

临床药师参与 1 例儿童门静脉高压患者分流术后并发静脉血栓药学会诊的药学实践

钦佳怡^{1,2}, 朱阳波², 卢晓阳^{2*}, 李平^{1*} (1.上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092; 2.浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310000)

摘要: 目的 探讨临床药师在儿童门静脉高压行血管分流术后发生静脉血栓的抗凝药物治疗中的作用。方法 临床药师参与 1 例儿童门静脉高压行血管分流术后发生静脉血栓的抗凝药物治疗, 通过分析儿童静脉血栓形成的高危因素, 结合抗凝药物特点, 药学会诊协助临床医师制定抗凝治疗及出院带药方案。结果 经药师药学会诊优化了儿童门静脉高压术后静脉血栓形成的抗凝防治方案, 患儿静脉血栓明显控制并好转出院。结论 临床药师通过药学会诊可有效提高儿童抗凝药物治疗效果, 并最大限度地降低抗凝药物出血风险, 为儿童术后静脉血栓形成的防治提供重要参考。

关键词: 静脉血栓栓塞症; 儿科患者; 抗凝治疗; 药学会诊; 门静脉高压

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)06-0824-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221346

引用本文: 钦佳怡, 朱阳波, 卢晓阳, 等. 临床药师参与 1 例儿童门静脉高压患者分流术后并发静脉血栓药学会诊的药学实践[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(6): 824-829.

Clinical Pharmacist Participated in the Pharmaceutical Consultation on Venous Thromboembolism in Pediatric Patient with Portal Hypertension after Vascular Shunt

QIN Jiayi^{1,2}, ZHU Yangbo², LU Xiaoyang^{2*}, LI Ping^{1*} (1.Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China; 2.The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the role of clinical pharmacists in anticoagulant treatment of venous thromboembolism after vascular shunt in pediatric patients with portal hypertension. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the anticoagulant treatment of one case of a child with portal hypertension after vascular shunt combined with venous thromboembolism, analyzed the risk factors and therapy of pediatric venous thromboembolism, and assisted surgeons in drug selection, dosage adjustment and discharge medication through pharmaceutical consultation. **RESULTS** The pharmaceutical consultation advice was adopted. The pediatric patient's venous thromboembolism had been controlled in time and discharged from hospital. **CONCLUSION** Clinical pharmacists' participating in consultations can improve the rational use of anticoagulant drugs and minimize the bleeding risk of anticoagulants, providing references for the prevention and treatment of postoperative venous thromboembolism in pediatric patients.

KEYWORDS: venous thromboembolism; pediatric patient; anticoagulation therapy; pharmaceutical consultation; portal hypertension

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是指各种原因引起的静脉内血栓异常凝聚, 造成部分或者完全的管腔堵塞引起的并发症, 包括深静脉血栓形成及肺栓塞等, 严重者可危及患者生命^[1]。尽管儿童 VTE 的发病率不高, 但近年来医疗相关的 VTE 占比在儿科人群中逐年攀升^[2]。抗凝是儿童 VTE 主要的治疗方法, 基于临床上常用的抗凝药物在儿童中的应用数

据有限, 儿童抗凝方案的选择仍是目前临床治疗的难点之一。本研究以 1 例门静脉高压血管分流术后发生 VTE 的儿童患者为例, 分析儿童术后 VTE 发生的高危因素, 通过药学会诊协助制定抗凝治疗方案, 在治疗过程中, 根据临床表现合理地利用不同性能的抗凝药物, 取得较好的临床疗效, 可为儿童 VTE 的防治及合理应用抗凝药物提供参考。

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金(2021ZYC-A64, 2021ZYC-A67); 浙江省药学会医院药学科专项基金(2021ZYY08)

作者简介: 钦佳怡, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: jiayiqin@zju.edu.cn 共同第一作者: 朱阳波, 男, 主治医师 E-mail: yangbozhu0305@zju.edu.cn *通信作者: 卢晓阳, 女, 主任药师 E-mail: luxiaoyang@zju.edu.cn 李平, 男, 主管药师 E-mail: liping02@xinhua.com.cn

