

1例肺血栓栓塞症伴多种合并症乳腺癌患者的抗凝治疗分析与药学监护^Δ

霍萌^{1,2*},程齐俭³,林佳媛^{2#}(1.温州医科大学附属第一医院药学部,浙江温州 325000;2.上海交通大学医学院附属瑞金医院药学部,上海 201801;3.上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科,上海 201801)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)02-0219-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.02.15



摘要 **目的** 为肺血栓栓塞症(PTE)伴多种合并症乳腺癌患者的抗凝治疗和药学监护提供参考。**方法** 临床药师参与1例PTE合并继发于系统性红斑狼疮的可疑抗磷脂综合征伴血小板重度减少的乳腺癌患者的诊疗过程,并提供制订个体化抗凝方案、监测患者出血情况等药学监护。针对患者出现的PTE,临床药师建议停用所有乳腺癌治疗药物;针对初始抗凝方案,临床药师在明确血小板重度减少并非抗凝治疗的绝对禁忌证后,建议予磺达肝癸钠注射液抗凝治疗;针对长期抗凝方案和疗程,临床药师建议优选华法林,推荐疗程至少3~6个月,并根据12周后的抗磷脂抗体谱复查结果结合肿瘤治疗方案决定是否进行无限期抗凝治疗。**结果** 医师采纳临床药师建议。经治疗后,患者血丝痰及气促消失,血小板恢复正常,准予带药出院。**结论** 临床药师以“抗凝-出血”为切入点,通过分析乳腺癌治疗相关药物与PTE的因果关系、充分评估患者的出血和血栓复发风险、监测患者出血症状和体征及凝血指标等药学服务,为患者制定了个体化用药方案,保障了患者用药的安全有效。
关键词 肺血栓栓塞症;血小板重度减少;抗磷脂综合征;抗凝治疗;临床药师;药学监护

Anticoagulation therapy analysis and pharmaceutical care for a breast cancer patient with pulmonary thromboembolism accompanied by multiple comorbidities

HUO Meng^{1,2}, CHENG Qijian³, LIN Jiayuan²(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang Wenzhou 325000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201801, China; 3. Dept. of Pulmonary & Critical Care Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201801, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide a reference for anticoagulant therapy and pharmaceutical care of the breast cancer patient with pulmonary thromboembolism (PTE) accompanied by multiple comorbidities. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the diagnosis and treatment of a breast cancer patient with PTE accompanied by severe thrombocytopenia and suspected antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus, and provided personalized pharmaceutical care as developing individualized anticoagulation plans and monitoring patient bleeding. For the occurrence of PTE, the clinical pharmacist recommended stopping all breast cancer drugs. The clinical pharmacists also cleared that severe thrombocytopenia was not the absolute contraindication for anticoagulant treatment and suggested fondaparinux sodium as the initial anticoagulation regimen. Further, warfarin was recommended as the long-term anticoagulation regimen with a recommended treatment course of at least 3-6 months by the clinical pharmacists. Whether to continue indefinite anticoagulation therapy was based on the results of the antiphospholipid antibodies after 12 weeks combined with the tumor treatment regimen. **RESULTS** The physicians adopted the advice of the clinical pharmacists. After treatment, the patient's blood phlegm and anhelation disappeared and the platelets returned to normal. The patient was allowed to be discharged with medication. **CONCLUSIONS** Taking the “anticoagulation-bleeding” as the starting point, the clinical pharmacists develop individualized medication plans for patients so as to ensure the safety and effectiveness of medication in the patient by providing pharmaceutical care, such as analyzing the causal relationship between breast cancer treatment-related drugs and PTE, assessing the risk of bleeding and thrombus recurrence, and monitoring patients' bleeding symptoms and signs and coagulation indicators.

