

Je warfarín zastaralý liek?

(dávkovanie na základe genetického vyšetrenia)

MUDr. Šimková Adriana, PhD.
všeobecný lekár a internista Pezinok

Doc. MUDr. RNDr. Šimko Juraj, PhD.

Existujú výrazné interindividuálne rozdiely vo veľkosti dávky kumarínov k dosiahnutiu optimálneho liečebného účinku.

trombóza ↔ krvácanie

Indikácia perorálnej antikoagulačnej liečby

1. akútna trombóza

2. profylaxia trombóz

- fibrilácia predsiení
- venózne tromboembolizmus
- chlopňové náhrady

Kumarínové antikoagulanciá

- nízky terapeutický index (malá zmena dávky vedie k veľkému terapeutickému efektu)
- dávka je ovplyvnená
 - liekmi
 - prípravkami prírodnej medicíny
 - potravou obsahujúcou vitamín K
 - komorbiditami a vekom pacienta
- **genetickou predispozíciou** (*farmakogenetika
objasňuje najmenej 50% interindividuálnej variability
citlivosti na warfarín*)

Biotransformácia warfarínu

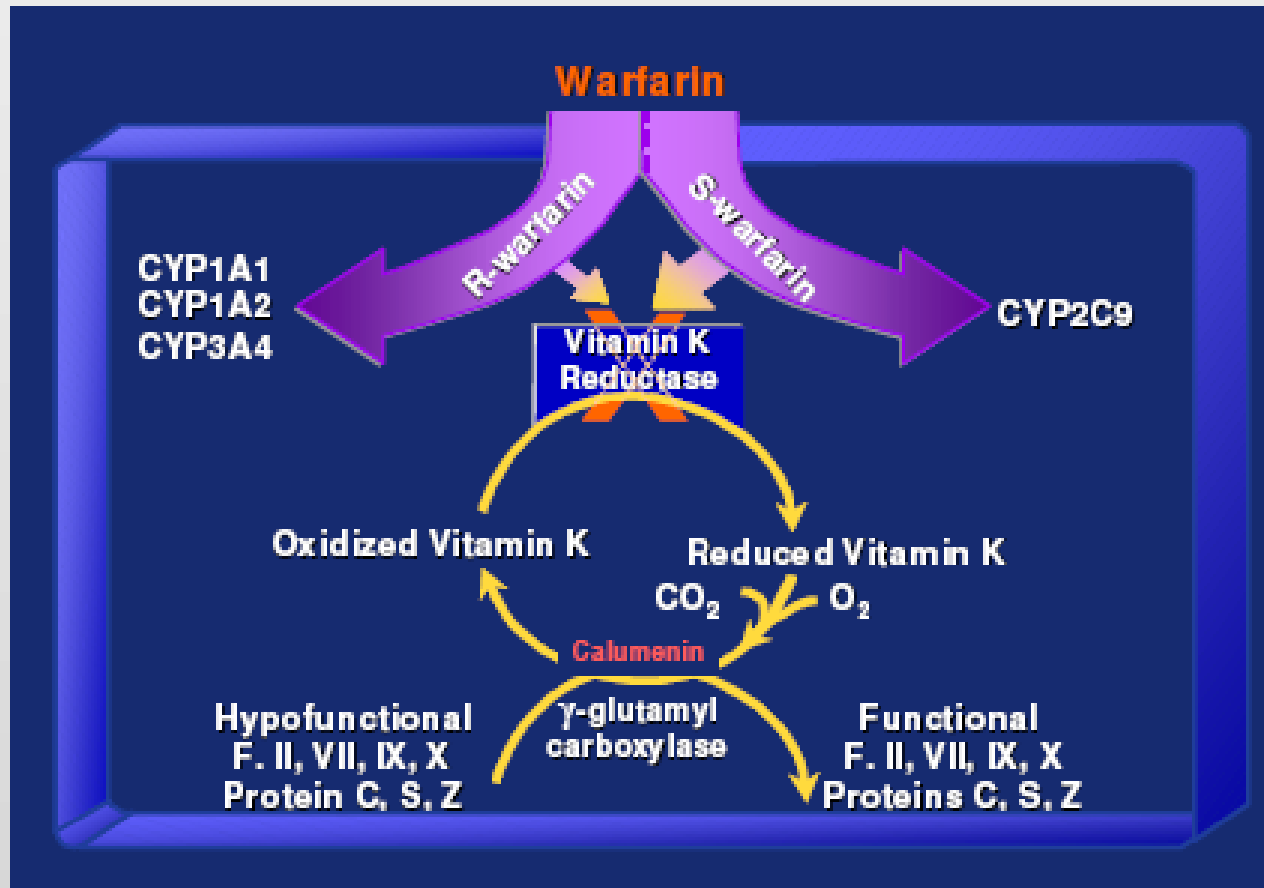


Figure 1. Warfarin action and metabolism.

Polymorfizmy CYP2C9 (**CYP2C9*2** **CYP2C9*3**)

CYP2C9	Genotyp	Metabolický stav	Dávka
430C>T /CYP2C9*2/	CC	rýchly	vysoká
	CT	intermediárny	stredná
	TT	pomalý	nízka
1075A>C /CYP2C9*3/	AA	rýchly	vysoká
	AC	intermediárny	stredná
	CC	pomalý	nízka

Alela CYP2C9*2
redukuje dávku
warfarínu o cca
17%

Alela CYP2C9*3
redukuje dávku
warfarínu o cca
37%

Polymorfizmy VKORC1 /VKORC1 1639 G>A/

- zodpovedné za rôznu senzitivitu k warfarínu, vysvetľujú 30-40% variability dávky warfarínu medzi pacientmi

VKORC1	Genotyp	Senzitivita ku kumarínu	Riziko predávkovania
1639G>A	GG	nízka /high dose haplotyp/	
	GA	stredná	2,3x↑
	AA	vysoká /low dose haplotyp/	10,5x↑

INTERPRETÁCIA VÝSLEDKU
A VYUŽITIE PGX TROMBO TESTU
V PRAXI

Farmakogenomický kalkulátor online /www.warfarinosing.org/

Required Patient Information

Age: 42 **Sex:** Male **Ethnicity:** Non-Hispanic

