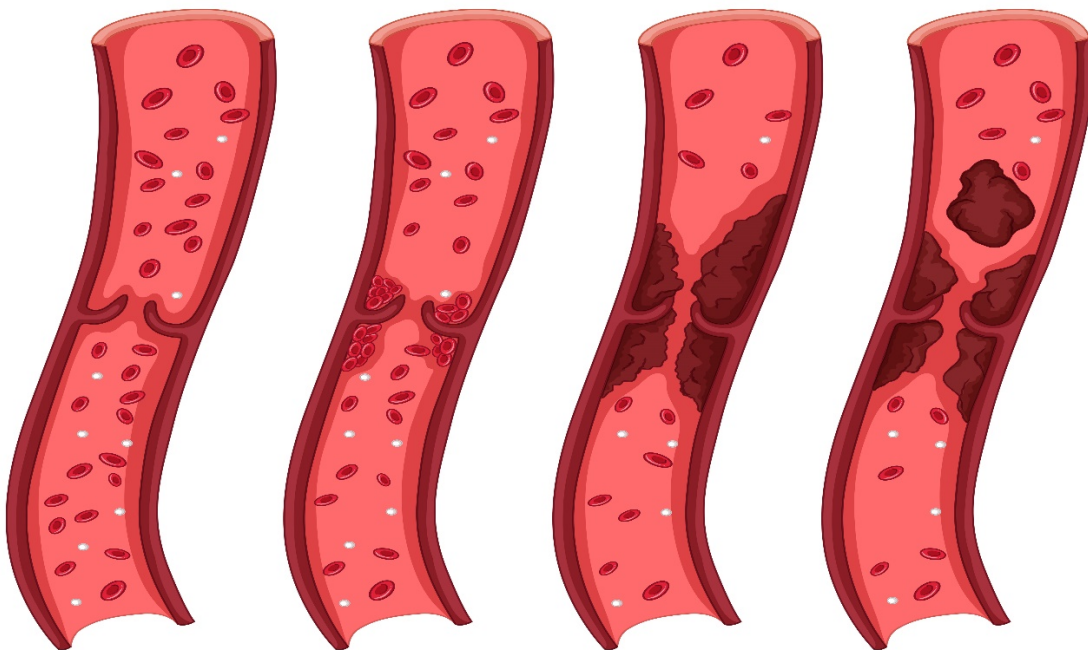


## Laboratórna diagnostika génov ovplyvňujúcich metabolizmus warfarínu

Diagnostické súbory na detekciu polymorfizmov  
ovplyvňujúcich dávkovanie warfarínu a identifikácia  
rizikových pacientov



## Vlastnosti liečby warfarínom

Arteriálne a venózne trombózy sú hlavnou príčinou život ohrozujúcich komplikácií u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením. Jedným z liekov na liečbu a prevenciu tromboembolických komplikácií je **warfarín** (WF).

**Warfarín** patrí do skupiny antagonistov vitamínu K, nazývaných aj nepriame antikoagulanty. Antitrombotický účinok lieku spočíva v schopnosti blokovať syntézu faktorov zrážania krvi závislých od vitamínu K (II, VII, IX, X).

V súčasnosti nemá warfarín analógy pri liečbe pacientov s protetickými srdcovými chlopňami a fibriláciou predsiení.

## Variabilita dávky warfarínu dosahuje 30-násobné rozdiely

Nevýhodou antitrombotickej liečby warfarínom je zvýšené riziko krvácania. Variabilita úrovne antikoagulácie závisí od mnohých faktorov a určuje potrebu individuálneho výberu dávky warfarínu.

Všeobecne akceptovanou metódou monitorovania účinnosti a bezpečnosti terapie warfarínom je **medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalized Ratio - INR)**, ktorý sa vypočítava na základe výsledku protrombínového testu pacienta. V priemere sa na dosiahnutie účinnej antikoagulačnej liečby bez rizika komplikácií odporúča u ľudí liečených warfarínom udržiavať hodnotu INR v rozmedzí 2,0 - 3,0.

Dosiahnutie a udržanie úzkeho terapeutického rozsahu INR trvá dlho.

V štádiu výberu optimálnej dávky warfarínu zostáva riziko krvácania u pacientov s vysokou citlivosťou na liečivo alebo riziko rekurentných tromboembolických komplikácií u pacientov s rezistenciou na warfarín.



< 15%

frekvencia ťažkého krvácania za rok

0,4- 7,2%

prípady menšieho krvácania za rok

4,5-16%

riziko retrotrombózy počas terapie warfarínom za rok

Variabilita dávky warfarínu je určená nielen klinickými faktormi (hmotnosť, pohlavie, fajčenie atď.), ale aj genetickými faktormi. Zvlášť dôležité sú alelické varianty génov zapojených do hlavných štádií farmakokinetiky warfarínu.



