

模型引导的华法林精准用药:中国专家共识(2022版)

张进华,刘茂柏,蔡铭智,郑英丽,劳海燕,向倩,
都丽萍,朱珠,董婧,左笑丛,李新刚,尚德为,陈冰,
叶岩荣,王玉珠,高建军,张健,陈万生,谢海棠,焦正

摘要 模型引导的华法林精准用药是基于定量药理理论,通过数学建模与模拟技术,将患者信息、疾病和华法林药动学/药效学特征等相关信息进行整合,实现个体化用药的方法。相较于经验用药,该法可提高华法林治疗的安全、有效、经济和可依从性。本专家共识介绍了华法林的常用建模和模拟技术、以及基于模型在制订和调整华法林的给药方案、提高和改善治疗的依从性和经济性方面的应用。此外,本文还重点阐述了华法林药学服务路径中的具体实施步骤,以期推动模型引导的华法林精准用药的普及和发展。

关键词 华法林;建模与模拟;精准用药;药动学和药效学;临床决策支持系统;专家共识

中图分类号: R973 + .2

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2022)11-1201-12

doi:10.12092/j.issn.1009-2501.2022.11.001

上世纪 50 年代以来,以华法林为代表的维生素 K 拮抗剂开始广泛应用于血栓栓塞性疾病的治疗和预防。华法林的药动学和药效学个体间和个体内变异大,疗效易受到年龄、体重、遗传因素、合

并用药、吸烟、饮酒、饮食、环境等多种因素的影响。同时,华法林的治疗窗窄,易出现抗凝不足或过度的现象,因此需要定期监测凝血功能评估抗凝疗效,并进行个体化的精准用药。新型口服抗凝药由于药物/食物影响小和无需常规监测凝血功能等优点,已经逐步代替华法林,成为非瓣膜性房颤和静脉血栓栓塞患者首选抗凝药物。但在抗磷脂抗体综合征和心脏瓣膜疾病,尤其是机械瓣膜置换的患者中,华法林仍然是目前唯一可供选用的口服抗凝药物。

通过建模和模拟的方法,基于生理、病理、遗传、饮食、合并用药等因素建立华法林的定量药理模型,可以进行个体化的精准用药,有效减少患者因华法林导致的出血或栓塞的风险。本共识基于文献报道和专家实践经验,经撰写专家组会议讨论一轮,再经全体专家书面意见征询二轮后形成。共识中重点阐述了华法林精准用药模型的种类和应用,并详细介绍了相关的临床决策支持系统(clinical decision supporting system, CDSS)的使用和注意事项、模型引导的华法林药学服务路径,以期推动模型引导的华法林精准用药的普及和发展。

1 背景

1.1 作用机制 肝脏在合成维生素 K 依赖性凝血因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ)和内源性抗凝物(蛋白 C 和蛋白 S)过程中,必需借助还原型维生素 K 完成谷氨酸残基的 γ -羧化。还原型维生素 K 的合成取决于维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚基 1(vitamin K epoxide reductase Complex Subunit 1, VKORC1)介导的氧化还原反应。华法林通过抑制

2022-10-11 收稿 2022-10-17 修回

张进华,女,博士,主任药师,研究方向:抗栓与止血药物基础与临床研究。

E-mail: pollyzhang2006@126.com

焦正,通信作者,男,博士,教授,研究方向:定量药理,临床药理,免疫抑制剂、抗癫痫药物的治疗药物监测和个体化给药。

E-mail: zjiao@sjtu.edu.cn

VKORC1 的活性,干扰维生素 K 依赖性凝血因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X)的合成,而发挥强效抗凝作用^[1]。

1.2 药动学 华法林口服给药后吸收迅速,生物利用度 > 90%,口服约 4 h 后血药浓度达峰。华法林主要分布在血浆中,血浆蛋白结合率约为 99%,分布容积约为 0.14 L/kg。华法林可进入胎盘,但不经乳汁分泌。华法林为外消旋异构体(R 型和 S 型对映体)混合物,在肝脏中通过多种同工酶广泛代谢。S-华法林主要经细胞色素 P450 (cytochrome 450, CYP)2C9 代谢成 6,7-羟基华法林,R-华法林主要经 CYP1A2 和 CYP3A4 代谢成 6,8,10-羟基华法林^[2]。S-华法林的消除半衰期为 18 ~ 35 h,R-华法林的消除半衰期为 20 ~ 70 h。华法林的代谢物主要经尿液排出,少量通过粪便排出体外^[3]。

1.3 药效学 华法林口服 24 h 内可开始发挥抗凝作用。其中,S-华法林的抗凝活性是 R-华法林的 2 ~ 5 倍左右。华法林的抗凝活性在连续服用华法林 3 ~ 4 d 后,才能达到峰值^[2]。单剂量华法林的抗凝作用可持续 2 ~ 5 d。国际标准化比值(international normalized ratio, INR)是目前评估华法林抗凝作用的首选指标。此外,可采用治疗范围内的达标时间百分比(time in therapeutic range, TTR)^[4,5] 分析华法林抗凝治疗的有效性和安全性。

1.4 药物基因组学 影响华法林药动学和药效学参数的基因主要包括 VKORC1^[6]、CYP2C9^[7] 和 CYP4F2^[8] 等。其中,VKORC1 和 CYP2C9 可以解释华法林剂量个体差异的 35% ~ 50%,被纳入多个华法林定量药理学模型中^[9]。

编码 VKORC1 的基因位于人染色体 16p11.2,全长约 4 kb。VKORC1 启动子非编码区的 1639G > A(rs9923231)可降低患者 VKORC1 的生理活性,提高患者对华法林的敏感程度。VKORC1 AA、AG 与 GG 三种基因型在中国汉族人群中的平均分布分别为 79.87%、17.77%和 2.36%^[10]。与野生型 VKORC1-1639GG 相比,携带 VKORC1 突变基因型(AA/AG)患者所需的华法林剂量更低。