KEYWORDS pulmonary thromboembolism; severe thrombocytopenia; antiphospholipid syndrome; anticoagulation; clinical pharmacist; pharmaceutical care

^Δ基金项目 上海申康医院发展中心市级医院诊疗技术推广及优化管理项目(No.SHDC12022108)

*第一作者 药师。研究方向:临床药学。E-mail:huomeng8503@163.com

#通信作者 主管药师,硕士。研究方向:呼吸临床药学。E-mail:linjiayuan1987@126.com

肺栓塞是以各种栓子阻塞肺动脉或其分支为发病原因的一组疾病或临床综合征的总称,以肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)最为常见。PTE与

下肢深静脉血栓形成合称为静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)。最新的一项前瞻性大规模队列研究结果显示,非高危PTE患者的30 d全因死亡率达到3.5%^[1]。PTE的临床表现多样,轻者无症状或表现为咳嗽、气促、心悸、胸痛、咯血等,严重者可出现血流动力学不稳定、休克甚至猝死。由于PTE临床表现缺乏特异性,易与其他疾病混淆,故易被临床漏诊或误诊。研究指出,除遗传性因素外,引起PTE的危险因素还包括获得性因素(如手术、创伤)、慢性疾病因素[如抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、肾病综合征、恶性肿瘤]、药物因素(如抗肿瘤药物、口服避孕药)等^[2]。目前,PTE的治疗手段以支持治疗(如呼吸与循环支持、抗凝治疗等)为主,亦可视情况考虑溶栓治疗、介入治疗或肺动脉血栓切除术,其中抗凝治疗是PTE治疗的基石^[2]。

抗凝治疗方案的选择和疗程的确定对PTE的治疗具有重要意义,对患者的预后具有直接影响^[3]。药学实践显示,临床药师参与PTE的治疗管理可有效降低患者的血栓复发率和出血事件发生率^[4]。此外,患者存在的恶性肿瘤、肝肾功能不全、血小板减少等合并症以及上述合并症需要使用的治疗药物,均会影响临床抗凝药物的选择、药物剂量及抗凝疗程的确定^[5]。因此,这类特殊人群可能更需要临床药师的监护和管理。本研究报道了临床药师参与1例PTE合并继发于系统性红斑狼疮的疑似APS伴血小板重度减少的乳腺癌患者的药学监护过程,分析乳腺癌治疗药物(包括靶向药物和内分泌治疗药物)与PTE的因果关系,通过充分评估患者的出血和血栓复发风险,协助医师制订并调整抗凝治疗方案,旨在为该类患者的药学监护提供参考。

1 病例资料

患者,女性,32岁,体重为73 kg。2023年10月16—20日,患者因乘坐动车正常活动受限6 h。10月22日,患者无明显诱因出现平地行走后气促,登2~3层楼后气促更明显。10月25日,患者出现血丝痰,每天1~2口,偶咳嗽,于上海交通大学医学院附属瑞金医院(以下简称“我院”)门诊就诊,予云南白药胶囊口服止血治疗4 d,其咯血及活动后气促症状均未明显改善。10月31日,患者因“活动后气促10 d、痰血1周”入我院治疗,查CT肺动脉造影(CT pulmonary angiography, CTPA)示右下肺动脉部分分支充盈缺损,以PTE收治入院。

既往史及治疗情况如下:患者于2021年12月于外院诊断左乳浸润性肿瘤,2022年6月行左单侧乳房改良根治术,术后行依托泊苷注射液+卡铂注射液方案化疗4次;2023年1月起口服细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(cyclin dependent kinase 4/6, CDK4/6)抑制剂羟乙磺酸达尔西利片150 mg, qd行靶向治疗,并口服芳香化酶抑制剂来曲唑片2.5 mg, qd行内分泌治疗;此外,2021年12月起皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林微球3.75 mg,每4周1次,抑制卵巢功能。

入院查体示:体温36.4℃,心率90次/min,呼吸17

次/min,血压119/81 mmHg(1 mmHg=0.133kPa),氧饱和度99%(吸空气);口唇无绀,双侧睑结膜稍苍白,左侧胸廓略塌陷,左乳术后改变。辅助检查示:活化部分凝血活酶时间77.2 s,凝血酶原时间14.7 s,国际标准化比值(international normalized ratio, INR)1.37, D-二聚体1.55 mg/L,白细胞计数 $1.61 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞计数 $1.12 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血红蛋白88 g/L,血小板计数 $135 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,C反应蛋白28 mg/L,凝血因子XI活性15.3%,凝血因子XII活性12.5%,凝血因子VIII活性26.60%,凝血因子IX活性11.6%,血管性血友病因子活性173.30%,血管性血友病因子抗原192.3%,心肌酶谱指标正常。血管多普勒下肢静脉检查示:双侧下肢股、腘静脉血流通畅。超声心动图检查未见异常。

