

1 例华法林抵抗患者原因分析及药学监护

李波霞¹, 徐航^{2*}, 魏玉辉¹, 武新安¹ (1. 兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008)

摘要: 目的 为临床药师发现华法林抵抗患者并参与其药学监护提供参考。方法 基于基因检测结果为 1 例华法林抵抗患者制定抗凝方案, 并对产生抵抗原因进行分析, 详细描述临床药师如何实施药学监护的全过程。结果 该患者出院后 INR 值达到目标范围, 及时避免了出血事件的发生。结论 对于华法林抵抗患者, 临床药师尤其要注意及时发现, 保持对患者长期随访及药学监护。

关键词: 临床药师; 华法林抵抗; 基因多态性; 药学监护

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2014)10-1282-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.10.031

A Case Report: Analysis of Warfarin Resistance Cause and Pharmaceutical Care

LI Boxia¹, XU Hang^{2*}, WEI Yuhui¹, WU Xin'an¹ (1. Department of Pharmacy, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide reference for clinical pharmacists discovering and participating in pharmaceutical care for warfarin resistance patients. **METHODS** Based on gene detection, the anticoagulation plan was built and the reason inducing warfarin resistance was analyzed. The process of pharmaceutical care by clinical pharmacist was described in details. **RESULTS** INR of the patient achieved the target area and hemorrhage events were avoided post-discharge. **CONCLUSION** For warfarin resistance patients, clinical pharmacists particularly need to discover in time and keep long term follow-up and pharmaceutical care.

KEY WORDS: clinical pharmacists; warfarin resistance; gene polymorphism; pharmaceutical care

根据《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》, 维生素 K 拮抗剂是深静脉血栓患者长期抗凝治疗的主要口服药物, 国际标准化比率(International Normalized Ratio, INR)的目标范围: 2.0~3.0。华法林治疗窗窄, 用药剂量个体差异高达 20 倍, 需监测 INR 评估疗效。少数患者需服用极高剂量华法林才能达到、甚至都无法达到目标 INR 范围, 这种现象称为华法林抵抗(warfarin resistance)。本研究结合 1 例华法林抵抗临床病例探讨抵抗原因与处理思路。

1 临床资料

患者, 男, 46 岁, 因左下肢胀痛 1 周于 2013 年 7 月 27 日入院。体质量 78 kg, 身高: 171 cm。入院诊断: 左下肢深静脉血栓形成。查体: T 36.8 °C, P 78 次·min⁻¹, R 19 次·min⁻¹, BP 170/100 mmHg, 左下肢明显肿胀, 左小腿皮温增高, 胫前区见小片色素沉着, 不伴触痛。左下肢

较右下肢增粗, 左大腿 48 cm, 右大腿 46 cm, 左小腿 40 cm, 右小腿 37 cm, 左小腿 Neuhof 征(+), Homans 征(+). 辅助检查: 基因检测结果为 CYP2C9 等位基因*1/*1(430CC, 1075AA)型, VKORC1 等位基因-1639 GA 型。根据国际华法林药物基因组学联合会推荐的华法林周剂量计算公式, 推荐华法林起始剂量 5~7 mg, 维持剂量 5.26 mg。患者入院后行下腔静脉滤器植入术, 术后溶栓治疗 6 d。停溶栓治疗后加用华法林抗凝治疗, 病情好转后于 2013 年 8 月 12 日出院。

2 抗凝方案及药学监护

该患者华法林起始剂量 3 mg, 服药 4 d 后药师结合华法林基因检测结果加量至 4.5 mg, 服用 2 d 后出院, 药师给予患者出院教育, 嘱患者定期复查 PT/INR, 注意观察有无出血症状, 并告知联系电话。患者出院后 INR 值及华法林剂量见表 1, 根据药师建议, 患者逐渐加量至 6.75 mg, INR 达

作者简介: 李波霞, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 18693578418
药师 Tel: (025)83304616-66670 E-mail: njglyxh@hotmail.com