编码 CYP2C9 的基因位于人染色体 10q24.2 上,全长约 55 kb。CYP2C9*3 基因突变可以使肝脏对华法林的代谢能力下降 70% ~ 85%,显著提高华法林的暴露量。CYP2C9*1/*1、*1/*3 和 *3/*3 三种基因型在中国汉族人群中的频率分别为 91.0%、

8.44%和 0.55%^[10]。与 CYP2C9*1 纯合子患者相比,携带*3 突变基因的患者只需低剂量的华法林就能达到相同抗凝效应^[11]。

编码维生素 K₁ 氧化酶 CYP4F2^[8] 的基因位于人染色体 19p13.11,全长约 22 kb。CYP4F2 C > T(rs2108622)基因突变会降低维生素 K₁ 氧化酶的活性,减少维生素 K 的清除速率,从而拮抗华法林的抗凝作用。CYP4F2 CC、CT 和 TT 三种基因型在中国汉族人群中的频率分别为 55.30%、37.86%和 6.83%^[10]。与 CC 型野生型相比,携带 T 型突变基因的患者所需华法林剂量更高^[12]。

2 模型及其应用

通过数学建模和模拟的方法,模型引导的精准用药(model-informed precision dosing, MIPD)可汇总并分析华法林已有的研究数据、结合药物治疗学、临床药理学等相关学科知识、构建华法林的剂量-效应数学模型,定量预测华法林的生物标志物 INR 水平和治疗结果。常用的模型包括但不限于多元线性回归(multiple linear regression, MLR)模型、群体药动学/药效学(population pharmacokinetic/pharmacodynamic, 群体 PK/PD)模型、人工智能(artificial intelligence, AI)、生理药动学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型等。本共识将重点阐述与华法林精准用药相关模型的基本原理和典型应用。

2.1 常用模型及其特点

2.1.1 多元线性回归模型 MLR 模型是建立多个自变量与因变量之间线性数学模型数量关系式的统计方法,能够同时纳入多个影响因素对因变量进行预测。该法将患者的生理、病理、合并用药和基因多态性等因素作为自变量,剂量作为因变量,通过 MLR 筛选影响因素,构建多元线性回归公式,估算达到目标 INR 值所需的华法林剂量。

目前,国内外已发表了众多关于成人患者的华法林给药剂量的 MLR 剂量预测模型。其中,2008 年美国华盛顿大学 Gage 等学者^[13]和 2009 年国际华法林遗传药理学联盟(International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, IWPC)^[14]所建立的华法林初始稳态剂量预测模型应用较为广泛。中南大学谭胜蓝等^[15]建立了中国人工心脏瓣膜置换术后患者的华法林稳态剂量预测模型

(湘雅模型)。福建医科大学夏霄彤等^[16]开展了一项中国的多中心研究,首次建立了基于基因多态性的汉族人群华法林初始达标剂量的预测模型(苜蓿草模型)。上述模型均基于成人数据构建,

而针对儿科患者的 MLR 模型相对较少。英国纽卡斯尔大学 Biss 等^[17]构建了基于儿童人群的 MLR 模型,可预测儿科患者的华法林稳态剂量,应用较为广泛。目前,常用的 MLR 模型见表 1。

表 1 华法林个体化给药 MLR 预测模型

模型名称	预测公式
IWPC 模型	周剂量 (mg/w) = 5.6044 - 0.2614 × 年龄分级 ^a + 0.0087 × 身高 (cm) + 0.0128 × 体质量 (kg) - 0.8677 × VKORC1 AG - 1.6974 × VKORC1 AA - 0.4854 × VKORC1 基因型未知 - 0.5211 × CYP2C9*1/*2 - 0.9357 × CYP2C9*1/*3 - 1.0616 × CYP2C9*2/*2 - 1.9206 × CYP2C9*2/*3 - 2.3312 × CYP2C9*3/*3 - 0.2188 × CYP2C9 基因型未知 - 0.1092 × 亚洲人 - 0.2760 × 非洲人或非裔美国人 - 0.1032 × 种族未知或混血 + 1.1816 × 使用酶诱导剂 - 0.5503 × 使用胺碘酮
Gage 模型	初始剂量 (mg/d) = exp[0.9751 - 0.3238 × VKORC1 - 1639 G > A + 0.4317 × 体表面积 (m ²) - 0.4008 × CYP2C9*3 - 0.00745 × 年龄 (岁) - 0.2066 × CYP2C9*2 + 0.2029 × 目标 INR 值 - 0.2538 × 胺碘酮 + 0.0922 × 吸烟 - 0.0901 × 非洲人或非裔美国人 + 0.0664 × 深静脉血栓/肺栓塞]
湘雅模型	稳态剂量 (mg/d) = [2.140 - 0.370 × (VKORC1: AA 为 0, GA 为 1, GG 为 2) - 0.332 × (CYP2C9*3: *1/*1 为 0, *1/*3 为 1, *3/*3 为 2) + 0.324 × 体表面积 (m ²) - 0.004 × 年龄 (岁) - 0.231 × (合用致 INR 升高的药物数量) + 0.105 (吸烟: 是 1、否 0) - 0.135 × (术前卒中史: 是 1、否 0) - 0.108 × (高血压病: 是 1、否 0)] ²
苜蓿草模型	初始剂量 (mg/d) = [1.346 + 0.350 × (VKORC1 - 1639G > A: AA 为 1, GA 为 2, GG 为 3) - 0.273 × (CYP2C9*3: *1/*1 为 1, *1/*3 为 2, *3/*3 为 3) + 0.245 × (体表面积) - 0.003 × (年龄) - 0.036 × (胺碘酮: 是 1、否 0) + 0.021 × (男性 1; 女性 2)] ²
Biss 模型	初始剂量 (mg/d) = -0.009 + 0.011 × 身高 (cm) + 0.357 × VKORC1 (AA 0; AG 1; GG 2) - 0.478 × CYP2C9*3 (*3 等位基因数: 0, 1, 2) - 0.277 × (CYP2C9*2) (*2 等位基因数: 0, 1, 2) + 0.186 × 适应症 (Fontan 手术: 0; 其他: 1)