入院诊断如下:(1)PTE(右下肺动脉部分分支,中危);(2)乳房恶性肿瘤史(左侧,术后)。

2 主要治疗经过

2023年10月31日(入院第1天),经临床药师评估后,考虑患者出现的PTE可能与其使用的乳腺癌治疗药物有关,建议暂停服用所有乳腺癌治疗药物(包括羟乙磺酸达尔西利片、来曲唑片和注射用醋酸亮丙瑞林微球)。医师采纳该建议。鉴于患者血流动力学稳定,超声心动图和心脏生物学标志物均正常,有恶性肿瘤史,简化肺栓塞严重程度指数评分为1分,临床药师综合考虑其PTE危险分层为“中危”。同时,患者的住院出血风险评估得分为2分(肿瘤2分),临床药师考虑其PTE诊断明确,PTE危险分层为“中危”,出血风险为“非高危”^[6],遂建议给予依诺肝素钠注射液7 200 AxaIU, q12 h,皮下注射抗凝。医师采纳该建议。

11月1日(入院第2天),患者有少量血丝痰,白细胞计数为 $0.80 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血红蛋白为81 g/L,血小板计数为 $62 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,活化部分凝血活酶时间为120.1 s。医师与临床药师讨论后,将依诺肝素钠注射液减量至4 000 AxaIU, qn,皮下注射,并加用人粒细胞刺激因子注射液100 μg, qd,皮下注射升白细胞。

11月2日(入院第3天),患者仍有血丝痰,白细胞计数为 $4.79 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,中性粒细胞计数为 $4.42 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血小板计数为 $50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,活化部分凝血活酶时间为112.5 s,红细胞沉降率为74 mm/h,抗核抗体为“+”(1:640),抗干燥综合征抗原A/RO-60抗体为“3+”,抗干燥综合征抗原A/RO-52抗体为“3+”,抗核小体抗体为“2+”,抗组蛋白抗体为“3+”;狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LAC)为强阳性(3.35),抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, aCL)的免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、IgG、IgM均为阴性,抗β₂糖蛋白I(β₂-glycoprotein I, β₂GP I)抗体的IgG、IgA、IgM均为阴性。医师邀请风湿科会诊,考虑患者可能为初诊的系统性红斑狼疮继发的APS。临床药师查阅文献后,建议停用依诺肝素钠注射液,将抗凝方案调整为磺达肝癸钠注射液2.5 mg, qd,皮下注射,同时给予重组人血小板生成素注

射液 15 000 U, qd, 皮下注射升血小板。医师采纳该建议。

11月6日(入院第7天),患者血丝痰消失,白细胞计数为 $0.84 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白为 78 g/L, 血小板计数为 $25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 活化部分凝血活酶时间为 104.3 s, 肝素诱导的血小板减少症抗体为 0.3 U/mL。患者的住院出血风险评估得分为 8 分(肿瘤 2 分, 风湿性疾病 2 分, 血小板计数 $< 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 4 分), 临床药师考虑该患者的出血风险为“高危”^[6]。针对患者血小板持续下降、是否可继续抗凝治疗, 临床药师通过查阅文献后发现, 血小板重度减少并非抗凝治疗的绝对禁忌证, 因此建议继续使用磺达肝癸钠注射液抗凝, 并密切监测患者的出血症状和体征以及血小板、血红蛋白、凝血功能指标; 同时, 针对患者出现的系统性红斑狼疮, 医师采纳了风湿科会诊意见, 予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg, bid, 静脉注射+静注人免疫球蛋白(pH4) 20 g, qd, 静脉滴注+硫酸羟氯喹片 0.2 g, qd, 口服。

11月13日(入院第14天), 患者白细胞计数为 $2.74 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞计数为 $1.95 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白为 87 g/L, 血小板计数为 $88 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 活化部分凝血活酶时间为 64.2 s, INR 为 1.05, 其血常规和凝血指标逐渐改善。根据《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》, 在胃肠外初始抗凝治疗启动后, 临床应根据患者情况及时换用口服抗凝药物^[2]。临床药师查阅文献后, 建议将抗凝药物换为华法林钠片。鉴于华法林必须与胃肠外抗凝药物重叠应用至少 5 d, 当患者 INR 达标(目标值 2.0~3.0)并持续 2 d 以上时, 方能停用胃肠外抗凝药物^[7]。因此, 临床药师建议在维持磺达肝癸钠注射液抗凝的同时加用华法林钠片起始剂量 2.5 mg, qd, 口服。同时, 因患者血小板较前明显恢复, 临床药师建议停用重组人血小板生成素注射液, 改用利可君片 20 mg, tid, 口服升血小板。医师采纳上述建议。临床药师还对患者进行了华法林的用药宣教, 并密切监测患者的 INR。

