

最大后验贝叶斯估算法制定华法林个体化给药案例探讨

张进华¹ 傅芳^{1,2} 吴健梅¹ 陈强³ 曹华³ (1. 福建医科大学附属协和医院药学部 福州 350001; 2. 厦门大学附属心血管病医院药学部; 3. 福建医科大学附属协和医院心血管外科)

摘要 目的: 探讨临床药师在华法林个体化给药方案制定及实施监护过程中发挥的作用。方法: 临床药师采用最大后验贝叶斯估算法制定华法林患者的给药方案, 并对方案实施过程进行了监护, 及时识别了药物相互作用导致的 INR 升高, 避免了出血不良反应的发生, 同时也及时发现患者漏服药物导致的国际标准化比值(INR)降低, 避免了患者再次发生血栓。结果: 最大后验贝叶斯估算法可以较好地估算和指导临床用药, 对于个体化给药方案具有极大的参考价值。结论: 根据基因检测结果选择合适的算法为华法林患者制定了个体化给药方案后, 临床药师还需要对整个给药方案实施过程提供全程化的监护, 以便及时发现疾病、药物相互作用、依从性不佳等导致的 INR 异常波动, 从而提供抗凝效果, 减少出血和栓塞等不良反应。

关键词 最大后验贝叶斯估算法; 华法林; 个体化给药; 临床药师; 药学监护

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1008-049X(2018)03-0435-03

A Case Discussion of Individualized Administration of Warfarin by Maximum a Posteriori Bayesian Estimation Method

Zhang Jinhua¹, Fu Fang^{1,2}, Wu Jianmei¹, Chen Qiang³, Cao Hua³ (1. Department of Pharmacy, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China; 2. Department of Pharmacy, Cardiovascular Hospital Affiliated to Xiamen University; 3. Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Fujian Medical University)

ABSTRACT Objective: To explore the role played by clinical pharmacists in the formulation and pharmaceutical care of individualized administration of warfarin. **Methods:** Clinical pharmacists adopted maximum a posteriori Bayesian method to formulate the dosage regimen of patients treated with warfarin and monitored the implementation process. The increase of INR was timely identified on account of drug interactions to avoid bleeding events, as well as the decrease of INR caused by patients' medication mistakes to avoid recurrence of thrombosis. **Results:** The maximum a posterior Bayesian estimation method could be used to estimate and guide clinical medication, which showed great reference value for individualized drug regimen. **Conclusion:** Clinical pharmacists should formulate individualized administration plan according to genetic testing results and choose optimal treatment for patients. Moreover, the implementation of dosage regimen should be monitored during the whole progress, so as to timely find INR abnormal fluctuations due to disease interactions, drug interactions, poor treatment compliance and so on, and consequently improve anticoagulant effect and reduce adverse reactions such as bleeding and thrombosis etc.

KEY WORDS Maximum a posteriori Bayesian; Warfarin; Individualized administration; Clinical pharmacist; Pharmaceutical care

华法林在临床广泛地应用于房颤、瓣膜置换术后的血栓预防及肺栓塞和下肢静脉血栓的治疗等,但其治疗窗窄、个体差异大、易受到药物食物和疾病状态等因素的影响,在治疗过程中容易出现抗凝不足致血栓形成或抗凝过量致出血倾向等^[1,2]。随着遗传药理学的发展,基因与华法林剂量需求关系已较为明确。华法林的代谢相关的细胞色素 P4502C9 基因(CYP2C9)和作用靶点维生素 K 环氧化物还原酶基因(VKORC1)解释 40%~60% 华法林剂量个体化差异^[3]。美国食品药品监督管理局(FDA)批准的华法林说明书里推荐开始华法林抗凝治疗前检测 VKORC1 和 CYP2C9 以提高抗凝治疗效果^[4]。

目前我国已有较多医院开展华法林基因检测,并应用检测结果为患者制定个体化给药方案。制定个体化给药方案多应用多元线性回归法(multiple linear regression, MLR)建

立的华法林剂量预测模型,例如国际华法林遗传药理学联盟(International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, IWPC)模型等。本课题组在临床会诊过程中,针对已有部分国际标准化比值(INR)的患者采用最大后验贝叶斯(maximum a posteriori Bayesian, MAPB)估算法制定华法林个体化给药方案。该计算软件 Warfarin Dosing Calculator(简称“WDC”)是 Hamberg 用 JAVA 语言基于 MAPB 算法开发的。WDC 软件下载在 Hamberg 等^[5]论文后的 additional files 项下,软件使用前需先安装 JAVA。

