



肺栓塞患者药学监护

——关注药物基因检测和药物相互作用

赵明

北京医院药学部

今日主题



肺栓塞患者华法林抗凝案例



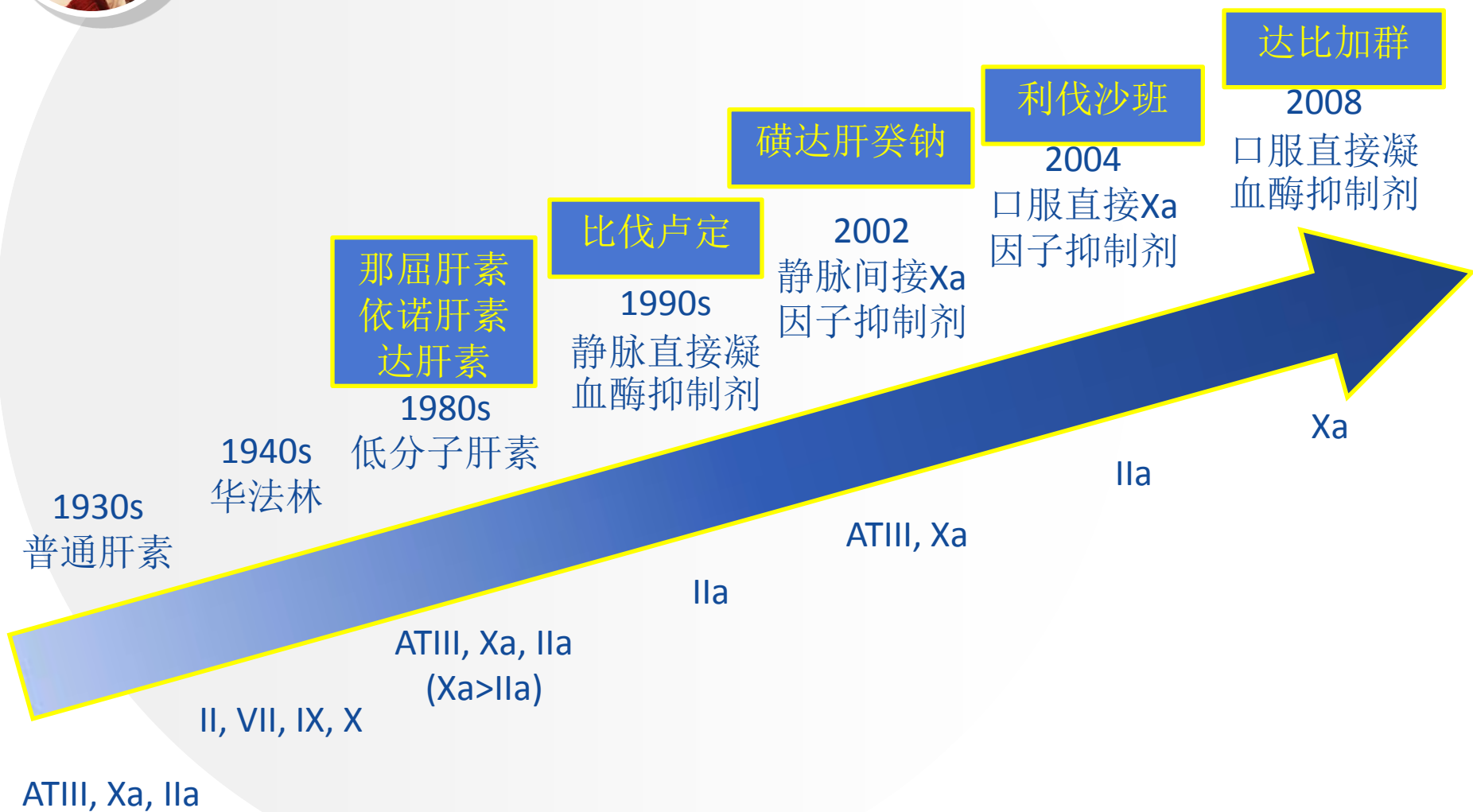
华法林药物相互作用案例



小结



抗凝药发展历程





肺栓塞患者华法林抗凝案例



案例1

患者性别：女 **年龄：**58岁 **民族：**汉族

主诉：“憋气1月，加重10天”。1月前患者长途旅行，在爬山过程中突发憋气不适，休息后症状可缓解，后憋气症状进行性加重。10天前患者憋气症状再次加重，为窒息感，就诊于协和医院西院医院。

检验及影像检查结果示：

D-二聚体为7370 ng/mL；

血气分析提示：PH 7.48，PCO₂ 34mmHg，PO₂ 101mmHg，BE 2.1mmol/L；

双下肢深静脉B超：未见明显血栓；

胸部CT检查提示：双侧多发肺动脉栓塞改变、主肺动脉增粗，肺动脉高压可能；

超声心动图检查提示：轻度肺高压、右心房室增大、三尖瓣轻度关闭不全；



肺栓塞患者华法林抗凝案例



外院诊疗经过：考虑肺栓塞可能，予依诺肝素注射液4000U皮下注射和吸氧治疗后，患者憋气症状有所缓解。入院前一周给予克赛6000U Bid治疗，**入院前3天开始华法林3mg继续抗凝治疗，后复查D-二聚体为1080 ng/mL，INR为2.0。**

今为进一步诊治收住院，此次病程中，患者精神可，饮食及睡眠可，大小便正常，体重无明显改变。

入院查体：T 36.9℃,P 71次/分,R 21次/分,Bp 116/70mmHg。患者神智清楚，言语流利，双肺叩诊清音，双肺呼吸音清晰，无落音。腹部可见3块皮下瘀斑，腹平软，右下腹轻压痛，肝脾未触及，双下肢无浮肿，右手肘关节内侧及左侧大腿内侧可见瘀斑。

入院诊断：肺栓塞



肺栓塞患者华法林抗凝案例



案例1

华法林剂量

Day 1 3mg p.o. QdP1

INR值

Day 2 2.77

Day 3 4.48 (当天停药)

Day 4 5.55

Day 6 4.15

Day 9 3.18

Day 10 2.49

华法林剂量调整

Day 10 1.5mg p.o. QdP1

INR值

Day 12 3.45 (当天停药)