11月17日(入院第18天), 患者白细胞计数为 $2.97 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞计数为 $2.39 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白为 97 g/L, 血小板计数为 $168 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 活化部分凝血活酶时间为 70.3 s, INR 为 1.35。医师与临床药师讨论后, 决定将华法林钠片的用量增加至 3.75 mg, qd, 并继续密切监测患者的 INR。

11月20日(入院第21天), 患者白细胞计数为 $2.24 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞计数为 $1.63 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白为 89 g/L, 血小板计数为 $198 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 活化部分凝血活酶时间为 64.4 s, INR 为 1.43。患者病情稳定要求出院, 但考虑到其 INR 仍未达标, 临床药师建议患者出院后继续使用磺达肝癸钠注射液 2.5 mg, qd, 皮下注射, 同时将华法林钠片的用量增加至 5 mg, qd, 密切关注出血倾向, 并于 5 d 后门诊随访。医师采纳上述建议。

出院诊断如下: (1) PTE(右下肺动脉部分分支, 中危); (2) 系统性红斑狼疮; (3) APS(可能); (4) 乳房恶性

肿瘤史(左侧, 术后)。

11月25日, 患者于肺栓塞联合药学门诊随访, 测得 INR 为 2.06(目标 2.0~3.0); 2 d 后再次复查, 测得 INR 为 2.13。临床药师建议停用磺达肝癸钠注射液, 并嘱患者门诊定期随访, 监测 INR。

3 治疗方案分析与药学监护要点

3.1 PTE 的临床评估和诊断

本例患者起病时临床表现为气促、痰血, 临床药师对其上述症状进行了评估, 得简化 Wells 评分 3 分(4 周内制动史、活动性肿瘤、咯血)、修订版 Geneva 评分 3 分(活动性肿瘤、心率 75~94 次/min、咯血), 两项评分均提示 PTE 高度可能。医师进一步筛查示 D-二聚体(1.55 mg/L)升高, CTPA 示右下肺动脉部分分支充盈缺损, 最终确诊为 PTE。

3.2 PTE 危险因素分析和药学监护

3.2.1 PTE 的非药物危险因素分析

本例患者 PTE 的危险因素包括——(1) 长途旅行制动史: Lutsey 等^[8]研究发现, 约一半 VTE 事件的发生与长时间制动等诱发性事件相关; Linnemann 等^[9]认为, 乘坐汽车或飞机长途旅行导致的制动是诱发 VTE 的弱风险因素。(2) 乳房恶性肿瘤史: VTE 是恶性肿瘤常见的并发症之一^[10]。(3) 疑似 APS: 根据《抗磷脂综合征悉尼修订分类标准》, APS 的诊断需同时符合至少一项临床指标(血栓形成或病理妊娠)和任一项实验室指标[即抗磷脂抗体谱(antiphospholipid antibodies, aPLs)中的 LAC、aCL 或抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体] ≥ 2 次阳性, 各项指标检测时间间隔至少 12 周^[11]。本例患者虽然有 1 项临床指标(PTE 诊断明确)和 1 项实验室指标(LAC 阳性)符合上述标准, 但仅检出 1 次阳性, 故临床药师考虑患者 APS 可能, 需 12 周后再次复查 aPLs 以明确诊断。根据《易栓症诊断与防治中国指南(2021 年版)》, APS 是易栓症常见的获得性危险因素, 可能也是导致本例患者发生 PTE 的危险因素之一^[12]。

3.2.2 PTE 的药物相关危险因素分析和药学监护

本例患者入院前一直使用 CDK4/6 抑制剂达尔西利和内分泌治疗药物来曲唑、亮丙瑞林。临床药师采用 Naranjo 评估量表对 3 种药物与 PTE 的相关性进行了评价^[13], 结果显示, 3 种药物的 Naranjo 评估量表评分分别为 3、4、4 分(表 1), 与 PTE 的相关性均为“可能”。

