措施规范化的专家建议(2013)[J]. 中华眼科杂志,2013,49(1):76-78.
- [6] 方维军,张艳丽,袁曼. 临床药师对临床不合理用药事先干预模式的探索[J]. 安徽医药,2016,20(11):2173-2176.
- [7] 安徽省卫生和计划生育委员会. 关于进一步加强安徽省医疗机构静脉输液管理的通知(卫医秘[2015]279号)[EB/OL]. (2015-07-24)[2017-02-24]. <http://www.ahwjw.gov.cn/wjwxgk/infodetail143.html>
- [8] 中华人民共和国人力资源和社会保障部. 关于印发国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017年版)的通知(人社部发[2017]15号)[EB/OL]. (2017-02-23)[2017-02-24]. http://www.mohrss.gov.cn/SYrlzyhshbzb/SYgundongxinwen/201702/t20170223_266775.html
- [9] 甘泉,史录文. 基本医疗保险与药物经济学的关系[J]. 中国临床药理学杂志,2007,23(1):73-75.
- [10] 刘翌,闫峻峰. 省级药事质控中心在重点监控药品监管中的作用[J]. 中国药房,2017,28(4):458-462.
- (收稿日期:2017-04-11,修回日期:2017-06-21)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.051

◇ 医院药学 ◇

多发性骨髓瘤病人血栓预防情况的调查分析

唐晓霞^a,周泽平^b,毕慧^b,李珂佳^a,陶伟^b,夏古松^a作者单位:昆明医科大学第二附属医院,^a药学部,^b血液内科,云南昆明 650101

摘要:目的 回顾性分析多发性骨髓瘤行化疗的病人预防性抗凝治疗情况及探讨临床药师在治疗中可开展的工作。方法 选取昆明医科大学第二附属医院2016年1—12月期间诊断为多发性骨髓瘤,并进行化疗的79份住院病历,调查其预防性抗凝治疗方案,并进行评价分析。结果 89.87%行化疗的多发性骨髓瘤病人进行了预防性抗凝,其中沙利度胺或来那度胺联合化疗组病人接受预防性抗凝治疗的有50例,合理率为61.11%;非沙利度胺或来那度胺联合化疗组病人预防性抗凝治疗的有21例,合理率为64.00%。结论 该院第二附属医院临床医生对于多发性骨髓瘤病人已有预防性抗凝的意识,但在预防性抗凝治疗方案选择方面仍有待提高。临床药师应加强相关知识的学习更新,积极参与静脉血栓栓塞风险评估及抗凝方案制定,规范肿瘤病人血栓预防,提高病人用药安全。

关键词:多发性骨髓瘤; 静脉血栓栓塞; 抗凝治疗; 临床药师

Current application of anticoagulant therapy with multiple myeloma

TANG Xiaoxia^a, ZHOU Zeping^b, BI Hui^b, LI Kejia^a, TAO Wei^b, XIA Gusong^a

Author Affiliation: ^aDepartment of Pharmacy; ^bDepartment of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China

Abstract: **Objective** To retrospectively analyze the current application of anticoagulant therapy in hospitalized patients with multiple myeloma, and to explore the key role of clinical pharmacists in this process. **Methods** A retrospective survey of anticoagulant therapy for 79 hospitalized patients with multiple myeloma who underwent chemotherapy in the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January to December 2016 was conducted, and the rationality of the prophylactic anticoagulation scheme was analyzed. **Results** The prophylactic anticoagulant therapy rate against venous thromboembolism was 89.87% for patients with multiple myeloma, who received chemotherapy. 50 patients received prophylactic anticoagulant therapy in the combination of chemotherapy with Thalidomide or Lenalidomide group, and the reasonable rate was 61.11%; 21 patients received prophylactic anticoagulant therapy in the non-Thalidomide or Lenalidomide plus chemotherapy group, while reasonable rate was 64.00%. **Conclusions** The awareness of prophylactic anticoagulant therapy for multiple myeloma patients has been primarily raised up among clinicians working in the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, however, regimens for prophylactic anticoagulant therapy should be optimized. Moreover, much more attention should be paid by the clinic pharmacists in assessing risks and effectively managing the use of anticoagulant, with the purpose of building a safe and effective medication system for prophylaxis against venous thromboembolism.

