

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.034>

药代动力学与血友病的个体化预防治疗

冉立 综述 黎承平 审校

(昆明医科大学第一附属医院血液内科, 昆明 650032)

[摘要] 血友病是一种由基因突变导致凝血因子缺乏引起的出血性疾病。由于血友病管理理念的不断发展, 现在首选的治疗方案是预防治疗。凝血因子在不同患者体内的药代动力学以及不同患者的出血类型存在明显差异, 可以根据患者药代动力学相关数据为其量身定做治疗方案, 尽量减少患者的不便、不适以及尽可能避免高昂的治疗费用。因此, 个体化预防是重要的。它可能使预防治疗的剂量更加准确, 形成精准化治疗。

[关键词] 血友病; 药代动力学; 个体化预防治疗

Pharmacokinetics and individualized prevention and treatment of hemophilia

RAN Li, LI Chengping

(Department of Hematopathology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

Abstract Hemophilia is a hemorrhagic disease caused by a genetic mutation that leads to a deficiency of coagulation factors. Due to the continuous development of hemophilia management concept, the preferred treatment now is preventive treatment. There are significant differences in the pharmacokinetics of coagulation factors in different patients and the types of bleeding in different patients, and doctors can tailor the treatment according to the pharmacokinetic data of patients to minimize the inconvenience and discomfort of the patients and avoid high treatment costs as far as possible. Therefore, individualized prevention is important and may lead to more accurate doses of preventive treatment, which is conducive to precision treatment.

Keywords hemophilia; pharmacokinetics; individualized prevention and treatment

自1793年第一次提出血友病的相关概念至今, 血友病的治疗方法从出血后的按需治疗转变为预防治疗。预防治疗优于按需治疗, 不仅减少了出血次数, 同时提高了患者的生活质量^[1-2]。

预防治疗与抑制物的降低相关, 预防治疗的频率和剂量与抑制物的发展风险无关^[3]。不管是小剂量、中剂量还是标准剂量的预防治疗, 均能够明显减少关节出血次数, 避免发生危及生命的出

收稿日期 (Date of reception): 2020-02-05

通信作者 (Corresponding author): 黎承平, Email: lcp0619@163.com

基金项目 (Foundation item): 云南省应用基础研究联合项目 (2017NS047). This work was supported by Joint Project of Applied Basic Research in Yunnan Province, China (2017NS047).

血。标准剂量及中剂量预防治疗可以减少关节畸形的发生, 减少甚至避免出现残疾^[4-7]。但这种治疗方案的因子使用量较大, 无形中增加了患者家庭的经济负担, 而且输注次数相对较为频繁(每周2~3次), 还有可能出现过度治疗, 使得患者医从性减弱^[8-9]。小剂量预防治疗输注频率相对较少, 但仅能减少出血次数, 不能减少关节病变的发生^[10]。因为预防治疗存在诸多弊端, 使得预防治疗尚未得到全面覆盖, 特别是对大部分发展中国家, 所以寻找一种新的预防治疗方法势在必行。由此提出了个体化预防治疗。由于不同患者药代动力学(pharmacokinetic)间存在显著差异, 其中年龄、体重、血型等均会对其产生影响, 通过计算药代动力学参数, 可得知凝血因子的半衰期、峰浓度、谷浓度等数值在不同患者之间是不同的, 据这些参数可制定不同的用药剂量以及给药时间, 得出个体化结论。由此可见, 药代动力学是制定个体化的预防治疗方案一个关键的工具。通过个体化这种更精准的治疗方法, 能够减轻大部分患者的经济负担或者减少输注量及频率, 提高患者生活质量。