E-mail: 18693578418@163.com *通信作者: 徐航, 女, 硕士, 主管

目标范围, 但患者诉出现皮肤刮破后出血难止情况, 华法林减量至 6 mg, 结果 INR 骤降, 药师建议患者 6.75/6 mg 交替服用, 半月后复查 INR 达到目标范围。

表 1 患者住院期间及出院后 INR 及华法林剂量

Tab. 1 The warfarin dosage and INR during hospitalization and after discharge

日期	PT/INR	华法林剂量/mg
8 月 6 日	—	3
8 月 9 日	11.1 s/0.97	3
8 月 10 日	—	4.5
8 月 14 日	13.3 s/1.02	6
8 月 19 日	17.2 s/1.43	6.75
8 月 28 日	32.8 s/2.64	6
9 月 11 日	18.9 s/1.47	6.75/6
9 月 25 日	24.1 s/2.02	6.75/6
10 月 18 日	22.5 s/1.94	6.75/6

3 分析与讨论

3.1 华法林抵抗原因分析

谭胜蓝等^[1]将中国患者用药剂量 $>6.0 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 定义为华法林抵抗。该患者华法林经多次加量至 6.75 mg 后 INR 才达标, 维持剂量需要 6.75/6 mg, 存在华法林抵抗现象。

根据抵抗获得原因, 华法林抵抗可分为遗传性抵抗和获得性抵抗 2 类。由于后天非遗传因素如依从性差、摄入维生素 K 增加、疾病或合并用药(如抗酸药及轻泻药)可导致华法林吸收减少等导致的华法林抵抗称为获得性抵抗。该患者入院后饮食均衡、无伴发疾病、依从性好, 基本排除获得性抵抗。因遗传变异导致华法林代谢增加或者抗凝作用降低的华法林抵抗称为遗传性抵抗。主要为 *VKORC1* 变异, 埃塞俄比亚人和德系犹太人较多见, 其机制需进一步阐明, 中国人群中尚未发现该突变^[1-2]。

VKORC1 和 *CYP2C9* 基因多态性的影响: 2007 年 8 月, FDA 批准华法林根据 *VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因型调整剂量, 结合临床和遗传因素的临床药理公式可以解释 53%~54% 华法林的变异性。*CYP2C9*1* 是主要的基因型, 80% 高加索人和 95% 中国人为 *CYP2C9*1* 型, 携带 *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* 基因型患者需要的华法林剂量较低, 中国人无 *CYP2C9*2* 基因型, 4% 中国人携带 *CYP2C9*3*。*VKORC1-1639G>A* 基因变异频率具有种族差异, 在中国人中, AA 纯合子基因型占绝大

多数(69.0%~82.1%), GG 型 1%, 而高加索人 AA 纯合子基因型频率却很低(约 14%)^[3]。Yang 等^[4]报道携带-1639 GG、-1639 GA 基因型患者需要的华法林剂量分别高于-1639 AA 基因型剂量的 102% 和 52%。Yoshizawa 等^[5]研究发现, 日本人群的华法林剂量差异主要有 *VKORC1-1639G>A*、体质指数、年龄、血清白蛋白 4 个因素, 可解释 33.2% 华法林反应性, 而 *CYP2C9* 无明显影响; 对于 *CYP2C9*1/*1*, *VKORC1-1639 GA* 患者华法林平均维持剂量为 4.0 mg, *CYP2C9*1/*1*, *VKORC1-1639 AA* 型为 2.5 mg, 具有显著差异。

有报道关于 *VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因型对于华法林起始和维持剂量的影响, 研究显示, 在起始阶段, *VKORC1* 影响大于 *CYP2C9*^[6-7]。在起始阶段 *VKORC1* 与 INR 达标所需时间密切相关, 单体型 A/A 的患者首次进入治疗窗的时间要明显早于单体型 A/Non.A 的患者。而 *CYP2C9* 是 INR 升高 >4 和出血并发症的有效预测指标。该患者 *CYP2C9*1/*1*, *VKORC1-1639 GA* 型, *VKORC1-1639GA* 可从一定程度上解释其达标时间较长, 华法林维持剂量较高。其机制是-1639 G>A 改变了能够影响启动子转录活性的 E-Box(CANNTG)共有序列, G 基因的 *VKORC1* 启动子活性比 A 基因的启动子活性高出 44%。GG 基因型的个体 *VKORC1* 启动子活性增高, 引起 *VKORC1* mRNA 表达增加, *VKORC1* 蛋白质生成也相应增多。*VKOR* 活性增高, 还原性维生素 K 生成和凝血因子生成也增加, 因此需要较高剂量的华法林才能达到抗凝效果^[8]。

