

1 例肺栓塞患者围手术期抗凝药物治疗分析及干预

邓昂¹, 唐崑¹, 孔旭东¹, 毛敏¹, 张庆^{2*}

(1. 卫生部中日友好医院药学部, 北京 100029; 2. 南方医院药学部, 广州 510515)

【摘要】目的: 探讨肺栓塞患者在围手术期中抗凝治疗中的药学服务, 体现临床药师在围手术期抗凝治疗中的重要作用。**方法:** 临床药师通过对患者进行药学评估, 使用 Caprini VTE 深静脉血栓风险评估模型评价患者术后风险, 制定抗凝方案, 开展围手术期抗凝治疗监护供药学服务。**结果:** 临床药师结合药动学知识, 制定抗凝方案, 最大程度上降低了患者出血和血栓风险。**结论:** 临床药师通过实施药学监护, 可明显提升高出血风险患者用药的安全性和治疗有效性, 降低抗凝药出血风险, 改善患者预后。

【关键词】 临床药师; 肺栓塞; 围手术期抗凝; 药学监护

【中图分类号】 R969.3; R973.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0065-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.017

Medication analysis and intervention on perioperative anticoagulation therapy in a patient with pulmonary embolism

DENG Ang¹, TAGN Kun¹, KONG Xu-dong¹, MAO Min¹, ZHANG Qing^{2*}

(1. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 2. Department of Pharmacy, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

【Abstract】 Objective: To discuss how to carry out pharmaceutical care to patients with pulmonary embolism in perioperative bridging anticoagulation therapy in order to show the important role of clinical pharmacist in perioperative bridging anticoagulation therapy. **Methods:** From the aspect of pharmaceutical evaluation, Caprini VTE risk assessment model was used to evaluate the patient's post-operative risk, develop anticoagulation strategy and provide pharmaceutical care on anticoagulation therapy. **Results:** The clinical pharmacists could optimize the anticoagulant regimen by using the pharmacokinetic knowledge to decrease the risk of hemorrhage and embolism to the largest extent. **Conclusion:** Pharmaceutical care improved safety and efficiency of medicine therapy of pulmonary embolism patients with high bleeding risk, and decreased adverse effects in bleeding, and improved patient's prognoses.

【Keywords】 clinical pharmacists; pulmonary embolism; perioperative anticoagulation therapy; pharmaceutical care

肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 和下肢深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 形成是外科手术后可控死因, 也是恶性肿瘤患者术后的常见并发症^[1-2]。肺栓塞主要源于深静脉血栓形成, 是深静脉血栓的并发症。肺血栓药物治疗主要是抗凝和溶栓, 但治疗的同时易增加出血风险。该患者因妇科手术后继发肺栓塞接受抗凝治疗, 且近期内仍需继续进行高出血风险的妇科手术, 临床药师通过对此患者开展药学监护, 根据临床诊疗进展协同临床医师优化抗凝治疗方

案, 减少出血风险, 提高患者用药安全性、有效性和患者的依从性。

1 病例介绍

患者女性, 40岁, 于2012年4月因卵巢囊肿行“右侧卵巢切除术”, 2012年8月无明显诱因出现咳嗽、活动后胸闷、气促, 咳嗽频繁, 咳少量白色泡沫痰, 痰中偶见少量血丝, 伴全身乏力, 无咯血、胸痛等症。后患者出现双下肢水肿, 左侧较重。外院胸部血管CT检查提示: “①左肺上下

[收稿日期] 2014-11-18

[作者简介] 邓昂, 男, 主管药师, 研究方向: 医院药学、临床药学、内分泌药的治疗及疼痛药物治疗管理, Tel: (010)84206032, E-mail: djgly@sina.com

[通讯作者] * 张庆, 女, 副主任药师, 研究方向: 临床药学、呼吸系统疾病的药物治疗管理, E-mail: zq1699@126.com

叶及右肺下叶肺动脉栓塞；肺动脉高压。②右肺下叶基底段胸膜下片状异常密度灶，考虑肺梗死或感染”，予那屈肝素钙治疗1周（具体不详）、华法林3 mg qd po、酒石酸美托洛尔25 mg qd po、呋塞米40 mg bid po治疗，患者双下肢水肿消失，但咳嗽、活动后胸闷、咳痰、全身乏力等症状无明显缓解。住院检查发现下腹包块，腹部CT示“子宫右侧巨大囊实性占位”，未予处理。我院以“肺栓塞”收住呼吸内科。