Day 13 4.33

Day 15 3.79

Day 17 2.29

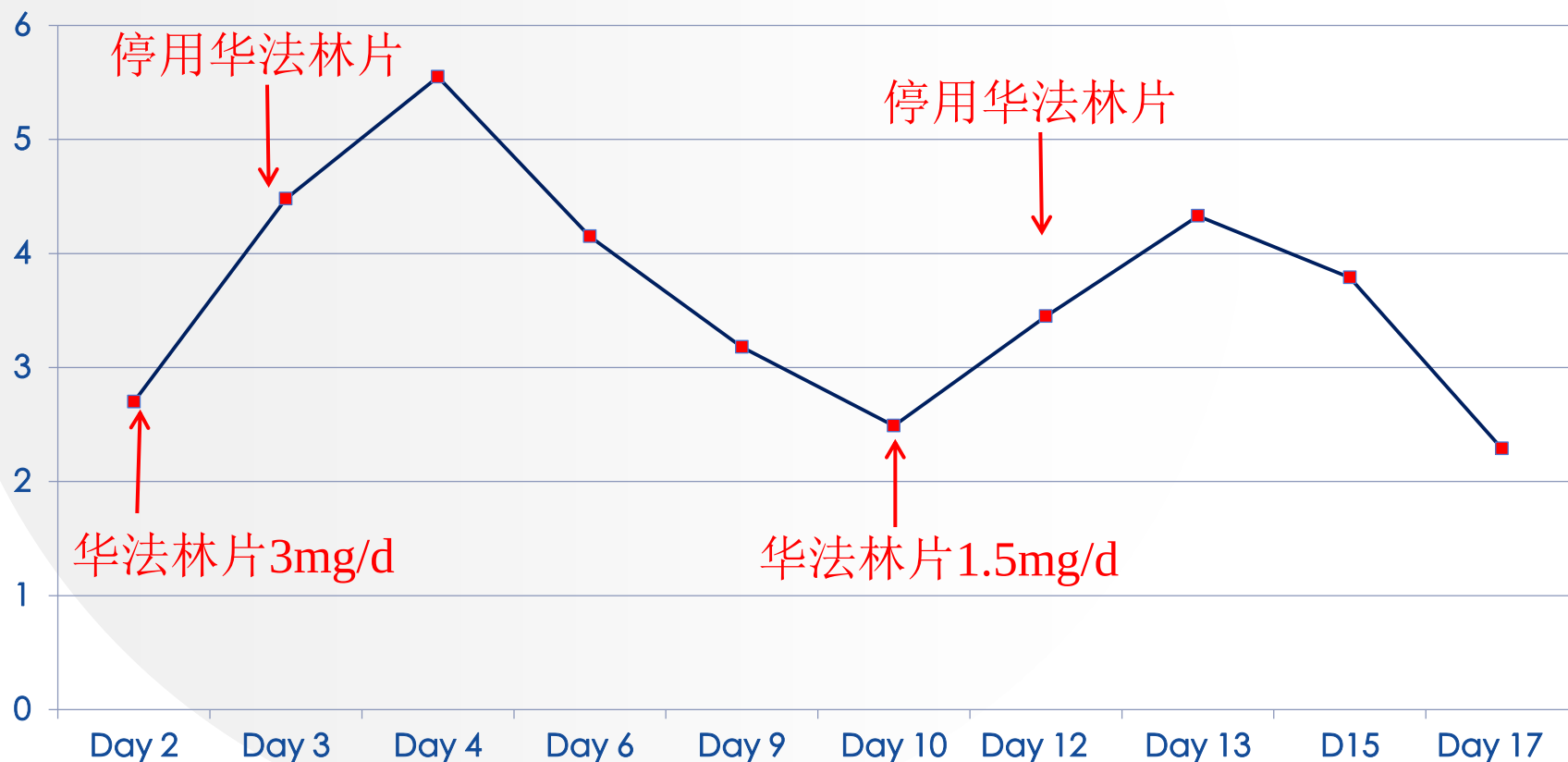
临床药师建议检测患者华
法林治疗相关基因



肺栓塞患者华法林抗凝案例

案例2

华法林治疗剂量调整及INR监测数值





华法林的使用问题

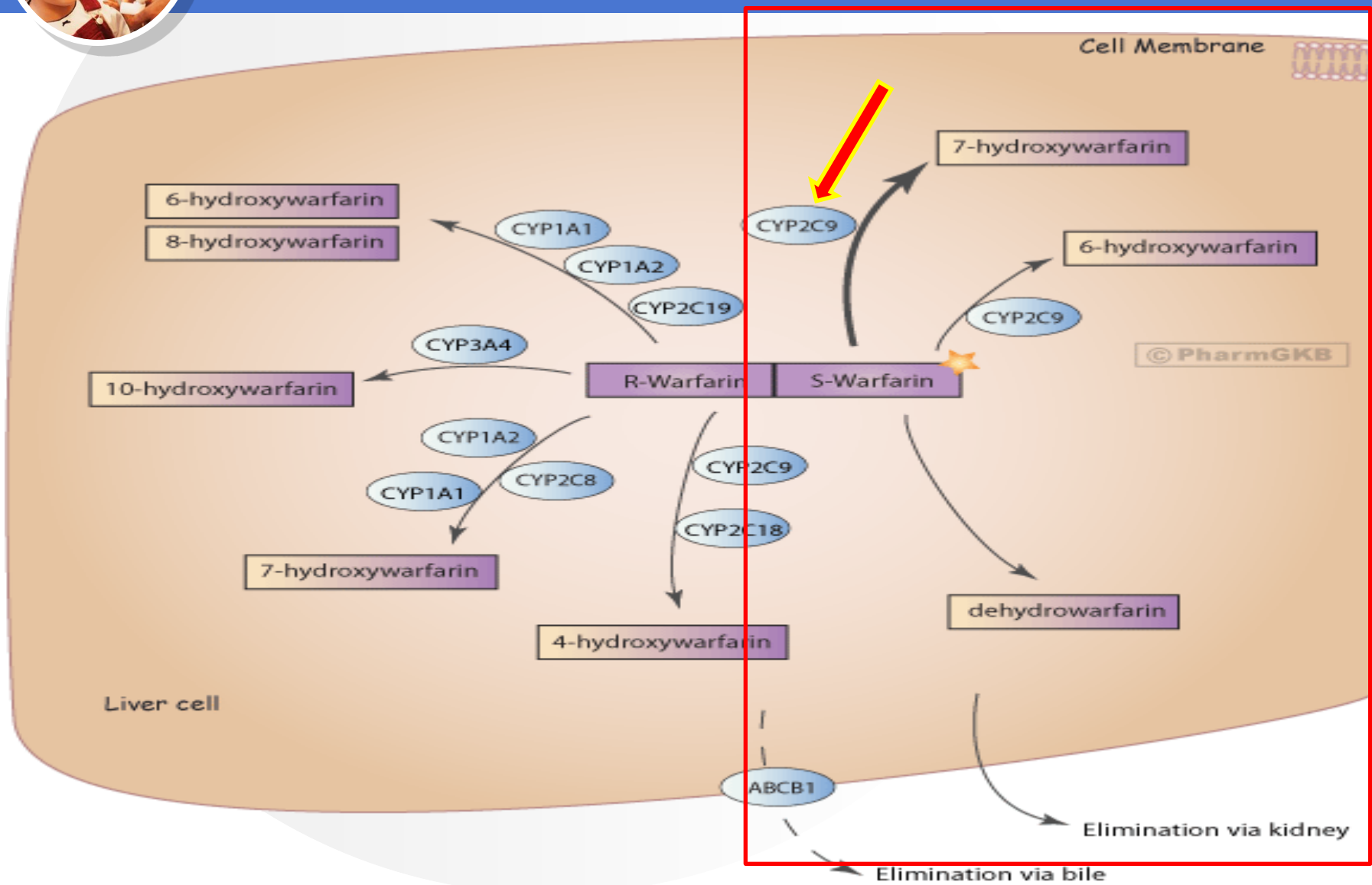


- 治疗窗窄，有效治疗浓度 $2.2 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$
