

## 临床药师会诊肺栓塞患者华法林治疗无效 1 例

对于肺动脉血栓栓塞患者抗凝治疗而言，华法林是目前最常用的抗凝药物之一。一般认为抗凝强度达到国际标准化比值(INR)在 2.0~2.5 之间为理想目标<sup>[1]</sup>。大多数患者均能达到该治疗目标，但也有少数患者出现华法林治疗无效现象。本文报告临床药师会诊的 1 例肺栓塞华法林治疗无效患者，分析其发生原因并讨论临床药师可从哪些方面发挥作用。

### 1. 病例资料

患者，女性，76 岁，因胸闷伴乏力 2 天就诊，急查血常规示白细胞  $9.8 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比 82.4%。D-二聚体 20.97mg/L，肌钙蛋白(cTnT) 0.044ng/mL，N 末端脑钠尿肽前体(NT-proBNP) 2799pg/mL。动脉血气分析(吸氧)示 pH 7.44 PaCO<sub>2</sub> 32mmHg、PaO<sub>2</sub> 115mmHg。心电图无异常，胸片示两肺少许炎症阴影。肺动脉 CTA 示两侧肺动脉栓塞。当晚突发一过性意识障碍伴出冷汗、血压下降及氧饱和度下降。考虑肺栓塞加重，即行 rt-PA 溶栓等治疗后症状有所好转，为进一步治疗收入院。

入院后下肢彩超示患者右侧腓静脉及胫后静脉血栓形成，给予低分子肝素(法安明) 5000IU q12h 皮下注射及华法林 2.5mg qd 口服抗凝治疗，同时予抗感染、化痰及营养支持治疗。入院第 2 天查凝血功能凝血酶原时间(PT) 11.3 秒，INR 0.98。入院第 5 天行肺动脉造影+下腔静脉滤器植入术。低分子肝素用 5 天停药。至入院第 8 天复查 PT 为 11.2 秒，INR 0.97。之后逐步增加华法林剂量 5 mg/d ×3 d，7.5 mg/d ×4 d，10 mg/d ×6 d，同时监测凝血功能。至入院第 20 天查 PT 为 13.9，INR 为 1.19，仍未达到治疗目标。临床医师就华法林治疗无效问题请临床药师会诊，并咨询是否可以再增加华法林剂量。

### 2. 会诊意见

临床药师了解患者病史资料后，认为可以从以下几个方面来分析该患者华法林治疗无效的问题。第一，该患者合并用药是否与华法林存在相互作用；第二，该患者的饮食中是否有影响华法林疗效的因素如食物中含有大量维生素 K<sub>1</sub>；第三，该患者是否存在影响华法林吸收、代谢的病理生理因素比如腹泻等；第四，该患者是否存在华法林抵抗现象。

临床药师仔细查阅该患者的病史资料及用药医嘱后，发现该患者入院第 2 天开始使用静脉输液 5%GS 500mL + 水溶性维生素(九唯他) 7mg + 复方维生素注射液(诺维) 2mL，每日 1 次直至入院第 20 天。每 2mL 复方维生素注射液(诺维)中含有 2mg 维生素 K<sub>1</sub>，因而推测该患者华法林治疗效果不佳的原因可能为维生素 K<sub>1</sub> 与华法林产生药效学的拮抗作用。停用

复方维生素 2 天后，查 PT18.7，INR 1.56，停用复方维生素 3 天后，查 PT25.2，INR2.11，基本可以确定复方维生素中的维生素 K<sub>1</sub> 拮抗了华法林的抗凝作用。

针对该患者停用复方维生素之后 PT 和 INR 已明显增高的情况，药师建议不可增加华法林剂量，而应先使用小剂量（1.25mg/d）华法林，隔天复查凝血指标，根据结果再逐步调整华法林剂量。

### 3. 体会

#### 3. 1 临床药师要善于从容易被忽视的药物中发现问题。

在临床工作中，有些药物比较容易被我们忽视，例如维生素类。维生素类药物往往作为辅助治疗或营养补充，在临床被广泛使用。通常维生素是安全的，不会引起严重不良反应。本文所述病例在请临床药师会诊前已请过临床科室会诊，未注意到复方维生素中含有维生素 K<sub>1</sub> 而导致华法林治疗效果不佳，因而华法林的剂量被不断增加。临床药师在会诊之初也未发现问题症结所在，提出过多种可能。后经反复、仔细地阅读患者病史和用药记录，询问病人，排除其它可能后才提出可能是复方维生素的原因，并经过 3 天停药观察后才予以确认。

因此，药师在参加会诊时，要详细了解患者病史，仔细、全面地分析用药记录，不仅要关注主要治疗药物，还要注意患者应用的一些辅助治疗药物，这样才能从一些容易被大家忽视的地方找到原因。

#### 3. 2 临床药师要善于发现使用复方制剂时容易发生的问题。

复方制剂由于其含有多种药物成分，可以同时针对疾病的不同症状进行治疗或通过不同机制对同一疾病产生治疗作用，因而在临床被广泛使用。但由于复方制剂中的成分复杂多样，因此在使用中容易被混淆，医师、药师都应该非常清楚所使用的复方制剂中的各种成分的用途、剂量及不良反应，这样才能正确地使用复方制剂。本例即为由于临床医师不熟悉复方维生素的组成成分，故一时没有找到华法林治疗无效的原因。

#### 3. 3 临床药师要善于发现假性难治病。

临床上经常会遇到一些经过规范治疗而无效的患者，称为难治性疾病。往往由于疾病晚期、重症或不可逆病变造成，或由于患者妊娠、哺乳、过敏体质、免疫损害、肝肾功能不全等因素造成，也可由于缺乏有效药物或药物安全阈小毒性大等因素。这些是真正的难治性疾病。临床药师有责任参加临床团队，应用药学知识，出谋划策，与医护人员共同处理好真性难治病。

另一方面，临床上也有些本来并不难治的疾病，但由于医护人员疏忽或处置不当而造成难治。如哮喘病人只用缓解症状用药而不用控制发作用药造成哮喘反复发作经久不愈，甚

至有患者因为不会使用吸入剂根本没有吸到药物而造成治疗无效。这些都是假性难治病。本例应用华法林 10mg/d，INR 一直不达标，表面看来是难治，实质上是错误地联合应用维生素 K<sub>1</sub> 所致。因此，临床药师也有责任善于发现假性难治病，以提高医疗质量，减少差错和不当。

#### **参考文献**

[1] 王海鹰，荆志成，李崇剑等. 肺栓塞患者华法林抵抗现象一例及文献回顾. 中华心血管病杂志[J]. 2004, 32(11):1039