

· 临床药学 ·

## 临床药师基于基因多态性和药物相互作用参与华法林个体化抗凝的临床实践

惠红岩, 周祥, 王学惠, 邓智建\* (新乡医学院第一附属医院, 卫辉 453100)

**摘要** 目的: 探讨临床药师参与华法林个体化抗凝的临床实践。方法: 参与 1 例 INR 频繁波动的华法林个体化给药的过程。结果: 临床药师结合基因检测结果与药物相互作用原理, 给出合并用药方案调整的建议, 并对患者进行华法林用药教育。结果: 基因多态性只是华法林个体化治疗过程中的部分影响因素, 将其与环境因素有机结合起来, 才能真正做到华法林的个体化抗凝治疗, 提高抗凝治疗的成功率。

**关键词:** 基因多态性; 药物相互作用; 华法林; 个体化给药

中图分类号: R969.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)04-0546-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.04.020

### Clinical Practice of Individualized Anticoagulation of Warfarin by Clinical Pharmacists Based on Gene Polymorphism and Drug Interaction

Hui Hongyan, Zhou Xiang, Wang Xuehui, Deng Zhijian\* (The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China)

**Abstract Objective:** To explore the clinical practice of individualized anticoagulation of Warfarin by clinical pharmacists. **Methods:** Clinical pharmacists participated in the process of individualized administration of Warfarin in 1 case with frequent fluctuation of INR. **Results:** The combined medication regimen was suggested and the patient was educated about the medication of Warfarin by clinical pharmacists based on gene testing results and principle of drug interaction. **Conclusion:** Gene polymorphism was only part of the influencing factors in the process of individualized medication of Warfarin. The combination of environmental factors with gene polymorphisms could truly achieve the individualized anticoagulation therapy and improve the success rate of anticoagulation therapy.

**Keywords:** gene polymorphism; drug interaction; Warfarin; individualized medication

华法林宽泛的剂量个体差异、狭窄的治疗窗和抗凝不当所致的并发症自问世以来始终困扰着临床, 量效关系受到遗传、环境等多种因素影响而使得华法林的剂量调整变得异常复杂。传统的给药模式是通过监测患者的国际标准化比值

(international normalized ratio, INR) 进行剂量调整, 健康成年人中 INR 值大约为 1.0, 华法林最佳的抗凝强度为 INR 2.0 ~ 3.0<sup>[1]</sup>, 抗凝过量则引起出血, 抗凝不足则导致血栓栓塞。本文主要介绍临床药师参与 1 例心脏瓣膜置换术后合并类风湿性关

基金项目: 河南省教育厅科学技术发展计划项目 (编号 142300410191)

作者简介: 惠红岩, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药学工作; E-mail: xiang8zi@163.com

通信作者: 邓智建, 主任药师; E-mail: deng710402@qq.com

节炎、干燥综合征患者的华法林药物治疗过程。基于基因分型和药物相互作用分析导致该患者入院后出现 INR 频繁波动的原因, 提出方案调整建议, 为临床医师合理用药提供参考。

## 1 临床资料

患者, 女, 57岁。以“间断口干、眼干2年”为主诉于2016年5月25日入院, 患者心脏瓣膜置换术后5年, 平素口服华法林片抗凝治疗, 类风湿性关节炎病史30年, 2年前开始间断口服“白芍总苷、塞来昔布、来氟米特、泼尼松”等治疗。体格检查: T 35.8℃, P 72次/分, R 20次/分, BP 136/88mmHg。入院诊断: 1) 干燥综合征; 2) 心脏瓣膜置换术后; 3) 类风湿性关节炎; 4) 糜烂性胃炎。给予参麦注射液养阴生津、甲氨蝶呤片及泼尼松片抑制免疫、舍曲林改善焦虑症状、奥美拉唑与硫糖铝保护胃黏膜等治疗。