53-54%

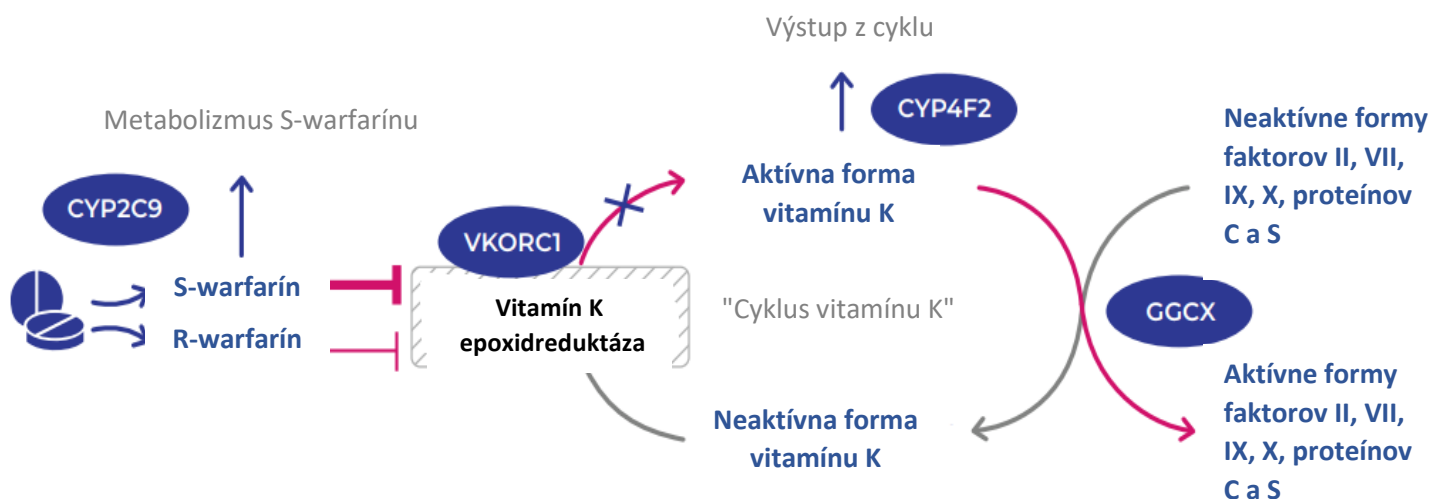
príspevok genetických faktorov

17-21%

prínos klinických faktorov

## Príspevok polymorfizmov génov CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 a GGCX k variabilite dávky warfarínu

Warfarín je zmes R- a S-izomérov, ktorých pôsobenie je zamerané na inhibíciu enzýmu vitamín K epoxid reductázy, ktorý sa podieľa na aktivácii vitamínu K. Aktívna forma vitamínu K naštartuje proces „dozrievania“ faktorov zrážanlivosti krvi (II, V, VII, X), ako aj antikoagulačných proteínov C a S.



## Najvýznamnejšie gény, polymorfizmy, v ktorých určujú individuálnu odpoveď na liečbu warfarínom:

**CYP2C9** - kóduje enzým zapojený do hlavnej cesty biotransformácie S-izoméru warfarínu. S izomér je 5-krát účinnejší ako R izomér, a preto má väčší klinický význam.

**VKORC1** - kóduje enzým Vitamín K epoxid reductázu. Génové polymorfizmy určujú variabilitu dávok warfarínu v 25 – 30 % prípadov.

