



## Uticaj polimorfizma c.-1639G>A VKORC1 gena na terapijski odgovor u toku primene oralnih antikoagulanasa

The c.-1639G>A polymorphism of the VKORC1 gene and his influence on the therapeutic response during oral anticoagulants use

Mirjana Kovač\*, Ljiljana Rakićević†, Aleksandar Maslač\*, Dragica Radojković†

\*Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd, Srbija;

†Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Beograd, Srbija

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Pojedinačni nukleotidni polimorfizam c.-1639G>A u promotorskom regionu gena za vitamin K epoksid-reduktazu (VKORC1), odgovoran je za varijabilnost odgovora u toku primene oralnih antikoagulanasa (OA). Cilj našeg istraživanja bio je da utvrdimo učestalost polimorfizma c.-1639G>A i njegov uticaj na dozu antikoagulanasa acenokumarola, te da procenimo povezanost varijabilnosti u odgovoru na terapiju sa prisutnim polimorfizmom. **Metode.** U ispitivanju je bilo uključeno 200 bolesnika koji su primali OA (43 malu dozu, 127 srednju i 30 veliku dozu). **Rezultati.** Kod 40 (93%) bolesnika lečenih malom dozom OA, dokazano je prisustvo A-alela. U grupi koja je primala veliku dozu OA, 13 (43,3%) bolesnika bili su nosioci A-alela, heterozigoti (GA genotip), i nijedan od njih nije bio nosilac homozigotne varijante AA genotipa. Posmatrano u celini, u grupi sa AA genotipom doza održavanja OA bila je 10 mg nedeljno, sa GA 19 mg i sa GG genotipom 26 mg. Kod nosilaca GG genotipa bile su potrebne 2,6 puta veće doze antikoagulanasa za postizanje terapijskog raspona INR u odnosu na nosioce AA genotipa ( $p < 0,0001$ ). Retrospektivnom analizom utvrđeno je da je 33 (16,5%) bolesnika u toku uvođenja terapije bilo predozirano, a kod 11 (5,5%) bolesnika predoziranost je bila udružena sa pojavom krvarenja. Od 33 predozirana bolesnika, 27 su bili nosioci AA genotipa, a šest nosioci GA genotipa ( $p < 0,000001$ ). **Zaključak.** Na individualnu osetljivost na antikoagulanse VKORC1 ima značajan uticaj. Nosiocima AA genotipa potrebne su 2,6 puta manje doze antikoagulanasa za održavanje terapijskog raspona INR u odnosu na nenosiocima. Farmakogenetski testovi mogli su da ukažu na visok rizik od predoziranja kod 28,5% naših bolesnika, nosioca AA genotipa, pre uvođenja terapije OA.

### Ključne reči:

polimorfizam, genetički; antikoagulansi; lekovi, odnos doza-reakcija; lekovi, korišćenje.

### Abstract

**Background/Aim.** A single nucleotide polymorphism c.-1639G>A in the promoter region of vitamin K-epoxide reductase (VKORC1) gene has been found to account for most of the variability in response to oral anticoagulants (OA). The aim of the study was to determine the incidence and the effect of c.-1639G>A polymorphism on the acenocoumarol dosage requirements in the group of patients under stable anticoagulation, and to estimate the variability in response to OA. **Methods.** Our study included 200 consecutive patients requiring low ( $n = 43$ ), medium ( $n = 127$ ) and high ( $n = 30$ ) acenocoumarol dose. **Results.** Out of 43 low dose patients, 40 (93 %) carried the A allele. The A allele was less frequent in the group of 30 patients requiring high dose: among these patients 13 (43.3%) carried the A allele in the heterozygous form and none of them carried AA genotype. The patients with GG genotype required 2.6 times higher dose than the patients carriers of AA genotype ( $p < 0.0001$ ). In 33 patients (16.5%) the overdose occurred during the initiation of anticoagulant therapy and in 11 patients (5.5%) it was associated with bleeding. Out of the group of 33 overdosed patients, 27 and 6 patients carried AA and GA genotype, respectively ( $p < 0.000001$ ). **Conclusion.** VKORC1 significantly influenced OA dose and predicted individuals predisposed to unstable anticoagulation. The carriers of AA genotype required 2.6 time lower doses of OA than the carriers of GG genotype. Pharmacogenetic testing could predict a high risk of overdose among 28.5 % of our patients - carriers of AA genotype, before anticoagulation therapy initiation.

