proLékaře.cz | 6.9.2025

VKORC1 and _CYP2C9_ genotype and patient characteristics explain a large proportion of the variability in warfarin dose requirement among children

Tina T. Biss, Peter J. Avery, Leonardo R. Brandaõ, et al.
Institute of Cellular Medicine and School of Mathematics and Statistics, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; The Hospital for Sick Children, Toronto, ON; et al.

Blood, 19 January 2012, Vol. 119, No. 3, pp. 868–873.

Antikoagulační terapie se užívá narůstající měrou u dětí v léčbě a prevenci tromboembolických příhod. Warfarin zůstává nejčastěji užívanou látkou při dlouhodobé antikoagulaci u této skupiny pacientů. Perorální antikoagulační terapie u dětí je komplikovaná četnými faktory, včetně variabilní odpovědi v souvislosti s věkem, komplexem zdravotních problémů, frekvencí interkurentních nemocí, výživou a kontrolou antikoagulační léčby. Studie u dospělých ukázaly, že požadovaná dávka warfarinu je ovlivněna demografickými a genetickými faktory. Zahrnují polymorfismus jednotlivých nukleotidů (single nukleotide polymorphismus, SNPs) v genech pro vitamin K-epoxid reduktázu (*VKORC1)* a pro cytochrom. P450 *CYP2C9* a v menší míře jiných genů, které se vztahují k metabolismu a cyklu vitaminu K, jako je gen pro cytochrom P450 *CYP4F2*. Farmakogenomický přístup k dávkování warfarinu přinesl možnost zlepšit účinnost a bezpečnost terapie. To vedlo k navržení algoritmu pro dávkování warfarinu podle farmakogenetických podkladů u dospělých pacientů. Pro dětské pacienty nebyl dosud takový přístup vyvinut a vyzkoušen.

Předmětem práce je vyhodnocení účinků genetických, klinických a demografických faktorů na udržovací dávku warfarinu v rámci průřezové multicentrické studie u dětí se stabilizovanou antikoagulací.

Soubor, metody a výsledky. Vyšetřované děti pocházely ze 4 velkých pediatrických nemocnic Království Velké Británie (Birmingham, Newcastle upon Tyne, Glasgow) a Toronto. Do studie zařazeny děti a dospívající osoby do 18 let, které byly na antikoagulační léčbě alespoň 3 měsíce po zahájení warfarinu s INR v pásmu 2,0–3,0 nebo 2,5–3,5. Kritériem pro stabilitu bylo, že neměly změnu v dávce warfarinu alespoň při 3 následných měřeních INR v minimálním období 4 týdnů. Celkově mezi dubnem 2009 a prosincem 2010 bylo do studie zařazeno 120 dětí s mediánem věku 11 roků (rozmezí 1–18 roků) a mediánem trvání warfarinové terapie 49 měsíců (rozmezí 3–199 měsíců). Medián denní dávky warfarinu byl 3,4 mg (rozmezí 0,5–12,5 mg). Charakteristika pacientů podle věku, pohlaví, etnického původu, indikace a cílového pásma INR je uvedena tabulkou, stejně jako podrobná genotypová charakteristika (*VKORC1, CYP2C9,CYP4F2)*. Dále byla analyzována vazba na jiné variabilní faktory (výška a váha, tělesný povrch, index tělesné hmotnosti BMI, věk) metodou Pearsonova korelačního testu. Závislost klinických a demografických dat byla zpracována vícenásobnou regresní analýzou. *Výsledky*. Analýza ukázala: I když vyšetření genotypu *CYP4F2* nepřispělo k dávkovacímu modelu, bylo 72,4 % variability v požadované dávce warfarinu v závislosti na výšce pacienta, polymorfismu v genu *VKORC1* a *CYP2C9* a indikaci pro warfarin. Autoři srovnali také prediktivní význam získaných dat s nedávno publikovaným algoritmem pro dávkování warfarinu založeném na farmakogenetice u velkého souboru (n = 4043) geograficky a etnicky rozličných dospělých pacientů (IWPC, International Warfarin Pharmacogenetics Consortium). Zjistili těsnou a vysoce signifikantní korelaci mezi aktuální udržovací dávkou warfarinu a prediktivní udržovací dávkou podle IWPC algoritmu. Tento algoritmus konzistentně nadhodnocoval dávku warfarinu u souboru vyšetřených dětí, v průměru 1,5 ± 1,4 mg/den. Podobný podíl individuální variability v dávce warfarinu je vysvětlován genetickými faktory u dětí při srovnání s dospělými pacienty, i když u dětí byla výška nejsilnějším predikčním faktorem. V diskusi je vysloven názor, že zbylých běžně nevysvětlených 27,4 % individuální variability v požadované dávce warfarinu u dětí může být způsobeno rozdíly v obsahu vitaminu K ve výživě.

Závěr. Farmakogenomický přístup k dávkování warfarinu může přispět ke zlepšení účinnosti a bezpečnosti warfarinové terapie u dětí. Algoritmus však musí vycházet z dat získaných u dětských pacientů, jestliže potenciální přínos má být realizován.

Poznámka referujícího. Recentní publikace o algoritmech podle návrhů IWPC pro individualizovanou iniciální a udržovací léčbu warfarinem: P J Avery, A Jorgensen, A K Hamburg, et al. A Propsal for Individualized Pharmacogenetics-Based Warfarin Initiation Dose Regimen for Patients Commencing Anticoagulation Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011; 90(5): 701–706.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.