

## · 临床药学 ·

## 临床药师参与1例化疗后血小板减少症患者的药学监护

赵子龙,刘小艳,宁佳

(内蒙古包钢医院 药学部,内蒙古 包头 014010)

**【摘要】目的** 探讨肿瘤化疗后血小板减少症患者的药学服务要点,为临床药师参与此类患者临床治疗提供参考。**方法** 临床药师参与1例化疗后血小板减少合并静脉血栓患者的抗凝过程,从抗凝药物的选择、剂量的调整方面,协助医师优化个体治疗方案。**结果** 选择阿加曲班替代抗凝治疗,患者血小板逐步恢复,顺利出院。**结论** 临床药师通过提供个体化用药服务,提高肿瘤相关静脉血栓患者抗凝治疗的效果及用药安全性。

**【关键词】** 血小板减少;静脉血栓;抗凝治疗;临床药师;药物治疗实践

中图分类号:R973

文献标识码:A

文章编号:1673-9388(2023)04-0263-04

DOI:10.19891/j.issn1673-9388.(2023)04-0263-04

## CLINICAL PHARMACIST PARTICIPATED IN PHARMACEUTICAL CARE OF A PATIENT WITH THROMBOCYTOPENIA AFTER CHEMOTHERAPY

ZHAO Zilong, LIU Xiaoyan, NING Jia

(Department of Pharmacy Inner Mongolia Bao Gang Hospital, Inner Mongolia, Baotou, 014010)

**【Abstract】 Objective** To explore the key points of pharmaceutical care for patients with thrombocytopenia after tumor chemotherapy, and to provide reference for clinical pharmacists to participate in the clinical treatment of such patients. **Methods** Clinical pharmacists participated in the anticoagulation process of a patient with thrombocytopenia complicated with venous thrombosis after chemotherapy, and assisted doctors in optimizing individual treatment plan from the selection of anticoagulants and dosage adjustment. **Results** Agatraban was selected instead of anticoagulant therapy, and the patient's platelets gradually recovered and discharged smoothly. **Conclusion** Clinical pharmacists can improve the effect of anticoagulant therapy and medication safety of patients with tumor-related venous thrombosis by providing individualized medication services.

**【Keywords】** thrombocytopenia; Venous thrombosis; Anticoagulant therapy; Clinical pharmacists; drug treatment practice

宫颈癌为女性生殖系统常见的妇科恶性肿瘤,其发病率和病死率在全球女性恶性肿瘤中高居第四位<sup>[1]</sup>,根据2020年全球癌症统计数据显示,宫颈癌在女性癌症发病总数中占6.5%,在死亡总数中占7.7%<sup>[2]</sup>。在我国,宫颈癌的发病率和病死率在女性

肿瘤中为第六位和第七位,严重危害着女性健康<sup>[3]</sup>。目前主要的治疗方式有手术治疗、化疗、放疗、同步放化疗、免疫治疗和靶向治疗<sup>[4,5]</sup>。而静脉血栓栓塞症(venous thrombo embolism, VTE)是恶性肿瘤患者中常见的并发症,宫颈癌术后化疗患者机

收稿日期:2023-02-13;修回日期:2023-05-09

第一作者:赵子龙(1985—),男,硕士,副主任药师。研究方向:临床药学与中药制剂。E-mail:zhaozilong1985@126.com

体呈凝血因子缺乏或不足,血小板、纤维蛋白原功能增强,纤容功能亢进,总体呈现高凝状态,形成血栓的风险比较高,严重影响患者的生命安全<sup>[6]</sup>。肝素和低分子肝素是经典的抗凝药物,而肝素诱导的血小板减少症(Heparin-induced thrombocytopenia, HIT)是一种具有潜在致命风险的免疫介导的药物不良反应。本文就1例宫颈癌患者化疗后出现HIT的抗凝治疗进行分析,提出合理化的用药建议和药学监护。

## 1 病史资料

患者,女,63岁。2021年7月3日在北京某医院进行腹腔镜下根治性子官切除术、右附件切除术、盆腔淋巴结切除术,术后病理示:非角化性浸润性鳞状细胞癌(低分化),累及范围7~4点,5~6点局灶见高级别上皮内瘤变伴累腺,浸润宫颈最深约1 cm,未见脉管内瘤栓及神经侵犯,未累及峡部及子宫体内膜。右侧附件未见肿瘤,双侧宫旁血管未见瘤栓,切缘未见癌。2021年7月20日患者入我院行术后第1次化疗。入院检查示:体温36.8℃,脉搏82次/min,呼吸频率20次/min,血压110/70 mm Hg,ECOG评分0分,INR评分0分。血常规检验报告:白细胞 $5.20 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对值 $2.52 \times 10^9/L$ ,红细胞 $4.71 \times 10^{12}/L$ ,血小板 $306 \times 10^9/L$ 。凝血检验报告:活化部分凝血活酶时间19.40 S,D-二聚体 $1.080 \mu g/mL$ 。肝肾功能及凝血功能均正常,入院诊断为子宫颈低分化鳞癌 IB1期。