1 病例资料

患儿,男,9岁,身高140 cm,体质量29 kg,体表面积 1.062 m^2 ,因“反复呕血黑便5年余”于2021年8月5日入院。患儿5年前因“反复呕血”至当地医院就诊,胃镜检查提示“食管胃底静脉曲张”,遂转至上海新华医院行全麻下胃镜检查+食管胃底静脉曲张硬化剂注射术,术后患儿恢复可,出院后门诊定期随访。后患者多次呕血,症状表现同前,分别于4年内连续5次全麻下行胃镜检查+硬化剂注射术。患者2月前来院复查,血常规、生化等未见明显异常,B超提示“肝脏回声增粗”,肝脏弹性测值为 10.44 kPa ,脾大,腹水;门静脉系统、下腔静脉系统内径增宽、脐静脉开放,腹壁静脉扩张,门静脉系统、下腔静脉系统未见明显栓塞。腹部增强CT提示:特发性门脉高压,门静脉增粗,腹壁静脉曲张,脾肿大。患儿无门静脉曲张相关家族史,否认食物、药物及其他过敏史。查体提示:神清,精神可,心肺听诊正常,肝脾触诊无殊,腹部无明显压痛及反跳痛,腹壁可及明显静脉曲张,神经反射阴性。入院诊断:特发性门脉高压。

2 治疗及药学会诊经过

入院后完善相关检查及术前准备,血常规、生化等未见明显异常,排除禁忌后于2021年8月25日行剖腹探查+异常分流脐静脉夹闭门静脉系统测压+脾动脉夹闭门静脉系统测压+门静脉系统造影+异常分流血管结扎+脾动脉结扎术,术中患儿结扎脐静脉与脾静脉,术后诊断:特发性门脉高压、门静脉连接异常、脐血流异常、脾大、脾功能亢进、淋巴细胞减少、心脏扩大。为防止血栓形成,术后不采取酚磺乙胺等止血药物及镇静药物治疗,常规予生长抑素抑酶、奥美拉唑制酸、抗感染、补液、营养等对症支持治疗。术后6 h后开始予小剂量低分子肝素钙注射液($1\ 366\text{ IU qd ih}$)预防血栓形成。9月3日,患儿出现左下腹压痛,B超检查提示腹壁下静脉血栓形成,复查凝血指标示:凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 14.80 s ,国际标准化比值(international normalized ratio, INR) 1.28 ,部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 36.1 s ,D-D二聚体 $7.10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (FEU),抗凝血酶Ⅲ活性测定75%,纤维蛋白(原)降解产物 $17.70\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,D-D二聚体、纤维蛋白原降解产物升高。9月6日患者症状未见明显缓解,临床医师请临床药师会诊。

2.1 第1次药学会诊

临床药师前往会诊,分析该患儿术后血栓形成主要是由于部分被结扎血管附近的血流速度减慢引起,抗凝治疗时须在血栓进展及出血风险之间权衡利弊。为防止血栓范围进一步扩大,结合患儿体质量、肾功能正常、肝功能未见明显异常、抗凝血酶Ⅲ活性等基础条件,药师建议积极抗凝治疗,可采用依诺肝素钠注射液($30\text{ mg}, 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) $3\ 000\text{ IU q12h ih}$ 抗凝治疗1~2周,必要时检测抗Xa因子浓度,用药前为谷浓度,用药后4~6 h为峰浓度,同时在抗凝期间需定期查粪便隐血、血常规以及凝血指标,注意引流液颜色等,关注缺血及出血风险平衡。医师采纳药师意见后改用依诺肝素钠注射液抗凝。

2.2 第2次药学会诊

9月10日,患儿凝血指标示:INR 1.05 ,D-D二聚体 $2.59\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (FEU),纤维蛋白(原)降解产物 $2.95\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,抗凝血酶Ⅲ活性测定84%,抗Xa因子(谷浓度) $0.11\text{ IU}\cdot\text{mL}^{-1}$,APTT 45.8 s 。患者加强抗凝后,腹部症状较前明显好转。临床拟安排患者近期出院,要求予以口服抗凝药物桥接,再次请临床药师会诊。临床药师查体时发现患儿的腹痛症状较前改善,但双臂注射部位见少许红色注射点,腹壁局部皮下淤青,建议继续目前依诺肝素钠抗凝治疗,3 d后加用华法林 1.25 mg qd 口服桥接,逐渐加量滴定使INR指标缓慢上升。针对少许出血点,结合患者食物中蔬菜偏熟的饮食习惯,建议加用维生素C片 0.1 g tid 口服,临床医师采纳临床药师意见。

