

آشنایی با تست تعیین دوز وارفارین به همراه بررسی ژنتیکی مقاومت به وارفارین

Warfarin Sensitivity by CYP2C9 & VKOR Genotyping

اصول کلی

طبیعی **VKORC1 (GG)** و هتروزیگوت **VKORC1 (AG)** به مقادیر بسیار کمتر وارفارین نیاز دارند.

• وارفارین شایعترین ضد انعقاد خوراکی در جهان محسوب می شود.

• آنزیمهای خانواده سیتوکروم **P450 (CYP P450)** از مهمترین آنزیمهای فعال در متابولیسم داروها از جمله وارفارین می باشند.

• در میان بیماران دریافت کننده وارفارین دوز روزانه مورد نیاز از ۱ تا ۶۰ میلی گرم در روز متفاوت است، این مسئله ناشی از کاهش یا افزایش متابولیسم دارو در تعدادی از بیماران است.

• ایزو آنزیم **CYP2C9** خانواده سیتوکروم **P450** دو آلل موتانت با نامهای **CYP2C9*2** و **CYP2C9*3** دارد که با کاهش متابولیسم وارفارین همراه می باشند. آلل طبیعی (**wild type**) را به صورت (**CYP2C9*1**)، نشان می دهند.

• فعالیت موتانت **CYP2C9*3** به کمتر از ۵ درصد آنزیم طبیعی و موتانت **CYP2C9*2** به حدود ۱۲ درصد آنزیم طبیعی، کاهش می یابد.

• علاوه بر **CYP2C9** آنزیم ویتامین **K** اپوکسید ردوکتاز (**VKOR**) که ژن کد کننده آن **VKORC1** نام دارد نیز در پاسخ به وارفارین نقش مهمی ایفا می کند.

• پلی مورفیسم های زیادی در **VKORC1** شناسایی شده اند اما فقط پلی مورفیسم ۱۶۳۹ در تعیین دوز داروی وارفارین نقش داشته و اهمیت بالینی دارد.

• در مورد **VKORC1** آلل موتانت را به حرف **A** و آلل طبیعی را با حرف **G** نشان میدهند.

• افراد هموزیگوت (**VKORC1 AA**) در مقایسه با افراد

اهمیت آزمایش

• دو تا سه درصد از بیمارانی که وارفارین دریافت می کنند دچار خونریزی های جدی میشوند و وقایع خونریزی دهنده ناشی از درمان با وارفارین از شایع ترین دلایل مراجعه بیماران به مراکز اورژانس است.

• اکثر وقایع خونریزی دهنده جدی در بیماران حساس طی هفته اول درمان (مدت زمانی لازم برای دستیابی به **target INR**) رخ می دهند بنابراین شناسایی بیماران حساس پیش از شروع درمان اولیه، ارزش زیادی دارد.

• فقط با یک بار انجام آزمایش وارفارین ژنوتایپینگ،

اطلاعات حاصل از آن را می توان برای تنظیم و مدیریت دوز وارفارین در طی زندگی بیمار مورد استفاده قرار داد.

• قبل از شروع درمان با وارفارین به منظور شناسایی بیماران دارای متابولیسم پائین و پیشگیری از عوارض درمان می توان از این آزمایش استفاده کرد.

• بسته به نوع ژنوتایپ که در این آزمایش مشخص می گردد، دوز روزانه مورد نیاز بیمار ممکن است حتی تا ۸۰ درصد دوز معمول کاهش یابد.

• بیمارانی که در حال دریافت وارفارین هستند و با توجه به علائم بالینی و یافته های آزمایشگاهی حساسیت بالا نسبت

به وارفارین نشان میدهند را می توان با این آزمایش مورد ارزیابی قرار داد تا مشخص گردد عامل اصلی حساسیت بیمار به دارو، پلی مورفیسزم ژنتیک یا سایر موارد مانند تداخل دارویی و.. است ؟

● **FDA وارفارین ژنوتایپینگ را پیش از تجویز دارو برای هر بیمار و نیز برای تمام بیمارانی که وارفارین دریافت می کنند توصیه کرده است.**

نوع نمونه

● ۳ تا ۵ میلی لیتر خون محیطی با ضد انعقاد EDTA (ارسال در دمای اتاق)

هزینه آزمایش

● ۱/۳۰۰/۰۰۰ ریال فاقد پوشش بیمه

روش انجام آزمایش

● پس از استخراج DNA آزمایش PCR با حساسیت ۹۹ درصد برای تعیین ژنوتایپ (جدول ۲ صفحه بعد) CYP2C9 و VKORC1 انجام می شود.