注: ^a0 ~ 9 为 0, 10 ~ 19 为 1, 20 ~ 29 为 2 依此类推。

MLR 模型可根据患者的基因型、病理和生理指标,估算患者个体所需的华法林初始或稳态剂量,计算简便,易于使用。然而,不同 MLR 模型的预测性能具有较大差异,预测准确性为 40% ~ 62.8%^[18]。此外,MLR 未考虑华法林的个体内变异,难以充分利用患者的 INR 监测值调整剂量,也难以估算非稳态时的剂量或 INR 水平。

2.1.2 群体 PK/PD 模型 在经典 PK/PD 理论基础之上,华法林的群体 PK/PD 模型^[19]结合了统计学模型,可考察目标群体中华法林 PK/PD 的群体特征参数、变异程度以及影响 PK/PD 的因素,将剂量-暴露-效应相链接,是制订和优化给药方案的有力工具。群体 PK/PD 模型结合最大后验贝叶斯法 (maximum a posteriori-Bayesian, MAPB) 还可综合考虑患者的个体特征、患者间和患者自身的变异,实现给药方案的调整和优化。

2007 年,瑞典乌普萨拉大学的 Hamberg 博士等^[20]应用群体 PK/PD 分析方法,建立了成人患者的华法林的剂量-效应 (K-PD) 模型。模型的外部验证结果^[21]表明该模型具有较优的预测性能 ($R^2 = 78\%$, 平均预测误差 = 0.15 mg/d)。在成人模型的基础之上,Hamberg 等进一步优化了模型参数,可应用于儿科患者^[22-23]。此外,基于 JAVA 语言 Hamberg 等还开发了计算工具 Warfarin Dose Calculator (www.warfarindoserevision.com, WDC)。

苏州大学第一附属医院薛领等^[24]针对中国心脏手术成人患者构建了 S-华法林和 R-华法林的 PK/PD 模型,评估了华法林基因多态性对华法林抗凝疗效的影响。目前,该模型已集成在计算工具 NextDose (www.nextdose.org) 中。

群体 PK/PD 建模和模拟是目前模型引导的精准用药中最成熟、应用最为广泛的技术手段,但

是往往要求使用者需要熟练掌握相关的专业知识和软件(如 NONMEM、Phoenix NLME、Lixoft、MATLAB 等)。因此,亟待进一步开发操作性强的计算工具,以便临床应用。

2.1.3 人工智能 AI 是计算机科学的一个分支,旨在研究和开发用于模拟、延伸人类思维过程和学习能力的理论方法及应用系统。AI 主要包括模式识别、机器学习和数据挖掘等技术^[25]。其中,机器学习(machine learning, ML)^[26]是 AI 的一个重要分支。ML 在处理大样本量、发掘协变量间的深度联系及处理复杂非线性关系等方面有独特的优势,有助于筛选和挖掘有临床价值的特征变量,更好地实现精准用药^[27]。

在医疗领域应用较为广泛的 ML 算法包括人工神经网络(artificial neural network, ANN)、决策树(decision tree, DT)、随机森林(random forest, RF)、进化集成学习(evolutionary ensemble learning, EEM)、支持向量机(support vector machine, SVM)和支持向量回归(support vector regression, SVR)等。现有大量应用 ML 算法来预测华法林剂量的文献发表^[28-31]。韩国世宗医院 Lee 等^[31]运用深度神经网络建立了成人患者华法林维持剂量预测模型。上海交通大学附属新华医院刘艳等^[32]基于集成学习框架,运用交叉变量构建成人患者华法林维持剂量预测模型,预测性能显著优于 IWPC 的 MLR 模型。但是,目前尚无针对儿科患者的 ML 算法。此外,何种 ML 技术最佳仍有争议。ML 算法也缺乏严格的临床验证。

2.1.4 生理药动学 PBPK 是建立在机体的解剖、生理、生化特征和药物理化性质等基础上的建模技术^[33]。利用 PBPK 模型,可以预测组织器官中华法林与代谢产物的经时过程,定量描述种族、机体的病理生理参数、基因多态性对药物处置过程的影响^[34]。PBPK 模型也可以用于评价药物之间的相互作用,评估药物毒性和风险,对特殊人群的药动学行为进行外推等。

复旦大学蔡卫民等^[35]建立的华法林 PBPK 模型,证实了索拉非尼可以抑制 CYP2C9 介导的华法林代谢,对携带有 CYP2C9 和 VKORC1 突变基因的患者需要调整华法林的剂量。Bi 等^[36]利用 PBPK 模型,发现肝脏有机阴离子转运体 2(OAT2)摄取功能和 CYP2C9 代谢活性的差异可能是华法林药

动学和抗凝作用存在较大个体间变异的原因。

建立 PBPK 模型常需获取较多的模型参数值,而个体的生理、病理参数又难以获取。这限制了 PBPK 模型对于个体药动学行为预测的准确性^[37]。因此,目前 PBPK 模型仍多应用于初始给药方案的制订。

2.2 模型典型应用 基于模型的精准用药贯穿于华法林治疗的全过程,包括用药前的评估、初始给药方案的制订、用药后的患者再评估和调整给药方案等。MIPD 在华法林用药的有效性、安全性、依从性和经济性等多方面发挥巨大作用。国内外文献中已有大量的相关研究报道。如表 2 所示,本共识仅列举模型引导的华法林精准用药的典型应用场景和案例供参考。