2.3 第3次药学会诊

9月13日,患儿APTT逐渐升高至 53.0 s ,见表1,临床医师考虑是否需要调节低分子肝素用量,第3次请临床药师会诊。临床药师查体发现患儿双臂皮下肝素注射部位稍许淤青,与前相仿,双下肢稍许淤青3处(约 $2\text{ cm}\times 2\text{ cm}$),患儿家属诉为近3 d出现,可能是磕碰引起。血小板计数 $163\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,D-D二聚体 $2.41\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ (FEU),纤维蛋白(原)降解产物 $2.37\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,抗凝血酶Ⅲ活性测定92%,药师认为患儿血栓风险已经控制,考虑到注射部位有稍许淤青,为减少皮下出血,建议停用依诺肝素钠,改为那屈肝素钙注射液 $4\ 100\text{ IU qd ih}$ 治疗2 d之后再降低至 $3\ 075\text{ IU qd ih}$ 维持抗凝;同时继续使用华法林滴定桥接使得INR达标。患

表 1 患儿住院期间部分凝血指标、血红蛋白、血小板变化及肝肾功能情况

Tab. 1 Activated partial thromboplastin time, hemoglobin levels, platelet counts, liver and renal function in hospitalized pediatric patient

日期	APTT/s	D-D 二聚体/mg·L ⁻¹ (FEU)	INR	血红蛋白/ g·L ⁻¹	血小板 ×10 ⁹ /L	谷丙转氨酶/ U·L ⁻¹	谷草转氨酶/ U·L ⁻¹	肌酐/ μmol·L ⁻¹	尿素氮/ mmol·L ⁻¹
8 月 7 日	37.4	1.20	1.17	105	128	20.0	30.0	27.0	3.72
8 月 25 日	34.2	17.63	1.12	113	127	65.1	94.9	31.8	3.60
8 月 26 日	41.7	6.22	1.44	106	101				
8 月 27 日	34.4	4.97	1.28	93	103				
8 月 28 日	31.0	6.10	1.18	—	—				
8 月 29 日	35.1	13.75	1.25	96	120				
8 月 30 日	38.0	17.79	1.18	100	135				
8 月 31 日	36.7	15.11	1.28	114	112				
9 月 1 日	34.1	6.46	1.34	—	—				
9 月 3 日	36.1	7.10	1.28	90	136				
9 月 5 日	35.8	7.37	1.28	108	155				
9 月 8 日	48.5	3.97	1.24	91	144				
9 月 10 日	45.8	2.59	1.05	99	174				
9 月 13 日	53.0	2.41	0.99	105	163				
9 月 16 日	44.2	2.03	1.25	97	145	77.0	57.0	27.0	2.98
9 月 18 日	43.3	2.09	1.22	100	147				

儿改用那屈肝素钙注射液抗凝后复查 APTT 指标较前明显回落。

2.4 第 4 次药学会诊

9 月 18 日,凝血指标示:INR 1.22,APTT 43.3 s, D-D 二聚体 2.09 mg·L⁻¹(FEU)。患儿一般情况可,但 INR 尚未达标,患者及家属坚持出院,临床医师希望临床药师协助制定该患儿院外抗凝方案。临床药师会诊后建议出院带药那屈肝素钙注射液继续每日皮下注射 3 075 IU(0.3 mL),与华法林桥接 7 d,并进行了那屈肝素钙注射剂使用的演示。同时将华法林剂量增加至 1.25 mg/2.5 mg 隔天交替,并进行了华法林用药须知教育,交待患儿家属保持患儿绿色蔬菜的稳定摄入,嘱患儿出院后当地医院每周随访血常规,定期检测 INR,静脉血栓抗凝疗程通常为 3~6 个月。

