Медико-диагностична лаборатория ЦибаЛаб ЕООД
София 1379, ул."Гюешево" 83 (Бизнес Център Сердика), тел. 920 00 11, 0889 437 403,
www.cibalab.com, e-mail: office@cibalab.com

ЛАБОРАТОРИЯ CibaLab

ТЕСТ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ КЪМ АНТИКОАГУЛАНТИ ОТ ГРУПАТА НА КУМАРИНИТЕ – тест за полиморфизъм в гена за витамин К епоксид редуктазата комплекс 1 (VKORC1)

1. Същност

Антикоагулантите от групата на кумарините (warfarin – Coumadin® , acenocoumarol – Sintrom® и phenprocoumon - Marcumar®) са ефективни антитромботични лекарствени средства за лечение и превенция на тромбемболични състояния вече над 50 години.

Установено е, че вариацията в индивидуалната доза на кумариновите антикоагуланти основно е генетично обусловена. Редица клинични проучвания доказват ролята на генетични варианти на гените за цитохром Р 450 изоензим 2С9 (CYP2C9) и за витамин К епоксид редуктазата комплекс 1 (VKORC1) за чувствителността на организма към кумариновите антикоагуланти.

VKORC1 - Антикоагулантите от групата на кумарините (warfarin – Coumadin® , acenocoumarol – Sintrom® и phenprocoumon - Marcumar®) са витамин К антагонисти, т.е. те проявяват терапевтичният си ефект чрез инхибиране на ензим от метаболизма на витамин К – ***витамин К епоксид редуктаза***, което води до антикоагулация чрез намаляване нивата на активираните от витамин К кръвосъсирващи фактори (фактор II, VII, IX и X). Известно е, че полиморфизми (единични нуклеотидни замени) в гена за витамин К епоксид редуктаза комплекс 1 (VKORC1) засягат чувствителността на ензима към кумарина и допринасят за вариацията на необходимата доза между индивидите. Сред тях най-голямо значение има замяната на гуанин с аденин (-1639 G>A) в промоторния участък на гена за VKORC1 в позиция -1639. При това се намалява експресията на ензима, което води до понижаване нивата на активираните от витамин К кръвосъсирващи фактори. В резултат на това се повишава чувствителността към кумарина, т.е. ***антикоагулация се постига при по-ниска доза***.

2. Метод на определяне

PCR амплификация с последваща детекция на PCR продуктите с хибридизация.

3. Клинично значение и информативно съдържание

Неподходящо определената доза може да доведе до застрашаващи живота усложнения като кръвоизливи при предозиране или повтарящи се тромботични състояния при недостатъчност на дозата. Внимателно мониториране на кръвната коагулация чрез измерване на протромбиновото време изразено като INR (intrenational normalized ratio) е съществено до установяване на стабилна поддържаща доза.

Фармакогенетичният подход при терапията с антикоагуланти:

- предоставя информация за индивидуалната генетична вариация, засягаща терапевтичния отговор
- осигурява по-ефективна и безопасна антикоагулантна терапия.

Изследването за наличие на генетични варианти в гена VKORC1 дава възможност за:

- намаляване риска от неподходящо дозиране при започване на терапията и свързаните с това усложнения
- по-точно определяне на поддържащата доза кумарин,
- намаляване времето за достигане на стабилна поддържаща доза.

Изследването не замества мониторирането на кръвната коагулация с определяне на протромбиново време (INR), но е в помощ на клинициста за прецизиране на индивидуалната доза.

3.1. Изследването за **VKORC1** полиморфизъм -1639 G>A показва чувствителността към кумариновите антикоагуланти. В зависимост от установеният генотип кумариновата чувствителност се определя като:

Ниска – при хомозиготи по нормалния алел (GG)

Умерена - при хетерозиготи (GA, едното копие на гена е с генетичен дефект), необходимо е намаляване на дозата Coumadin® или Sintrom® с 21-28%,

Слаба – при хомозиготи по мутантния алел (AA) е необходимо намаляване на дозата с 27-56%.

3.2. Комбинации от генетични варианти на гените за витамин К епоксид редуктаза комплекс 1 (VKORC1) и цитохром Р 450 изоензим 2С9 (CYP2C9; главният чернодробен ензим, участващ в метаболизма и клирънса на кумарина) ще доведат до ***адитивен ефект и допълнително изискване за намаляване на дозата.*** Таблицата по-долу представлява примерен модел за илюстриране на относителното намаляване на дозата при комбиниране на различните полиморфизми.

CYP2C9 генотип	VKORC1 генотип		
	GG	*GA*	*AA*
*CYP2C9 *1/*1*	●●●●●	●●●●	●●●
*CYP2C9 *1/*2*	●●●●	●●●	●●◖
*CYP2C9 *1/*3*	●●●◖	●●◖	●●
*CYP2C9 *2/*2*	●●●	●●◖	●●
*CYP2C9 *2/*3*	●●◖	●●	●◖
*CYP2C9 *3/*3*	●●◖	●●	●

Индикации за изследване

- При пациенти с необходимост от започване на терапия с антикоагуланти от групата на кумариновите производни
- При пациенти със започната терапия с антикоагуланти от групата на кумариновите производни с история за нестабилен INR

4.Материал за изследване

Венозна кръв с K_2 EDTA антикоагулант.

Библиографска справка:

1.Becquemont L.Evidence for a pharmacogenetic adapted dose of oral anticoagulant in routine medical practice.Eur J Clin Pharmacol. 2008 Oct;64(10):953-60.

2.Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, Wood P, Kesteven P, Daly AK, Kamali F.The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen.Blood. 2005 Oct 1;106(7):2329-33.

3.Spreafico M, Lodigiani C, van Leeuwen Y, Pizzotti D, Rota LL, Rosendaal F, Mannucci PM, Peyvandi F.Effects of CYP2C9 and VKORC1 on INR variations and dose requirements during initial phase of anticoagulant therapy.Pharmacogenomics. 2008 Sep;9(9):1237-50.

4.Montes R, Ruiz de Gaona E, Martínez-González MA, Alberca I, Hermida J.The c.-1639G > A polymorphism of the VKORC1 gene is a major determinant of the response to acenocoumarol in anticoagulated patients.Br J Haematol. 2006 Apr;133(2):183-7.

С пожелания за ползотворна съвместна дейност:

(Д-р Д. Петкова –управител)