入院后查心率：103次/min，呼吸：18次/min，血压：99/67 mmHg(1 mmHg=1.33×10⁶kPa)；血气分析：血pH7.48，二氧化碳分压(PCO₂)4.13kPa，氧分压(PO₂)8.11 kPa，氧合血红蛋白百分率(O₂Hb)88.90%；凝血功能：血浆凝血酶原时间测定(PT)15.1s，国际标准化比率(INR)1.3，D-二聚体(D-Dimer PLUS)667 μg·L⁻¹；生化：丙氨酸氨基转移酶(ALT)16U·L⁻¹，天门冬氨酸氨基转移酶(AST)20 U·L⁻¹，尿素氮4.8 mmol·L⁻¹，血肌酐53 μmol·L⁻¹，C-反应蛋白(CRP)6.5 mg·L⁻¹。肿瘤标志物：卵巢癌相关抗原(CA-125)213.3 U·mL⁻¹，癌胚抗原(CEA)14.49 μg·L⁻¹；白蛋白33.9 g·L⁻¹，总蛋白57.4 g·L⁻¹。心电图提示窦性心动过速，T波改变。胸片提示右下肺渗出性病变，不排除肺栓塞。下肢血管超声示左侧胫前静脉、胫后静脉其中一支、腘静脉下段血栓形成。超声心动提示右房、右室增大，中重度肺动脉高压，符合肺栓塞改变；左心功能正常。腹部包块PET-CT考虑为恶性肿瘤。入院后诊断肺栓塞合并左下肢静脉血栓形成明确，腹部包块考虑恶性肿瘤，考虑行手术切除。

针对肺栓塞合并下肢静脉血栓形成，10月31日予华法林3 mg qd po抗凝、前列地尔注射液20 μg qd ivgtt、单硝酸异山梨酯缓释胶囊50 mg qd po降低肺动脉压，7d后加用磺达肝癸钠注射液0.5 mL/2.5 mg bid ih抗凝。经上述治疗后患者咳嗽、咳痰、胸闷较前好转，双下肢水肿消失。入院后患者多次复查肝肾功能未见明显异常，查白蛋白介于33~39 g·L⁻¹。PT波动于16.7~27 s，APTT波动于27.3~40.7 s，INR逐渐上升，11月13日INR最高为2.35，血浆D-二聚体波动于192~963 μg·L⁻¹。11月14日停用华法林准备择期手术，血管外科行临时腔静脉滤器置入术，术程顺利，术后患者无不适；11月15日停用磺达肝癸钠注射液，予那屈肝

素钙注射液4 100 u q12 h ih继续抗凝，患者咳嗽、咳痰、胸闷症状明显好转。患者腹部包块从大小约15cm×13 cm迅速增大至17.1cm×14 cm，11月25日突发右下腹剧烈疼痛，疼痛非撕裂样，伴阴道流血20 mL，于11月28日转入妇产科择期手术。12月3日INR为1.05；PT12.2s，APTT 27.3s，D-二聚体465 μg·L⁻¹，余无异常，符合手术要求。

2 分析讨论

2.1 患者静脉血栓栓塞风险评估

患者中年女性，近期有PE和DVT病史，肺栓塞症状明显，伴右心功能不全，中重度肺动脉高压，且术前不能除外恶性肿瘤，存在术后再次出现静脉血栓栓塞(VTE)的风险；故应完善围手术期的VTE风险评估^[3]。

2012年ACCP第九版《抗栓治疗及预防血栓形成指南》中非骨科手术的VTE预防推荐使用Caprini VTE风险评估模型评估患者^[4]。该评估包含近40个不同的风险因子，基本涵盖术后患者发生VTE可能的风险因素，通过评分对患者VTE发生风险进行预测。风险等级分为低危(0~1分，VTE发生率<0.5%)，中危(2分，VTE发生率为0.5%~1.5%)，高危(3~4分，VTE发生率为1.5%~3%)和极高危(≥5分，VTE发生率为3%~6%)4个级别，根据不同的风险级别对患者提出不同的VTE预防建议。该患者评分为10分，属于极高危级别，预示术后出现VTE的风险极高。应在围手术期积极采取药物抗凝治疗以防止VTE的发生。

2.2 患者围手术期抗凝方案的分析和设计

在VTE患者的长期抗凝治疗中，华法林的治疗地位不言而喻，由于其影响凝血因子Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ的合成，抗凝作用强大，出血性风险也较高。华法林半衰期36~42 h，服用8~12 h后开始发挥作用，36~48 h达抗凝高峰，维持3~6 d，由于凝血酶原体内半衰期较长(60~72 h)，而维生素K依赖凝血因子体内半衰期为6~24 h，已生成的凝血酶功能尚存，因此华法林起效有明显延迟。停药后由于维生素K依赖的凝血因子需要时间恢复，其抗凝作用仍可维持2~5 d。多个随机对照试验提示华法林的出血风险随INR的升高而增加，Hull等^[5]的研究中纳入96名患者为期3个月深静脉血栓的抗凝治疗，