2.5 药师抗凝门诊随访

患儿出院后 2 周在药师抗凝门诊随访过程中,华法林剂量滴定至每周 2.5 mg×5 d, 1.25 mg×2 d,周剂量 15 mg,INR 稳定在 1.9~2.6。之后经普外科随访口服华法林约 4 个月后停药。门诊随访期间患儿无明显出血以及血栓事件。

3 讨论

3.1 儿童预防 VTE 中抗凝治疗的必要性

特发性门静脉高压是指发病原因不明的门静脉系统压力病理性增高,最常见的临床表现是食

管胃底静脉曲张破裂出血、脾大等,治疗关键在于预防和静脉曲张破裂出血的对症处理。对于内镜治疗无效的患者,肝移植是目前唯一有效的治疗方案,移植等待期间可考虑行门体分流手术缓解门静脉高压症状。与 VTE 发病率较高的成人相比,大约 90%儿童在 VTE 发生时具有≥2 个血栓形成的高危因素,如血流停滞、内皮损伤和高凝状态等,且大多数 VTE 是在住院期间出现^[3]。多中心回顾性研究数据显示,心胸外科及普通外科手术患者为儿童 VTE 发生率最高的亚专科^[4]。近年来,较多的临床研究通过构建儿童患者风险评估模型以识别 VTE 高易感性儿童,有效指导儿童 VTE 的预防、早期诊断及治疗;同时,减少低 VTE 风险儿童不必要的预防性抗凝以降低出血风险^[5]。Sharathkumar 等^[6]提出了 Peds-Clot 模型,用于识别 VTE 高危的住院儿童,确定了住院时间≥7 d、中心静脉置管、ICU、感染、长期制动等因素与 VTE 显著相关,并建议高危儿童采用药物预防。另外,Atchison 等^[7]开发了简易的儿童 VTE 的风险模型和相关风险评分,确定中心静脉置管、住院时间≥4 d 和感染是 3 个独立危险因素,并建议在排除禁忌证条件下,高风险患者积极采用药物预防血栓形成,中风险者应用气压装置机械预防,低风险者无需特殊干预。静脉曲张出血的主要原因是门静脉压升高而非出血体质,最重要的防治

措施是降低门静脉压和套扎出血灶。一项观察性研究^[8]表明,脾切断流术后的门静脉高压患者早期开始抗凝(血小板 $>100\times 10^9\cdot L^{-1}$)无明显增加术后出血风险,但可显著降低门静脉系统血栓发生概率。另一研究分析了接受低分子量肝素的肝硬化患者在内镜下静脉曲张套扎术后的出血风险,发现低分子量肝素治疗组的出血风险无显著增加^[9]。本例患儿术中结扎脾动脉及门静脉分支(脐静脉与脾静脉),血管结扎可导致局部内皮细胞损伤,同时结扎区域术后血流速度减慢,ICU病房监护,感染,卧床时间长,住院时间长,根据 Peds-Clot 模型,血栓形成风险高。鉴于患者术后血红蛋白 $113\text{ g}\cdot L^{-1}$,血小板 $127\times 10^9\cdot L^{-1}$,血色素平稳,术中止血彻底,引流管未见明显血性液体引出,复查肝肾功能未见明显异常,无呕血黑便等不适,同时患儿无门静脉曲张相关家族史,排除出血风险后早期常规药物抗凝治疗预防 VTE。

3.2 诊断 VTE 后抗凝治疗方案的选择

预防性使用抗凝药物可以降低血栓的发生率,但并不能完全消除血栓形成风险,在住院患者和门诊患者中,VTE 均有较高的并发症发病率和死亡率。美国血液病学会《2018 静脉血栓栓塞管理指南:儿童静脉血栓栓塞症的治疗》中指出:儿童仅在因大血管闭塞而出现器官或肢体损害时,才使用全身性或置管溶栓治疗,而对有症状 VTE 的儿童则在排除出血风险后需进行常规抗凝治疗^[10]。VTE 诊断后的最初几日和几周内复发性血栓形成和栓塞的风险最高,初始有效的抗凝治疗是预防复发及 VTE 相关死亡的关键。本例患儿术后第 9 天超声示腹壁下静脉血栓形成,同时伴有腹痛症状,可能与初始抗凝治疗的强度不足及低分子量肝素类药物的成盐形式不同导致其在抗 Xa/IIa 的性能差异有关,因此,合理选择抗凝药物,足剂量的抗凝是治疗 VTE 的关键。