研究发现, 与内分泌单药治疗乳腺癌相比, 联用 CDK4/6 抑制剂诱发 VTE 的风险更高^[14-15]。但达尔西利为我国首个原研的新型高选择性 CDK4/6 抑制剂, 目前暂无该药与 VTE 相关性研究的国外文献。临床药师通过查阅文献后发现, 研究者并未在 III 期临床试验中发现达尔西利致 VTE 相关不良事件的报道^[16-17]。相关专家共识指出, 对于发生任何分级 VTE 事件的早期乳腺癌患者以及发生 3 级(需要紧急医学干预, 例如肺栓塞或心腔内栓塞)或 4 级(伴有血流动力学或神经性障碍且危及生命) VTE 事件的晚期或转移性乳腺癌患者, 均建议暂停

表1 Naranjo 评估量表评分结果

相关问题	问题分值			得分			得分理由
	是	否	未知	达尔西利	来曲唑	亮丙瑞林	
(1)该反应先前是否有 结论性报告?	1	0	0	0	1	1	来曲唑说明书中肺栓塞的不良 反应少见(发生率0.01%~0.1%);亮 丙瑞林说明书提及可能引发血栓 栓塞事件如肺栓塞(发生率未知)
(2)该反应是否在使用 可疑药物后发生的?	2	-1	0	2	2	2	均在给药后出现
(3)该反应是否在停药 或者应用拮抗剂后得到 缓解?	1	0	0	1	1	1	停药并对症治疗后症状改善
(4)该反应是否在再次 使用可疑药物后重复出 现?	2	-1	0	0	0	0	未再次使用可疑药物
(5)是否存在其他原因 能单独引起该反应?	-1	2	0	-1	-1	-1	患者考虑可疑APS,有长期旅游 制动史和恶性肿瘤史
(6)该反应是否在治疗 安慰剂后重复出现?	-1	1	0	0	0	0	未使用安慰剂
(7)药物在血液或者其 他体液中是否达到毒性 浓度?	1	0	0	0	0	0	未能监测药物在血液或者其他体 液中的浓度
(8)该反应是否随剂量 增加而加重,或者随剂 量减少而得到缓解?	1	0	0	0	0	0	停药,未调整给药剂量
(9)患者是否曾暴露于 同种或者同类药物并出 现类似反应?	1	0	0	0	0	0	未曾暴露于同种或者同类药物并 出现类似反应
(10)是否存在任何客观 证据证实该反应?	1	0	0	1	1	1	CTPA提示PTE
总分				3	4	4	

“肯定”:≥9分;“很可能”:5~8分;“可能”:1~4分;“可疑”:0分。

使用CDK4/6抑制剂^[18]。基于此,临床药师建议停用达尔西利。此外,内分泌治疗药物来曲唑说明书提及肺栓塞的不良反应少见(发生率0.01%~0.1%),亮丙瑞林说明书提及可能引发血栓栓塞事件如肺栓塞(发生率未知),与PTE的相关性均为“可能”,暂不能完全排除其用药风险,故临床药师建议暂停用药,待PTE治疗稳定后至肿瘤科门诊确定乳腺癌治疗方案。

3.3 初始抗凝方案分析和药学监护

确诊PTE后,临床宜尽早启动抗凝治疗。但本例患者在入院后出现血小板重度减少(血小板计数 $<50\times10^9\text{ L}^{-1}$),考虑为系统性红斑狼疮继发的可疑APS,这是否与继续抗凝存在矛盾。国外指南指出,血小板减少症(血小板计数 $30\times10^9\text{ L}^{-1}\sim50\times10^9\text{ L}^{-1}$)是抗凝治疗的相对禁忌^[19]。因此,临床需充分评估血栓形成与出血风险。国内外相关指南或共识建议,当血小板计数 $>50\times10^9\text{ L}^{-1}$ 时,可全剂量使用抗凝药物;当血小板计数为 $25\times10^9\text{ L}^{-1}\sim50\times10^9\text{ L}^{-1}$ 时,可考虑将抗凝药物剂量减半;当血小板计数 $<25\times10^9\text{ L}^{-1}$ 时,应避免使用抗凝药物^[12,20-21]。临床药师参考上述指南或共识后,认为本例患者可以继续抗凝治疗。