### Key words:

polymorphism, genetic; anticoagulants; dose response relationship; drug utilisation

## Uvod

Oralni antikoagulansi (OA), uključujući varfarin i acenokumarol, jesu lekovi koji imaju najširu upotrebu u prevenciji i lečenju bolesnika sa arterijskim i venskim tromboembolizmom<sup>1</sup>. Efektivnost i sigurnost primene antikoagulanasa zavisi od održavanja raspona protrombinskog vremena, izraženog kao internacionalni normalizovani odnos (*International normalized ratio* - INR), u okviru terapijskog raspona<sup>2</sup>. Krvarenje je najčešća i najozbiljnija komplikacija koja se javlja u toku primene antikoagulantne terapije. Rizik od pojave krvarenja najveći je u toku uvođenja terapije i prvih nekoliko meseci od uključenja terapije. Kod starijih i osoba koje su nosioci mutacije CYP2C9 rizik je posebno izražen<sup>3,4</sup>. Neophodna doza oralnog antikoagulanasa, potrebna za održavanje protrombinskog vremena promenjiva je i zavisi od više faktora: starosti, režima ishrane, interakcija sa ostalim lekovima i postojećih bolesti, kao stečenih faktora<sup>2,4</sup>. Pored stečenih faktora, na odgovor u toku primene OA utiče genetski faktor. Postoje dva ključna genetski determinisana enzimska sistema koja su važna za metabolizam i aktivnost antikoagulanasa. Prvi je citohrom P450 2C9 (CYP2C9) odgovoran za metabolizam OA na nivou jetre, odnosno farmakokinetiku antikoagulanasa, a drugi je enzim vitamin K epoksid-reduktaza (VKORC1) odgovoran za farmakodinamiku antikoagulanasa. Dejstvo oralnih antikoagulanasa ostvaruje se preko direktne inhibicije vitamin K reduktaze, ključnog enzima u metabolizmu vitamina K, bez čijeg prisustva ne može da se odvija gama karboksilacija vitamin K zavisnih faktora koagulacije II, VII, IX i X, što dovodi do sinteze funkcijski neaktivnih faktora<sup>5</sup>. Genetske varijabilnosti na nivou VKORC1 gena su odgovorne za različitu osetljivost na OA<sup>5,6</sup>. Opisano je 28 polimorfizama ovog gena, a tri glavna haplotipa pokrivaju uglavnom svu genetsku varijabilnost VKORC1 gena. Njihova distribucija u beloj populaciji za VKORC1\*2 je 42%, za VKORC1\*3 38% i za VKORC1\*4 20%<sup>6</sup>. Haplotip VKORC1\*2 uključuje polimorfizam jednog nukleotida (*single nucleotide polymorphism* SNP) u promotorskom regionu c.-1639G>A i navodi se kao razlog za većinu varijabilnosti u odgovoru na antikoagulantnu terapiju<sup>6,7</sup>. Do sada objavljena istraživanja jasno ukazuju na uticaj prisutnog polimorfizma VKORC1 gena u toku uvođenja terapije, pri čemu je kod nosioca AA genotipa potrebno manje vremena za postizanje terapijskog raspona INR, ali i za postizanje INR > 4 u odnosu na nenosioce<sup>8-10</sup>. Od 2007. godine prema preporuci *Food and Drug Association* (FDA) svi lekari koji su uključeni u lečenje ovih bolesnika, a i sami bolesnici, upoznati su sa farmakogenetskim testiranjem pre uvođenja terapije OA<sup>11</sup>.

Cilj našeg istraživanja, prvog takve vrste kod nas, bio je da utvrdimo učestalost polimorfizma c.-1639G>A kod naših bolesnika i njegov uticaj na potrebnu dozu oralnog antikoagulanasa, te da procenimo povezanost varijabilnosti u odgovoru na terapiju sa prisutnim polimorfizmom.