虽然 *VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因多态性可解释较多的华法林变异性, 但至少 26% 的变异未解释, 其他的基因型如 *CYP4F2*, *EPHX1*, *GGCX*, *ApoE* 和 *CYP2C9 C-65* 对于华法林变异的影响已有报道^[3,9], 但本院未开展相关基因检测, 因此对于该患者不能排除这些基因多态性的影响。

3.2 华法林抵抗患者的处理

药师应根据华法林抵抗原因, 采取干预措施。对于该患者药师采取在密切监测患者 INR 值和临床表现下逐渐增加华法林剂量直至达到目标 INR 值范围。对于外科患者, 住院周期短, 往往 INR 值未达标便考虑出院, 因此对患者出院教育及随访至关重要。住院期间药师根据患者基因型及 INR 及时调整抗凝方案, 出院后定期随访, 患者依从

(下转第 1296 页)

- [31] ADAMS J L, FATIG T H, RALPH J M, et al. Pyrimidinyl-pyrazole inhibitors of Aurora kinases and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of cell proliferative diseases. WO2007024843 A2 [P]. 2007-03-01.
- [32] DUNCAN K, JONES S, MCLACHLAN J, et al. Preparation of pyrimidinyl substituted pyrrolopyrazinones as protein kinase inhibitors useful in treatment of diseases. WO2007042784 A2 [P]. 2007-04-19.
- [33] BURDICK D J, KRUEGER E B, RAWSON T E, et al. Preparation of pyrimidines as Aurora kinase inhibitors. PIXXD2 WO2008079719 A1 [P]. 2008-07-03.
- [34] HOWARD S, BERDINI V, BOULSTRIDGE J A, et al. Fragment- based discovery of the pyrazol-4-yl urea (AT9283), a multi-targeted kinase inhibitor with potent aurora kinase activity [J]. J Med Chem, 2009, 52(2): 379-388.
- [35] ZHONG M, BUI M, SHEN W. et al. 2-Aminobenzimidazoles as potent Aurora kinase inhibitors [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(17): 5158-5161.
- [36] FANCELLI D, MOLL J, VARASI M, et al. 1,4,5,6-Tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrazoles: identification of a potent Aurora kinase inhibitor with a favorable antitumor kinase inhibition profile [J]. J Med Chem, 2006, 49(24): 7247-7251.
- [37] TARI L W, HOFFMAN I D, BENSEN D C, et al. Structural basis for the inhibition of Aurora A kinase by a novel class of high affinity disubstituted pyrimidine inhibitors [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(3): 688-691.
- [38] ZHAO B G, SMALLWOOD A, YANG J S, et al. Modulation of kinase-inhibitor interactions by auxiliary protein binding: Crystallography studies on Aurora A interactions with VX-680 and with TPX2 [J]. Protein Sci, 2008, 17(10): 1791-1797.
- [39] MANFREDI N G, ECSEDY J A, MEETZE K A, et al. Antitumor activity of MLN8054, an orally active small-molecule inhibitor of Aurora A kinase [J]. P Natl Acad Sci USA, 2007, 104(10): 4106-4111.
- [40] CHEUNG C H, COUMAR M S, HSIEH H P, et al. Aurora kinase inhibitors in preclinical and testing [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2009, 18(4): 379-398.
- [41] GADEA B B, RUDEMAN J V. Aurora kinase inhibitor ZM447439 blocks chromosome-induced spindle assembly, the completion of chromosome condensation, and the establishment of the spindle integrity checkpoint in egg extracts [J]. Mol Biol Cell, 2005, 16(3): 1305-1318.
- [42] IKEZOE T, YANG J, NISHIOKA C, et al. A novel treatment strategy targeting Aurora kinases in acute myelogenous leukemia [J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(6): 1851-1857.
- [43] HARRINGTON E A, BEBBINGTON D, MOORE J, et al. VX-680, a potent and selective small molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth *in vivo* [J]. Nat Med, 2004, 10(3): 262-267.
- [44] MONTEBAULT E, PRIGENT C. Aurora kinases: therapeutic potential [J]. Drug Fut, 2005, 30(1): 1-9.
- [45] JONES S F, BURRIS H A, DUMEZ H, et al. Preliminary results of a Phase I accelerated dose-escalation, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of PF- 03814735, an oral Aurora kinase A and B inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. J Clin Oncol(Meeting Abstracts), 2008, 26(15): 2517- 2517.
- [46] MOUNTZIOS G, TERPOS E, DIMOPOULOS M A. Aurora kinases as targets for cancer therapy [J]. Cancer Treat Rev, 2008, 34(2): 175-182.