5月26日凝血六项回示: INR 2.01, 患者口服华法林(自备) 2.5mg qd; 5月30日复查凝血六项回示: INR 1.53。检测华法林药物基因, 患者代谢酶 CYP2C9 为突变纯合子\*3/\*3, VKORC1~1639 为突变纯合子, 药师根据IWPC模型公式<sup>[2]</sup>计算华法林使用剂量为每周 5 mg (平均 $0.71\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 远低于普通人群的平均日剂量( $2.5\sim 3.0\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 遂进入医院信息(HIS)系统查阅患者相关病历资料, 医嘱华法林剂量为2.5 mg qd, 且入院后第五天复查INR值不达标(INR 1.53), 与根据患者基因型、身高、体重等数值计算而得出的推荐剂量出入较大。与患者本人电话沟通: 5年前心脏瓣膜置换术后口服华法林1/3片(0.75 mg)治疗, 2年前INR值出现频繁波动(具体不详), 逐渐增加剂量到1片(2.5 mg)至今。进一步询问发现: 患者因“眼干、口干”多处就医, 期间曾口服“白芍总苷、塞来昔布、来氟米特、泼尼松”等(其余不详)治疗, 治疗药物经常变动。

## 2 分析与讨论

### 2.1 华法林药物基因检测结果分析

#### 2.1.1 VKORC1和P4502C9的检测意义与现状

国内外均有大量研究发现, 编码细胞色素 P<sub>450</sub>2C9 (CYP2C9) 和维生素K氧化还原酶C1 (VKORC1) 某些位点的多态性可导致对华法林的需求量减少<sup>[3]</sup>。药物基因组学的研究证实<sup>[4]</sup>, 维生素K环氧化物还原酶基因 (VKORC1) 和细胞色素

P<sub>450</sub>2C9 基因 (CYP2C9) 在华法林剂量个体差异中起到关键作用。2005年, 美国食品药品监督管理局要求将VKORC1和 CYP2C9 的基因检测写入华法林的说明书。

VKORC1和 CYP2C9基因型的测定能帮助华法林初始剂量的选择, 有助于剂量的调整。但目前医师大多只有在多次调整 INR 值始终不达标, 或 INR值波动较大, 或高龄患者合并证较多时才会进行基因型测定, 为后续调整剂量提供参考<sup>[5]</sup>。

#### 2.1.2 IWPC模型公式的选择

研究显示, 基于VKORC1和CYP2C9以及一些非遗传因素构建的药物基因组学模型, 可解释40%~60%华法林剂量差异<sup>[6]</sup>, 华法林个体化给药的数学模型目前有Wen 模型<sup>[7]</sup>、Ohno 模型<sup>[8]</sup>、阜华模型<sup>[9]</sup>、IWPC模型<sup>[10]</sup>等。其中, IWPC模型是国际华法林药物基因组联合会 (IWPC) 收集了5700例来自4大洲9个国家的21个研究机构使用华法林达到稳定临床疗效的患者信息, 并建立的数据库, 涉及多中心、多种族, 是目前涉及病例规模最大的模型, 许多医疗机构及心脏中心均参照此模型指导华法林抗凝治疗。

#### 2.1.3 IWPC模型计算结果和华法林实际使用剂量的比较

该患者华法林代谢酶 CYP2C9 为\*3/\*3 (突变纯合子), 较为罕见; VKORC1~1639为突变纯合子。亚洲人(如中国人、日本人及韩国人)的CYP2C9\*3基因频率为1%~3%, 与野生型CYP2C9\*1基因相比, CYP2C9\*3基因编码的酶类对大多数底物的分解活性明显降低<sup>[11]</sup>。

IWPC模型公式计算该患者服用华法林推荐剂量为每周 5 mg (平均 $0.71\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ); 5年前心脏瓣膜置换术后, 口服华法林1/3片(0.75 mg)治疗, 自诉INR值较稳定。IWPC模型公式推荐剂量与患者既往服用华法林剂量基本吻合。

那么, 为什么患者于2年前INR值出现频繁波动, 本次入院后在2.5 mg (大于IWPC模型计算量的2倍剂量) 剂量下, INR值仍不能达标 (INR 1.53) 呢? 结合患者主诉, 该患者INR值出现波动的原因极大可能是环境因素(包括药物、饮食、疾病状态对华法林药代动力学的影响)影响所致。

### 2.2 环境因素对华法林影响可能分析

#### 2.2.1 疾病状态影响

可以影响华法林作用的疾病包括：长期腹泻或呕吐、乏氧状态、化疗、发热和甲状腺功能亢进等；最重要的是肝功能异常、慢性肾功能不全时华法林的剂量需求也会降低<sup>[1]</sup>。患者目前已排除上述疾病，且上述疾病均可致华法林抗凝作用增强，不符合该患者INR不达标的情况，不考虑疾病因素影响。