● نتیجه آزمایش حداکثر طی ۵ روز کاری آماده می شود. (در موارد اورژانس طی ۲ روز با هماهنگی قبلی با آزمایشگاه پارسه)

تفسیر نتایج

● امروزه پزشکان در بسیاری از کشورها جهت تعیین دوز مناسب وارفارین برای هر بیمار ، از جداول ذیل که توسط منابع معتبر ارائه شده اند استفاده می کنند.
● در جدول ۱ میزان حساسیت بیماران به داروی وارفارین بر اساس ژنوتایپ برای حالت‌های مختلف تعیین شده است. کمترین دوز داروی وارفارین باید برای بیمارانی که در گروه بسیار حساس (Very high) قرار دارند تجویز شود.
● با استفاده از جدول ۲ می توان دوز مناسب وارفارین را با توجه به ژنوتایپ هر بیمار مشخص نمود. به عنوان مثال اگر ژنوتیپ بیماری به صورت **CYP2C9*3/*3** و **VKORC1 AA** باشد، دوز مناسب برای این بیمار در حدود ۱.۳ میلی گرم در روز است.

Table 1. Sensitivity to warfarin based on combined CYP2C9 and VKOR genotyping

Warfarin sensitivity	CYP2C9 genotype	VKORC1 genotype
normal	*1/*1	G/A
Less than normal	*1/*1	G/G
	*1/*2	
mild	*2/*2	G/G
	*1/*3	
moderate	*2/*3	G/G
	*1/*2	
	*2/*2	G/A
	*1/*3	
high	*1/*1	A/A
	*3/*3	G/G
	*2/*3	G/A
	*1/*2	A/A
Very high	*3/*3	G/A
	*2/*2	
	*1/*3	
	*2/*3	A/A
	*3/*3	

Table2.Initial Warfarin Doses (mg/day) Based on Genotype

CYP2C9 Variants	VKORC1 GG Initial dose	VKORC1 AG Initial dose	VKORC1 AA Initial dose
none	5.6	4.5	3.5
CYP2C9*1/*2	4.5	3.5	2.7
CYP2C9*1/*3	4.0	3.1	2.3
CYP2C9*2/*2	3.5	2.7	2.0
CYP2C9*2/*3	3.1	2.3	1.6
CYP2C9*3/*3	2.6	1.9	1.3

References :

- 1-The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium
- 2- Food And Drug Administration (FDA)
- 3- Articles from new England journal of medicine , blood journal

برای انجام این آزمایش علاوه بر نمونه ذکر شده در بالا ضروری است پرسشنامه زیر نیز بدقت تکمیل گردد:

شماره تلفن بیمار:

شماره پذیرش:

نام خانوادگی بیمار:

نام بیمار:

شماره تماس پزشک:

نام پزشک:

نشانی بیمار:

آیا برای این بیمار قبلاً تعیین دوز در این آزمایشگاه انجام شده است؟

دوز وارفارینی که هم اکنون بیمار مصرف می کند بر حسب mg/day

0 1 2 3 4 5 6 - 29

زن

مرد

جنس:

سن بیمار:

نژاد:

- White Caucasian or Midle eastern
- African-American or Black
- American Indian or other Alaska native
- Asian or Indian Subcontinent
- Native Hawaiian or other pacific Islander
- Other

بله

خیر

مصرف سیگار:

قد بر حسب سانتی متر:

وزن بر حسب Kg:

بله

خیر

بیماری کبدی:

علت اصلی درمان یا وارفارین:

- Atrial Fibrilation
- Cardioembolic stroke
- Deep Venous Thrombosis
- Heart Failure/Cardiomyopathy
- Heart Valve replacement
- Hip Fracture
- Hip Replacement
- Knee Replacement
- Myocardial Infarction
- Pulmonary embolism
- Pulmonary Hypertension
- Other