本例患者在依诺肝素钠减量(4 000 AxaIU,qn,皮下注射)后仍有血丝痰,故临床药师考虑调整抗凝药物。研究指出,低分子肝素可能会导致血小板下降,磺达肝

癸钠是人工合成的凝血因子X选择性抑制剂,其戊糖结构能显著增加药物与抗凝血酶的亲和力,使其可通过非共价键特异性结合抗凝血酶的活化部位,从而快速抑制活化的凝血因子X,进而减少凝血酶生成和纤维蛋白形成^[22]。与普通肝素和低分子肝素不同,磺达肝癸钠不会与血小板因子IV结合,也不会对血小板产生影响,因此更适用于血小板减少合并血栓的患者^[23]。同时,《磺达肝癸钠药理学专家共识》指出,对于血流动力学稳定的PTE患者,可在初始抗凝期间选择磺达肝癸钠进行短期抗凝治疗(强推荐)^[22]。也有指南指出,对于血栓性APS患者尤其是免疫原性血小板减少症患者,可考虑使用磺达肝癸钠^[24]。Sayar等^[25]研究发现,4例使用磺达肝癸钠治疗的难治性血栓患者中,3例在随访70个月内未见血栓形成。基于以上依据,临床药师建议继续使用磺达肝癸钠。《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》推荐,临床使用磺达肝癸钠治疗PTE时,体重50~100 kg者的剂量为7.5 mg,qd,皮下注射;体重 $<50\text{ kg}$ 者为5 mg,qd,皮下注射^[2]。此外,因患者的血小板计数 $<50\times10^9\text{ L}^{-1}$,有血丝痰及贫血症状(血红蛋白81 g/L),医师和临床药师共同讨论后制定初始抗凝方案为磺达肝癸钠注射液2.5 mg,qd,皮下注射。在抗凝治疗的过程中,临床药师密切监测患者的血小板、血红蛋白、凝血功能指标以及出血症状和体征。经治疗后,患者的血丝痰及气促症状消失,血小板恢复正常,活化部分凝血活酶时间也逐渐缩短。

3.4 长期抗凝方案制订和药学监护

3.4.1 长期抗凝方案制订

《抗磷脂综合征诊疗规范》推荐,血栓性APS的抗凝药物包括华法林、普通肝素、低分子肝素,可单用或联合阿司匹林^[11]。根据欧洲抗风湿病联盟相关意见,首次发生静脉血栓事件的APS患者应口服维生素K拮抗剂,INR目标值为2.0~3.0;考虑到复发性事件的高风险性,aPLs全部指标(LAC、aCL和抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体)均为阳性的患者不能使用利伐沙班^[26]。一项纳入4项随机对照试验和5项队列研究的Meta分析指出,与aPLs全部指标均为阳性的患者相比,单一指标(LAC、aCL或抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体之一)阳性患者的血栓复发风险较低;且在上述低风险患者中,直接口服抗凝药物使用者的血栓复发风险与维生素K拮抗剂使用者比较差异无统计学意义($P=0.24$),提示直接口服抗凝药物可能是该类患者合适的抗凝选择^[27]。但与aCL或抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体相比,LAC与血栓形成存在更强的相关性^[11]。一项回顾性研究比较了接受直接口服抗凝药物(阿哌沙班或利伐沙班)或华法林治疗的单抗阳性APS患者的血栓复发风险,结果显示,与aCL阳性患者相比,LAC阳性患者的血栓复发风险增加了4.5倍^[28]。这提示LAC阳性患者使用利伐沙班可能会增加血栓复发风险,故不推荐此类患者使用直接口服抗凝药物。本例患者为LAC强阳性,且合并恶性肿瘤史,基于上述证据,并考虑到《中国临床肿瘤学会

(CSCO)肿瘤患者静脉血栓防治指南(2024)》将直接口服抗凝药物(利伐沙班、艾多沙班、阿哌沙班)和华法林纳入了无抗凝禁忌的VTE肿瘤患者的I级推荐^[10],故临床药师建议选择长期抗凝药物为华法林。