## 2 治疗过程

2021年7月21日行术后第1次化疗,给予患者顺铂50 mg,第1~3天静脉滴注,联合氟尿嘧啶2 000 mg 1~48 h持续静脉滴注,化疗过程顺利。国内外指南<sup>[7,8]</sup>认为所有住院的活动性肿瘤且没有治疗禁忌症的患者均应进行预防性抗凝治疗,且该患者D-二聚体值较高,临床药师建议给予患者低分子肝素钙4100AXaIU ih qd预防血栓形成,医师采纳。2021年7月25日血常规检验报告:白细胞 $6.26 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对值 $3.91 \times 10^9/L$ ,红细胞 $4.58 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白143 g/L,血小板 $178 \times 10^9/L$ 。2021年7月30日血常规示:白细胞 $2.29 \times 10^9/L$ ,红细胞 $4.27 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白134g/L,血小板 $60 \times 10^9/L$ 。给予患者升血小板胶囊和注射用重组人粒细胞刺激因子

进行升血小板和升白对症治疗。2021年8月1日血常规示:白细胞 $5.20 \times 10^9/L$ ,红细胞 $4.02 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白125g/L,血小板 $34 \times 10^9/L$ 。给予患者输注血小板1个治疗量,重组人白介素-11 1.5 mg皮下注射。2021年8月2日患者出现憋喘,呼吸困难,面部紫绀,颈部皮肤发硬,血常规示:白细胞 $4.34 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对值 $2.25 \times 10^9/L$ ,红细胞 $4.15 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白131 g/L,血小板 $22 \times 10^9/L$ ,D-二聚体 $3.41 \mu g/mL$ 。血管超声检查报告:右下肢大隐静脉血栓、右侧颈内静脉血栓。临床药师考虑该患者入院后一直使用那曲肝素进行抗凝,与血小板的下降存在一定的相关性,随后进行肝素诱导的血小板减少评分(HIT4T's score),为7分,高度怀疑为那曲肝素诱导的血小板减少症,建议停用那曲肝素,给予阿加曲班注射液进行抗凝治疗,暂缓输注血小板,以免增加血栓风险<sup>[9]</sup>,医师采纳。2021年8月5日血常规示白细胞 $4.28 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对值 $2.15 \times 10^9/L$ ,红细胞 $3.93 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白124 g/L,血小板 $57 \times 10^9/L$ ,血小板逐渐回升,血管超声提示血栓消失,考虑为抗凝治疗有效果。2021年8月8日血常规示白细胞 $4.32 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞绝对值 $2.21 \times 10^9/L$ ,红细胞 $4.05 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白126 g/L,血小板 $122 \times 10^9/L$ ,患者好转出院,出院后改用新型口服抗凝药物利伐沙班片20 mg/d继续抗凝。

## 3 分析与讨论

### 3.1 血小板减少原因分析

在临床治疗中,引起血小板减少的原因很多,包括细菌或病毒感染、血液系统疾病及放化疗等<sup>[10]</sup>,而很多化疗药物都会对骨髓造血干细胞、骨髓造血微环境造成损伤,进而外周血中白细胞、中性粒细胞和血小板减少,临床诊断为肿瘤化疗相关性血小板减少症(chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT),CIT为最常见的化疗相关性骨髓抑制毒性之一,可增加出血风险、延长住院时间、增加医疗费用,严重时可导致死亡<sup>[11,12]</sup>。本例为子宫颈鳞癌 IB1期术后患者行顺铂+氟尿嘧啶首次化疗,而顺铂出现CIT的发生率为4%<sup>[12]</sup>。相关研究<sup>[13,14]</sup>报道经过多种类型的化疗后,血小板计数通常在第7天开始下降,第14天下降到最低点,并在第28天逐渐恢复到基线。该患者化疗后第2天出现血小板明显降低,第9天降至最低,暂不排除CIT可能。对于肝素诱导的血小板减少症(HIT),国内外研究推荐使用

4T's评分(4T's HIT Score)和血小板因子4/肝素复合物-快速颗粒胶免疫检查法(PF4/H-Pa GIA)联合诊断和管理HIT<sup>[15,16]</sup>。基于本院条件所限,无法开展免疫检测法进行抗体检测,根据4T's评分为7分,属于高危可能,临床药师联合医生高度怀疑为HIT,暂停那曲肝素注射液,更改为阿加曲班注射液,暂停血小板输注,第12天血小板开始恢复,血栓消失。