普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)、和维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)为儿童常用的抗凝药,直接口服抗凝药(direct oral anticoagulant, DOAC)包括 Xa 因子抑制剂及直接凝血酶抑制剂,其中利伐沙班和达比加群在儿童患者中研究最充分,美国 FDA 已批准这 2 种药物用于患儿 VTE 的治疗和二级预防^[11-12],此外,中国于 2022 年批准利伐沙班用于儿童 VTE 治疗及预防复发。对于术后恢复期的住院患者,与 UFH 相

比,LMWH 的抗凝效果更可预测,无需频繁的实验室监测和剂量调整,并且能够实现皮下给药,肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)和骨质疏松症的风险也相对较低^[13],是大多数儿童患者 VTE 初始抗凝治疗的首选。然而,由于生产方法不同,导致 LMWH 产品之间平均分子量和药动学有所不同,此外,不同产品抑制 Xa 及 IIa 因子活性不同,其抗凝活性也存在一定差异^[14]。中国上市的 LMWH 产品品种高达 8 种,不同 LMWH 的剂量不一定能互换,而且大多数药物说明书中并未标出儿童剂量。因此,对药品性能更为熟悉的临床药师可以协助医师选择更加合适的药物用于儿童 VTE 的治疗。一篇纳入 33 项 LMWH 治疗儿童 VTE 的 meta 分析研究^[15]表明,97%的患者在治疗期间未复发 VTE,影像学资料显示血栓部分或完全消退率为 63.5%。其中研究最多的是依诺肝素(19/33),这部分研究发现,依诺肝素达到抗 Xa 因子水平治疗目标值的给药剂量与儿童年龄有关, >6 岁儿童需要的平均剂量最低,为 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot(12\text{ h})^{-1}$ 。初次会诊时由于患儿的临床症状、检查结果提示 VTE,因此药师选用了抗 Xa/IIa 约 2.7:1 的依诺肝素钠以期获得更好的疗效。

在应用 LMWH 治疗的儿童中,临床出血发生率为 2%~3%^[16]。一项评估 LMWH 安全性研究的 meta 分析提示,在 1 329 例患儿中,严重出血的发生率为 1.8%,而发生轻微出血的患儿占 16%^[15]。研究发现,低分子肝素钠盐给药后,尤其在多次皮下注射后,在钙螯合作用下,毛细血管渗透能力下降,容易出现肿块或淤点,而低分子肝素钙盐可有效缓解上述问题,改善局部水肿现象及疼痛状况。肝素类药物的药效主要体现在 IIa 因子部分和 Xa 因子部分。APTT 可衡量凝血的内源性和共同途径,被常规用于评估内源性凝血及肝素抗凝的程度,APTT 延长与出血风险增加直接相关,既有血液疾病诊断价值又有治疗监测价值。然而在输血、休克、凝血异常、血友病等较为极端的情况下,APTT 易受到病理因素以及药物 Xa/IIa 比值的影响,难以作为 LMWH 可靠的疗效监测。虽然 LMWH 不需要常规抗凝监测来保证合适的抗凝效果以调整剂量,但某些临床情况可能需要评估 LMWH 的抗 Xa 因子活性^[17],主要应用于肥胖、孕妇、长期用药、肾功能不全、儿童等特殊人群,其中 Xa 峰浓度主要用于评估疗效,谷浓度主要用