对于抗凝疗程,临床药师考虑到本例患者为初次诱发静脉血栓的可疑APS,根据相关指南,治疗持续时间应与无APS患者的治疗时间一致^[26],故建议患者12周后门诊复查aPLs,此举一方面可明确APS,另一方面可及时延长抗凝时间(尤其是对于中高风险APS患者或存在其他复发危险因素的患者)^[26]。此外,国外相关指南建议,对于确诊VTE的恶性肿瘤患者,其抗凝疗程至少为3个月或贯穿整个患癌期或肿瘤治疗期,且国内外相关指南建议至少抗凝治疗6个月^[10,19]。因此,该患者需根据12周后的aPLs复查结果,同时结合肿瘤治疗方案来决定是否需进行无限期抗凝治疗,但抗凝疗程至少应持续3~6个月。

3.4.2 长期抗凝治疗的药学监护

治疗期间,临床药师密切监测患者INR,出院时患者INR仍未达标,临床药师建议其出院后继续使用磺达肝癸钠,同时将华法林的用量增加至5 mg,并嘱患者定期门诊随访;同时,临床药师告知患者使用华法林的目的,强调规律用药,注意华法林与食物、药物的相互作用,密切观察有无黑便、皮下瘀斑、牙龈出血、月经量增大等出血情况或不明原因的呼吸困难、气促、胸痛、咯血、四肢肿胀等血栓加重症状。出院后,患者于肺栓塞联合药学门诊随访,结果显示,患者INR达标,因此临床药师建议停用磺达肝癸钠,后续定期门诊随访。

4 结语

临床药师从“抗凝-出血”这一治疗矛盾入手,参与了本例患者抗凝方案制订和调整的全过程,明确了血小板重度减少并非抗凝治疗的绝对禁忌证,建议抗凝药物用量减半,并选择磺达肝癸钠作为抗凝药物;针对长期抗凝治疗,建议优选华法林,并推荐抗凝疗程。临床药师在监测患者出血症状和体征的同时密切关注了患者的凝血指标,最大程度地降低了患者的出血风险,在保障用药安全性的同时保证了抗凝治疗目标的实现。

参考文献

[1] ZHANG Y, CHEN Y N, CHEN H, et al. Performance of the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in predicting 30-day mortality after acute pulmonary embolism: validation from a large-scale cohort[J]. Eur J Intern Med, 2024, 124: 46-53.

[2] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087. Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Group of Respiratory Medicine Branch of Chinese Medical Association, Working Committee on Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease of the Respiratory Physicians Branch of the Chinese Medical Doctor Association, National Collaborative Group for Prevention and Treatment of Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism[J]. Natl Med J China, 2018, 98(14): 1060-1087.

[3] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36): 2861-2888. Expert Committee of Guidelines for the Prevention and Treatment of Thrombotic Diseases in China. Guidelines for prevention and treatment of thrombotic diseases in China[J]. Natl Med J China, 2018, 98(36): 2861-2888.

[4] 王乔宇, 武明芬, 柳鑫, 等. 2021中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(21): 2999-3016. WANG Q Y, WU M F, LIU X, et al. Guidelines for the selection and pharmaceutical care of anticoagulants for the prevention and treatment of venous thromboembolism in China of 2021[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(21): 2999-3016.

[5] 丁永杰, 张柳, 李庆云. 肺血栓栓塞症抗凝药物应用安全性监测及对策[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(12): 1170-1175. DING Y J, ZHANG L, LI Q Y. Safety monitoring and countermeasures of anticoagulant drugs for pulmonary thromboembolism[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2024, 47(12): 1170-1175.

[6] DECOUSUS H, TAPSON V F, BERGMANN J F, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators[J]. Chest, 2011, 139(1): 69-79.

[7] 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. Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Committee of Cardio-Cerebral-Vascular of GSC. China expert consensus on anticoagulation therapy with warfarin[J]. Chin J Intern Med, 2013, 52(1): 76-82.

[8] LUTSEY P L, ZAKAI N A. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(4): 248-262.

[9] LINNEMANN B, BLANK W, DOENST T, et al. Diagnostics and therapy of venous thrombosis and pulmonary embolism: the revised AWMF S2k guideline[J]. Vasa, 2023, 52(S111): 1-146.

[10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤患者静脉血栓防治指南: 2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 6-7. Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) for venous thromboembolism prophylaxis and treatment guideline in patients with cancer 2024[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024: 6-7.

[11] 赵久良, 沈海丽, 柴克霞, 等. 抗磷脂综合征诊疗规范[J].

中华内科杂志,2022,61(9):1000-1007.