### 3.2 HIT发生机制及诊断

HIT可分为2类:I型HIT是指肝素直接使血小板聚集,治疗48h内发生轻度血小板减少,一般不低于 $100 \times 10^9/L$ ,为非免疫性良性HIT;II型HIT与免疫反应有关,常发生于首次用药后5~10d,原因

为肝素与血小板4因子(platelet factor 4,PF4)的复合物结合形成肝素PF4大分子复合物,导致机体产生免疫球蛋白G,与血小板受体和肝素PF4大分子复合物结合,激活血小板聚集而导致其减少,表现为较基础下降30%~50%或 $PLT \leq 100 \times 10^9/L$ ,严重者常伴有出血和(或)血栓形成<sup>[17]</sup>。目前,我国主要推荐“4T's”评分系统的HIT诊断方法(见表1)和抗体检测结果评价HIT的可能性。“4T's”根据血小板减少时间、血小板计数减少程度、血栓形成类型以及是否存在其他引起血小板减少的原因4条标准评估HIT临床可能性<sup>[18]</sup>。

表1 4T's评分系统评价肝素诱导的血小板减少  
Table 1 Evaluation of Heparin Induced Thrombocytopenia by 4T'S-score system

项目	2分	1分	0分	患者得分/分
血小板减少程度	下降>50%或下降(20~100) × 10 <sup>9</sup> /L	下降30%~50%或下降(10~19) × 10 <sup>9</sup> /L	下降<30%或<10 × 10 <sup>9</sup> /L	2
血小板减少的时间特征	使用肝素第5~10d或≤1d(过去30d内曾用肝素)	>10d、≤1d或未知(过去30~100d内曾用肝素)	≤1d,最近未使用肝素	2
血栓形成的类型	明确血栓、皮肤坏死或静脉注射肝素后急性系统反应	进展或再发的隐匿性血栓,皮肤红斑病变	无	2
其他引起血小板减少的诱因	无证据	可能有证据	证据明确	1

注:6~8分为高度怀疑;4~5分为中度怀疑;0~3分为轻度怀疑。

Note: 6-8 points are considered highly suspicious; 4-5 points are considered moderate suspicion; 0-3 points are considered mild suspicion.

本例患者入院时血小板 $306 \times 10^9/L$ ,应用低分子肝素第5天明显下降( $178 \times 10^9/L$ ),第9天下降为 $60 \times 10^9/L$ ,第10天为 $34 \times 10^9/L$ ,第11天为 $22 \times 10^9/L$ ,且血管超声检查示:右下肢大隐静脉血栓、右侧颈内静脉血栓,综合评分为7分,高度怀疑为HIT。

### 3.3 抗凝药物调整

研究表明<sup>[18]</sup>对于高度怀疑为HIT的患者,无论是否伴有血栓的形成,都应考虑停用肝素类药物。本例患者为HIT高度怀疑,且有静脉血栓,立即停用那曲肝素。《中国肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)》推荐比伐芦定、阿加曲班、磺达肝癸钠、新型口服抗凝药、华法林5种药物用于HIT的抗凝治疗<sup>[19]</sup>,《美国ASH静脉血栓栓塞:肝素诱导的血小板减少症管理指南》<sup>[20]</sup>推荐阿加曲班、比伐芦定、达那肝素、磺达肝癸钠或直接口服抗凝药物等5种药物治疗HIT。阿加曲班不经肾脏代谢,可以显著降低HIT患者的不良事件发生,如新发血栓、血栓栓塞、血栓引起的死亡等。根据本院药物的可及性,综合考虑建议临床医生选择阿加曲班注射液进行替代抗凝,对肝功能正常患者推荐

每分钟 $2 \mu g/kg$ 持续泵入,期间应监测患者APTT,使其维持在基线的1.5~3.0倍,还应密切监测其栓塞与出血风险。

患者入院19d病情稳定,血小板逐渐恢复,有出院意愿,根据《中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南》和《中国肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)》推荐应连续抗凝治疗3~6月,考虑到新型口服抗凝服用方便,依从性好,且目前用于HIT治疗的证据多源自于利伐沙班,建议临床医师选择利伐沙班继续进行院外抗凝治疗,医师采纳。

大量研究<sup>[17]</sup>表明,对于VTE合并CIT的肿瘤患者在抗凝治疗时需权衡出血的风险与治疗的获益,针对每例患者都应进行个体化治疗,目前国内外指南推荐的首选药物均为低分子肝素。HIT作为低分子肝素的重要不良反应,临床医师和临床药师要提高认识和警惕,尽早判断,一旦高度怀疑HIT,无论是否血栓,都应停用肝素类药物,根据患者情况考虑最佳抗凝方案。临床药师在本例患者的治疗中,高度怀疑HIT,但不排除CIT,选择阿加曲班作为替

(下转第270页)