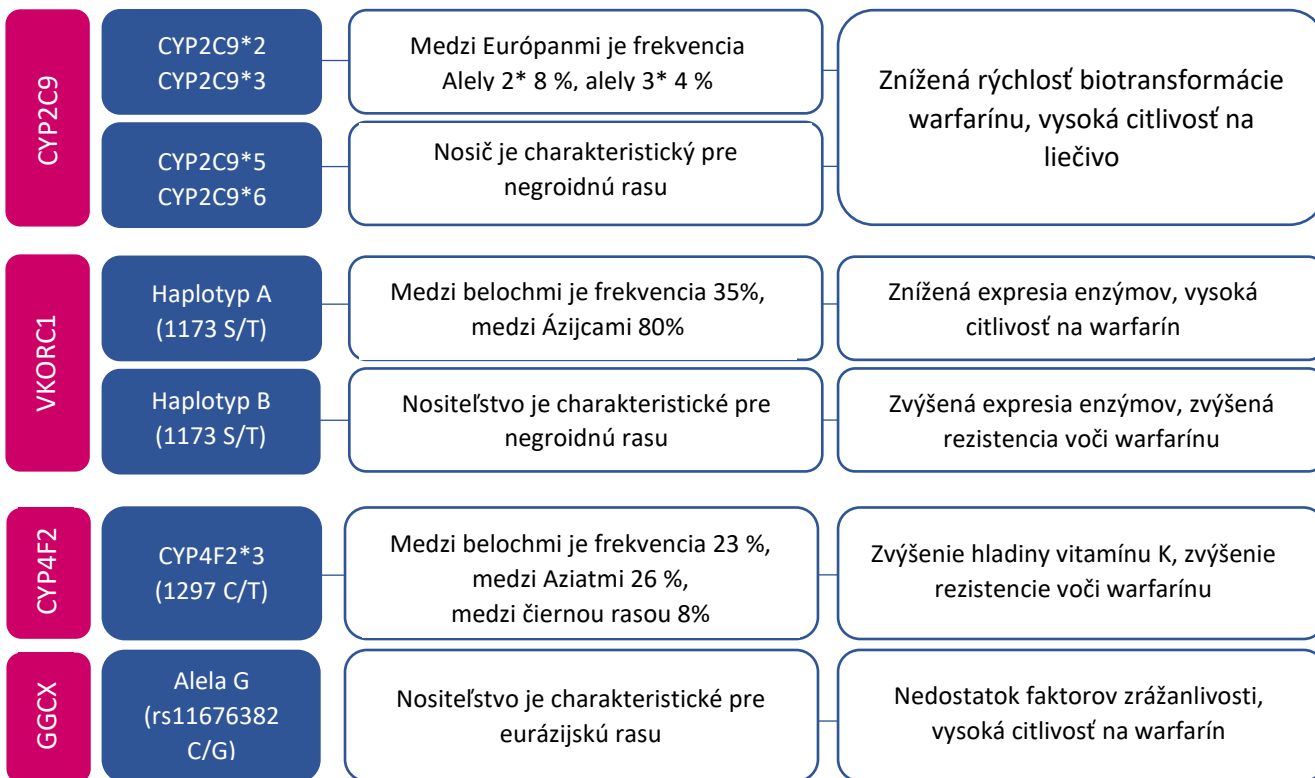
**CYP4F2** - génový produkt, ktorý riadi nadmernú akumuláciu vitamínu K.

**GGCX** - génový produkt podieľajúci sa na aktivácii krvných koagulačných faktorov (II, V, VII, X) a antikoagulačných proteínov C a S.

## Vlastnosti a výhody diagnostickej súpravy

- Hotová reakčná zmes PCR: zjednodušenie postupy analýzy a vysoká stabilita kvality testov
- Testovacie vzorky: plná krv resp. bukalný epitel
- Počet testov: súpravy sú určené na analýzu 48 vzoriek vrátane kontrolných
- Multiplexy: detekcia niekoľkých markerov v jednej skúmavke
- Kompatibilné prístroje: CFX96 (Bio-Rad, USA), DT-96 a DTprime (DNA-Technology, Rusko), Gentier 96E/R (Xi'an TianLong, Science and Technology Co., Ltd., Čína)
- Vysoká stabilita súpravy: skladovanie pri teplote 2–8 °C; preprava do 26 °C nie viac ako 10 dní

## Vplyv genotypu na dávkovanie warfarínu



## Farmakogenetický prístup je najúčinnjší pri výbere dávky warfarínu

Výpočet individuálnej dávky warfarínu na základe výsledkov molekulárno-genetickej analýzy sa môže uskutočniť napríklad pomocou medzinárodného zdroja [www.WarfarinDosing.org](http://www.WarfarinDosing.org).

Algoritmus výpočtu je založený na hodnotení **klinických faktorov** (vek, hmotnosť, pohlavie, rasa, životný štýl (fajčenie), ochorenie pečene, diéta, lieky, ktoré modulujú účinok warfarínu) a **genetických faktorov** (genotypy CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 a GGX ).

## Podľa klinických odporúčaní "Prevenia tromboembolických syndrémov"

Genetické polymorfizmy biotransformačného génu (CYP2C9) a cieľových molekúl (VKORC1) významne ovplyvňujú farmakodynamické účinky warfarínu. Farmakogenetické testovanie sa odporúča na personalizovaný výber dávkovacieho režimu pre nepriame antikoagulantia.

**Diagnostické súpravy na detekciu genetických polymorfizmov, spojených s variabilitou dávky warfarínu metódou PCR s detekciou krivky topenia**

Kat. č.	Názov súpravy	Počet testov
<b>Extrakčné súpravy na izoláciu nukleových kyselín</b>		
8845	RealBest-Genetika DNA-express	50
8846	RealBest GenMag	96 (2x48)
<b>Súpravy na detekciu SNP asociovaných s variabilitou dávky warfarínu</b>		
3827 €	RealBest-Genetika Warfarin (CYP2C9*2/CYP2C9*3)	48
3828 €	RealBest-Genetika Warfarin (VKORC1/CYP4F2*3)	48
3829 €	RealBest-Genetika Warfarin (GGCX)	48
3830 €	RealBest-Genetika Warfarin (CYP2C9*5/CYP2C9*6)	48

---

**Diagnostické centrum DNK, s.r.o.**

Brestová 14, 821 02 Bratislava

+421 911 299 324, +421 911 211 404

[dnk@pharma.sk](mailto:dnk@pharma.sk), [diagnostika@pharma.sk](mailto:diagnostika@pharma.sk)

[w www.pcr.sk](http://www.pcr.sk)