

## فرط الاستجابة للوارفارين لدى مريضة بخثارٍ وريديٍّ عميقٍ والنمطين الجينيين *VKORC1-1639 AA* و *CYP2C9\*1\*3*

الدكتور مجد الجمالي\*

الدكتورة لمى يوسف\*\*

ونام الديبان\*\*\*

(تاريخ الإيداع 8 / 3 / 2021. قُبِلَ للنشر في 19 / 4 / 2021)

### □ ملخص □

تُعدُّ الاستجابة المفرطة للوارفارين غير المفسرة بالعوامل السريرية والبيئية معضلةً تواجه المرضى ومقدمي الرعاية الصحية معاً، وتتطلب استقصاء العوامل الجينية المستبطنة والتي تُنسب بمعظمها للمورثتين المرزتين للإنزيمين المفتاحيين في حرائك الوارفارين (*CYP2C9*) وديناميكياته الدوائية (*VKORC1*). يوثق هذا التقرير حالة مريضة شابة 22 عاماً تلقت معالجة مضادة للتخثر عقب إصابتها بخثار وريدي عميق نالٍ لولادة قيصرية، حيث أبدت فرط حساسية للوارفارين بالجرعة المعيارية (35 ملغ/الأسبوع) تجلّى بارتفاع قيم النسبة الدولية المسواة International Normalized Ratio (INR) فوق الـ 4 في اليوم الرابع للعلاج. خُفضت الجرعة تدريجياً (17.5، 12.5، 10 ملغ أسبوعياً) وتطلّب ضبط الجرعة أربعة أشهر عانت خلالها المريضة من رعاف و  $INR < 4$  وصولاً إلى قيم *INR* علاجية فعّالة وأمنة بجرعة 7.5 ملغ/الأسبوع. بيّن التحليل الجيني اللاحق بطريقة السلسلة المعيارية لمنتجات تضخيم الـ PCR النوعية لمورثتي *VKORC1* و *CYP2C9* أنّ المريضة متماثلة الزيجوت للأليل *VKORC1-1639G>A* (*AA*) ومتخالفة الزيجوت للأليل *CYP2C9\*1\*3* (3). تتوافق الجرعة شديدة الانخفاض (7.5 ملغ/الأسبوع) التي تمّ التوصل إليها مع الجرعة الموصى بها بناءً على الخوارزميات المسترشدة بالتميط الجيني لحاملي هذين النمطين الجينيين. تسلط هذا التقرير الضوء على حالة موثقة تُعدّ الأولى من نوعها في سورية لتفسير فرط الاستجابة للوارفارين جينياً ويبرز أهمية علم الأدوية الجيني في أمثلة المعالجة بالوارفارين.

**الكلمات المفتاحية:** وارفارين، فرط استجابة، خثار وريدي عميق، *CYP2C9*، *VKORC1*، تعدّد شكلي مفرد النكليوتيد (SNP)، أليل، النسبة الدولية المطبّعة (INR).

\* أستاذ مساعد - كلية الصيدلة - جامعة دمشق - سورية.

\*\* أستاذ مساعد - كلية الصيدلة - جامعة دمشق - سورية.

\*\*\* طالب دكتوراه - كلية الصيدلة - جامعة دمشق - سورية.

## Warfarin Hyper-Responsiveness in a Female Patient with Deep Venous Thrombosis and *CYP2C9\*1\*3* and *VKORC1* -1639 AA Genotypes

Dr. Majd Al-Jamali\*  
Dr. Lama Youssef\*\*  
Weam Aldeban\*\*\*

(Received 8 / 3 / 2021. Accepted 19 / 4 / 2021)

### □ ABSTRACT □

Warfarin hyper-responsiveness unexplained by clinical and/or environmental factors represents a dilemma to both patients and health care providers, and necessitates the investigation of underlying genetic factors mostly linked to the two genes encoding key enzymes in warfarin's pharmacokinetics (*CYP2C9*) and pharmacodynamics (*VKORC1*). This report documents the case of a 22-year-old patient who received anticoagulation therapy for deep venous thromboembolism after cesarean section, and presented with hypersensitivity to regular dose of warfarin (35 mg/week) manifested by elevated International Normalized Ratio INR >4 in the fourth day after warfarin commence. The dose was tapered (17.5, 12.5, and 10 mg/week) over a period four months interrupted by episodes of INR >4 and epistaxis, and ultimately reached an effective and safe dose at 7.5 mg/week. Genotype analysis later using standard sequencing of specific PCR products revealed homozygosity (AA) of *VKORC1* (-1639G>A) and heterozygosity of the \*3 allele (*CYP2C9\*1\*3*). This extremely low dose (7.5 mg/week) is in accordance with that recommended by genotype-guided algorithms for carriers of these genotypes. This report sheds light on the first documented case of genetically explained hyper-responsiveness to warfarin in Syria, and highlights the significance of pharmacogenetics in optimization of warfarin therapy.