于评估是否有药物蓄积相关的出血风险(对于依诺肝素,抗Xa因子谷浓度应 $<0.4\text{ IU}\cdot\text{mL}^{-1}$)。相对于成熟的APTT检测项目,抗Xa因子检测项目在一些医院尚未普及,检测价格高昂,而该例患儿用药时间较长,在与家属充分沟通权衡下选择性地检测Xa因子谷浓度监测,以确认其未发生药物蓄积而出现出血并发症。本例患儿抗凝治疗12 d后出现多处皮下瘀斑,APTT升高至53.0 s(笔者所在医院标准范围为26~39 s),也就是参考值中值的1.6倍,为参考值上限加2个标准差值,将APTT控制在参考值上限加1个标准差值(45.5 s)附近可能是一个抗凝获益/出血风险比较合理的位置。另外,由于那屈肝素钙注射液Xa/IIa约3.2,相对依诺肝素钠(Xa/IIa约2.7)较高,对APTT影响更小,因此,临床药师在抗凝治疗的前期使用药效较强的依诺肝素钠注射液,后期更换为出血风险较小的那屈肝素钙,合理地利用不同性能的低分子肝素类药物可使患者获益最大化。另外,抗凝期间,应注意密切监测患儿的血色素、凝血功能、血小板计数、皮下出血、黑便和牙龈出血等不良反应及引流液颜色变化等情况。

3.3 口服抗凝药物桥接治疗

多数儿童血栓栓塞事件都是“诱发性”的,即由可识别的基础疾病和危险因素所致。《2012年美国胸科医师学会儿童VTE治疗指南》建议,诱发性VTE的抗凝持续时间为3个月,首次无明确诱因的VTE的抗凝持续时间为6~12个月,复发性VTE的抗凝时间不定^[18]。由于LMWH需皮下注射给药,不适合长期给药,病情稳定后可选用DOACs或VKA。一项关于利伐沙班治疗儿童VTE的国际性多中心随机对照试验数据显示,虽然与标准抗凝剂(肝素或转为VKA)相比,利伐沙班组VTE复发和出血事件发生率相似,但利伐沙班组血栓完全消退的比例显著高于对照组($P<0.05$)^[19]。与VKA相比,利伐沙班无需频繁的实验室内监测,儿童依从性更高。根据目前的指南标准,华法林或利伐沙班均可用于术后抗凝的序贯治疗,然而由于华法林在儿童中使用经验丰富、疗效高度可预测且安全性确切,因此目前临床上出院带药仍倾向于选择华法林进行抗凝序贯治疗。华法林的初始剂量为 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (最多5 mg),对于有轻度肝功能障碍和(或)基线PT升高的患者推荐使用较低的初始剂量(如 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[18]。初始使用华法林治疗VTE时应继续LMWH桥接治疗直

到儿童的INR连续2 d达到治疗范围。儿童抗凝时INR的目标范围尚无明确的标准,中国往往参照成人标准将INR控制目标设定在2.0~3.0。对于住院儿童患者,建议在华法林序贯早期密切复查INR,直到至少连续2 d的结果均处于目标范围内后停用LMWH,待INR保持稳定,则可逐步降低检查频率。

华法林的主要不良反应是出血,儿童使用VKA时的严重出血风险相对较低($<2\%$),定期监测INR的情况下药物安全性较高^[20]。研究表明,口服维生素C可显著减少口服抗血栓药物患者的非活动性出血发生风险^[21],本例患者在同等剂量抗凝过程中加用口服维生素C片 0.1 g tid ,皮下瘀斑显著改善。此外,由于华法林的疗效受食物等影响较大^[22],尤其是富含维生素K的绿叶蔬菜。因此,药师交待家属出院后需要保证患儿每日绿叶蔬菜摄入量相对稳定,定期监测INR值变化,门诊随访频率初始为每周1次,达标后可延长至每2周1次,之后逐渐延长到每3~4周1次,另外,长期口服维生素C有助于降低抗凝期间的非活动性出血风险。

4 小结

儿童抗凝治疗面临的挑战包括抗凝药物在儿童VTE防治中有效性及安全性数据有限、缺乏前瞻性研究、药动学差异以及管理困难等。临床药师参与该患儿的治疗过程,通过评估患儿VTE发生的危险因素,药学会诊制定抗凝方案,调整抗凝药物品种、剂量并协助制定出院带药等。在治疗过程中,应注意患儿血栓与出血风险的平衡,合理地利用不同性能的抗凝药物使患者获益最大化。药学会诊模式可充分发挥药师在临床合理用药中的积极作用,本案例中患儿VTE的抗凝方案的调整策略可为儿童术后静脉血栓形成的防治提供有效参考。