- **个体化差异大**
- 药物起效和失效缓慢
- 需要频繁调整药物剂量
- 医生主观上不愿使用华法林治疗
- 患者依从性不好





华法林药代动力学特点





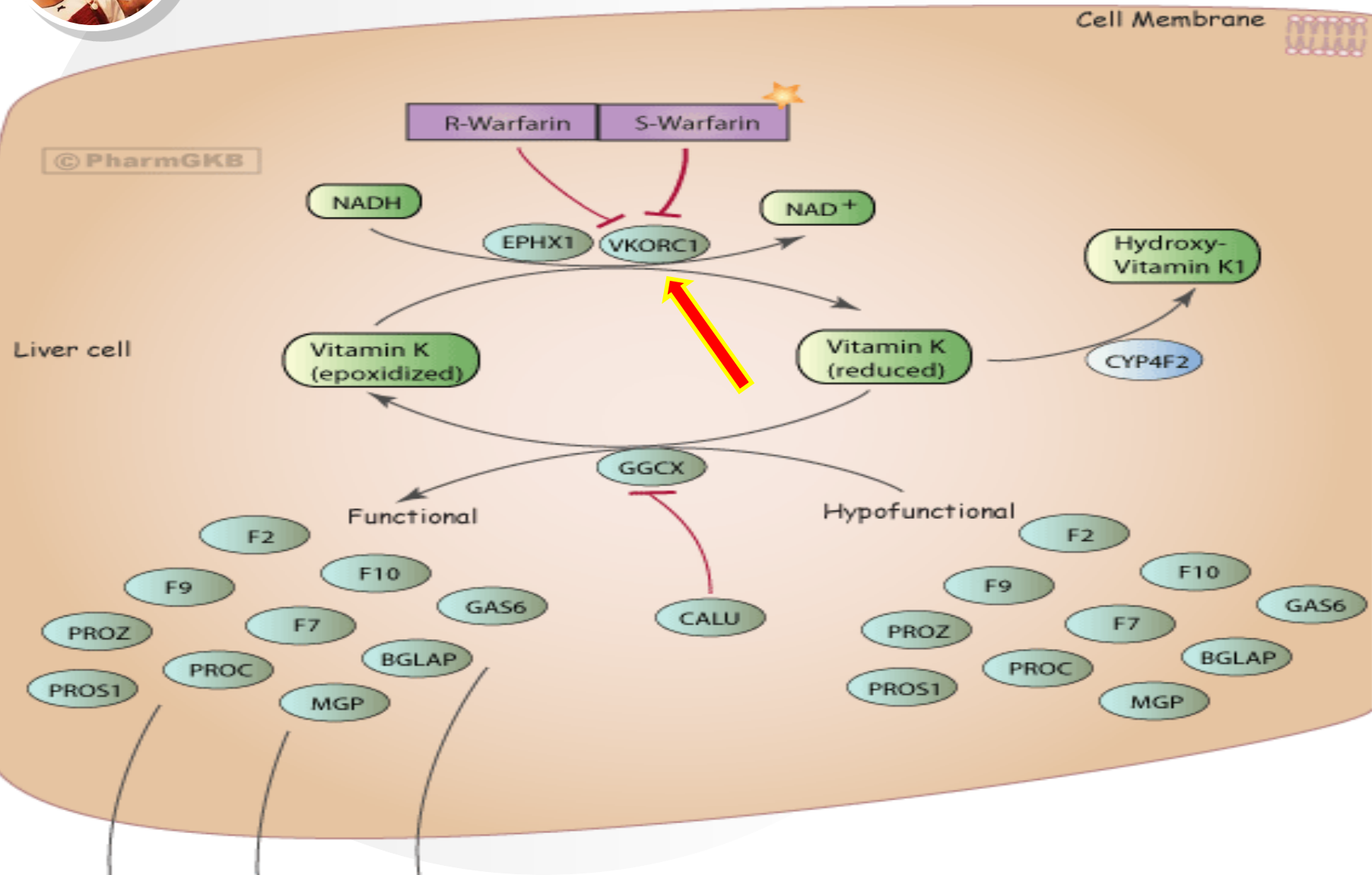
华法林药代动力学特点



- S-华法林通过CYP2C9代谢为无活性代谢物后，经肾脏排出
- S-华法林清除半衰期为18~35小时
- R-华法林通过CYP1A2及CYP3A代谢为无活性代谢物
- R-华法林清除半衰期为20~70小时