**Key words:** Warfarin, Hyper-Responsiveness, Deep Venous Thromboembolism, *CYP2C9*, *VKORC1*, Single Nucleotide Polymorphism (SNP), Allele, International Normalized Ratio (INR).

\* Associate Professor - Faculty of Pharmacy - University of Damascus - Syria .

\*\* Associate Professor - College of Pharmacy - University of Damascus - Syria .

\*\*\*PhD student - Faculty of Pharmacy - University of Damascus - Syria .

## مقدمة

يمثل تجرع الوارفارين لتحقيق الجرعة الآمنة والفعالة تحدياً حقيقياً يواجه مقدمي الرعاية الصحية والمرضى [1]. فعلى الرغم من أهمية الوارفارين المثبتة في تدبير طيفٍ واسع من الاستطابات، تشمل الخثار الوريدي العميق Deep Venues Thromboembolism، والصمة الرئوية Pulmonary Embolism، والرجفان الأذيني Atrial Fibrillation، والسكتة الدماغية الإقفارية Ischemic Stroke والوقاية من تشكّل الخثرات بعد العمليات الجراحية العظمية Orthopedic Surgery واستبدال الصمامات Valve Replacement [2]، إلا أنّ هامشه العلاجي الضيق من جهة والتباينات الفردية الكبيرة بالجرعة من جهة ثانية، بالإضافة لتداخلاته العديدة (دواء- دواء، دواء- داء، داء- داء)، أسهمت جميعها في تصدّر الوارفارين لقائمة الأدوية الأكثر تسبباً بحالات النزوف المهددة للحياة والمتطلّبة للاستشفاء، وخاصة في الأشهر الأولى من بدء العلاج والتي تحمل في طياتها مخاطر مرتفعة إما لتكرار الحوادث الخثرية أو لحدوث النزوف [3-5]. يستدل على الوصول لجرعة آمنة وفعالة من الوارفارين بتحقيق قيم INR ضمن المجال [2-3] في جميع الاستطابات المذكورة آنفاً، ما عدا حالة صمامات القلب الصناعية إذ يصبح المجال المستهدف أعلى، ويتراوح بين [2.5-3.5] [4].

يُعدّ الوارفارين ركازةً substrate لإنزيم الـ CYP2C9 والذي يخضعه لاستحالة حيوية محولاً إياه إلى مستقلب غير فعال. تُوصف المورثة المرمّزة لهذا الإنزيم بكونها شديدة التعدد الشكليّ مفرد النكليوتيد Single Nucleotide Polymorphism (SNP)، وتتجم عن بعض هذه التعددات الشكلية تبايناتٍ وظيفية وأنماطٍ ظاهرية ضعيفة الاستقلاب قد تعرّض حاملها لاحتمالية أكبر لتطوير تفاعلات دوائية ضائرة Adverse Drug Reactions (ADRs)، تتجلى في حالة التداوي بالوارفارين بتطاول زمن البروثرومبين (PT) Prothrombin Time وحدث النزوف. وبينما يعطي الأليل 1 النمط الشائع Wild Type الذي يسم الأفراد الحاملين له (بمن فيهم المرضى) بنمطٍ ظاهريّ يُعرف بـ "طبيعي الاستقلاب" أو "فانقي الاستقلاب (EMs) extensive metabolizers"، فإنّ الأليل الأخرى (مثل الأليلين 2\* و/أو 3\*) تعطي الأفراد الحاملين لها نمطاً ظاهرياً "متوسط القدرة الاستقلابية intermediate metabolizers (IMs)"، وصولاً إلى الأفراد "ضعيفي الاستقلاب (PMs) poor metabolizers" والذين يحملون نسختين من أيّ من هذه الأليل الطّافرة بشكل متمائل الزيجوت (Homozygote) (2\*2\* أو 3\*3\* أو 2\*3\*) [5]. يُعرّف النمط الجيني CYP2C9\*2 بوجود الطفرة C>T في الموقع 430، والتي ينجم عنها استبدال الحمض الأميني "أرجنين" بـ "سيستين"، في حين تؤدّي الطفرة A>C في الموقع 1075 إلى إعطاء النمط الجيني CYP2C9\*3 المؤدّي إلى استبدال الحمض الأميني "إيزولوسين" بـ "لوسين". تؤدّي هذه الاستبدالات في الأحماض الأمينية إلى تنويعاتٍ وظيفية تنسم بكونها دون الفعالية الطبيعية وتجعل الأفراد الحاملين لها مفرطي الاستجابة للجرعة الاعتيادية (5 ملغ يومياً/35 ملغ أسبوعياً) من الوارفارين وأكثر عرضةً لتطاول زمن البروثرومبين معبراً عنه بقيم تفوق القيمة العظمى للمجال العلاجي [2-3] للنسبة الدوائية المطبّعة (INR) وحدث النزوف [6].