## Metode

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 200 bolesnika koji se redovno kontrolišu u Centru za ispitivanje po-

remećaja hemostaze, Instituta za transfuziju krvi Srbije, a kod kojih se primenjuje oralna antikoagulantna terapija. Kao antikoagulans korišćen je acenokumarol. U grupu ispitanika bilo je uključeno 116 muškaraca i 84 žene starosti od 20 do 82 godine, medijana 61 godina. U odnosu na dozu leka kod 43 bolesnika primenjivana je mala doza (7 mg ili manje nedeljno), kod 127 srednja doza (7–28 mg nedeljno) i kod 30 velika doza OA (28 mg ili više nedeljno). Kriterijum za uključivanje bio je da su bolesnici na stabilnoj antikoagulantnoj terapiji, odnosno u terapijskom rasponu INR poslednja 3 meseca. Bolesnici sa poremećajem funkcije jetre i bubrega, malignim bolestima i oni kod kojih se primenjuje amiodaron bili su isključeni iz istraživanja. Uzorci venske krvi za kontrolu INR i genetske analize polimorfizma c.-1639G<A uzimani su na natrijum-citratu.

Genetsko ispitivanje polimorfizma c.-1639G<A urađeno je u Institutu za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo. Analiza je vršena umnožavanjem željenog segmenta gena reakcijom lančanog umnožavanja polimerazom (*Polymerase Chain-Reaction* - PCR) direktno iz uzoraka pune krvi, bez prethodne izolacije DNK. Reakcija lančanog umnožavanja DNK odvijala se u smeši zapremine 25 µL koja je sadržala: 50 mM Tris-HCl pH 9; 0,1% Triton X-100; 5 mM MgCl<sub>2</sub>; 200 µM dATP; 200 µM dTTP; 200 µM dGTP; 200 µM dGTP; po 10 pmol graničnika za umnožavanje segmenta gena za VKORC1; 2U Taq polimeraze i 1 µL venske krvi. U reakciji su korišćeni graničnici: 5'-GCCAGCAGGAGAGGGAAATA -3' i 5'-AGTTTGGAC-TACAGGTGCCT -3' a uslovi umnožavanja su bili sledeći: 98°C 3 min, 55°C 3 min (5X); 98°C 5 min; 72°C 7 min ← Taq plimeraza; 94°C 5 min; 94°C 1 min, 57°C 1 min, 72°C 1 min (30X); 72°C 10 min.

Nakon toga vršena je digestija restrikcionim enzimom MspI (New England BioLabs), prema uputstvu proizvođača i elektroforetsko razdvajanje dobijenih fragmenata DNK na gelu agaroze. Vizuelizacija traka na gelu vršena je bojenjem etidium bromidom<sup>12</sup>.

Posle obavljenih genetskih analiza obavljeno je retrospektivno istraživanje svih podataka za bolesnike koji su bili uključeni u studiju u cilju ispitivanja uticaja prisutnog polimorfizma na varijabilnost i terapijski odgovor u toku primene OA. Podaci o dozama acenokumarola, postignutim vrednostima INR, promenama INR koje su dovodile do izlaska iz željenog terapijskog raspona, pojavi krvarenja, te prisutnim drugim bolestima i uzimanju lekova koji mogu imati efekat na OA, uzeti su iz medicinske dokumentacije koja postoji za svakog bolesnika.

Istraživanje je obavljeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom iz 1975, revidiranom 1983 godine, uz odobrenje Etičkog komiteta Instituta za transfuziju krvi Srbije i pismenu saglasnost svih bolesnika koji su bili uključeni u istraživanje.

Za ispitivanje značajnosti razlike korišćena su tri testa primenom SPSS softvera. Za neparametarske podatke korišćeni su  $\chi^2$  kvadrat i Fišerov test, a za parametarske Studentov *t*-test. Verovatnoće < 0,05 smatrane su statistički značajnim.

**Rezultati**

Karakteristike studijske populacije i distribucija učestalosti polimorfizma c.-1639G>A prikazane su u tabeli 1.