华法林药效学特点





华法林药效学特点



- S-华法林的抗凝作用为R-华法林的5倍。
- 华法林通过抑制维生素K以来的凝血因子II、VII、IX和X的合成发挥作用，降低30-50%。
- 华法林需2-7日才达到最大疗效，此时体循环的凝血因子已经被清除。



基因检测指导华法林用药



2007年8月16日，美国FDA批准更新抗凝药物
华法林(Coumadin)的产品说明书，要求在警示信
息中标明人类遗传差异可能影响其对该药物的反应



基因检测指导华法林用药



药物的代谢和药效受基因变异的影响较大

CYP2C9：华法林的药物代谢酶，CYP2C9基因突变型，使CYP2C9酶活性降低，代谢华法林速度减慢；

VKORC1：华法林的作用靶点，VKORC1的基因突变导致该酶表达量下降，VKORC1基因突变患者所需华法林剂量较低



基因检测指导华法林用药



- 携带CYP2C9 *3基因型的患者使用华法林更容易出现出血事件，因此需要的华法林剂量较小。
- VKORC1 -1693AA (1173TT) 基因型患者需要的华法林剂量显著低于 -1693GA或GG (1173TC或CC)

**CYP2C9 + VKORC1
如何调整剂量？**



华法林的推荐剂量（一）

- 华法林钠**药品说明书中**给出根据CYP2C9和VKORC1基因型可供确定的华法林**剂量**

Table 5 Range of Expected Therapeutic Warfarin Doses Based on CYP2C9 and VKORC1 Genotypes†

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5 to 7 mg	5 to 7 mg	3 to 4 mg	3 to 4 mg	3 to 4 mg	0.5 to 2 mg
AG	5 to 7 mg	3 to 4 mg	3 to 4 mg	3 to 4 mg	0.5 to 2 mg	0.5 to 2 mg
AA	3 to 4 mg	3 to 4 mg	0.5 to 2 mg	0.5 to 2 mg	0.5 to 2 mg	0.5 to 2 mg

†Ranges are derived from multiple published clinical studies. Other clinical factors (e.g., age, race, body weight, sex, concomitant medications, and comorbidities) are generally accounted for along with genotype in the ranges expressed in the Table. VKORC1 -1639 G/EA (rs9923231) variant is used in this table. Other co-inherited VKORC1 variants may also be important determinants of Warfarin dose. Patients with CYP2C9 *1/*3, *2/*2, *2/*3 and *3/*3 may require more prolonged time (>2 to 4 weeks) to achieve maximum INR effect for a given dosage regimen.



影响华法林抗凝作用的因素

● 环境因素

- 年龄、体重、疾病、饮食中维生素K摄入

● 遗传因素

- 性别
- 代谢酶：CYP2C9遗传多态性
- 作用靶点：VKORC1遗传多态性



华法林的推荐剂量（二）



- 在基因型的基础上
- 综合受检者年龄+体重+身高+性别+民族因素
- 运用公式进行计算



华法林的推荐剂量（二）



- 国际华法林药物基因组学联合会（The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium）通过大量数据，制订了华法林的剂量运算法，它明显优于传统的固定剂量方案
- 联合会由4大洲9个国家的21个研究组组成
- 共搜集5700例使用华法林治疗的病人，其中5052例INR值在2到3之间的用于本研究的数据分析

Warfarin pharmacogenetic dosing algorithm

		5.6044	
-		0.2614 x	Age in decades
+		0.0087 x	Height in cm
+		0.0128 x	Weight in kg
-		0.8677 x	VKORC1 A/G
-		1.6974 x	VKORC1 A/A
-		0.4854 x	VKORC1 genotype unknown
-		0.5211 x	CYP2C9 *1/*2
-		0.9357 x	CYP2C9 *1/*3
-		1.0616 x	CYP2C9 *2/*2
-		1.9206 x	CYP2C9 *2/*3
-		2.3312 x	CYP2C9 *3/*3
-		0.2188 x	CYP2C9 genotype unknown
-		0.1092 x	Asian race
-		0.2760 x	Black or African American
-		0.1032 x	Missing or Mixed race
+		1.1816 x	Enzyme inducer status
-		0.5503 x	Amiodarone status
=	Square root of weekly warfarin dose**		

$$\sqrt{\text{weeklydose}} = 5.6044 - 0.2614(\text{age in decades}) + 0.0087(\text{Height in cm}) + 0.0128(\text{Weight in kg}) - 0.8677(\text{VK-CT}) - 1.6974(\text{VK-TT}) - 0.9357(\text{CYP2C9-AC}) - 2.3312(\text{CYP2C9-CC}) - 0.1092(\text{Asian})$$

Legend for use of algorithms:

- Age in decades = 1 for 10-19, 2 for 20-29, etc...
- VKORC1 G/A = 1 if heterozygous for rs9923231, otherwise zero
- VKORC1 A/A = 1 if homozygous for A at rs9923231, otherwise zero
- VKORC1 genotype unknown = 1 if rs9923231 genotype missing or unknown, otherwise zero
- CYP2C9 *1/*2 = 1 if CYP2C9 genotype is *1/*2, otherwise zero
- CYP2C9 *1/*3 = 1 if CYP2C9 genotype is *1/*3, otherwise zero
- CYP2C9 *2/*2 = 1 if homozygous for CYP2C9 *2 allele, otherwise zero
- CYP2C9 *2/*3 = 1 if CYP2C9 genotype is *2/*3, otherwise zero
- CYP2C9 *3/*3 = 1 if homozygous for CYP2C9 *3 allele, otherwise zero
- CYP2C9 genotype unknown = 1 if CYP2C9 genotype unknown, otherwise zero
- Asian Race = 1 if self-reported race is Asian, otherwise zero
- Black/African American = 1 if self-reported race is Black or African American, otherwise zero
- Missing or Mixed race = 1 if self-reported race is unspecified or mixed, otherwise zero
- Enzyme inducer status = 1 if patient taking carbamazepine, phenytoin, rifampin, or rifampicin, otherwise zero
- Amiodarone status = 1 if patient taking amiodarone, otherwise zero

**The output of this algorithm must be squared to compute weekly dose in mg.



华法林剂量在线计算

WARFARIN DOSING

www.WarfarinDosing.org

个人信息

> [Outcomes](#)

抗凝目标

> [Contact Us](#)

合并用药

> [Glossary](#)

> [About Us](#)

User:
Patient:
[Version 17.4](#)