وعلى الرغم من اكتشاف تعددات شكلية أخرى في CYP2C9، إلا أنّ توصيات إدارة الأدوية والأغذية الأمريكية Food and Drug Administration (FDA) واتحاد تنفيذ علم الوراثة الدوائية السريرية Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) تقتصر على تقصّي الأليلين 2\* و3\* لدى القوقازيين لدورهما المثبت في خفض جرعة الوارفارين، في حين أنّ الأليل الأخرى

\*5 (NM\_000771.4:c.818de, p. \*6 و (NM\_000771.4:c.1080C>G Asp350Glu, rs28371686) و \*11 (NM\_000771.4:c.449G>A, p.Arg150His, rs7900194) و \*8 (NM\_000771.4:c.1003C>T, p.Arg335Trp, rs28371685) والورفارين، إلا أنّ نسب انتشارها المنخفضة في الإثنيات والأعراق البشرية، دفعت مجموعة عمل علم الوراثة الدوائي الهولندية (DPWG) Dutch Pharmacogenetics Working Group لصياغة توصية تجعل التقصي عنها اختيارياً لغير الأفارقة أو المنحدرين من العرق الإفريقي [7].

يُفسر التّعدّد الشكلي في *CYP2C9* جزءاً من التباينية في الاستجابة للجرعة العياريّة من الورفارين، إلا أنّ أسباباً جينية أخرى تقف وراء هذا التّنوُّع في استجابات الأفراد ويأتي في مقدّمها التّعدّد الشكلي للمورثة المرّمزة لـ *VKORC1*. تكمن أهميّة هذا الإنزيم في كونه الهدف الجزيئي للورفارين والذي يقوم بتنشيطه، ويحول بذلك دون تواسط إنزيم *VKOR* في تحويل فيتامين K إلى شكله المرجع اللازم لاصطناع عوامل التخثر الثاني II والسابع VII والتاسع IX والعاشر X [8]. تقرن التّوصيات دائماً تتميط *VKORC1* مع *CYP2C9*، وتخصّ التّعدّد الشكلي *-1639G>A* بالذكر لكونه المتنبئ الأهم لجرعة الورفارين البدئية. يقع هذا الـ SNP في منطقة المعزاز promoter ويؤدي تواجد النكليوتيد A إلى انخفاض في التّعبير عن الإنزيم وخاصّة في حال النمط متماثل الزيجوت AA مسبباً نمطاً ظاهرياً مفرط الاستجابة للورفارين [9].

تتطلب أمثلة العلاج بالورفارين تجريعه وفق تقييم شمولي للمعلومات اللاجينية/السريية والبيئية (مثل العمر، والوزن، والطول، والجنس، والأمراض والأدوية المرافقة وطبيعة القوت/الغذاء ونمط الحياة) لدى كلّ مريض على حدة، وكذلك العوامل الجينية المتمثلة بالتعدّات الشكلية للمورثتين المرّمزتين لإنزيم *CYP2C9* المسؤول عن استقلاب الورفارين وإنزيم *VKORC1* الذي يشكّل هدفاً جزيئياً للورفارين [10].