ZHAO J L, SHEN H L, CHAI K X, et al. Recommendations for management of antiphospholipid syndrome in China[J]. Chin J Intern Med, 2022, 61(9): 1000-1007.

- [12] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断与防治中国指南:2021年版[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(11):881-888.

Thrombosis and Hemostasis Group of Hematology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis, prevention and treatment of thrombophilia: 2021 edition[J]. Chin J Hematol, 2021, 42(11): 881-888.

- [13] 杜中英, 郑兆红, 魏亮, 等. 1例阿来替尼致ALK阳性NSCLC患者罕见不良反应的药学监护[J]. 中国药房, 2024, 35(2):247-250.

DU Z Y, ZHENG Z H, WEI L, et al. Pharmaceutical care for rare ADR in a patient with ALK-positive non-small cell lung cancer induced by alectinib[J]. China Pharm, 2024, 35(2):247-250.

- [14] THEIN K Z, HTUT T W, BALL S, et al. Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 183(2):479-487.

- [15] WEST M T, SMITH C E, KAEMPF A, et al. CDK4/6 inhibitors are associated with a high incidence of thrombotic events in women with breast cancer in real-world practice[J]. Eur J Haematol, 2021, 106(5):634-642.

- [16] XU B H, ZHANG Q Y, ZHANG P, et al. Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial[J]. Nat Med, 2021, 27(11):1904-1909.

- [17] NIU N, QIU F, XU Q S, et al. A multicentre single arm phase 2 trial of neoadjuvant pyrotinib and letrozole plus dapiciclib for triple-positive breast cancer[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):7043.

- [18] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. CDK4/6抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体2阴性乳腺癌临床应用专家共识:2023版[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(12):1003-1017.

Breast Cancer Expert Committee of National Tumor Quality Control Center, Professional Committee on Clinical Research of Tumor Drugs of Chinese Anti-Cancer Association. Consensus on the clinical use of CDK4/6 inhibitors for the treatment of hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: 2023 edition[J]. Chin J Oncol, 2023, 45(12):1003-1017.

- [19] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cancer-associated venous thromboembolic disease: version 1[EB/OL]. (2024-04-25)

[2024-09-18]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf.

- [20] STEFFEL J, COLLINS R, ANTZ M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. Europace, 2021, 23(10):1612-1676.

- [21] 中国成人血小板减少症急诊管理共识专家组. 中国成人血小板减少症急诊管理专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(2):161-168.

Expert Group on Emergency Management of Adult Thrombocytopenia in China. Expert consensus on emergency management of adult thrombocytopenia in China[J]. Chin J Emerg Med, 2022, 31(2):161-168.

- [22] 中华医学会临床药学分会《磺达肝癸钠药学实践专家共识》编写工作组. 磺达肝癸钠药学实践专家共识[J]. 医药导报, 2022, 41(11):1571-1581.

The Working Group for the Compilation of the *Expert Consensus on the Pharmaceutical Practice of Chlorpromazine Sodium* of Clinical Pharmacy Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the pharmaceutical practice of chlorpromazine sodium[J]. Her Med, 2022, 41(11):1571-1581.

- [23] 重庆市医院协会药事管理专业委员会. 抗凝药物审方规则专家共识[J]. 中国药房, 2023, 34(24):2951-2967.

Pharmaceutical Administration Committee of Chongqing Hospital Association. Expert consensus on prescription review rules of anticoagulants[J]. China Pharm, 2023, 34(24):2951-2967.

- [24] COHEN H, CUADRADO M J, ERKAN D, et al. 16th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends[J]. Lupus, 2020, 29(12):1571-1593.

- [25] SAYAR Z, BURKE S, MITTAL P, et al. The use of fondaparinux and rituximab for recurrent thrombotic events in antiphospholipid syndrome[J]. Lupus, 2022, 31(12):1485-1490.

- [26] TEKTONIDOU M G, ANDREOLI L, LIMPER M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(10):1296-1304.

- [27] WU X L, CAO S B, YU B, et al. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2022, 33(7):389-401.

- [28] LIU A, RUPANI K V, NAYMAGON L. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with single antibody-positive anti-phospholipid syndrome[J]. Eur J Haematol, 2022, 109(1):69-74.

(收稿日期:2024-08-21 修回日期:2024-12-24)

(编辑:陈 宏)