U tabeli 3 i na slici 1 prikazan je raspon i srednja doza acenokumarola kod bolesnika sa različitim genotipovima. U grupi sa AA genotipom (homozigoti) prosečna nedeljna doza acenokumarola za održavanje terapijskog raspona INR izno-

**Tabela 1****Karakteristike studijske populacije (n = 200)**

Karakteristike	Vrednosti
Godine života, medijana (raspon)	61 (20–82)
Pol [n (%)]	
muškarci	116 (58)
žene	84 (42)
Primarni razlog za primenu antikoagulansa [n (%)]	
AF/zamena valvula	157 (78)
DVT/PE	43 (22)
Nedeljna doza acenokumarola [n (%)]	
mala ( $\leq 7$ mg)	43 (21,5)
srednja (7–28 mg)	127 (63,5)
velika ( $\geq 28$ mg)	30 (15)
VKORC1 c. – 1639 G>A [n (%)]	
homozigoti (AA)	57 (28,5)
heterozigoti (GA)	90 (45)
normalan genotip (GG)	53 (26,5)

AF – atrijumska fibrilacija, DVT – duboka venska tromboza, PE – plućna embolija, VKORC1 – vitamin K – epoksid reduktaza

Kod 57 (28,5%) bolesnika bio je prisutan AA genotip, kod 90 (45%) GA, a kod 53 (26,5%) GG genotip. Učestalost genotipova c.-1639G>A polimorfizma u odnosu na dozu leka prikazana je u tabeli 2. U grupi od 43 bolesnika sa malom dozom leka, 40 (93%) bili su nosioci A alela. A alel bio je mnogo manje zastupljen u grupi od 30 bolesnika koji su primali veliku dozu leka. Među tim bolesnicima 13 (43%) bili su nosioci A alela u heterozigotnoj formi, a nijedan od njih nije bio nosilac homozigotne varijante AA genotipa. U grupama koje su primale malu i veliku dozu antikoagulansa nađena je statistički visokoznačajna razlika između nosilaca različitih genotipova, dok u grupi lečenoj srednjom dozom nije registrovana statistički značajna razlika između nosilaca različitih genotipova (tabela 2).

sila je 10 mg (raspon 2–21). U grupi sa GA genotipom (heterozigoti) prosečna doza bila je 19 mg (raspon 6–49 mg), a u grupi sa GG genotipom 26 mg (raspon 8–70 mg). Podaci pokazuju da su bolesnicima sa GG genotipom bile potrebne 2,6 puta veće doze leka u odnosu na bolesnike sa AA genotipom i ta razlika bila je statistički visoko značajna ( $p < 0,0001$ ).

Retrospektivnom analizom utvrđeno je da su samo bolesnici sa A-alelom imali problem u toku uvođenja terapije (tabela 4). Podaci pokazuju da je 33 (16,5%) bolesnika bilo predozirano u toku uvođenja terapije, a kod 11 (5,5%) bolesnika došlo je do pojave krvarenja različite lokalizacije (4 melena, 2 hematurnija, 4 hematomi i 1 epistaksa). U grupi predoziranih bolesnika, 27/57 (47%) bili su nosioci AA genotipa (homozigoti), a 6/90 (7%) nosioci GA genotipa (heterozigoti) ( $p < 0,000001$ ). U

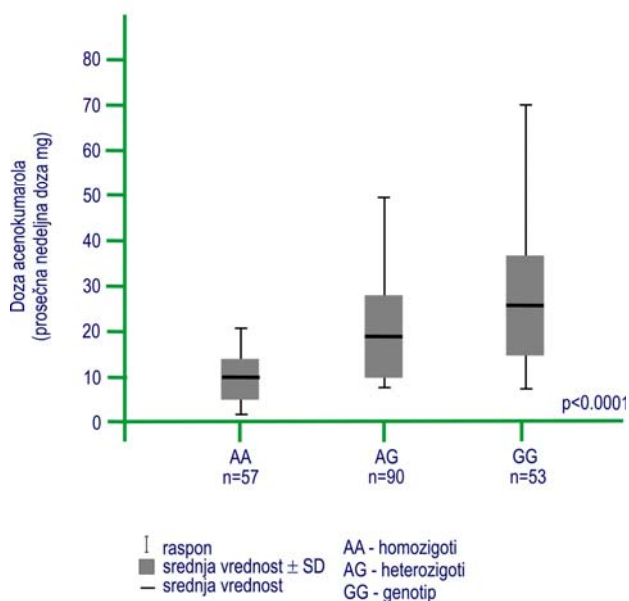
**Tabela 2****Distribucija učestalosti genotipa za c. – 1639G>A polimorfizam VKORC1 gena u grupama bolesnika sa različitim dozom acenokumarola**