میزان INR هدف:

میزان INR فعلی (پایه):

سایر داروهای مصرفی موثر در متابولیسم وارفارین:

Amiodarone/Cordarone Dose: mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor: No Yes (if yes please select from below list):

Alorvastatin/Lipitor/Caduet

Rosuvastatin/Crestor

Fluvastatin/Lescol

Simvastatin/Zocor/Vytorin

Lovastatin/Mevacor/Altoprev/Advicor

Any azole (eg. Fluconazole): No Yes

Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim: No Yes

اطلاعات ژنتیکی (توسط آزمایشگاه تکمیل می گردد):

VKORCK1-1639/3673:

Not Tested GG(Waarfarin insensitive) AG AA (Warfarin sensitive)

CYP4F2 V433M:

Not Tested CC(Wild type) CT (heterozygous) TT (homozygous mutant)

GGCX rs11676382:

Not Tested CC(Wild type) CG (heterozygous) GG (homozygous mutant)

CYP2C9*2:

Not Tested CC(Wild type) CT (heterozygous) TT (homozygous mutant)

CYP2C9*3:

Not Tested AA(Wild type) AC (heterozygous) CC (homozygous mutant)

CYP2C9*5:

Not Tested CC(Wild type) CG (heterozygous) GG (homozygous mutant)

آدرس: تهران - پایین تر از فلکه دوم صادقیه - ابتدای خیابان جناح - نبش خیابان عابدزاده - ساختمان پزشکان پارسه - طبقه سوم

تلفکس: ۴۴۲۸۷۵۶۳ - ۴

WWW.ParsehLab.com mossalaei@ParsehLab.com

CYP2C9*6:

Not Tested AA(Wild type) A- (heterozygous) -- (homozygous mutant)

نمونه جواب آزمایش تعیین دوز وارفارین

Patient Name:

Thank you for referring this patient to the

The patient is a 45-year-old caucasian woman who has been started on warfarin therapy for heart valve replacement. To help her achieve her target INR of 2.50, we have estimated her therapeutic dose based on the following clinical and genetic variables:

آدرس : تهران - پایین تر از فلکه دوم صادقیه - ابتدای خیابان جناح - نبش خیابان عابدزاده - ساختمان پزشکان پارسه - طبقه سوم

تلفکس : ۴ - ۴۴۲۸۷۵۶۳

WWW.ParsehLab.com mossalaei@ParsehLab.com

Clinical Factors

Patient Code WarfarinTest
Height 62.2 inches / 158 cm
Weight 150 lbs / 68 kg
 (BSA: 1.7 m²)
Smokes No
Liver Disease No
Diabetes
Amiodarone/Cordarone® Yes
Statin Atorvastatin/Lipitor®/Caduet®
Any azole No
Other relevant medication(s)

Genotypes

VKORC1 GG (warfarin insensitive)

CYP2C9*2 CC (wildtype)
CYP2C9*3 AA (wildtype)
CYP2C9*5 CG (heterozygous)

Dosing & Education

Date	INR	Estimated Dose	Actual Dose	Notes
Baseline	1.1			
August 01, 2011	<input type="text"/>	4.7		
August 02, 2011	<input type="text"/>	4.7	4.2	

Dear Dr.

We recommend to take 4.2 mg daily, but in Iran we have only one type of warfarin (only 5 mg) so we recommend that she takes Warfarin about 30 mg weekly (6 tablets weekly),

First day: 1 tablet (5 mg)

Second day: 1 tablet (5 mg)

Third day: ½ tablet (2.5 mg)

Fourth day: 1 tablet (5 mg)

Fifth day: 1 tablet (1 mg)

Sixth day: ½ tablet (2.5 mg)

Seventh day: 1 tablet (5 mg)

Please Check INR after 2 weeks for establishing this dose.

Lab. Director

Dr. Mir Majid Mossalaeie (DCLS)

آدرس : تهران - پایین تر از فلکه دوم صادقیه - ابتدای خیابان جناح - نبش خیابان عابدزاده - ساختمان پزشکان پارسه - طبقه سوم

تلفکس : ۴-۴۴۲۸۷۵۶۳

WWW.ParsehLab.com mossalaei@ParsehLab.com