



Vrodená, geneticky podmienená rezistencia/senzitivita na liečbu Warfarínom

Jednou z najčastejších foriem antikoagulačnej liečby je perorálne používanie antagonistov vitamínu K – kumarínov. Kumarínové deriváty sa bežne používajú ako prevencia žilovej tromboembólie, infarktu myokardu a mozgovej mŕtvice. Jedným z mála nedostatkov warfarínu je jeho široká interindividuálna variabilita v reakcii na veľkosť dávky, pričom nesprávne dávkovanie môže spôsobiť život ohrozujúce komplikácie. Okrem BMI, krvného tlaku, veku, fajčenia sa na variabilite v reakcii na warfarín vo významnej miere podieľa polymorfizmus (mutácia) v 2 génoch: CYP2C9 a VKORC1.

Cytochróm P450 CYP2C9

Cytochróm CYP2C9 je hlavným enzýmom ovplyvňujúcim rýchlosť metabolizmu kumarínov. Gén kódujúci tento enzým je výrazne polymorfný, pričom podstatný význam pri metabolizme warfarínu majú dva varianty: CYP2C9*2 a CYP2C9*3. Bodový polymorfizmus CYP2C9*2 (C430T) vedie k zámene arginínu za cysteín a CYP2C9*3 (A1075C) vedie k zámene izoleucínu za leucín. Obe alelové formy sú spojené s potrebou nižšej dávky warfarínu a so zvýšeným rizikom krvácania. Oproti nemutovanej forme označovanej CYP2C9*1 (wilde type – homozygot) je v prípade nosičstva alely CYP2C9*2 potrebná o 19% nižšia dávka warfarínu a v prípade alely CYP2C9*3 až o 37% nižšia dávka warfarínu.

Možnosti genotypov pri mutácii CYP2C9*2:

CC	nemutovaný homozygot - wild type
CT	heterozygot
TT	mutovaný homozygot

Možnosti genotypov pri mutácii CYP2C9*3:

AA	nemutovaný homozygot - wild type
AC	heterozygot
CC	mutovaný homozygot

Vitamín K epoxid reduktázový komplex - VKORC1

Gén VKORC1 kóduje podjednotku 1 transmembránového proteínu – vitamín K epoxid reduktázového komplexu. Mutácie (polymorfizmy) tohto enzýmu sa vyznačujú rôznou citlivosťou na kumaríny. Prejaví sa to rozdielnou potrebou množstva dávkovaného warfarínu. V géne VKORC1 je v súvislosti z warfarínom najvýznamnejšou mutáciou zámena guanínu za adenín G-1639A.

Možnosti genotypov:

GG	nemutovaný homozygot - wild type
GA	heterozygot
AA	mutovaný homozygot

Štúdie preukázali, že pacientom s genotypom GA hrozí 2,5-krát vyššie a pacientom s genotypom AA až 10,5-krát vyššie riziko predávkovaním kumarínmi.



Pri kombinácii 2 mutácií v géne CYP2C9 a VKORC1 u jedného jedinca riziko predávkovania warfarínom stúpa.

Výsledky získané uvedeným genetickým vyšetrením je najvhodnejšie interpretovať pomocou programu na internetovej stránke www.warfarindosing.org

Program sám okamžite vypočíta odporúčanú dávku warfarínu po zadaní základných informácií (vek, hmotnosť, výška, pohlavie....) spolu s výsledkom genetického vyšetrenia.

Genetickú analýzu zameranú na detekciu mutácií v génoch CYP2C9 a VKORC1 Vám ponúkame v laboratóriu Oddelenia lekárskej genetiky Medirex, a.s. od 1.11.2011.

Indikácie

Liek sa užíva najmä na prevenciu tvorby krvných zrazenín v žilách. Je používaný na prevenciu krvných zrazenín v oblastiach, kde je prietok krvi spomalený (dolné končatiny, panva), znižuje riziko tvorby zrazenín v srdci počas fibrilácie predsiení (mihanie srdcových predsiení). Podáva sa po operácii srdca (najmä pri výmene srdcovej chlopne a pri premostujúcom výkone na srdcových cievach - bypass), pri srdcovom infarkte, u pacientov s ťažkými aterosklerotickými zmenami zvyšujúcimi riziko mŕtvice, i u pacientov s ťažkými aterosklerotickými zmenami na dolných končatinách.