基因信息

Required Patient Information

Age: Sex: Ethnicity:
Race:
Weight: lbs or kgs
Height: (feet and inches) or (cms)

Smokes: Liver Disease:

Indication:

Baseline INR: Target INR: ☐ Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose: mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:

Any azole (eg. Fluconazole):

Sulfamethoxazole/Septa/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

Genetic Information

VKORC1-1639/3673:

CYP4F2 V433M:

GGCX rs11676382:

CYP2C9*2:

CYP2C9*3:

CYP2C9*5:

CYP2C9*6:



案例1

华法林用药相关基因测定结果

华法林作用相关基因↵

序号↵	检测基因↵	检测位点↵	检测结果↵
1↵	<i>CYP2C9</i> *3↵	1075A>C (rs1057910) ↵	CC: <i>CYP2C9</i> *3/*3 突变纯合型↵
2↵	<i>VKORC1</i> ↵	-1639G>A (rs9923231) ↵	AA: <i>VKORC1</i> 突变纯合型↵

个体化用药建议: ↵

检测结果表明, *CYP2C9* 酶活性降低, 而 *VKORC1* 酶表达水平降低。在此基础上, 综合受检者年龄, 体重, 身高, 性别和民族因素, 建议华法林: ↵

- (1) 起始剂量 5mg/day, 服用 4 天; ↵
- (2) 从第 5 天开始用维持剂量 0.75mg/d; ↵
- (3) 华法林的作用还受合用药物和其它因素的影响, 故仍需根据 INR 值调整剂量; ↵
- (4) 维持 INR 值在 2~3 之间。↵



案例1

2015-01-16 09:23

危急值处理病程记录

患者今晨凝血象：血浆凝血酶原时间测定30.2S、INR2.55、活化部分凝血活酶时间52.3S、凝血酶原活动度27%。患者口服华法林抗凝治疗中，继续监测凝血功能变化。

靳毅明/孙灿

2015-01-16 14:24

靳毅明主治医师查房记录

今日看患者，诉晨起后牙龈轻度出血，呈鲜红色，漱口后好转，未诉其他不适。查体：生命体征平稳，神志清，精神可，双肺叩诊清音，双肺呼吸音清晰，未闻及干湿啰音，心律齐，未闻及杂音，腹平软，无压痛、反跳痛，肝脾未触及，双下肢无浮肿。靳毅明主治医师查房，患者中年女性，肺栓塞诊断明确。患者华法林基因检测提示：患者CYP2C9位点程CC突变纯合型，CYP2C9酶丧失活性，不建议使用华法林进行抗凝治疗，建议换用其他抗凝药物。向患者及家属交待病情，并建议患者使用利伐沙班等药物进行抗凝治疗，患者及家属选择继续应用华法林抗凝治疗。患者目前给予0.75g Qd口服抗凝治疗，目前INR波动在在2-3之间，继续监测凝血功能变化。遵医嘱执行，继观。

今日主题



肺栓塞患者华法林抗凝案例



华法林药物相互作用案例



小结



华法林药物相互作用案例



案例2

患者性别：男 **年龄：**66岁 **民族：**汉族

主诉：“突发胸闷、心悸伴头晕12小时”。患者晨起静息状态下觉胸闷、持续1小时左右，含服硝酸甘油后稍有缓解，伴恶心、心悸、身体沉重感和头晕，患者症状持续，为进一步诊治入我院急诊，查心电图示心房颤动、心室率130次/分，心肌酶阴性，为进一步诊治收入CCU。

查体：T 37.5℃, P 90次/分, R 16次/分, Bp 130/80mmHg，听诊双肺呼吸音清。

检验及影像检查结果示：

血常规：WBC $25.42 \times 10^9/L$ ，NEU 92.42%。

胸部CT：左上肺斑片实变影，左肺胸腔积液。

尿常规：红细胞319.9uL、白细胞71.6uL、蛋白质1g/L、白细胞大量、尿潜血中量。



华法林药物相互作用案例



既往史：十二指肠球溃疡病史，2012年11月出现肺栓塞、脾栓塞、双肾栓塞、脑栓塞，持续性房颤，长期服用3mg华法林抗凝（INR 1.82），冠心病，PCI术后，2型糖尿病。

诊断：

案例2

社区获得性炎（左上肺叶）

左侧胸腔积液

肺栓塞

肺动脉高压（中度）

十二指肠球溃疡

脾栓塞

双肾栓塞

慢性肾功能不全

患者转入呼吸科，给予注射用哌拉西林钠舒巴坦钠5g Q8h抗感染治疗。



华法林药物相互作用案例



案例2

Day 1 3mg p.o.华法林 QdP1 INR 1.82

Day 5 INR 1.79，患者痰涂片可见真菌孢子、菌丝，痰真菌培养：白色假丝酵母菌
考虑患者糖尿病基础病史，血糖控制欠佳，给予**氟康唑片0.2g Qd**抗真菌治疗。