1 药代动力学与个体化预防治疗的关系

药物代谢动力学是定量研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规律, 并运用数学原理和方法阐述血药浓度随时间变化规律的一门学科。国际指南推荐的个体化药代动力学模型的建立是通过单剂量输注50 U/kg的FVIII因子(FVIII factor), 测定输注前及输注后10 min、30 min、1 h、3 h、6 h、9 h、24 h、28 h、32 h、48 h的FVIII活性(FVIII: C), 通过计算机模拟获取药代动力学曲线及相关参数[半衰期、清除率、体内回收率(in vivo recovery, IvR)、曲线下面积(area under curve, AUC)、峰浓度、谷浓度等], 建立个体化药代动力学模型^[11]。Collins等^[12]最初认为预防治疗突破出血的关键取决于FVIII因子活性水平低于1%的时间长短, FVIII因子活性水平低于1%的时间越长, 总出血和关节积血的频率越高。因为年龄、体重、血管性血友病因子水平、血型、新鲜出血、抑制物的存在等因素, 所以给予相同FVIII因子、FIX因子剂量的患者的药代动力学曲线存在很大差异, 在不同的人FVIII因子、FIX因子半衰期有很大的变型能力^[13-14]。有专家指出尽管药代动力学存在很大的个体差异, 有许多影响因素, 但它仍然是预测及指导个体化预防治疗的一个有用工具^[13]。因

此, 所有人都使用同种剂量的方法是绝对不可行的。正如Fischer^[15]引述的那样, 这种方法“过于简单, 很可能导致过度治疗、高成本和治疗依从性差”。开展个人药代动力学研究是走向个性化预防的步骤之一。

2 药代动力学在个体化预防治疗中的进展

2.1 药代动力学的个体差异性

对于不同血友病A的患者, FVIII因子在其体内的半衰期存在很大的差异^[16]。Collins等^[12]对药代动力学相关数据进行研究, 血友病患者年出血率随着FVIII因子水平低于1 U/dL的时间的增加而增加, 年出血率增加的多少与患者年龄有关, 10~65岁患者年出血率较1~6岁患者低。由此可见, FVIII因子水平是预防治疗效果的重要预测指标, 但不是所有患者出血时的因子低谷值都是一样的, 该研究也提出, 有的患者因子水平低于1 U/dL时也无出血情况, 但有的患者因子水平3 U/dL时也仍然存在出血。所以说, 不同患者出血时因子低谷水平不一, 但因子水平低于某一阈值的时间(例如1 U/dL)取决于不同的因素, 如剂量水平、给药频率和个人对注射FVIII因子的药代动力学反应。因此, 使用相同剂量的FVIII因子和不同输液频率的患者之间均存在很大的个体差异性, 会表现出不同的低谷水平。了解不同患者药代动力学的相关数据会成为个体化预防治疗的关键。

2.2 药代动力学与年龄及体重的关系

由于FVIII因子的药代动力学在临床实践中不易评估, Björkman等^[17]为了了解FVIII因子的药代动力学与年龄和体重的关系, 阐明药代动力学变量与临床患者特征的关系。研究者在152例(1~65岁)的重型血友病A(甲型血友病)患者中共输注236次重组FVIII因子, 在此基础上, 建立了2室模型。结果FVIII因子清除率的下降和半衰期的增加与年龄有很大的相关性。该研究还发现FVIII因子半衰期与年龄呈正相关性的这种变化很可能会影响到维持目标低谷水平所需的FVIII因子剂量。儿童按每公斤体重计算的FVIII因子的剂量往往高于成人, 因为FVIII因子清除率随着年龄的增长而逐渐下降, 但FVIII因子半衰期随着年龄的增长逐渐延长。该研究也提出体重对人体的药代动力学的变化存在一定程度的影响, 但是影响程度较年龄相对较小。故超重和肥胖患者需要根据体重调整剂量。这也表明, 对于超重及肥胖的患者, 在