Key words: Multiple myeloma; Venous thromboembolism; Anticoagulation; Clinic pharmacist

肿瘤病人静脉血栓栓塞(VTE)发生率为1%~8%,其发生风险是普通人的4~7倍,且目前呈上升趋势^[1]。VTE已成为癌症病人的第二大死因^[2]。多发性骨髓瘤(MM)是一种克隆性浆细胞异常增殖的恶性疾病,VTE是其常见的并发症。有研究表明,约10%新诊断为MM病人采用任何一种化疗方案时都可并发血栓形成^[3]。静脉血栓栓塞最大的预防性治疗试验,PROTECHE试验和SAVE-ONCO试验显示,接受化疗的癌症病人的VTE发生率降低,未发现预防组和对照组的出血情况有明显差别^[4]。因此合理地预防血栓可以在一定程度上改善病人的预后,提高病人的生活质量。笔者通过对昆明医科大学第二附属医院多发性骨髓瘤化疗病人预防性抗凝治疗情况进行调查分析,并提出建议,以促进多发性骨髓瘤化疗病人抗凝治疗规范化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取昆明医科大学第二附属医院2016年1—12月住院的多发性骨髓瘤的病人病历共79份。纳入标准:(1)确诊为多发性骨髓瘤;(2)住院期间行化疗。排除标准:(1)有抗凝禁忌证(活动性出血、严重凝血障碍、出血倾向等);(2)行溶栓治疗;(3)行造血干细胞移植治疗。本研究经昆明医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究内容 采用回顾性研究方法,查阅79份病历,全面收集、分析、统计相关信息:(1)病人基本信息:性别、年龄、诊断、肾功能;(2)化疗方案;(3)抗凝药物选择及剂量;(4)动静脉超声结果、凝血功能、血小板计数。根据相关信息,统计昆明医科大学第二附属医院多发性骨髓瘤化疗病人预防性抗凝治疗情况,分析其合理性,并给出用药建议。

2 结果

2.1 一般情况 79例多发性骨髓瘤病人年龄范围为41~83岁,其中男性42例,女性37例;肿瘤分期I期肾功能正常(A亚型)的病人3例,I期肾功能不全(B亚型)的病人2例,II期A亚型的病人13例,II期B亚型的病人3例,III期A亚型的病人12例,III期B亚型组的病人45例。79例多发性骨髓瘤病人共使用12种方案化疗,沙利度胺联合大剂量地塞米松(每月 ≥ 480 mg)、多柔比星或多药化疗的化疗方案及非沙利度胺或来那度胺联合大剂量地塞米松(每月 ≥ 480 mg)、多柔比星或多药化疗的化疗方案各有6种。

2.2 住院病人预防性抗凝治疗情况 79例多发性骨髓瘤病人,进行预防性抗凝的病人占89.87%,采用低分子肝素钙注射液+阿司匹林肠溶片的占

11.39%,用低分子肝素钙注射液的占50.63%,阿司匹林肠溶片的占27.85%,未用药的占10.13%,见表1。

表1 79例多发性骨髓瘤病人化疗方案及预防性抗凝治疗情况/例

化疗方案	抗凝方案						合计
	A	B	C	D	E	F	
BDT	1	2	5	9	5	1	23
VAD-T	0	1	3	5	5	2	16
BD	0	0	2	4	1	2	9
BCD	1	0	1	4	2	0	8
PADT	2	2	0	1	1	0	6
MPT	0	0	0	0	4	1	5
DECP	0	0	0	1	2	1	4
CTAD	0	0	0	1	1	0	2
DVD	0	0	0	1	1	0	2
DVD-T	0	0	1	1	0	0	2
MP	0	0	0	1	0	0	1
L	0	0	0	0	0	1	1
合计	4	5	12	28	22	8	79
构成比/%	5.06	6.33	15.19	35.44	27.85	10.13	100.00