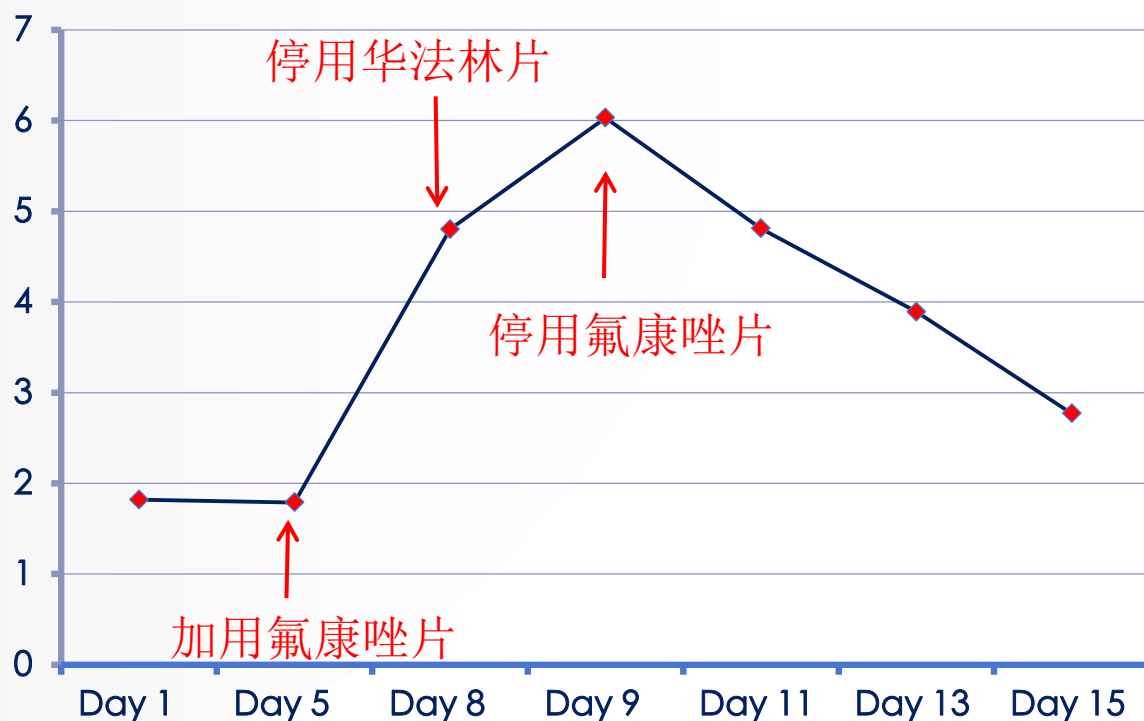
Day 8 INR 4.8，停用华法林

Day 9 **INR 6.03**，停用**氟康唑片**

Day 11 INR 4.81

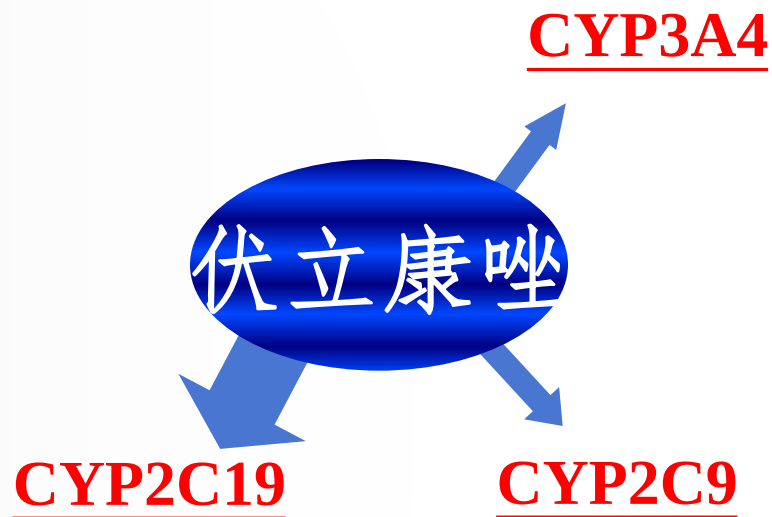
Day 13 INR 3.89

Day 15 2.77





三唑类药物代谢与肝药酶的关系





CYP酶抑制剂列表

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6
amiodarone ■ cimetidine efavirenz fluoroquinolones fluvoxamine ¹ ticlopidine	clopidogrel thiotepa ticlopidine ² voriconazole	■ gemfibrozil montelukast ¹	■ amiodarone efavirenz ■ fluconazole ² isoniazid metronidazole paroxetine sulfamethoxazole voriconazole	cimetidine esomeprazole felbamate fluoxetine fluvoxamine isoniazid ketoconazole lansoprazole omeprazole oral contraceptives pantoprazole ticlopidine ² voriconazole	■ bupropion ■ fluoxetine ■ paroxetine ■ quinidine ¹ ■ duloxetine ■ amiodarone ■ cimetidine aripiprazole diphenhydramine chlorpheniramine clomipramine doxepin haloperidol methadone ritonavir terbinafine

红色：强抑制剂，使经该酶代谢药物AUC升高>5倍；
黄色：中等抑制剂，使经该酶代谢药物AUC升高>2倍；
绿色：弱抑制剂，使经该酶代谢药物AUC升高1.25-2倍；

CYP2C9抑制剂：

胺碘酮、氟康唑、异烟肼、甲硝唑、
帕罗西汀、伏立康唑、磺胺甲恶唑



华法林与唑类抗真菌药相互作用



中国药物警戒第 13 卷第 2 期 2016 年 2 月 February, 2016, Vol. 13, No. 2

中图分类号: R969.2 文献标识码: A 文章编号: 1672-8629(2016)02-0111-04

唑类抗真菌药物对华法林抗凝活性影响的临床分析和比较

赵明 梁良 张亚同 陈頔 朱愿超 (北京医院药学部, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 北京 100730)

摘要: 目的 研究临床联用唑类抗真菌药对华法林抗凝活性影响的频率和程度, 以降低潜在的出血风险, 为临床安全用药提供指导。方法 通过电子病历系统筛选并纳入自 2010 年 1 月 1 日~2015 年 11 月 1 日期间联用华法林和唑类抗真菌药的住院患者, 提取患者临床资料。结果 共纳入 27 例患者, 其中 21 例联用氟康唑, 6 例联用伏立康唑, 22 例 (81.48%) 患者 INR 值升高超过 20%。与单用华法林相比, 联用氟康唑和伏立康唑后 INR 值分别平均升高 2.18 倍 ($P<0.0001$) 和 2.59 倍 ($P=0.0069$)。计算华法林敏感指数 (INR/华法林日剂量, WSI) 以减少华法林剂量调整对 INR 值的影响。与单用华法林的 WSI 值相比, 联用氟康唑和伏立康唑后 INR 值分别升高 2.07 倍 ($P<0.0001$) 和 3.28 倍 ($P=0.0096$)。联用 2 天即可出现 INR 值明显升高, 联用 1 周时相互作用达到峰值。结论 联用唑类抗真菌药可显著增强华法林抗凝作用 2 倍左右, 联用 1 周内应密切监测患者的 INR 值, 以避免出血事件发生。