凝血因子水平可以维持的情况下, 应该适度运动, 减轻体重, 保证输注凝血因子后的治疗效果。Collins等^[12]在其研究报告中也同样提出了在体重调整后儿童FVIII因子清除率和半衰期高于成年人。McEneny-King等^[18]在相关研究中提出Bjorkman等的关于药代动力学与年龄和体重的关系研究中存在一个问题, 那就是采样时间不足(<48 h), 导致低估的半衰期和过高的清除率。由于采样时间不充分, 将对药代动力学参数产生影响, 因此可以将采样时间延长至>48 h, 以消除对药代动力学的影响。关于药代动力学在年龄与体重的关系可进一步的研究。

2.3 药代动力学与给药频率及成本之间的关系

对于大多数血友病患者来说, 不论是预防治疗还是按需治疗, 巨大的经济负担是关键。寻找一种即可以减少出血次数及关节损伤, 又能减轻经济负担的治疗方法尤其重要。通过对药代动力学相关数据的计算, 延长给药间隔或者是增加给药频率, 可以降低预防治疗的相关费用。一项随机研究证实了这一假设^[19], 这项研究的目的是探讨利用个体药代动力学数据来优化血友病A(甲型血友病)患者FVIII因子预防性剂量的可行性, 将FVIII因子浓度的平均波谷水平由标准剂量时的0.89 (SD 0.73) U/dL升高到药代动力学剂量时的2.2 (1.5) U/dL。与此同时, FVIII因子的6个月平均消耗量从124 000 (SD 30 000) U下降到84 000 (31 000) U, 根据药代动力学给药可使患者平均消耗量及治疗费用降低31%。在另一项前瞻性、随机、交叉试验设计研究报告^[20]中, 患者被随机分配到标准预防剂量组(20~50 U/kg, 每周3次)或每日预防剂量组, 其中标准预防剂量组的FVIII因子水平介于1~3.2 U/dL之间, 而每日预防剂量组的FVIII因子水平介于2.5~16 U/dL之间。从标准剂量到每日预防剂量, 成本降低了大约30%。与使用较长时间间隔和较高剂量的标准预防相比, 每日预防在一些患者中是可行和有效的, 但不是在所有患者中。这种方法可以用于年轻的、静脉情况良好的且平素活动较多的患者。每日预防可以大幅度降低成本, 这对推广预防措施的广泛使用十分重要, 但在将每日预防治疗作为常规治疗之前, 还需要进行更大规模的研究验证。

2.4 目标关节的相关性

关节腔出血是血友病最常见的表现, 反复关

节出血最终导致关节畸形, 影响患者的长期生存质量。2009年的一项英国研究^[21]提出: 血友病患者关节出血的顺序首先是脚踝关节, 然后是肘关节, 随后受累的是膝关节。然而较早的文献^[22]称膝关节是最常见的目标关节, 这项研究表明血友病的出血模式可能已经改变。这种靶关节由膝关节变为脚踝关节的出血模式可能是血友病患者通过预防治疗而使生活方式变得更加活跃所致。出血模式的改变可能会在以后的生活中导致一系列不同的身体损伤和功能限制。进一步了解这种出血模式的改变, 改善治疗方法将有助于今后对血友病患者的管理。2011年一项荷兰的单中心研究^[23]涉及了411名重度、中度或轻度的A型血友病患者, 该研究提出FVIII因子低谷水平>12 U/dL时, 患者的关节出血次数减少到大约为0。Den Uijl等^[24]的研究总共纳入433名中度(27%)和轻度(73%)血友病A(甲型血友病)患者, 结果显示: 在需要治疗的中度和轻度血友病A(甲型血友病)患者中, 残余凝血因子活性每增加一个百分点, 关节出血频率降低18%, FVIII因子低谷水平>15 U/dL时, 患者几乎不会出现自发性关节出血。Den Uijl等^[23]的研究还强调了关节出血与多种因素相关, 如体力活动、生活质量和成本效益等。这表明对于血友病患者来说, 没有唯一的最佳的因子的低谷水平, 预防治疗必须根据每个患者的具体情况进行个性化治疗。