3 临床决策支持系统

虽然国内外研究者开发了众多具有临床应用价值的华法林模型,但大多数模型停留在“模型构建”的层面。应用建模与模拟技术,为患者制订精准的华法林给药方案才是模型引导的华法林精准用药的终极目标。而这关键一步离不开 CDSS 的开发和应用。目前,公开可获取的 CDSS 主要是基于 MLR 和群体 PK/PD 模型,并以计算机平台、网页平台、移动设备应用(APP)为主^[47-48]。本共识针对可公开获取的华法林 CDSS,简述其功能及注意事项。不同 CDSS 的优缺点比较可参考《模型引导的精准用药:中国专家共识(2021 版)》^[47],限于篇幅,本文不做详细比较说明。

3.1 Warfarin Dose Calculator(WDC) WDC 是由瑞典科学家 Hamberg 等^[49]用 JAVA 语言开发的一款单机版 CDSS。Windows/Linux/macOS 操作系统均可支持 WDC 的使用。软件使用前用户需先安装 JAVA。WDC 结合了群体 PK/PD 模型和 MAPB 法,可设计和调整华法林的个体化给药方案。WDC 主要由两个模块组成:

①初始给药方案的制订(先验,priori):输入患者年龄、体重、CYP2C9 和 VKORC1 基因型、基础 INR 值。如未测定相关基因型,可设定为目标人群中基因频率高的基因型。然后,根据上述的群体 PK/PD 参数值,计算特定给药方案下可达的 INR 值,或者估算达到目标 INR 值所需的给药方案(包括给药剂量、频率和给次数)。

表2 模型引导的华法林精准用药的典型应用案例

分类	常见问题	解决方案	典型案例
有效性	如何制订华法林初始给药方案?	依据已建立的模型,结合患者个体的生理、病理等特征信息、和目标 INR 水平,制订患者的华法林初始给药方案。	①多元线性回归 在中国汉族人群中,Zhang 等^[38]比较了基于 IWPC 模型计算初始给药方案与常规 2.5 mg/d 的给药方案,发现 MIPD 策略可以更快达到目标 INR 范围(10 ± 5 vs. 14 ± 8 d, $P < 0.001$)并可使患者获得更高的 TTR(59 ± 11 vs. 53 ± 14, $P = 0.007$)。 ②群体 PK/PD 在儿科患者心脏术后的华法林抗凝治疗中,AI-Metwali 等^[39]比较了 WDC 指导的给药方案和基于体重调整的传统方案,WDC 指导的给药方案可以显著缩短达到稳定抗凝效果的时间(29.0 vs. 96.5 d),提高患者 TTR(83.4% vs. 62.3%)。 ③人工智能 在成人心脏瓣膜术后患者中,Pavani 等^[40]比较了基于人工神经网络的初始给药方案与固定剂量(5 mg),人工神经网络模型可以缩短首次达到目标 INR 的时间(30 ± 33 vs. 47 ± 34 d; $P < 0.0003$)。
	对于 INR 不达标患者,如何调整后续华法林治疗方案?	依据已建立的模型、患者既往的华法林用药史和 INR 水平等,调整治疗方案。	①多元线性回归 在具抗凝指征的患者中,Anderson 等^[41]评估了 IWPC 指导的给药方案与基于经验的给药方案,IWPC 模型引导的给药方案可以提高患者 TTR(71% vs. 59%),降低 3 个月内极端 INR(< 1.5 或 > 4.0)和严重不良事件的发生率(4.5% vs. 9.4%, $P < 0.001$)。 ②群体 PK/PD 针对中国汉族人群瓣膜置换患者,Zhu 等^[42]建立了群体 PK/PD 模型以预测维持剂量,提高了对低剂量患者的剂量预测准确性($R^2 = 0.716$)。
安全性	如何减少因华法林体内暴露量过多而造成的不良反应?	依据已建立的模型,预测超目标 INR 水平的出血概率,避免不良反应发生。	①多元线性回归 在一项多中心 RCT 研究($n = 1650$)中,Gage 等^[43]发现对于年龄超过 65 岁的髋/膝关节置换患者,采用基于 Gage 模型的华法林给药方案可以降低患者大出血(RR, 0.24; 95% CI, 0.05-1.15)或 INR > 4(RR, 0.71; 95% CI, 0.51-0.99)的风险。
依从性	如何提高华法林患者的服药依从性?	依据已建立的模型,考察患者的用药依从性	①多元线性回归 Park 等^[44]进行多元线性回归分析以评估影响心脏机械瓣膜置换手术后患者服用华法林依从性的因素,结果表明对华法林药品知识的了解和是否患有抑郁症是影响服药依从性的关键因素。 ②群体 PK/PD 张进华等^[45]通过临床案例介绍了如何运用 WDC 软件制订华法林的给药方案,以及由华法林给药剂量预测患者服用华法林后的 INR 范围,进而评估用药依从性。
经济性	如何减少华法林患者的医疗费用?	依据已建立的模型,制订给药方案,使患者 INR 水平尽快达到目标范围,降低医疗费用。	通过建立马尔可夫模型,Verhoef 等^[46]比较了基于遗传信息的剂量预测模型与传统给药方案的药物经济性。研究表明模型引导的华法林精准给药可提高一个质量调整寿命年的增量成本为 6702 英镑,低于支付意愿阈值,表明其华法林患者采用基于遗传信息的模型更具经济性。