1 病例介绍

患者,女,52岁,汉族,已婚,身高160cm,体质量62kg。平素身体素质一般,否认“高血压病、糖尿病”等重大疾病史。18d前在我院行“二尖瓣机械瓣置换术”,术后复查心脏彩超结果满意,二尖瓣口有效面积3.1cm²,予办理出院。

基金项目:福建省科技计划引导性项目(编号:2015Y0020)

通讯作者:曹华 Tel:(0591)83357896 E-mail:caohua69@hotmail.com

出院后口服药物:地高辛0.125 mg, qd, 氢氯噻嗪 25 mg, bid, 螺内酯 20 mg, bid, 氯化钾 1 g, bid, 华法林4.375 mg, qd。此次入院前1 d 无明显诱因突发胸闷、气促,伴阵发性连声咳,咳白色稀痰,伴双下肢轻度浮肿,走平路 20 m 即感气促,胸闷位于胸前区,平卧位时气促加重,坐位时胸闷、气促缓解。入院体检:T 36.3 °C, P 130 次/min, R 20 次/min, BP 115/70 mmHg。入院诊断:心脏瓣膜病;二尖瓣机械瓣置换术后;心功能 III 级;气促待查。

入院第 1 天,急查心脏彩超(床边):“二尖瓣置换术后,二尖瓣位机械瓣主动脉瓣瓣叶开放略受限?”考虑二尖瓣血栓形成导致二尖瓣机械瓣功能障碍可能性大,拟行尿激酶溶栓治疗。辅助检查:肌钙蛋白 I: 0.261 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; NT-proBNP 7 816 $\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$;血常规、肝功能未见明显异常; INR 1.34, 纤维蛋白原 6.13 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, D-二聚体 15.36 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。尿激酶溶栓治疗第 3 天 14:00;患者出现气促加重,伴咳嗽,咳数口粉红色泡沫样痰,四肢冰凉,端坐呼吸,双肺大量湿性啰音,从上午 8:00 ~ 12:00 尿量约 300 ml,考虑“急性二尖瓣血栓形成,急性左心衰”,转 ICU 继续溶栓治疗。尿激酶 50 万 U + 0.9% 氯化钠注射液 50 ml, tid, 泵注 25 $\text{ml} \cdot \text{h}^{-1}$;后方案改为用尿激酶 125 万 U + 0.9% 氯化钠注射液 50 ml, tid, 泵注 10 $\text{ml} \cdot \text{h}^{-1}$ 。溶栓治疗第 4 天,患者呼吸机辅助呼吸,气管插管在位,间断吸出淡红色泡沫样痰,量多。床边心脏彩超口头回报结果示二尖瓣瓣口重度狭窄,机械瓣开放功能明显受限。考虑溶栓保守治疗效果差,病情危重,需手术解除瓣口受限。患者当日行“心包剥脱术 + 二尖瓣生物瓣置换术 + 临时起搏导线植入术”,心外探查见左房增大,心内探查见左心耳无血栓,二尖瓣机械瓣在位,二尖瓣机械瓣左房面附着大量新鲜白色血栓,致二尖瓣机械瓣无法正常启闭,决定行二尖瓣生物瓣置换术。

2 个体化给药方案制定过程

该患者基因检测结果为: CYP2C9 * 1/* 1; VKORC1 GA。患者基础 INR 值为 0.98,服用华法林后测了 4 次的 INR (0.96, 0.96, 0.96, 1.34),最后一次服华法林 4.375 mg 后 INR 为 1.34 (该患者目标 INR 为 2.0 ~ 2.5)。IWPC 模型预测该患者华法林维持剂量为 4.3 mg,而患者此次入院前已服用了华法林 4.375 mg 4 d 仍未达标, IWPC 模型不适合该患者。考虑到该患者此次入院前已有 4 次服用华法林后检测的 INR 值,临床药师决定采用最大后验贝叶斯估算法预测该患者华法林剂量。预测步骤如下: 首先将患者数据导入 WDC (图 1),接着预测个体参数(图 2),最后预测该患者目标 INR 达到 2.0 ~ 2.5 时的华法林剂量为 9.08 mg, qd (图 3)。会诊当日该患者立即启用 9 mg, qd 的华法林抗凝方案, 4 d 后 INR 达标 (INR 2.38, 图 4), 6 d 后患者 INR 达到 3.28, 医师担心是因为华法林给药剂量过大导致 INR 异常升高, 临床药师会诊后明确, 此次查血的前 2 d, 患者有使用 $\omega-3$ 鱼油脂肪乳 100 ml, bid。明确此次 INR 异常升高原因后, 医师果