### 2.2.2 饮食影响

临床药师与患者及其家属沟通，诉患者入院后并未大量进食蔬菜、水果等可能影响华法林作用的食物，食谱基本无变化。

### 2.2.3 药物影响

药物对华法林抗凝作用的影响可能存在两方面因素：1) 影响华法林药代动力学各环节；2) 影响维生素K的吸收<sup>[12-13]</sup>，使得华法林竞争性拮抗维

生素K的作用加强，增加华法林的抗凝效果，患者INR增加，出血危险增加。如在该患者的药物治疗方案中，参麦注射液中的多种人参皂苷可诱导肝脏CYP450酶的活性，从而使华法林在体内代谢速率加快<sup>[14]</sup>，进而减弱其抗凝作用；奥美拉唑具有酶抑制作用，抑制肝药酶对华法林的代谢，使华法林体内聚集，半衰期延长，血药浓度增高，作用增强；舍曲林可能通过抑制2C9导致华法林水平升高；泼尼松与华法林合用时，患者INR升高或者降低<sup>[15]</sup>；灯盏花素注射液中的灯盏花素<sup>[16]</sup>通过影响PF3和凝血因子V实现抗凝，能显著延长CT、PT，并能显著提高纤溶活性。

临床药师根据该患者入院前后的药物治疗方案，参考相关文献，分析其中的合并用药可能对华法林抗凝作用的影响，具体情况见表1。

表1 院内外主要治疗方案及对华法林抗凝作用的影响

时间	合并用药	对华法林抗凝作用的影响
住院期间	5%葡萄糖注射液 250mL+参麦注射液 20mL qd ivgtt	抑制 <sup>[14]</sup> (很可能)
	0.9%Nacl250mL+注射用灯盏花素 50mL qd ivgtt	增强 <sup>[16]</sup>
	环扁桃酯胶囊 0.1g tid po	不详
	羟苯磺酸钙分散片 0.25g tid po	不详
	泼尼松片 5mg qd po	增强或抑制 <sup>[15]</sup>
	甲氨蝶呤片 5mg 每周1次 po	增强 <sup>[14]</sup> (可能)
	叶酸片 10mg 每周1次 po	抑制 <sup>[14]</sup> (很可能)
	地西洋片 10mg 每周1次 po	无关 <sup>[14]</sup>
	舍曲林片 50mg qd po	增强 <sup>[14]</sup> (高度可能)
	0.9%Nacl100mL+注射用奥美拉唑 40mg qd ivgtt	增强 <sup>[14]</sup> (高度可能)
	硫糖铝咀嚼片 3片 tid po	抑制 <sup>[14]</sup> (很可能)
	六味地黄汤加减(熟地黄 10g 山药 10g 山茱萸 10g 牡丹皮 10g 泽泻 10g 茯苓 10g 麦冬 10g 五味子 10g)	不详
	住院前	来氟米特片
泼尼松片		增强或抑制 <sup>[15]</sup>
白芍总苷		不详
塞来昔布		增强 <sup>[14]</sup> (很可能)

由表1可见：入院前的华法林合并用药中（根据患者主诉，无相关病历资料参考），增强其抗凝作用的有来氟米特、塞来昔布；泼尼松的影响为可能增强或者抑制；白芍总苷不详。入院后的合并用药中，抑制其抗凝作用的有参麦注射液、叶酸、硫糖铝3种；增强其抗凝作用的有灯盏花素、甲氨蝶呤、舍曲林、奥美拉唑等；泼尼松的影响为可能增强或者抑制；地西洋无影响；环扁桃酯、羟苯磺酸

钙、六味地黄汤加减不详。

在之前的类风湿性关节炎、干燥综合征治疗中，患者诉一旦症状好转即停药，再发或加重时才再次更换医师治疗，即给药方案变动较大，以上原因可部分解释患者入院前INR值频繁波动的原因，但至入院时患者华法林实际使用剂量远大于IWPC推荐剂量这一结果与合并用药对华法林的可能影响不甚匹配。