关键词: 华法林; 唑类抗真菌药; 药物相互作用

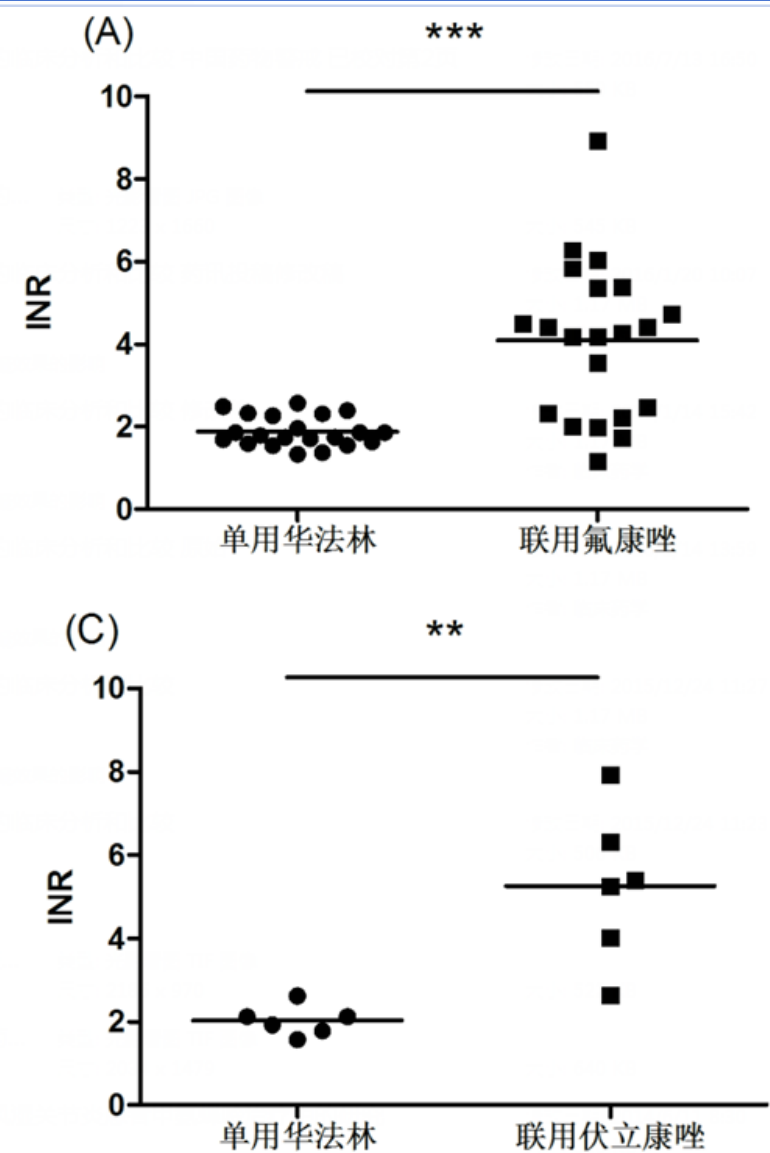


华法林与唑类抗真菌药相互作用



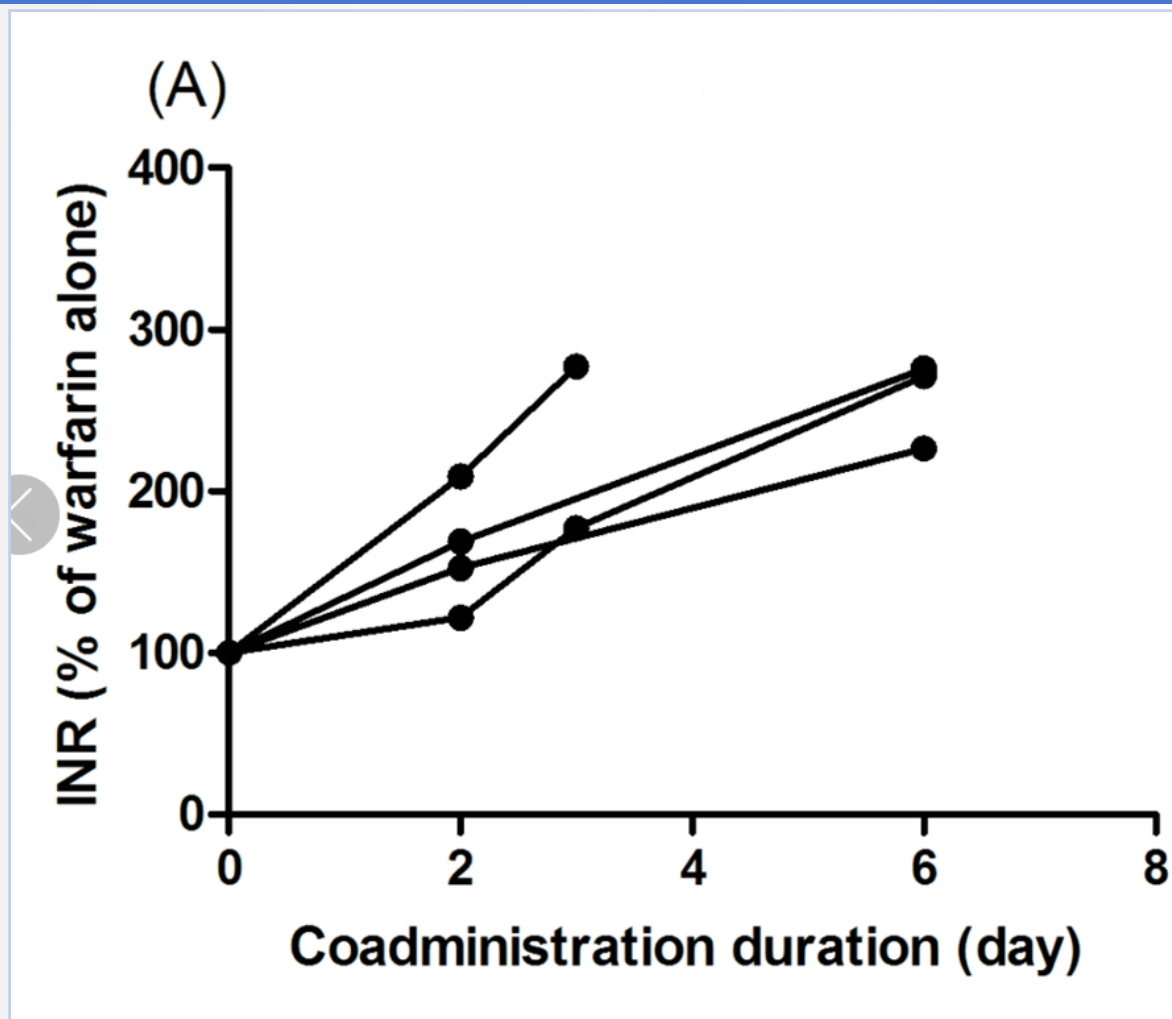
表 1 纳入研究对象的临床特点

唑类抗真菌药	氟康唑	伏立康唑
总病例数 /n	21	6
男性:女性 /n:n	11:10	1:5
年龄 /y	83 (58~89)	77 (67~85)
唑类抗真菌药剂量 /mg · d ⁻¹	200 (50~400)	400
华法林剂量 /mg · d ⁻¹		
单用华法林	2.25 (0.75~4.5)	2.1 (1.1~4.5)
联用唑类抗真菌药	2.25 (0.75~4.5)	1.5 (0.75~3)
使用华法林的原因 /n		
深静脉血栓	4	6
房颤	10	0
肺栓塞	4	0
人工机械瓣膜置换术后	2	0
唑类抗真菌药使用原因 /n		
念珠菌感染	21	0
曲霉菌感染	0	6





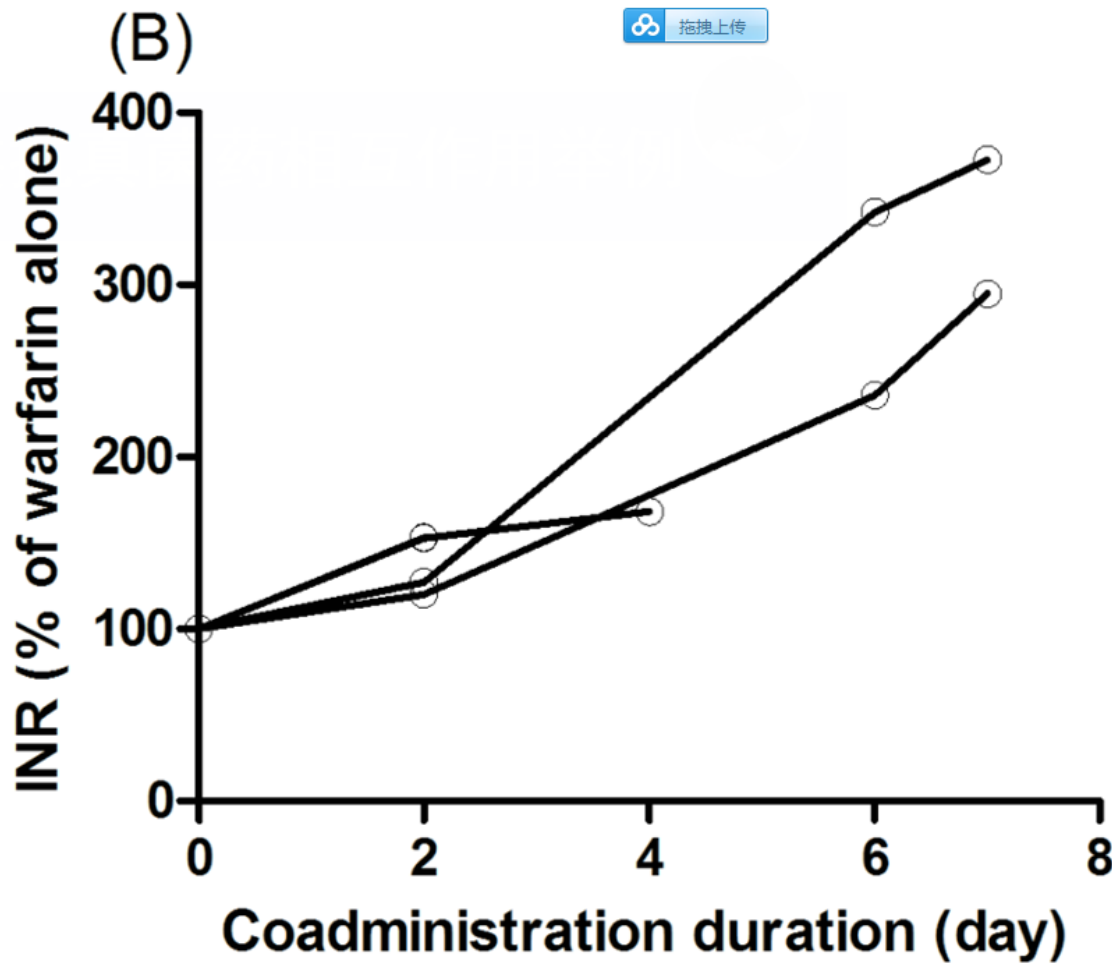
三唑类抗真菌药相互作用举例



华法林联用氟康唑后INR 值随时间变化曲线



三唑类抗真菌药相互作用举例



华法林联伏立康唑后INR 值随时间变化曲线



三唑类抗真菌药相互作用举例



