

مقاله آموزشی

عوامل ژنتیکی دخیل در حساسیت به داروی ضد انعقاد وارفارین

زهرا کیان مهر^{۱*}، پریناز قدم^۱، سیما صدراي^۲، رمضانعلی شریفیان^۳، زهرا مالکی^۴

چکیده

بیشتر از ۵۰ سال وارفارین یکی از کارآمدترین ضد انعقادهای کومارینی خوراکی بوده است. متأسفانه پاسخ بالینی به این دارو چندان قابل پیش بینی نیست و رسیدن به تعادلی برای دست یابی به اهداف بالینی و پیشگیری از عوارض مرتبط با دارو مشکل است. حساسیت به وارفارین پدیده‌ای چندعاملی و چندژنی است، اما احتمالاً ترکیب پلی مورفیسم‌های ژنتیکی با هم، بیشترین تأثیر را بر حساسیت به وارفارین دارند و در این میان، نقش واریانت‌های ژنتیکی CYP2C9 و VKORC1 قابل توجه است. سن، وزن، جنسیت، قومیت، مصرف سایر داروها و مکمل‌های خوراکی و شرایط بالینی فرد، مانند بیماری‌های مختلف کبدی، نیز بر حساسیت به وارفارین مؤثرند. در این مقاله در مورد عوامل ژنتیکی مؤثر بر حساسیت به وارفارین مطالبی ارائه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: وارفارین؛ پلی مورفیسم ژنی؛ فارماکوژنومیک؛ ویتامین K اپوکسیداز؛

مقدمه

وارفارین یکی از کارآمدترین ضد انعقادهای کومارینی خوراکی است که توسط پزشکان جهت تثبیت INR^۱ (نسبت زمان انعقاد خون بیمار به زمان انعقاد خون استاندارد) تجویز می‌شود (۱). پاسخ بالینی بیماران به دوز مشخص وارفارین متفاوت است و بر این اساس، بیماران به گروه‌های حساس به وارفارین (که با دوز کمتر به INR هدف می‌رسند)، معمولی و مقاوم به وارفارین (که برای رسیدن به INR هدف به دوز بیشتری نیازمندند) تقسیم می‌شوند. اهمیت توجه به تنوع پاسخ بالینی به دوز وارفارین در مهم‌ترین عارضه شایع آن، یعنی خونریزی، است. مطابق بررسی‌های انجام شده در ۳۳ مطالعه، سالیانه یک نفر از هر ۱۰۰ بیمار مصرف کننده وارفارین دچار خونریزی‌های کشنده می‌شود (۲). بر اساس نتایج مطالعات پیشین، تنوع دوز مورد نیاز وارفارین تحت تأثیر عوامل فارماکوژنتیک،

* زهرا کیان مهر

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه الزهراء (س)

E. mail: z.kianmehr@yahoo.com

فارماکودینامیک و فارماکوژنتیک است. از عوامل فارماکوژنتیک اختلاف در جذب یا پاک‌سازی متابولیکی وارفارین، ناشی از تداخلات دارویی یا وضعیت پایه بیمار، مانند جنسیت، از عوامل فارماکودینامیک اختلاف در پاسخ هومئوستازی به غلظت‌های وارفارین (۳ و ۴) و از عوامل فارماکوژنتیک جهش در ژن‌هایی مانند CYP2C9، VKORC1 و غیره، را می‌توان نام برد. این مقاله به بررسی حساسیت به وارفارین، با تمرکز بر فارماکوژنتیک، می‌پردازد.

فارماکولوژی وارفارین

ارتباط دوز-پاسخ در مورد وارفارین پیچیده است؛ به طوری که تجویز دوزی با اثر ضد انعقادی مناسب و حداقل عارضه خونریزی به درک کامل فارماکولوژی وارفارین نیاز دارد. ۹۹٪ وارفارین پس از جذب خوراکی به آلبومین متصل می‌شود و ۱٪ آن توسط آنزیم CYP2C9 کبدی غیرفعال و با صفرا دفع می‌شود (۵ و ۶). وارفارین با مهار رقابتی مجموعه

1. International Normalized Ratio

2. Vitamin K Epoxide Reductase Complex