Bolesnici	Nedeljna doza acenokumarola [n (%)]		
	Mala [43 (100)]	Srednja [127(100)]	Velika [30 (100)]
AA (homozigoti)	25 (58,1)	32 (25,2)	0 (0)
GA (heterozigoti)	15 (34,9)	62 (48,8)	13 (43,3)
GG (normalan genotip)	3 (7)	33 (26)	17 (56,7)
AA : GA	0,000524	0,158158	0,001759
AA : GG	<i>p</i> 0,000003	0,563724	0,000001
GA : GG	0,068845	0,465505	0,01855

**Tabela 3****Distribucija prosečnih nedeljnih doza acenokumarola potrebnih za postizanje terapijskog raspona u odnosu na prisutan polimorfizam**

Genotip	Nedeljna doza acenokumarola (mg)	<i>p</i>
	$\bar{x} \pm SD$ (raspon)	
AA	10 $\pm$ 4,5 (2–21)	< 0,0001 (GG:AA)
GA	19 $\pm$ 9 (6–49)	
GG	26 $\pm$ 12 (8–70)	

AA – homozigoti, GA – heterozigoti, GG – normalan genotip



Sl. 1 – Raspon doze acenokumarola u odnosu na genotip za c. – 1639 G>A polimorfizam VKORC1 gena

grupi bolesnika koji su nosioci AA genotipa srednja vrednost INR kod predoziranih bila je 6,2 (4,2–12), dok je u grupi nosilaca GA genotipa srednja vrednost INR bila 4,9 (4,15–6,1). U odnosu na postignuti nivo INR između dve grupe bolesnika utvrđena je statistički značajna razlika ( $p = 0,01687$ ). Kod bolesnika koji su imali krvarenje iz grupe sa AA genotipom određena je prosečna srednja vrednost INR 7,5 (4,9–12), a u grupi sa GA genotipom 4,5 (4,15–5); razlika između dve grupe nije bila statistički značajna ( $p = 0,1133$ ) (tabela 4).

studije koja je, prva takve vrste u našoj zemlji, bio je da procenimo efekat c.-1639G>A polimorfizma na dozu antikoagulansa, potrebnu za održavanje terapijskog raspona INR kod stabilnih bolesnika i povezanost varijabilnosti u odgovoru na terapiju sa prisutnim polimorfizmom.

Naše istraživanje potvrđuje važnost i ulogu koju ima genotip c.-1639G>A u osetljivosti na antikoagulantnu terapiju. U grupi od 43 bolesnika kod kojih je primenjivana mala doza OA za održavanje terapijskog raspona INR, 40 (93%) su nosioci A-alela, dok je ta varijanta prisutna kod 13 bolesnika (43,3%), kod kojih je primenjivana visoka doza OA i to u heterozigotnoj, a nijedan u homozigotnoj formi. A-alel je prisutan kod 94 (74%) bolesnika koji su primali srednju dozu antikoagulansa. Statistički visokoznačajna razlika uočena je između bolesnika sa različitim genotipom, u okviru grupa lečenih malom i velikom dozom antikoagulansa, dok između bolesnika različitih genotipova u okviru grupe koja je primala srednju dozu leka nije nađena statistički značajna razlika.

Slične rezultate nalazimo u studiji Montesa i saradnika, u kojoj više od 90% bolesnika, kod kojih se primenjuje mala doza acenokumarola, su nosioci A-alela. U studiji Geisena i sar. <sup>7</sup> u koju je bilo uključeno 50 bolesnika i 200 zdravih osoba, pokazano je da je kod 93% bolesnika sa preosetljivošću na OA prisutna homozigotna varijanta za A-alel.

U odnosu na prosečnu nedeljnu dozu održavanja stabilnog INR, u grupi sa AA genotipom potrebna doza održavanja bila je 10 mg (2–21), u grupi sa GA genotipom 19 mg (6–49), a u grupi sa GG genotipom 26 mg (8–70). Podaci pokazuju da su kod nosioca GG genotipa potrebne 2,6 puta veće doze leka u odnosu na nosioce AA genotipa. U studijama Osmana i sar. i Sonce i sar. <sup>14,15</sup>, takođe, ukazano je na

Tabela 4

Distribucija predoziranih bolesnika u toku uvođenja terapije u odnosu na prisutan polimorfizam c. – 1639G>A VKORC1 gena