注:抗凝方案:A:低分子肝素钙注射液0.4 mL,一天2次或每12 h一次+阿司匹林肠溶片100 mg,一天1次;B:低分子肝素钙注射液0.4 mL,一天1次+阿司匹林肠溶片100 mg 一天1次;C:低分子肝素钙注射液0.4 mL,一天2次或每12 h一次;D:低分子肝素钙注射液0.4 mL,一天1次;E:阿司匹林肠溶片100 mg 一天1次;F:未用药;化疗方案:BDT:硼替佐米+沙利度胺+地塞米松;VAD-T:地塞米松+长春新碱+多柔比星+沙利度胺;BD:硼替佐米+地塞米松;BCD:硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松;PADT:硼替佐米+地塞米松+表柔比星+沙利度胺;MPT:马法兰+泼尼松+沙利度胺;DECP:顺铂+环磷酰胺+依托泊苷+地塞米松;CTAD:环磷酰胺+沙利度胺+表柔比星+地塞米松;DVD:脂质体多柔比星+长春新碱+地塞米松或长春新碱+多柔比星+地塞米松;DVD-T:脂质体多柔比星+长春新碱+地塞米松+沙利度胺;MP:马法兰+泼尼松;L:来那度胺

参考《NCCN 临床实践指南:癌症相关性静脉血栓栓塞性疾病(2016.V1)》中使用沙利度胺或来那度胺治疗的多发性骨髓瘤病人VTE风险评估模型及处理表(表2)^[4],将79例病历分为沙利度胺或来那度胺联合化疗组(沙利度胺或来那度胺联合大剂量地塞米松、多柔比星或多药化疗)和非沙利度胺或来那度胺联合化疗组(非沙利度胺或来那度胺联合大剂量地塞米松、多柔比星或多药化疗),并进行风险评估及预防性抗凝治疗情况统计。统计结果显示,79例多发性骨髓瘤病人共使用12种方案化疗,其中有6种为沙利度胺联合化疗方案,6种为不

含沙利度胺或来那度胺联合化疗的化疗方案。接受沙利度胺联合化疗的病人有 54 例,其中 8 例病人接受低分子肝素 + 阿司匹林预防,9 例病人接受了低分子肝素 0.4 mL,一天 2 次或每 12 h 预防一次,17 例病人接受了低分子肝素 0.4 mL,一天 1 次预防,16 例病人接受阿司匹林 100 mg,一天 1 次预防,无病人使用华法林,未用药的有 4 例,见表 3。25 例病人接受了非沙利度胺或来那度胺联合化疗,其中无危险因素/一个个体/骨髓瘤危险因素的有 11 例,接受阿司匹林预防的有 6 例,含 ≥ 2 个的个体/骨髓瘤危险因素的有 14 例,接受了低分子肝素 0.4 mL,一天 1 次预防的有 10 例,见表 4。根据欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)指南及 NCCN 临床实践指南用药推荐,接受沙利度胺或来那度胺联合化疗预防性抗凝治疗合理率为 61.11%,非沙利度胺或来那度胺联合化疗组病人预防性抗凝治疗合理率为 64.00%。

表 2 使用沙利度胺或来那度胺治疗的多发性骨髓瘤病人 VTE 风险评估模型及处理情况

危险因素	建议处理方案
个体危险因素:肥胖;VTE 病史;中心静脉置管或起搏器植入;伴随疾病:心脏病、慢性肾脏疾病、糖尿病、急性感染、制动;手术:一般手术、任何麻醉、任何创伤;使用促红细胞生成素;凝血功能障碍	无危险因素/一个个体/骨髓瘤危险因素:阿司匹林 81 ~ 325 mg,一天 1 次
骨髓瘤相关危险因素:骨髓瘤的诊断;高黏稠血症	≥ 2 个的个体/骨髓瘤危险因素:低分子肝素或治疗剂量的华法林(国际标准化比值 INR = 2~3)
骨髓瘤的治疗:沙利度胺或来那度胺联合以下药物治疗:大剂量地塞米松(每月使用大于 480 mg)、多柔比星、多药化疗	低分子肝素(相当于的依诺肝素 40 mg,一天 1 次)或治疗剂量的华法林(国际标准化比值 2~3)