②给药方案的调整(后验, *posteriori*): 输入患者的年龄、体重、CYP2C9 和 VKORC1 基因型、完整用药史(用药时间、用药剂量和给药间隔)、基础 INR 值和既往 INR 监测值。软件首先应用 MAPB 法, 估算患者个体的 PK/PD 参数, 然后再估算设定给药方案下可达的 INR 值, 或者估算达到目标 INR 值所需的给药方案。

3.2 WarfarinDosing WarfarinDosing (warfarin-dosing.org) 是以 Gage^[13] 和 IWPC^[14] 建立的华法林剂量预测 MLR 模型为基础, 构建的网页版计算工具, 可实现华法林初始给药方案的制订。该网站由华盛顿医学中心的 Barnes-Jewish 医院和美国国立卫生研究院等机构提供支持。研发团队由多学科专家组成, 包括华法林剂量精细化协会和国际华法林遗传药理学协会的生物统计学家、遗传学家、药师和医生。

使用者输入年龄、性别、人种、体重、身高、是否吸烟、有无肝脏疾病、抗凝适应症、基础 INR 和目标 INR、合并用药(胺碘酮、他汀类降脂药、唑类抗真菌药、磺胺类抗菌药)、遗传信息后, 即可估算达到目标 INR 所需的给药方案。该网站默认采用 Gage 等建立的 MLR 算法, 也可选择基于 IWPC 模型制订给药方案。该网站还可根据最初五次的 INR 监测值和华法林剂量进行给药方案的调整。

3.3 iWarfarin 软件 iWarfarin 是由 Pat Deverka 博士基于 iOS 系统开发的免费软件, 可在 app store 中获取。该软件是以 IWPC 模型^[14] 为基础, 制订患者的初始华法林给药方案。打开 app 进入首页, 点击 warfarin calculator-IWPC Algorithm, 进入输入界面, 输入年龄、身高、体重、人种、VKORC1 和 CYP2C9 基因型、合并用药(胺碘酮、卡马西平、苯妥英、利福平)等信息后, 系统可提供达稳态时华法林的周剂量。

3.4 其他 除此以外, 免费的 NextDose (www.nextdose.org)、SmartDose (smartdose.cn)、付费的 DoseMe (www.doseme.com.au)、MwPharm + + (mediware.cz) 等 CDSS 也提供了华法林给药方案的制订和调整等功能, 具体使用方法和注意事项可参考相关网站提供的使用说明文件。

4 药学服务路径

除了选择合适的 CDSS 为华法林患者制订个

体化给药策略外, 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, 以便及时发现引起 INR 异常波动的原因(如疾病、合并用药、依从性不佳等), 从而保证抗凝效果, 减少出血等不良反应。模型引导的华法林精准用药的药学服务路径主要包括以下几个方面:

4.1 资料收集 对于首次使用华法林的患者, 应当全面了解患者的一般情况(包括性别、年龄、身高、体重、文化程度、烟酒史、饮食习惯及家庭照护者等)、营养状况、凝血功能、肝肾功能、既往病史、合并症(如甲状腺疾病、腹泻、活动性感染等)、抗凝适应症(如瓣膜病、心房颤动、静脉血栓栓塞等)、CYP2C9 和 VKORC1 基因型及当前用药情况(包括处方药、非处方药、中草药和保健品)。对于使用华法林 INR 不达标或不稳定的患者, 还应重点了解患者的用药依从性、饮食变化、既往华法林用药方案和 INR 监测情况。准确、完整的资料收集可为 CDSS 的应用提供必要的信息和依据。

4.2 患者评估 服用华法林患者最常见的不良事件是出血, 严重出血时可危及患者生命。最常见的出血事件包括轻微出血(如眼结膜出血、鼻出血、牙龈出血、轻微碰撞后出现大片瘀斑、月经出血时间延长)和严重出血(如呕血或咳血、肉眼可见血尿、消化道出血、颅内出血)。与华法林相关的重要出血危险因素^[50] 主要包括出血病史、高龄、肿瘤、肝肾功能不全、酗酒、合并用药(尤其是抗血小板药物)等。对于合并出血危险因素的患者, 应积极纠正可逆性因素。此外, 还需要综合评估患者血栓风险^[51-53], 以及可能影响华法林抗凝疗效的合并用药^[2]。对于既往服用华法林 INR 不在目标范围内的患者, 应计算 TTR 评估 INR 波动情况, 并仔细分析可能的原因。

良好的依从性是保证需要长期服用华法林患者抗凝疗效和安全性的基础。WHO 将依从性定义为^[54] 患者的行为改变(药品使用、饮食和生活方式)与医疗专业人员建议的一致程度。在评估华法林患者依从性时, 应当考虑患者识别不良事件的能力、对华法林的认识程度(用药目的、疗程、食物药物相互作用)、是否抑郁、对长期用药的信心。应用 CDSS 可计算和预测患者设定给药方案下的 INR 正常波动范围, 有助于依从性的判断。

4.3 用药方案制订 模型引导的华法林用药方案制订一般包括患者的初始给药方案的制订、后续方案调整和围术期患者的抗凝方案调整等。针对不同临床场景,可选择合适的 CDSS 实现华法林的精准用药。

基于 MLR 算法的模型主要用于首次用药患者的华法林初始剂量的预测,由于其计算简便,使用便利等优点,是目前临床使用最广泛的方法。但 MLR 无法充分利用患者既往 INR 监测值,更好地调整用药方案。

基于 PK/PD 模型的 CDSS (如 WDC、Next-Dose、SmartDose 等)除了可以实现 MLR 算法的功能外,还可充分利用患者的特征信息和既往所有 INR 监测值,对 INR 不达标患者进行给药方案的调整。同时也可根据华法林的给药方案预测 INR

的变化情况,更具灵活性和实用性。

对于术前需要中断华法林抗凝治疗的患者,可以通过基于 PK/PD 模型的 CDSS 预测停药后的 INR 变化趋势,确定华法林停药所需时间;术后也可以通过上述 CDSS 确定重启抗凝所需的华法林剂量,以尽快达到目标 INR 范围。