Race: White, Caucasian, or Middle Eastern

Weight: 209 lbs or 95 kgs **BSA:** 2.14

Height: (5 feet and 11 inches) or (179 cms)

Smokes: Yes **Liver Disease:** No

Indication: Deep venous thrombosis

Baseline INR: 1 **Target INR:** 4

CYP2C9 Genotype: CYP2C9*1/*3 Randomize & Blind

VKORC1-1639/3673 Genotype: GG

Amiodarone/Cordarone® Dose: 0 mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: Pravastatin/Pravachol®

Any azole (eg. Fluconazole): No

Sulfamethoxazole/Sepra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No

[Accept Terms of Use](#)

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

DNA diagnostika polymorfizmov ovplyvňujúcich dávkovanie warfarínu /výsledok z laboratória/

Meno pac., rod.číslo, poisťovňa ...

VKORC1 1639G>A	GG	AG	AA
CYP2C9*2 /430 C>T/	CC	CT	TT
CYP2C9*3 /1075A>C/	AA	AC	CC

Záver 1

Prezentovaný počítačový program berie do úvahy genetické i negenetické faktory ovplyvňujúce dávkovanie warfarínu a umožňuje tak dávkovanie prakticky oslobodené od vplyvov ľudského faktora.

Dodržiavanie dávkovania podľa výpočtu sa tak blíži ideálnemu „štandardnému postupu“ s maximálnym benefitom pre pacienta a minimalizujúcemu možnosť predávkovania resp. poddávkovania s možnými fatálnymi dôsledkami.

Záver 2

Zistenie genetickej predispozície k individualizácii dávkovania u pacienta indikovaného na warfarinizáciu výrazne skracuje dobu potrebnú do stabilizácie INR, eliminuje riziko závažných hemoragických komplikácií a malo by byť realizované pred každým zahájením liečby warfarínom.

Význam farmakogenetického testovania na usmernenie liečby warfarínom v našej praxi možno vidieť predovšetkým **u problémových pacientov napr. pri neprimeranej odpovedi na antikoagulačnú liečbu warfarínom v bežných dávkach .**

(Antitrombotiká v klinickej praxi , prof. MUDr. Remková PhD.,Dr.Sc, 2014)