当每日给予200 mg 的氟康唑时, 氟康唑的血药浓度为2.8~6.9 mg/L, 每日给予400 mg 伏立康唑时, 伏立康唑的血药浓度为1~6 mg/L。

从体外实验来看, 氟康唑和伏立康唑抑制CYP2C9的 IC_{50} 值分别为9.3 mg L⁻¹ 和8.4 mg/L 。因此氟康唑和伏立康唑可能会与经CYP2C9 代谢药物发生相互作用。目前FDA将氟康唑认为是CYP2C9强抑制剂, 伏立康唑为CYP2C9的弱抑制剂。



三唑类抗真菌药相互作用举例



在本研究纳入的病例中, 氟康唑或伏立康唑与华法林联用时, 一般联用1周时华法林和唑类抗真菌药的相互作用达到峰值。在联用氟康唑的患者中有1/3 在联用唑类抗真菌药后4 天时方测定INR 值, 而此时一些患者的INR 值已超过3。

因此临床在联用华法林和唑类抗真菌药时应尽早通过监测INR 值来调整华法林的给药剂量, 从而降低患者因药物相互作用所致的出血风险。



今日主题



肺栓塞患者华法林抗凝案例



华法林药物相互作用案例



小结



肺栓塞患者华法林治疗药学监护

1. 帮助医生调整患者华法林剂量，结合药物基因检测结果，制定个体化给药方案，缩短患者住院时间。
2. 关注用药过程中的潜在药物相互作用，及时调整华法林剂量和合并用药，降低患者出血风险。
3. 加强患者出院后的随访，确保患者用药安全。



感谢聆听！