入院后,合并用药增加,对华法林抗凝作用的影响更为复杂。鉴于患者经济条件,不予考虑更换新型抗凝药物如达比加群酯等。在需要继续使用华法林抗凝治疗的前提下,临床药师认为,参麦注射液抑制华法林抗凝效果,可能是导致患者入院后INR值不达标的原因之一,如果通过增加华法林剂量来调整INR值达标,则疗程结束或者出院后INR值会再次反复,建议停用参麦注射液;氟西汀不影响华法林的抗凝效果<sup>[14]</sup>,推荐该患者换用氟西汀代替舍曲林抗抑郁治疗;换用奥美拉唑为泮托拉唑。对于影响不详的、无法停用或者换用的合并用药,给患者做好用药教育,使其对华法林抗凝治疗的影响因素及对定期监测INR值的必要性有充分的认识,提高患者自我管理意识。务必使患者知晓,药物治疗方案如有任何的变化,均需关注INR值的变化。

### 3 结论

基因多态性只能解释30%~60%的华法林个体差异<sup>[17]</sup>。药师根据药物基因检测结果参与华法林的临床治疗只是华法林个体化治疗的一个方面,将环境因素(包括药物、饮食、疾病状态对华法林药代动力学的影响)有机结合起来,才能真正做到华法林的个体化抗凝治疗,提高抗凝治疗的成功率。

### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] Xu Q, Xu B, Zhang Y, et al. Estimation of the Warfarin Dose with a Pharmacogenetic Refinement Algorithm in Chinese Patients mainly under Low-intensity Warfarin Anticoagulation[J]. Thromb Haemost, 2012, 108(6): 1132-1140.
- [3] Rieder MJ,Reiner AP,Gage BF,et al. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose[J]. N Engl J Med. 2005, 352: 2285-2293.
- [4] REDMAN A R. Implications of cytochrome P<sub>450</sub>2C9 Polymorphism on Warfarin Metabolism and Dosing [J]. Pharmacotherapy, 2001, 21(2): 235-242.
- [5] 孙晓燕,周丽娟,王晓飞,等.3例心房颤动患者基因指导的华法林个体化用药[J].医药导报,2015,34(9):1169-1171.
- [6] 谭胜蓝,彭娟,周新民,等.验证并比较华法林稳定剂量预测模型对中国心脏瓣膜置换术后患者预测准确性[J].中国临床药理学与治疗学杂志,2012,17(9):1026-1033.
- [7] Wen MS, Lee M, Chen JJ, et al. Prospective Study of Warfarin Dosage Requirements Based on CYP2C9 and VKORC1 Genotypes[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84(1): 83-89.
- [8] Ohno M, Yamamoto A, Ono A, et al. Influence of Clinical and Genetic Factors on Warfarin Dose Requirements among Japanese Patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(11): 1097-1103.
- [9] 谢爽. VKORC1与CYP2C9基因多态性对中国人口服华法林起始抗凝效果影响的研究[D].北京:中国协和医科大学,2009.
- [10] Xu Q, Xu B, Zhang Y, et al. Estimation of the Warfarin Dose with a Pharmacogenetic Refinement Algorithm in Chinese Patients mainly under Low-intensity Warfarin Anticoagulation[J]. Thromb Haemost, 2012, 108(6): 1132-1140.
- [11] Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A, et al. Pharmacogenetics of oral Anticoagulants: a Basis for Dose Individualization[J]. ClinPhar-Macokinet, 2008, 47: 565-594.
- [12] 黄智勇,金辉.华法林抗凝作用的影响因素研究进展[J].医学综述,2011,17(3):449-451.
- [13] 何培根,闵新文,郑芳,等.华法林钠药理作用影响因素与华法林钠用药监护[J].医药导报,2011,30(5):668-671.
- [14] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e44S-88S.
- [15] Dowd MB, Vavra KA, Witt DM, et al. Empiric Warfarin Dose Adjustment with Prednisone Therapy. A Randomized Controlled Trial[J]. J Thromb Thrombolysis, 2011, 31(4): 472-477.
- [16] 王影,杨祥良,刘宏,等.灯盏花素抗凝血作用的研究[J].中药材,2003,26(9):656-658.
- [17] Manolopoulos VG, Ragia G, Tavidou A. Pharmacogenetics of Coumarinic Oral Anticoagulants[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11: 493-496.

(收稿日期 2017年2月27日 编辑 邹宇玲)