REFERENCES

- [1] KAKKOS S K, GOHEL M, BAEKGAARD N, et al. Editor's choice-European society for vascular surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021, 61(1): 9-82.
- [2] YANG T, HAO B. Prevention and treatment of children with venous thromboembolism[J]. Clin Med J(临床药物治疗杂志), 2020, 18(7): 7-11.
- [3] MAHAJERIN A, CROTEAU S E. Epidemiology and risk assessment of pediatric venous thromboembolism[J]. Front

- Pediatr, 2017(5): 68.
- [4] SHERROD B A, MCCLUGAGE S G III, MORTELLARO V E, et al. Venous thromboembolism following inpatient pediatric surgery: Analysis of 153, 220 patients[J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(4): 631-639.
 - [5] RÜHLE F, STOLL M. Advances in predicting venous thromboembolism risk in children[J]. Br J Haematol, 2018, 180(5): 654-665.
 - [6] SHARATHKUMAR A A, MAHAJERIN A, HEIDT L, et al. Risk-prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism: Peds-Clot clinical Decision Rule[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(7): 1326-1334.
 - [7] ATCHISON C M, ARLIKAR S, AMANKWAH E, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in noncritically ill children: Findings from a large single-institutional case-control study[J]. J Pediatr, 2014, 165(4): 793-798.
 - [8] LI B L, HUANG R H, JIANG L. Impact of anticoagulant therapy starting at different platelet levels on the incidences of portal vein thrombosis after splenectomy and devascularization [J]. Chin J Hepatobiliary Surg(中华肝胆外科杂志), 2021, 27(7): 529-532.
 - [9] BIANCHINI M, CAVANI G, BONACCORSO A, et al. Low molecular weight heparin does not increase bleeding and mortality post-endoscopic variceal band ligation in cirrhotic patients[J]. Liver Int, 2018, 38(7): 1253-1262.
 - [10] MONAGLE P, CUELLO C A, AUGUSTINE C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of pediatric venous thromboembolism[J]. Blood Adv, 2018, 2(22): 3292-3316.
 - [11] US Food and Drug Administration. FDA approves first oral blood thinning medication for children[EB/OL]. (2021-06-21) [2021-06-25]. <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-blood-thinning-medication-children>.
 - [12] US Food and Drug Administration. FDA approves drug to treat, help prevent types of blood clots in certain pediatric populations[EB/OL]. (2021-12-20) [2022-01-14]. <http://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-treat-help-prevent-types-blood-clots-certain-pediatric-populations>.
 - [13] WITMER C, RAFFINI L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients[J]. Blood, 2020, 135(5): 335-343.
 - [14] WHITE R H, GINSBERG J S. Low-molecular-weight heparins: Are they all the same? [J]. Br J Haematol, 2003, 121(1): 12-20.
 - [15] KLAASSEN I L M, SOL J J, SUIJKER M H, et al. Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review[J]. Blood Rev, 2019(33): 33-42.
 - [16] BIDLINGMAIER C, KENET G, KURNIK K, et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins in children: A systematic review of the literature and meta-analysis of single-arm studies[J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(7): 814-825.
 - [17] GARCIA D A, BAGLIN T P, WEITZ J I, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e24S-e43S.
 - [18] KEARON C, AKL E A, COMEROTA A J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e419S-e496S.
 - [19] MALE C, LENSING A W A, PALUMBO J S, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: A randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(1): e18-e27.
 - [20] MOFFETT B S, KIM S, BOMGAARS L R. Readmissions for warfarin-related bleeding in pediatric patients after hospital discharge[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(9): 1503-1506.
 - [21] ZHENG Y F, GUO J X, LIU H, et al. Therapeutic effect of vitamin C on inactive bleeding caused by oral duplex antiplatelet after PCI[J]. Chin J Cardiovasc Rehabilitation Med(心血管康复医学杂志), 2022, 31(1): 42-46.
 - [22] 刘艺平, 李焕德. 影响华法林疗效的相关因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(1): 81-82.

收稿日期: 2022-04-15

(本文责编: 陈怡心)