表 3 沙利度胺或来那度胺联合化疗组病人的预防性抗凝治疗情况/例

化疗方案	抗凝方案						合计
	A	B	C	D	E	F	
BDT	1	2	5	9	5	1	23
VAD-T	0	1	3	5	5	2	16
PADT	2	2	0	1	1	0	6
MPT	0	0	0	0	4	1	5
CTAD	0	0	0	1	1	0	2
DVD-T	0	0	1	1	0	0	2
合计	3	5	9	17	16	4	54
构成比/%	5.56	12.96	29.63	14.81	27.78	9.26	100.00

注:抗凝方案、化疗方案同表 1 注

表 4 非沙利度胺或来那度胺联合化疗组病人的危险因素及预防性抗凝治疗情况/例

危险因素	抗凝方案						合计
	A	B	C	D	E	F	
<2 个	0	0	1	1	6	3	11
≥ 2 个	1	0	2	10	0	1	14
合计	1	0	3	11	6	4	25
构成比/%	4.00	0.00	12.00	44.00	24.00	16.00	100.00

注:抗凝方案同表 1 注

2.3 肾功能不全病人剂量调整 79 例病历有 4 例为重度肾功能损害病人使用低分子肝素未减量。

3 讨论

3.1 用药合理性分析 目前,MM 病人 VTE 的发生机制仍不明确,可能涉及凝血系统的激活,纤维蛋白溶解功能的异常,血流及血液瘀滞度的改变及与肿瘤细胞相关的炎性因子产生的增多,组织因子(TF)表达增加,内皮细胞损伤等有关^[5]。同时,化疗引起的血管内皮细胞的毒性反应及损伤,某些化疗药物如环磷酰胺、甲氨蝶呤、丝裂霉素等可使蛋白 C(PC)缺乏,抗凝血酶(AT)Ⅲ减少;某些抗血管生成抑制剂(如贝伐单抗、沙利度胺、来那度胺)的应用,以及肿瘤压迫血管腔、病人长期卧床等因素也可以促使血栓形成^[6]。目前有多个指南推荐多发性骨髓瘤病人进行 VTE 预防,欧洲临床肿瘤协会年会(ESMO)指南推荐:接受沙利度胺联合地塞米松或沙利度胺联合化疗的多发性骨髓瘤病人可考虑给予低分子肝素、阿司匹林或剂量调整的华法林预防 VTE 的发生^[7];美国临床肿瘤学会(ASCO)^[8]推荐接受抗血管生成药物联合化疗和/或地塞米松治疗的多发性骨髓瘤病人中低 VTE 风险者可接受低分子量肝素(LMWH)或低剂量阿司匹林预防,高 VTE 风险者,建议选择低分子肝素进行预防,风险评估采用的是 Khorana 预测模型;英国血液学标准委员会(BCSH)^[9]推荐接受沙利度胺或来那度胺治疗的低风险多发性骨髓瘤病人推荐选用阿司匹林,非低风险病人推荐选用低分子肝素或剂量调整的华法林,其 VTE 风险评估也是采用的 Khorana 预测模型。NCCN 指南^[4]对多发性骨髓瘤病人制定了更易操作的 VTE 风险评估模型及相应推荐治疗方案。需要指出的是,化疗相关 VTE 的 Khorana 预测模型建立的研究未纳入足够数量的多发性骨髓瘤的病人^[10],那么可能该风险评估模型不适合多发性骨髓瘤的病人,因此本研究中未使用 ASCO、BCSH 指南的建议作为结果评价标准。

综合 ESMO、NCCN 指南,接受沙利度胺或来那

度胺联合地塞米松或联合化疗的多发性骨髓瘤病人可考虑给予低分子肝素、阿司匹林或剂量调整的华法林预防 VTE 的发生,接受不含沙利度胺或来那度胺联合化疗方案的病人可根据 VTE 风险选药。低分子肝素推荐剂量为 0.4 mL,一天 1 次,阿司匹林推荐剂量为 81~325 mg,一天 1 次,华法林可根据国际标准化比值(INR)值调整至合适剂量。阿司匹林与抗凝药物联合应用明显增加严重出血发生的危险,主要以消化道出血为主^[11],因此多发性骨髓瘤病人血栓预防不建议选用阿司匹林联合低分子肝素。