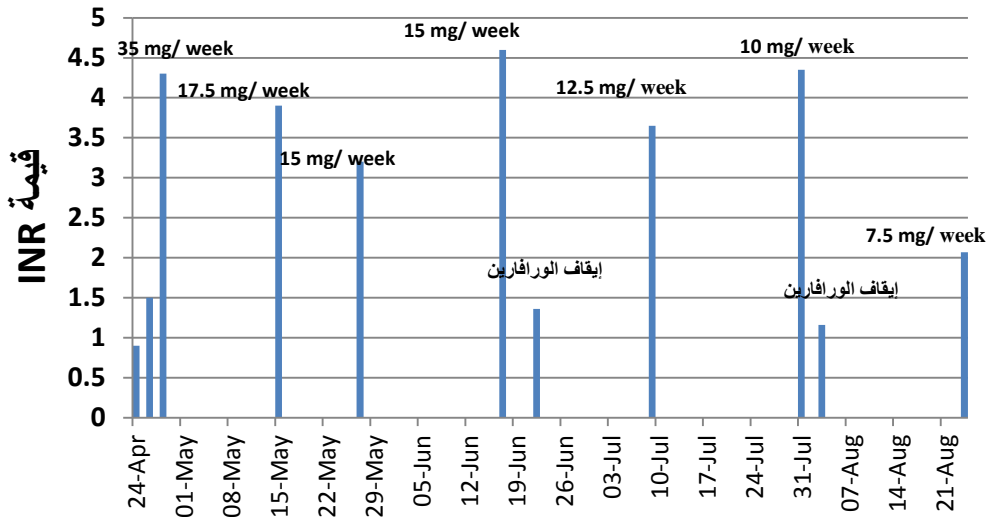
### تقرير الحالة

راجعت سيدة تبلغ من العمر 22 عاماً مستشفى الباسل الحكومي في مدينة حمص بتاريخ 2018/4/23 بشكوى ألم وانتفاخ واحمرار في رلة ساقها اليمنى. أكد الفحص السريري هذه الموجودات وأفضى إجراء تصوير الأوعية بالأوج فوق الصوتية إلى تأكيد إصابة السيدة بخثار وريدي عميق تالٍ لعملية ولادة قيصرية خضعت لها المريضة قبل تسعة أيام خلت.

وبأخذ القصة المرضية والعودة للتاريخ الطبي للمريضة، لم تكن هناك أية شكايات أو إصابات خثرية سابقة أو أمراض مرافقة أو أدوية متزامنة. تقرر البدء بجرعة تحميل loading dose بمقدار 75 وحدة من الهيبارين غير المجزأ لكل كغ، وبما أن وزن المريضة 50 كغ (BMI=19.53) فقد أعطيت 3750 وحدة كجرعة تحميل تلاها تسريب 18 وحدة لكل كغ/ساعة وبهذا تلقت المريضة ما مجموعه 25000 وحدة من الهيبارين خلال 24 ساعة إضافة للشروع المتواتر بالورفاين بجرعة 5 ملغ يومياً، والقيام بالمناطرة الحثيثة لزمّن البروثرومبين (PT) للمريضة كل يومين.

في اليوم الرابع من بدء العلاج، تجاوزت قيم INR (4.3) المجال العلاجي المستهدف، الأمر الذي استدعى قيام الطبيب بتخفيض الجرعة بنسبة 50% (2.5 ملغ يومياً أو 17.5 ملغ أسبوعياً)، بالإضافة لإيقاف الهيبارين وتمّ تخريج المريضة على أن تقوم بمناطرة قيم INR كل ثلاثة أيام. لم تبد المريضة التزاماً بتوصيات المناطرة ولم تجر اختبار الـ INR إلا بعد مضي 15 يوماً، وجاءت النتيجة في حينها لتؤكد استمرار الاستجابة المفرطة للورفارين (INR=3.9)،

فتقرر تخفيض الجرعة لـ 15 ملغ أسبوعياً (42.8% من الجرعة المعيارية). لامست قيمة الـ INR بعد أسبوعين من المعالجة بهذه الجرعة الحد الأعلى للمجال العلاجي المستهدف (INR=3.2). داومت المريضة على الجرعة ذاتها إلى أن عانت من رعاف قامت على إثره بإجراء اختبار INR فاقت قيمته 4، ما دعا طبيبها لإيقاف الوارفارين لمدة 3 أيام إلى أن انخفضت قيمة الـ INR إلى 1.36. بوشرت المريضة إثر ذلك على جرعةٍ أخفض (36% من الجرعة المعيارية) بلغت 12.5 ملغ أسبوعياً. استمرت المريضة بتناول الجرعة المخفضة لأسبوعين راجعت عقبها طبيبها الذي قرّر خفض الجرعة إلى 10 ملغ أسبوعياً في ضوء نتيجة الـ INR والتي بلغت (INR=3.65)، وطلب منها مناظرة الـ INR بعد ثلاثة أسابيع فكانت نتيجة الاختبار INR=4.6، الأمر الذي اقتضى تعليق الوارفارين لمدة ثلاثة أيام لتعود قيمة INR فتهدت إلى 1.16. أعقب ذلك استئناف المريضة للوارفارين بجرعة منخفضة قدرها 7.5 ملغ أسبوعياً (21.4% من الجرعة المعيارية). بيّنت نتائج ثلاث مناورات متعاقبة لـ INR قيماً بلغت 2.07، 2.49، 2.4 (بعد ثلاثة أسابيع وشهر واحد وثلاثة أشهر، على الترتيب) تحقيق المريضة قيم INR علاجية مستقرّة بالجرعة شديدة الانخفاض. ويظهر الشكل (1) مخططاً زمنياً لقيم الـ INR تبعاً للجرعة.