Bolesnici	Utvrđeni polimorfizam c.-1639 G>A [n (%)]			p
	AA [57(100)]	GA [90(100)]	GG [53(100)]	
Predozirani [n (%)]	27 (47)	6 (7)	0	< 0,000001
Predozirani sa krvarenjem [n (%)]	8 (14)	3 (3)	0	0,023325
INR medijana (raspon)				
predozirani	6,2 (4,2–12)	4,9 (4,15– 6,1)	0	0,01687
predozirani sa krvarenjem	7,5 (4,9–12)	4,5 (4,15– 5)	0	0,1133

AA – homozigoti, GA – heterozigoti, GG – normalan genotip, INR – internacionalni normalizovani odnos

Prosečna starost kod predoziranih bolesnika sa krvarenjem bila je 69 godina (raspon 50–81), a u grupi predoziranih bez krvarenja 59 godina, (raspon 26–71); razlika je bila statistički značajna ( $p = 0,0312$ ).

## Diskusija

Nedavno otkrivena genetska varijabilnost u sklopu gena koji je odgovoran za vitamin K reduktaza kompleks, nazvan VKORC1 gen, povezana je sa osetljivošću na oralnu antikoagulantnu terapiju. Polimorfizam c.-1639G>A označen je kao deo haplotipa VKORC1\*2 i njegova udruženost sa povećanom osetljivošću na acenokumarol najpre je dokazana u grupi zdravih osoba, a potom i u grupama bolesnika kod kojih se primenjuje varfarin ili acenokumarol <sup>6, 7, 12–16</sup>. Cilj naše

činjenicu da je doza acenokumarola potrebna za održavanje terapijskog raspona najveća u grupi sa GG genotipom u odnosu na nosioce GA i AA genotipa.

Primena oralne antikoagulantne terapije udružena je sa rizikom od krvarenja kod predoziranih bolesnika, naročito u toku uvođenja terapije. Imajući u vidu tu činjenicu, u našem ispitivanju procenjivali smo povezanost utvrđenog polimorfizma sa incidencijom predoziranosti u toku prva tri meseca od uvođenja terapije. Naši rezultati pokazuju da su samo bolesnici, nosioci A-alela, imali rizik od predoziranja u toku uvođenja terapije. U grupi od 33 predozirana bolesnika, kod 27 utvrđeno je da su nosioci genotipa AA (homozigoti), a šest bolesnika bili su nosioci GA genotipa (heterozigoti), dok nijedan sa GG genotipom nije imao problem u toku uvođenja terapije. U grupi predoziranih bolesnika, kod 11 (5,5%) do-

šlo je do krvarenja, a kod pet je primenjivana sveže smrznuta plazma da bi se zaustavilo krvarenje i nivo INR vratilo u željeni terapijski raspon.

U našem prethodno objavljenom istraživanju, godišnja incidencija krvarenja iznosila je 5,03%, a od toga 4,76% bolesnika imalo je krvarenje zbog predoziranosti, a 0,27% zbog bolesti koje su potencirale krvarenje. U toj grupi bolesnika 45% bilo je predozirano upravo zbog prevelike početne doze leka<sup>17</sup>.

U sadašnjoj studiji kod predoziranih bolesnika sa AA genotipom srednja vrednost INR bila je 6,2 (4,2–12), a u grupi sa GA genotipom 4,9 (4,15–6,1). Utvrđena je statistički značajna razlika između dve grupe u odnosu na nivo INR ( $p = 0,01687$ ). Kod bolesnika koji su imali krvarenje nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na INR. Kod nosioca AA genotipa srednja vrednost INR bila je 7,5 (4,9–12), dok je kod grupe sa GA genotipom nivo INR bio 4,5 (4,15–5) ( $p = 0,1133$ ). U studiji Osmana i sar<sup>14</sup>, takođe, navodi se da je kod nosioca haplotipa VKORC1\*2 više izražena varijabilnost INR u toku uvođenja terapije u odnosu na nosioce drugih haplotipova, VKORC1\*3 ili VKORC1\*4.