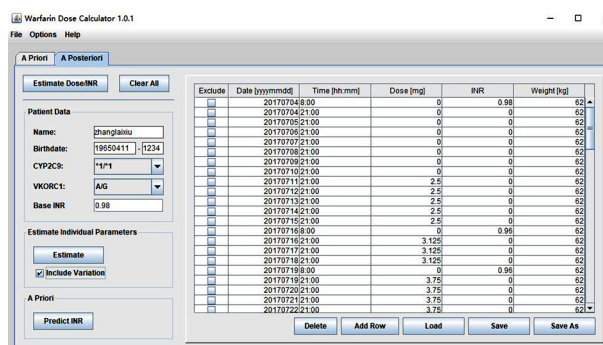


图 1 导入患者数据

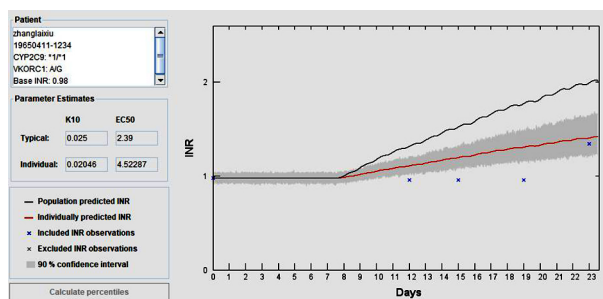


图 2 预测个体参数

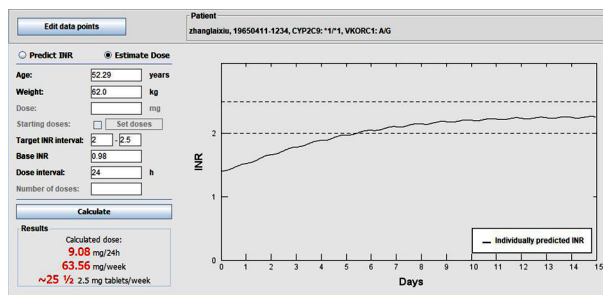
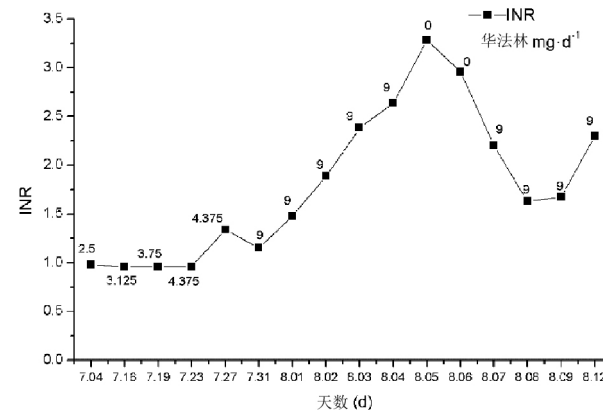


图 3 预测该患者目标 INR 达到 2.0 ~ 2.5 时的华法林维持剂量



注: 8月7日和8月8日医嘱华法林为 9 mg, 而患者实际服用 6 mg。

图 4 华法林每日服用剂量及 INR 值变化
断地停用了 $\omega-3$ 鱼油脂肪乳,同时华法林停药 2 d,再次查血时 INR 为 2.20。当日即重新服用华法林 9 mg,服用 1 d 后查血为 1.63,第 2 天为 1.67。医师顾虑 INR 偏低患者会再次发生血栓,临床药师会诊后确认是患者连续两晚都漏服华法林