中重度肾功能损害与低分子肝素的暴露程度增加有关,这些病人血栓栓塞症和出血风险增加。根据低分子肝素药品说明书,中度肾功能损害病人(30 mL/min≤肌酐清除率<50 mL/min),可结合病人风险因素,将低分子肝素减量 25%~33%,重度肾功能损害病人(肌酐清除率<30 mL/min),应减量 25%~33%,并建议进行抗 Xa 因子活性监测^[7]。

3.2 临床药师工作开展的重点 本次调查发现,89.87%的病人进行了预防性抗凝治疗,说明昆明医科大学第二附属医院临床医生对于多发性骨髓瘤病人已有预防性抗凝的意识,但在遴选药物方面仍有待提高,这与我国肿瘤相关 VTE 的预防则处于刚刚起步阶段^[12]状况相符。针对这些问题,临床药师应加强以下工作:(1)加强理论知识的学习及更新,向临床医师提供最新、最权威的资料及研究结果,进一步提高临床医师肿瘤病人 VTE 防治意识;(2)参与多发性骨髓瘤病人 VTE 风险评估及抗凝方案制定;(3)通过文献资料的查阅及与临床医师的通力合作,制定肾功能不全病人低分子肝素剂量调整方案;(4)对于使用华法林的病人,对其进行药物知识、用药期间服药及生活方式注意事项的详细讲解,制定华法林剂量调整意见。总之,临床药师应结合专业知识及前沿药学讯息,通过与医护的良好合作,使肿瘤病人血栓预防规范化,降低肿瘤病人

VTE 发生率,提高住院病人用药安全。

参考文献

- [1] DENG A, GALANIS T, GRAHAM MG. Venous thromboembolism in cancer patients[J]. Hosp Pract (1995), 2014, 42(5):24-33.
- [2] NOBLE S, PASI J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis[J]. Br J Cancer, 2010, 102(Suppl 1):S2-S9.
- [3] KASTRITIS E, ZERVAS K, SYMEONIDIS A, et al. Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG) [J]. Leukemia, 2009, 23(6):1152-1157.
- [4] NETWORK NCC. Breast cancer risk reduction clinical practice guidelines in oncology[J]. Journal of The National Comprehensive Cancer Network Jncn, 2003, 1(2):280-296.
- [5] 邓瑞娟, 吴晓明, 司宇, 等. 多发性骨髓瘤静脉血栓形成机制[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(2):350-352.
- [6] 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(7):274-274.
- [7] MANDALÀ M, FALANGA A, ROILA F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients; ESMO clinical practice guidelines[J]. Annals of Oncology, 2011, 22 Suppl 6(suppl_6):vi85.
- [8] LYMAN GH, KHORANA AA, KUDERER NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer; American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(17):2189-2204.
- [9] WATSON HG, KEELING DM, LAFFAN M, et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis [J]. Br J Haematol, 2015, 170(5):640-648.
- [10] KHORANA AA, KUDERER NM, CULAKOVA E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis[J]. Blood, 2008, 111(10):4902-4907.
- [11] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(7):607-611.
- [12] 李圣青. 肿瘤相关性静脉血栓栓塞症的预防[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2013, 6(5):9-12. DOI:10.3969/cma.j.issn.1674-6902.2013.05.003.

(收稿日期:2017-08-11,修回日期:2017-09-09)

◇编读往来◇

《安徽医药》第五届编辑委员会三次会议暨审稿专家工作会圆满落幕

2019 年 1 月 5 日,《安徽医药》第五届编辑委员会第三次会议暨审稿专家工作会在合肥顺利召开。参加此次会议的有来自全国范围的各位编委、审稿专家及期刊同行中多家杂志社领导,共计 246 人。

安徽省药学会理事长《安徽医药》编委会主任委员徐恒秋教授对省局主管机关和期刊协会领导、佳宾及各位参会代表表示了热烈欢迎;并作了杂志社 2018 年工作报告,提出要不断提升编委会凝聚力,把《安徽医药》办好、办出特色。安徽省市场监督管理局党组书记、局长韩永生对《安徽医药》在促进医药科技传播和医药经济发展等方面的作为给予了充分肯定和表扬,希望《安徽医药》加大开放意识,以创新推动期刊出版不断向前发展。会议通过了编委会人员名单调整和章程修订,对新晋编委和审稿专家进行了培训和颁证。会议圆满完成了各项议程。