3 药代动力学在个体化预防治疗中的应用

对患者药代动力学相关参数的研究发现不同个体间存在明显差异, 目前已积累了一些应用药代动力学指导个体化预防治疗经验。一组历史对照研究^[25]的目的是评估群体药代动力学对A型血友病患者预防性治疗的影响, 结果表明以前进行过预防治疗的患者, 在个体化的预防方案中每年平均减少2处出血; 以前使用过情境性预防治疗的患者每年平均增加1处出血; 以前接受过按需治疗的患者每年平均减少14处出血。他们的生活质量改善情况分别为58%、50%和29%。至于因子的利用情况, 患者大约需要3 500 U/(kg·年), 这使得患者在93%的时间内因子水平高于0.03 U/mL, 这大大改善了患者出血情况及生活质量。

2017年, 一项前瞻性, 开放性, 多中心的3B期临床试验^[26]研究了药代动力学指导下个体化预防治疗的效果, 资料分析表明: 由于采用药代动

力学方案, 57%的患者预防注射间隔可以从最初阶段的每周3次延长到每周2次。个体化的预防过程中给药间隔的中位数时间为3.5 d, 73%的患者无出血。在药代动力学-个体化预防的第2阶段, 年度出血率(annual bleeding rate, ABR)的中位数显著改善, 从第1阶段的3.16降至第2阶段的1.45。从第1阶段到第2阶段, 每周中位预防剂量减少了约10%, 药代动力学-引导个体化的预防可以使许多患者的给药间隔延长到每周2次以下, 整体剂量减少。由此可见, 药代动力学指导下的血友病的个体化预防治疗方案是有效的。

在另一项2012年的研究中, Valentino等^[27]选择了年龄在7~59岁($n=66$)之间, FVIII因子水平 $\leq 2\%$, 先前接受过至少6个月按需治疗的血友病患者, 然后将其随机分为两组, 一组为标准剂量的预防治疗(接受标准剂量的FVIII 20~40 U/kg, 隔天1次), 另一组为药代动力学指导下的预防治疗(接受FVIII因子为剂量在20~80 U/kg, 每3天1次), 研究了基于药代动力学的治疗的有效性。两种方案的治疗目的均为将FVIII因子水平维持在1%以上。由于66名受试者先是按需治疗, 然后是预防治疗, 因此将两种预防治疗方案与调整治疗方案之前的按需治疗进行比较。两种预防治疗方案的疗效相似, 年出血率明显减少($P<0.0001$), 从每年44次出血减少到每年1次。研究表明根据可比较的安全性和有效性, 两个预防治疗方案与按需治疗相比, 显著减少出血次数。而且药代动力学量身定做的预防治疗方案可能成为标准剂量预防治疗的替代品, 成为预防出血的更好的治疗方案。

由此可见, 药代动力学评估已经成为一种很有前途以及很重要的工具, 可以根据患者的个人需要来改进预防方案。虽然凝血因子水平 $>1\%$ 可能在瑞典的临床经验中显示出其有效性, 而且是大多数药代动力学研究的基础, 但必须强调的是, 这一水平是任意的, 维持凝血因子的低谷水平 $>1\%$ 并非对所有人都至关重要。

4 药代动力学指导下个体化预防治疗的优势与局限性

自发现血友病至今, 预防治疗已经成为血友病治疗的金标准, 但是通过上述研究可以得知, 标准剂量的预防治疗也许并不适合每一个患者。药代动力学可以根据不同患者不同的半衰期、清除率等具体数值, 计算其适合的预防治疗剂量以及治疗方案, 而且多项研究^[25,28-30]表明基于药代动

