

Souhrn

Úvod: Warfarin je celosvětově nejužívanějším antikoagulans, ze skupiny antagonistů vitamínu K s vysokou klinickou efektivitou v prevenci a léčbě tromboembolických komplikací. Použití warfarinu je limitováno jeho nízkým terapeutickým indexem a významnou interindividuální variabilitou účinné denní dávky. Zásadním faktorem určujícím denní dávku je individuální genetická výbava - variantní polymorfizmy genů CYP2C9 (metabolizace warfarinu) a VKORC1 (senzitivita na warfarin). Nosiči variantního genotypu - alel CYP2C9*2 a *3 a haplotypu A/A genu VKORC1 mají významně nižší denní dávku warfarinu a zároveň vyšší riziko nadměrné antikoagulace a krvácivých komplikací. Právě pro nízký terapeutický index a zásadní vliv genotypu na velikost dávky a následné riziko krvácení je warfarin ideálním cílem pro farmakogenetické vyšetření.

Cíl práce: Zavést a ověřit klinickou využitelnost farmakogenetiky při léčbě warfarinem v rutinní klinické praxi, a to: 1) výpočtem denní dávky warfarinu podle farmakogenetického algoritmu ještě před zahájením terapie a 2) stanovením rizika výskytu závažných krvácivých komplikací během léčby podle individuálního genotypu.

Metodika: Pro zhodnocení přesnosti predikce denní dávky warfarinu podle farmakogenetiky byl vytvořen soubor pacientů se známou stabilní denní dávkou warfarinu a detailními klinickými daty u kterých byla provedena genotypizace variantních polymorfizmů genů CYP2C9 a VKORC1 s použitím HRM analýzy. Na části souboru pak byla porovnána přesnost publikovaných algoritmů (n = 280), dále byla vytvořena derivační kohorta pro tvorbu vlastního algoritmu (n = 175), který byl následně ověřen na validační kohortě (n = 223). Pro stanovení rizika krvácení byla sebrána kohorta se závažnými krvácivými komplikacemi (n = 51) a jejich kontrolní skupina bez krvácivých komplikací (n = 143).

Výsledky: Nejvyšší přesnost predikce z posuzovaných publikovaných algoritmů dosáhl u naší české kohorty algoritmus podle Sconceové (koeficient determinace, $R^2 = 58,4\%$), další porovnávané algoritmy měly jasně nižší přesnost predikce - podle Andersona (21,9%) a podle Gage (23,8%). Námi vytvořený algoritmus dosáhl u validační kohorty vysoké hodnoty přesnosti predikce (62,3%), vyšší než algoritmus dle Sconceové (55,3%). Prokázali jsme statisticky významně vyšší riziko závažného krvácení při léčbě warfarinem pro nosiče nejméně jedné variantní alely CYP2C9 (*2 a/nebo *3).

Nejzajímavějším původním zjištěním této práce bylo popsání aditivního rizika krvácení podle celkového počtu variantních alel v genech CYP2C9 a VKORC1, kdy riziko krvácení bylo nejvyšší pro nosiče 3 variantních alel. Toto riziko je navíc statisticky významné během celého časového průběhu léčby warfarinem. Naopak pro wild type pacienty (genotyp *1/*1) v genu CYP2C9 jsme prokázali významně nižší riziko krvácení.

Závěr: Farmakogenetika warfarinu má díky přesnosti predikce denní dávky své místo v rutinní klinické praxi specializovaných antikoagulačních center. Pacienti s rizikovým genetickým profilem (3 nebo 4 variantní alely, homozygoti pro variantní alely CYP2C9) jsou vhodnými kandidáty na léčbu novými antikoagulancii (xabany, gatransy) jako lékem první volby. Warfarin s využitím farmakogenetiky zůstává bezpečným a použitelným perorálním antikoagulanciem i ve srovnání s novými antikoagulancii.