

## CYP2C9 UN VKORC1 RISKĀ ALLĒLU TESTĒŠANA INFORMĒTAI VARFARĪNA DOZĒŠANAI PIEAUGUŠIEM PACIENTIEM AR TROMBOTISKO NOTIKUMU RISKIEM, LAI IZVAIRĪTOS NO NOPIETNAS ASIŅOŠNAS EPIZODĒM

Varfarīns ir plaši pielietots medikaments venozā trombembolisma, ātriju fibrillācijas un sirds vārstuļu aizvietošanas komplikāciju profilaksei un ārstēšanai. Antikoagulācijas procesa kontrole, nozīmējot varfarīnu, ir izaicinoša līdzekļa šaurā terapeitiskā loga dēļ, variablas atbildes reakcijas uz dozēšanu kā arī komplikāciju dēļ. Varfarīna terapeitiskais efekts ir atkarīgs gan no ārējiem faktoriem kā, piemēram, citu medikamentu lietošanas vai diētas, gan no endogēniem faktoriem – svara, vecuma un ģenētiskajiem marķieriem.

Neskatoties uz to, ka varfarīna terapijas efektivitāte tiek monitorēta, nopietnas asiņošanas epizodes pārmērīgas antikoagulācijas dēļ (over-anticoagulation) reģistrē ~5% pacientu (tabula). Mērķa diapazons varfarīna terapijai ir 2,0-3,0 INR (International Normalized Ratio). Nopietnas asiņošanas risks pieaug līdz ar INR 4,0 un augstāk, un šāds pieaugums ar lielāku varbūtību notiek pirmajās nedēļās pēc varfarīna lietošanas iniciācijas, taču tas pieaug līdz ar hronisku terapiju.

Asiņošanas biežums pacientiem, kas lieto varfarīnu, pēc indikācijām (meta analīze) [1]:

Indikācija varfarīna lietošanai	Pacientu skaits	INR	Asiņošanas biežums
Ātriju fibrillācija	4555	1,4 – 4,5	<1 – 6,6%
Sirds vārstuļu aizvietošana	636	2,5 – 9,0	1 – 1,5%
Vēnu trombembolisms	1452	2,0 – 4,5	<1 – 16,7%
Locītavas maiņas operācija	4951	1,4 – 3,0	<1 – 2,2%

Ir zināms, ka citohroma P450 (CYP2C9) un vitamīna K epoksīda reduktāzes kompleksa 1 (VKORC1) genotipiem ir cieša un konsistenta asociācija ar varfarīna devas pielāgošanu, ieņemot nozīmīgu proporciju organisma atbildes reakcijas variabilitātē uz varfarīnu. Dozēšanas algoritmi ar inkorporētu ģenētisko un klīnisko informāciju uzrāda paredzamu stabilu varfarīna devu.

CYP2C9 izoenzīms ir atbildīgs par dažādu plaši lietotu medikamentu metabolismu, ieskaitot varfarīnu. CYP2C9 enzīms metabolizē varfarīna S-enantiomēru. Savukārt VKORC1 ir varfarīna darbības mērķa proteīns, kas tiek inhibēts, bloķējot vitamīna K redukciju līdz KH<sub>2</sub>, kas ir recēšanas faktoru karboksilācijas un aktivācijas ko-faktors.

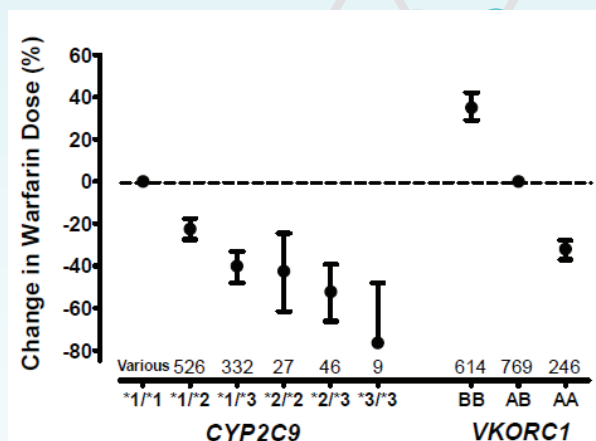
CYP2C9 gēna secības varianti (polimorfismi) CYP2C9\*2 (rs1799853) un CYP2C9\*3 (rs1057910) ir saistīti ar enzīma samazinātu darbību un kā sekas ar nepieciešamām mazākām varfarīna devām. Līdzīgi VKORC1 polimorfisms c.-1639G>A (rs9923231) ir saistīts ar divreiz mazāku gēna ekspresijas līmeni un attiecīgi izteikti zemāku nepieciešamo varfarīna devu. Meta-analīze, kas iekļauj 6000 pacientu uzrādīja, ka CYP2C9\*2, \*3, un VKORC1 -1639A allēles ir saistītas ar pārmērīgu antikoagulāciju (INR >4).