V minulosti k hlavným indikáciám na liečbu patrila trombóza a embólia pľúc. Dnes sa indikácie rozširujú aj o choroby srdca, choroby ciev a vrodené ochorenia krvného zrážania zvyšujúce riziko vzniku trombózy (trombofílie), ktoré sa diagnostikujú vďaka novým laboratórnym vyšetrovacím metódam v hemokoagulácii a v analýze génových mutácií na úrovni DNA. Liek môžu užívať dospelí i deti. Kontraindikovaný je v tehotnosti, u krvácajúcich ochorení a u pooperačných stavov.

Warfarín patrí k liekom, ktorých účinok je do veľkej miery ovplyvnený genetickou výbavou pacienta, vekom, stavom organizmu, pridruženými ochoreniami, užívanými liekmi aj zložením potravy. Účinná dávka je pre každého pacienta individuálna a v priebehu liečby sa môže meniť. Používané dávkovanie lieku sa pohybuje od 0,5 mg až do 15 mg, niekedy aj viac. Preto u každého pacienta je vhodné pred nasadením warfarínu vhodné urobiť komplexnú diagnostiku, ktorej súčasťou je aj genetická analýza. V úvode liečby sa musí potrebné dávkovanie lieku nastaviť. Pritom je potrebné kontrolovať hladinu INR každý druhý až tretí deň. Pacient musí byť poučený o priebehu liečby, možných komplikáciách a o nutnosti dodržiavať odporúčanú životosprávu. Po nastavení správneho dávkovania musí byť liečba pravidelne kontrolovaná tak, aby sa účinok liečby udržiaval v terapeuticky účinnom rozmedzí. Liečba sa kontroluje hodnotou protrombínového testu (Quickov čas), ktorý vyšetrujú hematologické laboratória.

Predanalytická fáza

Vhodný biologický materiál

Nezrazená periférna krv, odobratá do skúmavky s EDTA (ako na krvný obraz)

Odber biologického materiálu

Na vyšetrenie mutácií v génoch CYP2C9 a VKORC1 sa odoberá 2-5 ml neheparinizovanej periférnej krvi do sterilnej skúmavky s 0,05M roztokom EDTA. Premieša sa a do transportu sa uchováva pri teplote 2-8°C.



Označenie materiálu

Každá vzorka materiálu musí byť jednoznačne identifikovateľná a sprevádzaná žiadankou.

Skúmavky s materiálom musia byť označené:

1. meno a priezvisko pacienta
2. rok narodenia pacienta
3. druh biologického materiálu (PK)
4. protizrážavý roztok (EDTA)

Žiadanka musí obsahovať:

1. meno a priezvisko pacienta
2. rodné číslo pacienta
3. kód poisťovne pacienta
4. podpis a pečiatku s kódom lekára (špecialistu)
5. diagnózu slovom a medzinárodným kódom (zmenu diagnózy je nutné urýchlene nahlásiť telefonicky)
6. druh biologického materiálu a požadované vyšetrenia (PK, molekulové vyšetrenie)

Transport materiálu

Označená vzorka materiálu s vyplnenou žiadankou sa odošle pomocou dopravnej služby priamo na pracovisko Klinickej genetiky, Galvaniho 17/C, kde ho preberie zodpovedná osoba. Dopravu po dohode zabezpečí Medirex, a.s.

Spôsob dodania výsledkov

Záverečná správa z genetických laboratórnych vyšetrení sa bude vyhotovovať po ich ukončení (najneskôr do 14 dní od prijímu vzorky) a bude sa zaznamenávať v laboratórnom informačnom systéme. Výsledok je k nahliadnutiu aj v elektronickej podobe. Záverečná správa sa tlačí v papierovej podobe a odosiela sa poštou indikujúcemu lekárovi.



V prípade ďalších otázok sme Vám k dispozícii na telefónnom čísle +421 915 59 57 63 alebo +421 2 208 29 270, prípadne na e-mailovej adrese: ivana.hojsikova@medirex.sk.

1. Buzková H., Pechanová K., Slanař O., Perlík F.: *genetický polymorfizmus cytochromu CYP2C9 v českej populaci.*

Klin. Biochem. Metab., 15(36),2007, No.2,p.102-105

2. Riedlová P., Richterová R.: *Farmakogenetika v praxi*

Laboratorní technologie, 12, 2008, p. 20 -24

3. Sconce, E.A., Khan, T.I., Wynne, H.A., Avery, P., Monkhouse, L., King, B.P., Wood, P., Kesteven, P., Daly, A.k., Kamali, F.: *The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristic upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing.*

Blood, 2005 Oct 1;106(7):2329-33.

V Bratislave, 05. októbra 2011

RNDr. Ivana Hojsiková
Odborný zástupca pre genetiku Medirex, a.s.