- [4]杨林. 盐酸舍曲林联合认知行为疗法治疗青少年抑郁症的临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(39):48
- [5]张君如. 交泰丸加味联合盐酸舍曲林治疗老年人中后抑郁的临床疗效观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022
- [6]Thiele LS, Ishtiak Ahmed K, Thirstrup JP, et al. Clinical Impact of Functional CYP2C19 and CYP2D6 Gene Variants on Treatment with Antidepressants in Young People with Depression: A Danish Cohort Study[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(7): 870
- [7]Hudson JL, McLellan LF, Eapen V, et al. Combining CBT and sertraline does not enhance outcomes for anxious youth: a double-blind randomised controlled trial[J]. *Psychol Med*, Sharma N, Nachane H, Sasi kumarah A, 2023, 53(5): 1741–1749
- [8]Nitasha S, Hrishikesh N, Aiswarya S, et al. Saffron vs sertraline for depression in the elderly[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 285: 112733
- [9]Pisa FE, Reinold J, Kollhorst B, et al. Antidepressants and the risk of traumatic brain injury in the elderly: differences between individual agents[J]. *Clin Epidemiol*, 2019, 11: 185–196
- [10]Vries YA, Jonge P, Kalverdiijk L, et al. Poor guideline adherence in the initiation of antidepressant treatment in children and adolescents in the Netherlands: choice of antidepressant and dose[J]. *Eur child Adolesc Psychiatry*, 2016, 25(11): 1161–1170
- [11]Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10047): 881–890
- [12]Danielsson B, Collin J, Jonasdottir G, et al. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults: a Swedish nationwide study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(4): 773–783

(上接第 265 页)

代抗凝药物, 为患者制定个体化用药方案, 并对患者进行用药监护和用药宣教, 充分发挥临床药师作用, 为患者提供优质的药学服务。

#### 参考文献

- [1]田艳涛, 康文哲. 全球癌症发病情况研究新进展[J]. *中国医药*. 2021, 16(10):1446–1447
- [2]刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 年全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*. 2021, 7(2):1–14
- [3]彭巧华, 吕卫国. 2022 年第 1 版《NCCN 子宫颈癌临床实践指南》解读[J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(3):205–214
- [4]张继红, 张薇, 孙晓革. 宫颈癌患者顺铂单药同步放疗中升白治疗的疗效观察[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2020, 42(5):488–491
- [5]郭闪闪, 成巧梅, 万真真, 等. 宫颈癌患者希望水平影响因素及干预措施的研究进展[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(1):186–189
- [6]张涛, 代琼, 于晓, 等. 快速血栓弹力图检测在宫颈癌术后化疗患者病情变化中的应用探讨[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(A2):383
- [7]戴婷婷, 尹桃, 黄琪, 等. NCCN 癌症相关性静脉血栓栓塞症防治指南(2020 版)解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(12):1387–1394
- [8]马军, 秦叔逵, 吴一龙, 等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019 版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(13):653–660
- [9]陈锡创, 殷钦, 周聪, 等. 依诺肝素致重度 II 型血小板减少症患者的药学监护[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(12): 1276–1277
- [10]葛海沂, 丁楠. 1 例 II 型血小板减少症的药学监护并文献复习[J]. *药学实践杂志*, 2019, 37(3):279–282
- [11]卢晓南, 伍庆华, 尚广彬, 等. 化疗致血小板减少症治疗的研究进展[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15(18):149–152
- [12]徐瑞华, 石远凯, 冯继锋, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019 版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(1):51–58
- [13]Moik F, Makatsariya A, Ay C. Challenging anticoagulation cases: Cancer-associated venous thromboembolism and chemotherapy-induced thrombocytopenia—A case-based review of clinical management[J]. *Thromb Res*, 2021, 199:38–42
- [14]刘晨晨, 刘春燕, 刘鸿, 等. 阿伐曲泊帕治疗化疗相关性血小板减少症 1 例[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2022, 35(10):970–973
- [15]付晓艳, 谭亚琴, 刘晓燕. 低分子肝素钙诱导血小板减少症患者抗凝治疗的药学监护[J]. *中国合理用药探索*, 2021, 18(5):44–47
- [16]Linkins LA, Bates, Lee AY, et al. Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study[J]. *Blood*, 2015, 126(5):597–603
- [17]张永娜, 张艳娇, 赵莉, 等. 1 例冠状动脉旁路移植术后肝素诱导血小板减少症患者药物治疗与药学监护[J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(3):284–288
- [18]陈安妮, 朱珠, 范国荣, 等. 肝素诱导的血小板减少症的研究进展[J]. *解放军药学学报*, 2018, 34(5):445–450
- [19]中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(6):408–417
- [20]Cuker A, Arepaly GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Blood Advances*. 2018, 2(22): 3369–3392