对比 INR 3.0~4.5 和 INR 2.0~2.5 的 2 个不同组别出血性风险,高 INR 组的患者出血发生率为 22.4%;而低 INR 组的出血率仅为 4.3%。如围手术期不停用华法林,患者术中出血量将大为增加,因此术前为降低 INR 停用华法林已成为各个抗凝指南中的基本共识。对于手术患者,升高的 INR (≥ 2.0) 增加术中出血风险,而接近正常值的 INR (<1.5) 不增加术中出血。而大多数患者术前 5 d 停用华法林,通常 INR 可恢复至正常以安全手术^[6]。对于存在高 VTE 风险的患者,围术期抗凝应考虑低分子肝素(LMWH)或肝素(UFH)过渡抗凝治疗。

UFH 主要通过激活抗凝血酶Ⅲ发挥抗凝作用,其抗 Xa/抗Ⅱa 作用强度基本相同。但 UFH 的量效相关性较差,其药效时间、强度不随剂量增加而成正比增加,但出血风险随剂量增加,存在肝素诱导血小板减少症(HIT)的风险。鱼精蛋白可拮抗 UFH。由于 UFH 起效快,有可靠的解救药物,经肝脏代谢而更适用于因此常用于 VTE 急性期、高出血危险的手术以及肾功能不全时。而本患者肾功能正常,并非 PE 的急性期应用,无高出血风险,故不选用 UFH。

LMWH 的抗 Xa 作用强,抗凝效果呈明显的量效关系。由于具有高生物利用度可以每日单次给药,不需要常规监测。LMWH 经肾脏代谢,对于严重肾功能不全患者需要调整剂量。由于活化凝血时间(ACT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)不受 LMWH 的影响,出血风险较 UFH 低。LMWH 与血小板 4 因子结合力下降,因而 HIT 发生率较 UFH 明显减低。鱼精蛋白可拮抗 LMWH 作用。作为目前研究最多的依诺肝素,来自于 FDA 上市审批报告中的纳入 1 116 患者的腹部术后 VTE 预防试验中显示,依诺肝素组(40 mg qd, 555 人)对比 UFH 组(5 000 u tid, 560 人)的出血发生率为 4% vs 3%,无统计学差异。在 Lechler 等^[7]在内科患者的依诺肝素 PRIME 研究中,纳入 929 名患者,依诺肝素组(40 mg qd, 447 人)对比 UFH 组(5 000 u tid, 482 人)的出血性发生率都为 2.7%,无显著性差异,两组的疗效相同。Dolovich 等^[8]的 meta 分析也提示 LMWH 在 VTE 预防方面具有不低于 UFH 的优势,而出血风险无显著差异。在大量循证证据的支持下,ACCP 指南也将 LMWH 在腹盆部手术后 VTE 预防地位置于 UFH 之上^[5,9]。临床药师认为由

于 LMWH 的量效关系稳定,剂量调整方便,治疗效果明显,每日 1 次给药便于管理,不用常规监测抗 Xa 活性,有比较可靠的解救药物等优势,应作为该患者围手术期过渡抗凝的首选。而目前上市的数种 LMWH,依诺肝素的研究较多,但 ACCP 指南认为各种 LMWH 的治疗效果和安全性无明显差异,在目前研究不充分的情况下,没有特别推荐何种 LMWH 更优;但是不同的 LMWH 仍被看做独立的药物,具有药代动力学方面的差异,治疗中不可随意替换^[9]。

磺达肝癸钠是可选择性抑制因子 Xa,进而减少凝血酶产生和纤维蛋白形成,但对凝血酶无直接抑制作用。静脉或皮下给药吸收迅速完全,生物利用度达 100%,2 h 可达血浆峰浓度,半衰期长达 18 h,2~3 d 可达稳态,主要以原型经肾脏排泄。在肾功能受损和低体重患者中清除率下降,禁用于严重肾功能不全($CCr < 20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)。目前尚无磺达肝癸钠的特效对抗剂。对比磺达肝癸钠和 LMWH 的出血风险,Agnelli 等^[10]的一项 RCT 研究比较了磺达肝癸钠和那屈肝素在腹部手术后的出血发生率,磺达肝癸钠为 3.4%,而那屈肝素为 2.4%。另一个 meta 分析^[11]显示 4 个试验中校正的总出血事件的发生频率,磺达肝癸钠稍高于依诺肝素(2.9% vs 1.7%, $P < 0.008$)。而 Nijkeuter 等^[12]的一个系统性回顾分析显示,磺达肝癸钠和 LMWH 在致命性出血、由于出血反复手术和关键器官出血方面无明显差异。对该患者药师认为磺达肝癸钠的长半衰期使得停药后抗凝作用维持时间长,缺乏有效解救药物,相对治疗费用较高,不建议首选,可考虑作为替代方案。