Prosečna starost predoziranih bolesnika sa krvarenjem u našoj studiji bila je 69 godina (raspon 50–81), a u grupi predoziranih bez krvarenja 59, (raspon 26–61). Razlika je statistički značajana, ( $p = 0,0312$ ), i potvrđuje ranija istraživanja da stariji bolesnici imaju značajno viši rizik od krvarenja u toku primene OA<sup>18</sup>. Schwartz i sar.<sup>8</sup> objavili su slične po-

datke u studiji u koju je bilo uključeno 297 bolesnika u toku uvođenja varfarina, a procenjan je odgovor na terapiju u odnosu na VKORC haplotipove. Zabeleženo je krvarenje kod 13 (4,3%) bolesnika. Ovi bolesnici bili su stariji (medijana 71 godina), u odnosu na celu ispitivanu populaciju (medijana 61 godina).

### Zaključak

Ovo istraživanje koje predstavlja prvu studiju c.-1639G>A polimorfizma VKORC1 gena u našoj populaciji, pokazuje da je nosiocima AA genotipa potrebna 2,6 puta manja doza antikoagulansa za održavanje terapijskog raspona u odnosu na nosioce GG genotipa. Farmakogenetsko testiranje na prisustvo c.-1639G>A polimorfizma pre uvođenja oralne antikoagulantne terapije može da bude dobar pokazatelj visokog rizika od predoziranja, što je pokazano za 28,5% naših bolesnika, nosioca AA genotipa. Naši rezultati potvrđuju opravdanost i potrebu da u budućim studijama bude nastavljeno ispitivanje uloge genetskog faktora koji utiče na individualnu predispoziciju u osetljivosti na oralne antikoagulanse.

### Zahvalnost

Ovaj rad je finansiralo Ministarstvo za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije, preko projekta 143051.

## L I T E R A T U R A

- Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991; 324(26): 1865–75.
- British Society for Haematology. Guidelines on oral anticoagulation. 2nd ed. British Committee for Standards in Haematology. Haemostasis and Thrombosis Task Force. *J Clin Pathol* 1990; 43(3): 177–83.
- Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost* 2006; 4(9): 1853–63.
- Wittkowsky AK. Drug interactions with oral anticoagulants. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, Goldhaber SZ, George JN, editors. *Haemostasis and thrombosis*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 975–986.
- Oldenburg J, Watzka M, Rost S, Müller CR. VKORC1: molecular target of coumarins. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1: 1–6.
- Geisen C, Watzka M, Sittlinger K, Steffens M, Dangela L, Seifried E, et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005; 94(4): 773–9.
- Bodin L, Verstuyft C, Tregonet DA, Robert A, Dubert L, Funck-Brentano C, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood* 2005; 106(1): 135–40.
- Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358(10): 999–1008.
- Wadelius M, Chen LY, Lindb JD, Eriksson N, Gbori MJ, Bumpstead S, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood* 2009; 113(4): 784–92.
- Meekley LM, Wittkowsky AK, Rieder MJ, Rettie AE, Veenstra DL. An analysis of the relative effects of VKORC1 and CYP2C9 variants on anticoagulation related outcomes in warfarin-treated patients. *Thromb Haemost* 2008; 100(2): 229–39.
- Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25(1): 45–51.
- Montes R, Ruiz de Gaona E, Martínez-González MA, Alberca I, Hermida J. The c.-1639G > A polymorphism of the VKORC1 gene is a major determinant of the response to acenocoumarol in anticoagulated patients. *Br J Haematol* 2006; 133(2): 183–7.
- D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Cbeta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105(2): 645–9.
- Osman A, Enström C, Arbring K, Söderqvist P, Lindahl TL. Main haplotypes and mutational analysis of vitamin K epoxide reductase (VKORC1) in a Swedish population: a retrospective analysis of case records. *J Thromb Haemost* 2006; 4(8): 1723–9.
- Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106(7): 2329–33.
- Quteineh L, Verstuyft C, Descot C, Dubert L, Robert A, Jaillon P, et al. Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genetic polymorphism is associated to oral anticoagulant overdose. *Thromb Haemost* 2005; 94(3): 690–1.
- Kovač M, Miković D, Rakić LJ, Vavić N, Baklaja R, Stajić M, Elezović I. Haemorrhagic syndrome in the course of oral anticoagulant therapy. *Bilten za hematologiju* 2000; 28 (1,2/3): 25–9.
- Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 287S–310S.

Rad primljen 28. X 2008.