3 mg(1片),即患者实际服用的华法林是6 mg。临床药师叮嘱患者必须每晚服用的华法林为9 mg(3片) 3 d后再次查血 INR 为2.20。

3 讨论

目前,华法林个体化给药方案制定多采用 MLR 和 MAPB 估算法。MLR 计算方法较为简单,不需要进行房室模型拟合就可以根据患者基因型结合病理生理指标估算所需的华法林剂量;MAPB 法必须先进行房室模型拟合,估算药动学参数和参数分布等先验信息,再结合患者基因型和之前已有的 INR 值,获得较为完整的患者个体的药动学/药效学参数,最后可根据患者基础 INR 值、目标 INR 值、年龄、体质量和基因型预测适合该患者的剂量,也可以根据患者的基础 INR 值、目标 INR 值、年龄、体质量来预估服用华法林后的 INR 值。

基于 MAPB 法建立的 WDA 计算软件既可以根据患者目前已有的几次 INR 值做后续方案的调整(本病例中采用的方法),同时和 IWPC 以及 Gage 模型一样也可以根据患者基础 INR 值、目标 INR 值、年龄、体质量、华法林服用剂量、服药间隔、服药次数以及 CYP2C9 和 VKORC1 基因型来预估华法林的初始剂量。本病例中 WDC 预测的华法林初始剂量为4.76 mg 与 IWPC 预测值(4.3 mg)相近,说明对于华法林抵抗的患者(华法林日剂量 ≥ 6 mg)^[6,7],虽然 MLR 预估法计算方法简便,但患者既往的 INR 值无法得到应用,预测值的准确性不如 MAPB 法,这与 Saffian 等^[8]的研究结果一致。据我们所知,该案例是国内首次应用 MAPB 算法成功地为临床制定并实施了个体化华法林给药方案。

本病例中患者在“二尖瓣机械瓣置换术”后需要终身服用抗凝药物华法林。但华法林个体差异较大,剂量过大容易导致出血,剂量过小容易形成血栓。该患者开始并没有检测华法林相关基因型,医师按常规的华法林固定给药剂量2.5 mg 进行抗凝,再根据每次检测的 INR 结果进行华法林剂量的调整,在逐渐调整药量的过程中患者发生了血栓,溶栓治疗失败后进行了第2次瓣膜置换手术。而当该患者检测了

华法林相关基因后用最大后验贝叶斯预估法计算华法林剂量,患者服用模型推荐的剂量后4d INR 就能达到目标范围,达到了良好的预防血栓的效果。当然,根据患者的华法林相关基因结果和病理生理指标,选择合适的模型为患者做个体化给药方案后,执行抗凝治疗方案的过程中临床药师的充分参与,密切监护抗凝疗效、出血不良反应及食物药物相互作用,提高患者依从性也是非常必要的。

参 考 文 献

- 1 张进华,刘茂柏,官超凡,等. 网上抗凝门诊的建立与实践[J]. 中国药理学杂志 2014, 49(16): 99-101
- 2 王颖,谭湘萍,严鹏科. 房颤合并冠心病患者服用华法林致 INR 异常1例的药学监护[J]. 中国药师 2015, 18(1): 105-108
- 3 Krishna Kumar D, Shewade DG, Lorient MA, et al. Effect of CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 and GGX genetic variants on warfarin maintenance dose and explicating a new pharmacogenetic algorithm in South Indian population[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(1): 47-56
- 4 U. S. Food and Drug Administration. COUMADIN (warfarin sodium) [EB/OL]. (2015-10-28) [2015-12-20] <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs>, Reference ID: 3839492
- 5 Hamberg K, Hellam J, Dahlbreg JA, et al. A Bayesian decision support tool for efficient dose individualization of warfarin in adults and children[J]. BMC Med Inform Decis Mak 2015, 15(1): 1-9
- 6 Yuan HY, Chen JJ, Lee MT, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and interethnic differences in warfarin sensitivity [J]. Hum Mol Genet, 2005, 14(13): 1745-1751
- 7 丁征,洪珊珊,张进华. 抗凝专业药师参与1例华法林抵抗的肺栓塞患者用药方案制定[J]. 中国药师 2016, 19(2): 322-324
- 8 Saffian SM, Duffull SB, Roberts RL, et al. Influence of Genotype on Warfarin Maintenance Dose Predictions Produced Using a Bayesian Dose Individualization Tool [J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(6): 677-683

(2017-11-04 收稿 2017-12-06 修回)