目前常用的 CDSS 大多基于成人患者数据构建,但儿童与成人在器官功能、对疾病的反应和免疫能力、药动学和药效学参数等方面都存在差异。因此儿科患者与成人患者在 CDSS 的选择上要有所区分。目前,仅 WDC 软件和基于 MLR 的 Biss 模型可用于儿科患者的华法林剂量预测。

模型引导的华法林精准用药决策树模式图详见图 1。

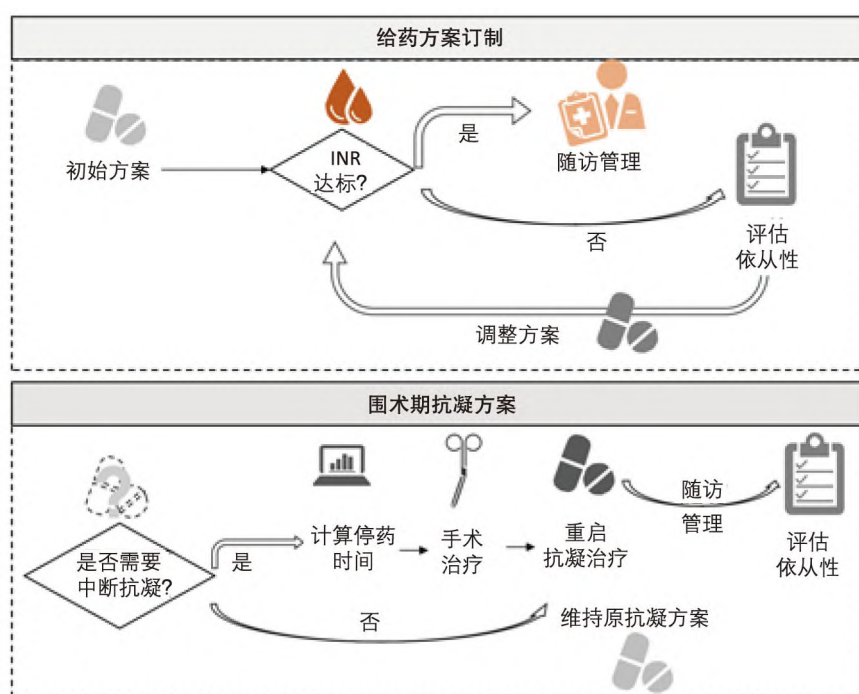


图 1 决策树模式图

4.4 患者监护 结合 CDSS 为患者制订华法林给药方案后,仍需要对患者进行密切监护,监护抗凝疗效、相互作用和出血风险等。华法林的抗凝疗效主要通过 INR 来评估,一般初始用药 3~5 d 后测定患者 INR,随后每周测定一次,根据患者 INR 是否达标和波动情况适当调整监测频率(一般不超过 2 个月)。根据患者抗凝的适应症,患者的目标 INR 范围有所差异,详见表 3。华法林长期的

抗凝稳定性和总体效果可以采用 TTR 来进行评估,一般大于 65% 即为抗凝效果达标^[55]。

对于有条件的患者可以配备便携式凝血仪,进行居家 INR 监测。对于疑似有血栓形成的患者,必要时可行下肢静脉超声检查、CT 肺动脉造影、经胸超声心动图和经食管超声心动图排查有无血栓形成等。

表3 不同适应症的目标 INR 范围

适应症	目标 INR 范围
房颤 ^[56]	2.0-3.0
静脉血栓性疾病 ^[4]	2.0-3.0
抗磷脂抗体综合征 ^[57]	2.0-3.0
瓣膜置换术后 ^[58]	
主动脉瓣/二尖瓣	1.8-2.5
三尖瓣	2.0-3.0

在患者 INR 达标后,应进行长期随访管理,定期了解患者的病情变化、依从性、抗凝治疗相关的不良反应、合并用药及饮食生活的变化等,根据 INR 监测情况及时调整抗凝方案。目前随访管理方式包括线下抗凝门诊随访(如医师或药师独立抗凝门诊、医师药师联合抗凝门诊)和线上抗凝门诊两大类^[59]。对于病情较稳定、来院不方便或有残疾的患者可通过线上抗凝门诊进行随访管理。应用 CDSS 亦可对患者的依从性、抗凝治疗的效果进行评价,及时发现潜在的风险。

国内已有多款移动随访管理系统投入临床使用,通过患者端和医务端进行信息沟通,建立医务人员与患者之间的闭环联系,提高随访管理效果,如苜蓿草华法林管理系统等^[60],实现患者的自我治疗管理,也可实现医务人员对患者的随访、药物治疗等的综合健康管理。

5 总结

基于华法林的临床药理学特征,应用建模和模拟技术进行精准药物治疗,已在华法林临床个体化用药中发挥了巨大作用。熟练掌握和灵活运用 CDSS 可提高华法林的治疗效果,降低出血或栓塞等风险,为治疗评估、制订给药方案等临床药学服务工作提供可靠、准确的依据。随着定量药理学的不断发展,越来越多的建模和模拟技术运用到华法林的精准用药之中。如何将临床决策支持系统落实到华法林精准用药的各个环节中并发挥其作用,还需要卫生行政管理部门、信息部门和医疗机构等各方的共同努力。期待模型引导的华法林精准用药的推广和普及,能进一步提高华法林的治疗效果,改善患者的临床结局,提高患者生命质量,助力健康中国建设。

致谢:感谢陈国权(金华市中心医院)、江丽(闽侯县人民医院)、乌英(新疆维吾尔自治区人民医院)、刘瑜新(河南大学淮河医院)、夏霄彤(复旦大学附属中山医院(厦门)和刘晓芹(上海交通大学医学院附属胸科医院)为本共识的制订进行文献调研和图表绘制。