力学的个体化预防治疗支持近一半的患者改变治疗方案, 进行具有针对性更好的个体化治疗, 使得医生和患者更深入地了解凝血因子水平和出血之间的关系, 而且有助于提高生活质量、改善依从性和减少ABR/年关节出血率(annual rate of joint bleeding, AJBR), 而且不会显著增加治疗的总成本, 甚至可能减低治疗费用。药代动力学指导治疗的另一个好处是, 不管是预防治疗还是按需治疗的剂量都将基于人群药代动力学模型来预测FVIII因子和FIX因子的谷值和峰值水平, 从而优化治疗方案^[30]。基于人群的药代动力学模型, 在确定每周的FVIII因子和FIX因子水平时, 还可以纳入个人活动和偏好^[20,31]。

虽然药代动力学指导治疗存在很多优势, 但也有诸多因素阻碍了这种方法的应用。首先在药代动力学建模时需要与具有专业知识的临床药理学专家密切合作。此外, 药代动力学模型的建立需要严格的采样时间, 而获得单独的药代动力学参数需要复杂计算^[32]。最重要的是, 患者、家长和医疗专业人员的时间投入可能是巨大的, 因为个人药代动力学档案必须定期执行, 围手术期药代动力学指导的替代剂量需要每日重新推荐^[30]。除此之外, 预防治疗必须考虑到许多其他的变量, 比如患者的出血模式, 身体活动情况, 关节状态, 家庭经济状况等等。根据上述参数评估患者病情, 为患者量身定做预防方案, 同时还需要与患者及其家属建立信任关系。因此, 对患者和家庭进行血友病的预防教育以及提高患者治疗的依从性至关重要。上述诸多问题对个体化预防治疗提出了层层挑战。

5 结语

不同血友病患者的最佳预防治疗方案可能不尽相同, 许多实际问题仍有待我们进一步解决。有研究^[12]表明: 由于药代动力学和其他因素的差异, 维持凝血因子的低谷水平 >1 U/dL并非对所有人都至关重要。而且目前互联网可访问群体药代动力学服务-血友病(Web Accessible Population Pharmacokinetics Service-Hemophilia, WAPPS-Hemo)项目和研究网络使血友病工作者更容易通过群体药代动力学的方法对血浆样本进行个体化药代动力学的评估。研究^[32-33]表明: 血友病提供者对WAPPS-Hemo的使用情况比以前增长了3倍以上, 这种广泛使用可以大大提高目前关于凝血因子浓缩物(clotting factor concentrates, CFC)药代动力

学及其在目标人群中变化的来源的认识。因此, 在确定药物剂量时, 必须考虑所在实验室、临床和生活方式、关节状态以及药物的药代动力学特征等问题, 随着使半衰期延长的新型抗血友病分子的出现, 加上目前可用的药代动力学参数, 将有可能更好地根据不同个体的需要来制定患者的预防方案, 这有望减少因子使用量及降低使用成本, 为血友病的治疗提供了新方向。

