

Farmakogenetika a farmakokinetika warfarinu

Šlechtová J., Hajšmanová Z.

Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN v Plzni

SOUHRN

Perorální antikoagulační léčba antagonisty K vitamínu (warfarin, acenokumarol a fenprokumon v Evropě, warfarin v USA, Kanadě, Asii a Africe) je široce rozšířená léčba v prevenci a léčbě žilního tromboembolismu, zvláště u nemocných s žilní trombózou a nemocných s fibrilací síní. Je všeobecně známo, že existuje značná interindividuální variabilita, vyžadující u řady nemocných časté laboratorní sledování a úpravu dávek. Účinnost léčby je sledována pomocí normalizovaného trombolastinového času INR (International Normalized Ratio). Léčebné dávky jsou upravovány tak, aby bylo dosaženo doporučených hodnot INR. Cílem léčby je dosažení optimálního stavu, při němž se zabrání vzniku trombózy a nedojde ke krvácivým komplikacím.

Farmakogenetické výzkumy posledního desetiletí prokázaly, že biotransformaci warfarinu ovlivňuje cytochrom P450. Cílovým enzymem warfarinu je však vitamin K-epoxid reduktáza s podjednotkou 1 (VKORC1), která je warfarinem ireverzibilně blokována. I když se na trhu v posledních letech objevují nová antitrombotika s přímým působením na klíčové koagulační faktory, je i nadále místo kumarinových antikoagulancií nezastupitelné.

Klíčová slova: warfarin, kumarinová antikoagulancia, cytochrom P450, izoformy cytochromu P450 CyP2C9*2,*3, vitamin K-epoxid reduktáza (VKORC1).

SUMMARY

Šlechtová J., Hajšmanová Z.: Pharmacogenetics and pharmacokinetics of warfarin

Oral anticoagulation by vitamin K antagonists is widely used (warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon in Europe and warfarin in the USA, Canada, Asia and Africa) to prevent or treat thrombosis, particularly in patients with venous thrombosis or atrial fibrillation. It is well known that great inter-individual variation of dose-response exists and requires frequent laboratory monitoring and dose modification. Treatment efficacy is evaluated by the International Normalized Ratio (INR). Doses of warfarin are adjusted to reach the optimal INR value. The aim is the optimal state – neither thrombosis nor bleeding complications.

The pharmacogenetic research in last ten years showed that warfarin biotransformation is influenced by cytochrome P450. The main enzyme – vitamin K-epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) is irreversibly blocked by warfarin treatment. Even if new antithrombotic drugs with direct target on key coagulation factors are known and available, the position of coumarin anticoagulants will be still important and irreplaceable.

Key words: warfarin, coumarin anticoagulants, cytochrome P450, isoforms of cytochrome P450 CyP2C9 *2,*3, vitamin K-epoxide reductase subunit 1 (VKORC1).