该患者所行手术为妇科恶性肿瘤手术,手术范围大,且盆腔部位由于肿瘤血管分布的特性,出血风险较高,但恶性肿瘤可造成静脉淤滞、内皮细胞损伤和血液的高凝状态,有助于血栓形成,使发生 VTE 的风险比普通外科手术增加一倍。如果围手术期末进行血栓预防,良性疾病与恶性疾病无症状性血栓形成率分别为 40%,80%,近端静脉血栓形成率分别为 10%,20%,肺栓塞率分别为 4%,10%,致命肺栓塞率分别为 1%,5%,而 LMWH 可以降低腹盆部手术患者发生 VTE 80% 的风险^[13-14]。根据患者个体化情况结合上述分析和证据,临床药师认为患者使用 LMWH 过渡抗凝极其必要,由于患

者因 PE/DVT 入院,予那屈肝素钙 4 100 u q12h ih 治疗也是适宜的。

患者手术前应考虑 LMWH 的半衰期长,药效维持时间较长,应考虑围手术期的过渡抗凝停药和术后恢复抗凝的时机。一些观察性的研究提示^[15-18],对比术前 12 h 和 24 h 给最后 1 次 LMWH,尽管没有明显升高的出血率,但是术前 12 h 给药组测抗 Xa 活性,术中超过 90 % 的患者可检测到 LMWH 的抗凝作用,其中 34 % 达到了治疗级别的抗凝效果(抗 Xa>0.5 IU·mL⁻¹)。而患者的腹部手术坚固抗凝治疗和出血风险,临床药师建议应在术前 24 h 给最后 1 次 LMWH 为宜,由于患者给药为 12 h 给药 1 次,因此仅需在术前 1 d 给上午的 1 次治疗即可。而术后抗凝治疗的恢复,尽管术后 24 h 内恢复抗凝治疗比延迟恢复治疗,增加出血风险 2~4 倍^[19],但是如果患者术中病理检查确认恶性肿瘤,术后复发 VTE 的极高风险,相比于出血风险,积极抗凝的治疗级别更高,因此仍建议在 12~24 h 内早恢复抗凝治疗,监测凝血功能,必要时做好输血准备以预防患者的出血风险。考虑到患者的长期抗凝治疗的效果和强度,应联合华法林,以充分控制 VTE 的复发。由于华法林起效的延迟,建议在术后 12~24 h 恢复口服给华法林^[7]。

考虑该患者复发 VTE 的极高危风险,综合上述用药方案分析,结合 ACCP 第九版抗栓指南建议,临床药师建议该患者的围手术期抗凝治疗方案设计如下:①使用 LMWH 作为过渡抗凝治疗;②手术前 1 日上午给 LMWH 最后 1 次抗凝治疗;③术中监测凝血功能,做输血准备预防出血风险;④术后 12~24 h 评估凝血功能,恢复 LMWH 治疗;⑤术后 12~24 h 恢复华法林治疗。联合治疗方案为长期抗凝治疗,维持至少 3 个月,INR 达到目标值并稳定后(连续 2 次在 2.0~3.0),每 1~2 周查 1 次,逐渐过渡到每 4 周复查 1 次患者的 INR 和凝血功能。患者肿瘤术后化疗时评估治疗情况,按需调整长期抗凝方案。医生接受了建议。

2.3 患者的转归

12 月 3 日停那屈肝素钙注射液 4 100 u q12 h, 17:15 临时予那屈肝素钙 4 100 u ih。12 月 4 日中午行经腹双侧附件切除术和盆腔严重粘连分解术。术中快速病理示右附件肿物交界性囊腺瘤,局部癌变;左输卵管肿物腺上皮中至重度不典型增生,局部