الشكل (1). مخطط زمني يبين تغيرات قيم INR للمريضة تبعاً لتغيرات الجرعة مع الزمن خلال عملية ضبط الجرعة التي استغرقت أربعة أشهر.

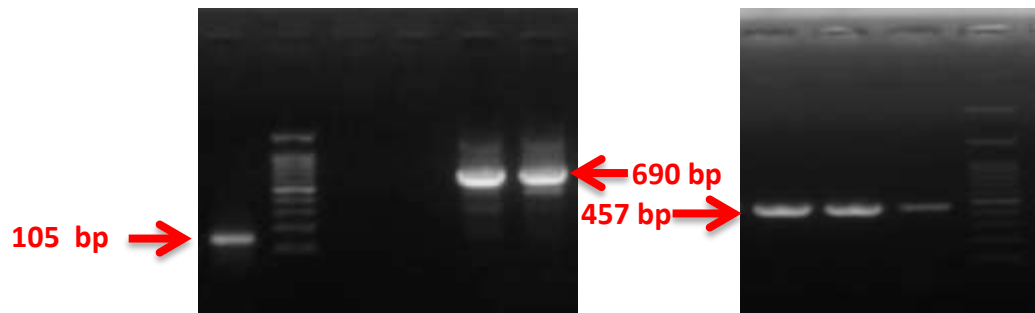
ونظراً لتناقض الجرعة شديدة الانخفاض (7.5 ملغ/الأسبوع) التي أسفرت عنها عملية التّجريب التّجريبية للوصول إلى قيم INR فعّالة وآمنة لدى المريضة مع الجرعة المعيارية الموحدة (35 ملغ/الأسبوع) وكذلك جرعة 41 ملغ أسبوعياً الموصى بها وفق الخوارزميات المقتصرة على المعطيات السريرية والبيئية (العمر، الوزن، والعرق، والمعالجة بأيّ من الأدوية المثبّطة للإنزيم أو المحفّزة له)، [15] فإن المريضة تُعدّ مرشحة مثالية لإجراء تنميط جيني للتعدادات الشكلية في الجينين *CYP2C9* و *VKORC1* لاستقصاء وجود الألائل ناقصة الوظيفة \*2 و\*3 و\*4 و\*5 و\*8 *CYP2C9* و *VKORC1-1639G>A*.

## التنميط الجيني Genotyping

عُزل الدنا المجيني من الدم المحيطي، واعتمدت مشاريع primers نوعية بالمورثتين (*VKORC1* و *CYP2C9*) وأمثلة شروط تفاعل البلمرة التسلسلي (PCR) للحصول على منتجي تضخيم نوعيين لاستقصاء التعددات الشكلية المدروسة في المورثة المرمة لإنزيم *CYP2C9*؛ الأول بطول 690 زوج أساس للكشف عن الألائل \*2 و \*8 والثاني بطول 105 زوج أساس للكشف عن الألائل \*3 و \*5 حسب شروط تفاعل الـ PCR المذكورة في الأدبيات الطبية، [14] أما الكشف عن التعدد الشكلي *VKORC1-1639G>A*، فقد أنجز اعتماداً على مشاريع نوعية وباستعمال الشروط المذكورة من قبل Lorenz كأساس لتفاعل الـ PCR [11] إلا أنّ درجة حرارة التلدين وزمنه قد عدلت بما يلائم مشاريعنا، أُجريت تفاعلات الـ PCR باستخدام المدور الحراري من شركة SENSEQUEST® الألمانية، في مخابر هيئة التقانة الحيوية، دمشق. يرد في الجدول (1) تسلسل المشاريع و شروط الـ PCR. كما يوضح الشكل (2) نتائج الترحيل على هلامة الآغاروز 1.5%. نُقيت نواتج التضخيم النوعية وسُلسلت بطريقة سانغر،