收稿日期: 2013-11-08

(上接第 1283 页)

性好, 定期复查 PT/INR, 并按药师指导调整华法林剂量, 但仍在出院 2 周 INR 才达到目标范围, 剂量增加略显保守。药师建议对于疑似华法林抵抗患者(携带 *VKORC1-1639 G>A* 型)应住院期间低分子肝素桥接至华法林达标。

4 结论

该患者服用华法林 2 周后未达标, 累计剂量达 60 mg, 考虑其存在华法林抵抗现象。排除后天非遗传因素, 考虑为 *VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因多态性的影响, 在起始阶段, *VKORC1* 影响大于 *CYP2C9*, *VKORC1* 与 INR 达标所需时间密切相关; 携带 *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* 基因型患者需要的华法林剂量较低, *VKORC1-1639 G>A* 华法林剂量较高, 该患者 *CYP2C9 *1/*1*, *VKORC1-1639 GA* 型, *VKORC1-1639 GA* 可从一定程度上解释其达标时间较长, 华法林维持剂量较高。此外, 不能排除其他基因多态性的影响。临床药师应根据患者基因检测结果及 INR 变化及时判断患者是否存在华法林抵抗现象, 对于华法林抵抗患者需长期随访及药学监护。

REFERENCES

- [1] TAN S L, ZHOU X M, LI Z, et al. Diagnosis and treatment of warfarin resistance [J]. J Cent South Univ (Med Sci)(中南大学学报: 医学版), 2013, 38(3): 313-317.
- [2] SINXADI P, BLOCKMAN M. Warfarin resistance [J]. Cardiovasc J Afr, 2008, 19(4): 215-217.
- [3] LAM M P, CHEUNG B M. The pharmacogenetics of the response to warfarin in Chinese [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 73(3): 340-347.
- [4] YANG L, GE W, YU F, et al. Impact of *VKORC1* gene polymorphism on interindividual and interethnic warfarin dosage requirement—a systematic review and meta analysis [J]. Thromb Res, 2010, 125(4): e159-e66.
- [5] YOSHIZAWA M, HAYASHI H, TASHIRO Y, et al. Effect of *VKORC1-1639 GNA* polymorphism, body weight, age, and serum albumin alterations on warfarin response in Japanese patients [J]. Thromb Res, 2009, 124(2): 161-166.
- [6] RETTIE A E, TAI G. The pharmacogenomics of warfarin [J]. Mol Interv, 2006, 6(4): 223-227.
- [7] XIE S. *VKORC1* and *CYP2C9* polymorphisms are associated with response to warfarin during initial anticoagulation in Chinese [D]. Peking: Peking Union Medical College, 2009.
- [8] YUAN H Y, CHEN J J, LEE M T, et al. A novel functional *VKORC1* promoter polymorphism is associated with interindividual and interethnic differences in warfarin sensitivity [J]. Hum Mol Genet, 2005, 14(13): 1745-1751.
- [9] ZHANG H Y, LUO W W, FANG H R, et al. Influence of *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2* and *EPHX1* gene polymorphisms on warfarin dose [J]. J China Pharm(中国药房), 2012, 23(34): 3201-3205.

收稿日期: 2013-12-09