癌变;术中左侧附件切除,因子宫后壁与乙状结肠致密粘连,遂放弃切除子宫,术中出血 500 mL,输血 200 mL。术后情况稳定。12 月 5 日患者术后 INR 1.14, APTT 30.1 s, D-二聚体为 1 223 μg·L⁻¹,术后 9 h 予那屈肝素钙注射液 4 100 u ih 恢复抗凝治疗,并于当日拔除临时腔静脉滤器,置入永久腔静脉滤器。患者术后腹部切口干洁,无红肿,无渗血,渗液。腹腔引流管畅,生命体征平稳;于 12 月 7 日加用华法林抗 2.5 mg qd po 抗凝。患者术后未出现明显出血,未复发胸闷、胸痛、气促,咳嗽等症状,12 月 13 日下肢血管超声及 12 月 14 日下腔静脉 CT 未见血栓形成。考虑患者情况稳定准予出院,嘱维持那屈肝素钙 4 100 u qd 联合华法林 2.5 mg qd po 抗凝治疗,2 周后复诊行术后化疗。

3 小结

患者因卵巢脓肿行“右侧卵巢切除术”后出现肺栓塞合并下肢静脉血栓,因发现下腹包块疑似恶性肿瘤,择期行“经腹双侧附件切除手术”。在呼吸科住院期间先后予华法林联合磺达肝癸钠抗凝治疗,由于择期手术停用上述方案改为那屈肝素钙治疗,在围手术期及时调整了抗凝治疗方案,术后较早的恢复了低分子肝素的治疗,并联合小剂量华法林开始长期治疗。

药师查阅近年来的抗栓抗凝指南,对患者使用 Caprini VTE 风险评估量表,判断患者存在极高的 VTE 复发风险,经深入分析发现患者围手术期抗凝方案存在较大的优化调整空间。药师根据指南建议结合患者病情特点,根据患者的个体化需求重新制订了围手术期抗凝方案并予以建议。通过本次治疗的分析总结、方案设计和干预,有助于建立针对患者个体化需求进行药物治疗方案调整的临床药学思维模式,更使药师明确了药物治疗监护中重点环节。

【参考文献】

- [1] Moser K M, Fedullo P F, Littejohn J K, et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis[J]. JAMA, 1994, 271(3): 223-225.
- [2] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism[J]. Circulation, 2003, 107 (23 Suppl.1): I22-I30.
- [3] Donze J, Le Gal G, Fine M J, et al. Prospective validation of the pulmonary embolism severity index: a clinical prognostic model for pulmonary embolism[J]. Thromb Haemost, 2008, 100(5): 943-948.

- [4] Gould M K, Garcia D A, Wren S M, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012,141(5):e227S-e277S.
- [5] Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis[J]. N Engl J Med, 1982,307(27):1676-1681.
- [6] Kearon C, Akl E A, Anthony J, et al. Wells, chest physicians evidence-based clinical thrombosis, 9th ed: American college of antithrombotic therapy and prevention of antithrombotic therapy for VTE disease:Practice Guidelines[J]. Chest, 2012,141(Suppl 2):e419S-e494S.
- [7] Lechler E, Schramm W, Flosbach C W. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin)[J]. Haemostasis, 1996,26(Suppl 2):49-56.
- [8] Dolovich L R, Ginsberg J S, Douketis J D, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency[J]. Arch Intern Med, 2000,160(2):181-188.
- [9] Douketis J D, Spyropoulos A C, Frederick A. et al. Dunn and Regina. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012,141(Suppl 2):e326S-e350S.
- [10] Agnelli G, Bergqvist D, Cohen A T, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery[J]. Br J Surg, 2005,92(10):1212-1220.
- [11] Turpie A G, Bauer K A, Eriksson B I, Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies[J]. Arch Intern Med, 2002,162(16):1833-1840.
- [12] Nijkeuter M, Huisman M V. Review pentasaccharides in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: a systematic review[J]. Curr Opin Pulm Med, 2004,10(5):338-344.
- [13] Gary H L, Alok A K, Anna F, et al. American society of clinical oncology guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer[J]. J Clin Oncol, 2007,25(34):5490-5505.
- [14] Rasmussen M S, Jørgensen L N, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009 21(1):CD004318.
- [15] Douketis J D, Johnson J A, Turpie A G. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen[J]. Arch Intern Med, 2004,164 (12):1319-1326.
- [16] Kovacs M J, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin [J]. Circulation, 2004,110(12): 1658-1663.
- [17] O'Donnell M J, Kearon C, Johnson J, et al. Brief communication: preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. [J]. Ann Intern Med, 2007,146 (3): 184 - 187.
- [18] Douketis J D, Woods K, Foster G A, et al. Bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin after interruption of warfarin therapy is associated with a residual anticoagulant effect prior to surgery[J]. Thromb Haemost, 2005,94 (3):528 - 531.
- [19] Tafur A J, McBane R 2nd, Wysokinski W E, et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management[J]. J Thromb Haemost, 2012,10(2):261-267.