参考文献

- [1] 孙艺红. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2013, (1): 76-82.
- [2] Hadlock GC, Burnett AE, Nutescu EA. Warfarin [M]. Anticoagulation Therapy, 2018: 9-30.
- [3] Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol [J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44 (12): 1227-1246.
- [4] Ng DL, Malik NMBA, Chai CS, et al. Time in therapeutic range, quality of life and treatment satisfaction of patients on long-term warfarin for non-valvular atrial fibrillation: a cross-sectional study [J]. Health Qual Life Outcomes, 2020, 18(1): 347.
- [5] Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy [J]. Thromb Haemost, 1993, 69(3): 236-239.
- [6] Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2 [J]. Nature, 2004, 427(6974): 537-541.
- [7] Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications [J]. Lancet, 1999, 353(9154): 717-719.
- [8] McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, et al. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant [J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(6): 1337-1346.
- [9] Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (cpic) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(3): 397-404.
- [10] Zhang J, Chen Z, Chen C. Impact of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 genetic polymorphisms on maintenance warfarin dosage in Han-Chinese patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Meta Gene, 2016, 9: 197-209.

- [11] Flora DR, Rettie AE, Brundage RC, et al. CYP2C9 Genotype-dependent warfarin pharmacokinetics: impact of CYP2C9 Genotype on r- and s-warfarin and their oxidative metabolites [J]. *J Clin Pharmacol*, 2017, 57(3): 382-393.
- [12] Cen HJ, Zeng WT, Leng XY, et al. CYP4F2 rs2108622: a minor significant genetic factor of warfarin dose in Han Chinese patients with mechanical heart valve replacement [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(2): 234-240.
- [13] Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(3): 326-331.
- [14] Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8): 753-764.
- [15] Tan SL, Li Z, Zhang W, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase genetic polymorphisms A503V and rs2868177 do not significantly affect warfarin stable dosage in Han-Chinese patients with mechanical heart valve replacement [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(10): 1769-1775.
- [16] Xia X, Huang N, Li B, et al. To establish a model for the prediction of initial standard and maintenance doses of warfarin for the Han Chinese population based on gene polymorphism: a multicenter study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(1): 43-51.
- [17] Biss TT, Avery PJ, Brandao LR, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children [J]. *Blood*, 2012, 119(3): 868-73.
- [18] 谭胜蓝. 影响中国人华法林稳定剂量的遗传药理学研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [19] Darwich AS, Polasek TM, Aronson JK, et al. Model-informed precision dosing: background, requirements, validation, implementation, and forward trajectory of individualizing drug therapy [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 225-245.
- [20] Hamberg AK, Dahl ML, Barban M, et al. A PK-PD model for predicting the impact of age, CYP2C9, and VKORC1 genotype on individualization of warfarin therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81(4): 529-538.
- [21] Marek E, Momper JD, Hines RN, et al. Prediction of warfarin dose in pediatric patients: an evaluation of the predictive performance of several models [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2016, 21(3): 224-232.
- [22] Hamberg AK, Friberg LE, Hanséus K, et al. Warfarin dose prediction in children using pharmacometric bridging--comparison with published pharmacogenetic dosing algorithms [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(6): 1275-1283.
- [23] Hamberg AK, Wadelius M, Friberg LE, et al. Characterizing variability in warfarin dose requirements in children using modelling and simulation [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(1): 158-169.
- [24] Xue L, Holford N, Ding XL, et al. Theory-based pharmacokinetics and pharmacodynamics of S- and R-warfarin and effects on international normalized ratio: influence of body size, composition and genotype in cardiac surgery patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(4): 823-835.
- [25] Howard J. Artificial intelligence: Implications for the future of work [J]. *Am J Ind Med*, 2019, 62(11): 917-926.
- [26] Bates DW, Auerbach A, Schulam P, et al. Reporting and implementing interventions involving machine learning and artificial intelligence [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(11 Suppl): S137-S44.
- [27] Sohrabi MK, Tajik A. Multi-objective feature selection for warfarin dose prediction [J]. *Comput Biol Chem*, 2017, 69: 126-133.
- [28] 宋学武, 高慧儿, 张弋. 基于人工智能的机器学习算法在个体化用药领域的应用进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(10): 683-688.
- [29] Nguyen VL, Nguyen HD, Cho YS, et al. Comparison of multivariate linear regression and a machine learning algorithm developed for prediction of precision warfarin dosing in a Korean population [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(7): 1676-1686.
- [30] Ndadza A, Muyambo S, Mntla P, et al. Profiling of warfarin pharmacokinetics-associated genetic variants: Black africans portray unique genetic markers important for an African specific warfarin pharmacogenetics-dosing algorithm [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(12): 2957-2973.
- [31] Lee H, Kim HJ, Chang HW, et al. Development of a system to support warfarin dose decisions using deep neural networks [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14745.
- [32] Liu Y, Chen J, You Y, et al. An ensemble learning based framework to estimate warfarin maintenance dose with cross-over variables exploration on incomplete data set [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 131: 104242.
- [33] Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based