参考文献

- Royal S, Schramm W, Berntorp E, et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients[J]. *Haemophilia*, 2002, 8(1): 44-50.
- Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, et al. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up[J]. *J Intern Med*, 1997, 241(5): 395-400.
- Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study[J]. *Blood*, 2013, 121(20): 4046-4055.
- Van Creveld S. Prophylaxis of joint hemorrhages in hemophilia[J]. *Acta Haematol*, 1971, 45(N2):120-127.
- Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B[J]. *J Intern Med*, 1992, 232(1): 25-32.
- Van den Berg HM, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia[J]. *Br J Haematol*, 2001, 112(3): 561-565.
- Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen[J]. *Haemophilia*, 2002, 8(6): 753-760.
- 李培敬, 吴润晖. 应用药代动力学指导儿童血友病个体化预防治疗[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(9): 869-872.
LI Peijing, WU Runhui. Pharmacokinetics was used to guide the individual preventive treatment of hemophilia in children[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2014, 35(9): 869-872.
- Castaman G, Linari S. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks[J]. *Expert Rev Hematol*, 2018, 11(7): 567-576.
- 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 血友病诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[M]. *中华血液学杂志*, 2016, 3(5): 364-370.
Thrombus and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, China Association for Hemophilia. Chinese experts agree on the diagnosis and treatment of hemophilia (2017 years) [M]. *Chinese Journal of Hematology*, 2016, 3(5): 364-370.
- Morfini M. Pharmacokinetic studies: international guidelines for the conduct and interpretation of such studies[J]. *Haemophilia*, 2010, 12(s4): 6-11.
- Collins PWBVS, Fischer K, Björkman S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(3): 413-420.
- Castaman G, Linari S. Pharmacokinetic drug evaluation of recombinant factor VIII for the treatment of hemophilia A[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(2): 143-151.
- Chen ZP, Li PJ, Li G, et al. Pharmacokinetic studies of factor VIII in Chinese boys with severe hemophilia a: a single-center study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(15): 1780-1785.
- Fischer K. Prophylaxis for adults with haemophilia: one size does not fit all[J]. *Blood Transfus*, 2012, 10(2): 169-173.
- Dargaud Y, Delavenne X, Hart DP, et al. Individualized PK-based prophylaxis in severe haemophilia[J]. *Haemophilia*, 2018, 24 Suppl 2: 3-17.
- Björkman S, Oh M, Spotts G, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight[J]. *Blood*, 2012 119(2): 612-618.
- McEneny-King A, Iorio A, Foster G, et al. The use of pharmacokinetics in dose individualization of factor VIII in the treatment of hemophilia A[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(11): 1313-1321.
- Carlsson M, Björkman S, Lethagen, S, et al. Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A[J]. *Haemophilia*, 1997, 3(2): 96-101.
- Lindvall K, Astermark J, Björkman S, et al. Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy[J]. *Haemophilia*, 2012, 18(6): 855-859.
- Stephensen D, Tait RC, Brodie N, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A[J]. *Haemophilia*, 2009, 15(6): 1210-1214.
- Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia[J]. *Br Med J* 1979, 1(6161): 469-470.
- Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand[J]? *Haemophilia*, 2011, 17(6): 849-853.
- Den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, et al. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels[J]. *Haemophilia*, 2011, 17(1): 41-44.
- Stemberger M, Kallenbach F, Schmit E, et al. Impact of adopting population pharmacokinetics for tailoring prophylaxis in haemophilia A patients: a historically controlled observational study[J]. *Thromb*

- Haemost, 2019, 119(3): 368-376.
26. Lissitchkov T, Rusen L, Georgiev P, et al. PK-guided personalized prophylaxis with Nuwiq® (human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A[J]. Haemophilia, 2017, 23(5): 697-704.
27. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(3): 359-367.
28. Nagao A, Yeung CHT, Germini F, et al. Clinical outcomes in hemophilia A patients undergoing tailoring of prophylaxis based on population-based pharmacokinetic dosing[J]. Thromb Res, 2019, 173: 79-84.
29. Mingot-Castellano ME, Parra R, Núñez R, et al. Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFiT®[J]. Haemophilia, 2018, 24(5): e338-e343.
30. Hazendonk HCAM, van Moort I, Mathôt RAA, et al. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play[J]? Blood Rev, 32(4): 265-271.
31. Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, et al. Association between physical activity and risk of bleeding in children with hemophilia[J]. JAMA, 2012, 308(14): 1452-1459.
32. McEneny-King A, Foster G, Iorio A, et al. Data Analysis Protocol for the Development and Evaluation of Population Pharmacokinetic Models for Incorporation Into the Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service - Hemophilia (WAPPS-Hemo)[J]. JMIR Res Protoc, 2016, 5(4): e232.
33. Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, et al. Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo): Study Protocol[J]. JMIR Res Protoc, 2016, 5(4): e239.

本文引用: 冉立, 黎承平. 药代动力学与血友病的个体化预防治疗[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(3): 707-712. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.034

Cite this article as: RAN Li, LI Chengping. Pharmacokinetics and individualized prevention and treatment of hemophilia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(3): 707-712. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.03.034