CYP2C9 un VKORC1 genotipu saistība ar varfarīna metabolismu [1]:

Genotips	Varfarīna metabolisms (CYP2C9)	Nomenklatūra
*1/*1	Intensīvs, ātrs	Savvaļas tips
*1/*2	Normāls	Heterozigots
*1/*3	Vājš, lēns	Heterozigots
*2/*2	Vājš, lēns	Homozigots
*2/*3	Vājš, lēns	Kompaunda heterozigots
*3/*3	Ļoti lēns	Homozigots
VKORC1 enzīma produkcijas līmenis		
GG	Augsta ekspresija (augstas varfarīna devas)	Savvaļas tips
AG	Normāls	Heterozigots
AA	Zema ekspresija (zemas varfarīna devas)	Homozigots

\*2 un \*3 variantu sastopamības biežums Eiropiešu vidū ir 12.2% and 7.9% attiecīgi. VKORC1 genotipu prevalence eiropiešu vidū ir 35% (GG), 47% (AG), un 18% (AA).

Salīdzinājumā ar CYP2C9 savvaļas tipa genotipu (\*1/\*1) varfarīna devas tiek samazinātas par 22%, 36%, 43%, 53% un 76% indivīdiem ar \*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*2, \*2/\*3 un \*3/\*3 genotipiem, attiecīgi (attēls). Salīdzinājumā ar VKORC1 savvaļas tipa genotipu GG(BB), varfarīna devas tiek samazinātas par 28% un 50% indivīdiem ar AG(AB) un AA genotipiem attiecīgi. Par atskaites punktu tiek ņemta varfarīna deva, kas tiek rēķināta balstoties uz pacienta anamnēzi. Vidējā sākotnējā varfarīna deva dažādos pētījumos variē 4,1-7,2 mg/dienā.



Varfarīna metabolisms ir cieši saistīts ar CYP2C9 genotipu, indivīdi ar savvaļas tipa genotipu sasniedz stabilus INR rādītājus 3-5 dienu laikā pēc terapijas iniciācijas, \*2 un \*3 variantu heterozigotiem nepieciešams 6-8 un 12-15 dienas attiecīgi.

Relatīvas varfarīna devas (%) salīdzinājumā ar CYP2C9 un VKORC1 genotipiem saistītiem ar ātro varfarīna metabolismu organismā (sākotnēja deva 100%):

VKORC1 genotips	CYP2C9 genotips				
	Ātrs 1*/1*	Normāls 1*/2*	Vājš 1*/3*, 2*/2*, 2*/3*, 3*/3*		
GG (augstas devas)	100%	79%	72%	NA	12%
AG (normāls)	72%	60%	44%	51%	28%
AA (zemas devas)	44%	40%	30%	NA	NA

Varfarīna devas paredzēšanas modelis kas iekļauj CYP2C9 un VKORC1 genotipēšanas rezultātus:

Parametrs	Kodēšana	Varfarīna devas
VKORC1 genotips	0=GG, 1=AG, 2=AA	-27% uz katru polimorfismu
Ķermeņa virsmas laukums (m <sup>2</sup> )	Vidējs=2	+12% uz 0,25 m <sup>2</sup>
CYP2C9*3	0=savvaļas tips, 1=heterozigots, 2=homozigots	-33% uz katru polimorfismu
CYP2C9*2	0=savvaļas tips, 1=heterozigots, 2=homozigots	-20% uz katru polimorfismu
Vecums (gadi)	Vidējais=69	-7% uz dekādi
Mērķa INR		+8% uz 0,5 INR pieaugumu
Amiodarons	0=nav zināms/nē, 1=jā	-12%
Smēķētājs	0=nav zināms/nē, 1=jā	+9%
Simvastatīns vai fluvastatīns	0=nav zināms/nē, 1=jā	-5%

Dotais tests ir paredzēts pieaugušiem pacientiem ar trombotisko notikumu risku (piemēram, ātriju fibrilācija) un kam ir paredzēta varfarīna terapijas uzsākšana. Genotipēšanas rezultāts ne tikai dod iespēju izvairīties no nopietniem asiņošanas gadījumiem, bet arī var izteikti samazināt zāļu izmaksas, jo dažiem pacientiem nepieciešamā medikamenta deva var tikt samazināta par 70%.

Testa cena: EUR 55.00\*

Izmeklējamais materiāls: asinis stobriņā ar EDTA (violets)

\*ar ārsta ģenētiķa, gastroenterologa, infektologa, ginekologa, dzemdību speciālista, neirologa, imunologa, alergologa, pediatra, onkologa, onkologa-ķīmijterapeita, hematologa, bērnu hematoloģa, hepatologa, endokrinologa, neiroķirurga vai radiologa, kuram ir līgums ar NVD, nosūtījumu analīzi apmaksā NVD.

Avoti:

1. McClain, Monica R., et al. "A rapid-ACCE review of CYP2C9 and VKORC1 alleles testing to inform warfarin dosing in adults at elevated risk for thrombotic events to avoid serious bleeding." *Genetics in Medicine* 10.2 (2008): 89.