- pharmacokinetics in drug development and regulatory science [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51: 45-73.
- [34] Sager JE, Yu J, Ragueneau-majlessi I, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) Modeling and simulation approaches: A systematic review of published models, applications, and model verification [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(11): 1823-1837.
- [35] Wang Z, Xiang X, Liu S, et al. A physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling approach for drug-drug interaction evaluation of warfarin enantiomers with sorafenib [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2021, 9: 100362.
- [36] Bi Ya, Lin J, Mathialagan S, et al. Role of hepatic organic anion transporter 2 in the pharmacokinetics of r- and s-warfarin: in vitro studies and mechanistic evaluation [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(3): 1284-1295.
- [37] Peters SA, Dolgos H. Requirements to establishing confidence in physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models and overcoming some of the challenges to meeting them [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(11): 1355-1371.
- [38] Zhang J, Wu T, Chen W, et al. Effect of gene-based warfarin dosing on anticoagulation control and clinical events in a real-world setting [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1527.
- [39] Al-metwali BZ, Rivers P, Goodyer L, et al. Personalised warfarin dosing in children post-cardiac surgery [J]. *Pediatr Cardiol*, 2019, 40(8): 1735-1744.
- [40] Pavani A, Naushad SM, Kumar RM, et al. Artificial neural network-based pharmacogenomic algorithm for warfarin dose optimization [J]. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(2): 121-131.
- [41] Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II) [J]. *Circulation*, 2012, 125(16): 1997-2005.
- [42] Zhu YB, Hong XH, Wei M, et al. Development of a novel individualized warfarin dose algorithm based on a population pharmacokinetic model with improved prediction accuracy for Chinese patients after heart valve replacement [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(3): 434-442.
- [43] Gage BF, Bass AR, Lin H, et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: The giFT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(12): 1115-1124.
- [44] Park S, Jang I. Factors affecting medication adherence in patients with mechanical heart valves taking warfarin: The role of knowledge on warfarin, medication belief, depression, and self-efficacy [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(10): 5214.
- [45] 张进华, 彭文星, 董婧, 等. 基于定量药理的法林个体化给药 [J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(19): 1703-1708.
- [46] Verhoef TI, Redekop WK, Langenskiold S, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided dosing of warfarin in the United Kingdom and Sweden [J]. *Pharmacogenomics J*, 2016, 16(5): 478-484.
- [47] 焦正, 李新刚, 尚德为, 等. 模型引导的精准用药: 中国专家共识(2021 版) [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(11): 1215-1228.
- [48] 刘晓芹, 焦正, 高玉成, 等. 个体化给药辅助决策系统研究与应用进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(1): 1-8.
- [49] Hamberg AK, Hellman J, Dahlberg J, 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: 7.
- [50] Pourafkari L, Baghbani-oskouei A, Savadi-oskouei S, et al. Prediction model for significant bleeding in patients with supratherapeutic international normalized ratio after oral administration of warfarin [J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(6): 533-542.
- [51] Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263-272.
- [52] Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 969-977.
- [53] Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism [J]. *Am J Surg*, 2010, 199(1 Suppl): S3-10.
- [54] Sabate E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for action; world health organization: geneva, switzerland [Z]. 2003.
- [55] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867.
- [56] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of at-

- rial fibrillation developed in collaboration with the european association for cardio-thoracic surgery (EACTS): The task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the european heart rhythm association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [57] Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome [J]. *Blood Rev*, 2017, 31(6): 406-417.
- [58] 中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组. 心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2022, 38(3): 164-174.
- [59] 郑英丽, 丁征. 抗凝(栓)门诊标准操作规程专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(10): 944-950.
- [60] Jiang S, Lv M, Wu T, et al. A smartphone application for remote adjustment of warfarin dose: Development and usability study [J]. *Appl Nurs Res*, 2022, 63: 151521.

Model informed precision dosing of warfarin: China expert consensus report (2022 version)

ZHANG Jinhua, LIU Maobai, CAI Mingzhi, ZHENG Yingli, LAO Haiyan, XIANG Qian, DU Liping, ZHU Zhu, DONG Jing, ZUO Xiaocong, LI Xingang, SHANG Dewei, CHEN Bing, YE Yanrong, WANG Yuzhu, GAO Jianjun, ZHANG Jian, CHEN Wansheng, XIE Haitang, JIAO Zheng

ABSTRACT Model informed precision dosing for warfarin is to provide individualized dosing by integrating information related to patient characteristics, disease status and pharmacokinetics /pharmacodynamics of warfarin, through mathematical modeling and simulation techniques based on the quantitative pharmacology. Compared with empirical dosing, it can improve the safety, effectiveness, economy, and adherence of pharmacotherapy of warfarin. This consensus report describes the commonly used modeling and simulation techniques for warfarin, their application in develop-

ping and adjusting dosing regimens, medication adherence and economy. Moreover, this consensus also elaborates the detailed procedures for the implementation in the warfarin pharmacy service pathway to facilitate the development and application of model informed precision dosing for warfarin.

KEYWORDS warfarin; modeling and simulation; precision dosing; pharmacokinetics and pharmacodynamics; clinical decision supporting system; consensus

撰写组成员(按姓氏拼音排序)

姓名	职称	单位
蔡铭智	主任医师	福建医科大学附属漳州市医院
陈冰	副教授	上海交通大学医学院附属瑞金医院
陈万生	教授	海军医科大学附属长征医院
董婧	副教授	海军医科大学附属公利医院
都丽萍	副主任药师	北京协和医院
高建军	软件构架师	医利捷(上海)信息技术有限公司
焦正	教授	上海交通大学附属胸科医院
劳海燕	主任药师	广东省人民医院
李新刚	主任药师	首都医科大学附属友谊医院
刘茂柏	主任药师	福建医科大学附属协和医院
尚德为	教授	广州医科大学附属脑科医院
王玉珠	研究员	国家药品审评中心
向倩	教授	北京大学第一医院
谢海棠	教授	安徽省药物临床评价中心
叶岩荣	副主任药师	复旦大学附属中山医院(厦门)
张健	教授	上海交通大学医学院附属新华医院
张进华	主任药师	福建省妇幼保健院 福建医科大学附属协和医院
郑英丽	主任药师	中国医学科学院阜外医院
朱珠	主任药师	北京协和医院
左笑丛	教授	中南大学湘雅三医院