الجدول (1). المشاريع والشروط المستعملة في تفاعلات الـ PCR للكشف عن التعدد الشكلي <i>1639G&gt;A</i> - والتعددات الشكلية في جين <i>CYP2C9</i>				
عدد الدورات	درجة وزمن التلدين annealing	طول المنتج	التسلسل النووي تيدي للمشرع	التعدد الشكلي المراد الكشف عنه
35	60 درجة مئوية 30 ثانية	457	F: 5'-GCCAGCAGGAGAGGGGAAATATCA-3' R: 5'-TGGTGTCCACCAAGACGCTAGAC-3'	<i>-1639G&gt;A</i>
40	46 درجة مئوية 60 ثانية	690	F: 5'-TACAAATACAATGAAAATATCATG-3' R: 5'-CTAACAAACCAGGACTCATAATG-3'	<i>*8 و *2</i>
35	53 درجة مئوية 45 ثانية	105	F: 5'-TGCACGAGGTCCAGAGATAC-3' R: 5'-ACAACTTACCTTGGGAATGAGA-3'	<i>*5 و *3</i>

كما يبين الشكل (3).



B: نتائج الرحلان الكهربائي لمنتجات

الـ PCR لمورثة *CYP2C9*

A: نتائج الرحلان الكهربائي لمنتجات

الـ PCR لمورثة *VKORC1*

الشكل (2). تشير الأسهم لنتائج الرحلان الكهربائي لمنتجات الـ PCR لمورثتي *CYP2C9*

و *VKORC1*

## المناقشة Discussion

يلعب التمثيط الجيني لإنزيمي CYP2C9 و VKORC1 دوراً محورياً في شخصنة العلاج بالوارفارين، حيث يُسهم مع المعلومات السريرية حول العوامل اللاجينية (العمر والوزن والطول والأدوية المرافقة والتدخين) في تفسير ما نسبته 50% من تباينات الجرعة بين الأفراد، وهذا ما دعا الـ FDA لإصدار توصياتها 2010 بضرورة اعتماد المعطيات الجينية لتحديد الجرعة العلاجية المثلى من الوارفارين في أول تطبيق سريري لعلم الوراثة الدوائي [7]. تعتمد الممارسات السريرية الحالية على اعتماد جرعة معيارية موحدة من الوارفارين قدرها 5 ملغ يومياً لجميع المرضى وتعديل الجرعة بناءً على المراقبات الحثيثة لـ INR، غير أن هذه الجرعة قد تمثل "جرعة مفرطة overdose" ذات تبعات كارثية متمثلة بنزوف مهددة للحياة لدى الأفراد مفرطي الاستجابة/الحساسية للوارفارين. يمكن للخوارزميات المسترشدة بالبيانات السريرية للمرضى أن تسهم في عملية اتخاذ القرار بخفض الجرعة لدى فئات خاصة من المرضى (مثل المسنين والمعالجين بأدوية معززة لتأثير الوارفارين)، مما يجنبهم تذبذبات قيم INR وارتفاعاتها المفاجئة التي قد تهدد مأمونية المعالجة المضادة للتخثر [12].

	<p>موقع التعدد الشكلي CYP2C9*3 (1075A&gt;C) حيث يظهر النمط A/C متخالف الزيجوت</p>
	<p>موقع التعدد الشكلي CYP2C9*2 (430C&gt;T) حيث يظهر النمط C/C النمط الشائع</p>
	<p>موقع التعدد الشكلي CYP2C9*8 (449G&gt;A) حيث يظهر النمط G/G النمط الشائع</p>
	<p>موقع التعدد الشكلي CYP2C9*5 (1080 C&gt;G) حيث يظهر النمط C/C النمط الشائع</p>
	<p>موقع التعدد الشكلي VKORC1 (-1639 G&gt;A) حيث يظهر النمط AA متماثل الزيجوت</p>
<p>الشكل (3). تسلسل الدنا لمنتجات تضخيم تفاعلات الـ PCR في مناطق التعددات الشكلية لمورثتي CYP2C9 و VKORC1</p>	

في حالة المريضة الموصّفة في التقرير الحالي، فإنّ المعلومات الديموغرافية والسّريرية التفصيلية لم تتشكّل أدوات تنبؤيّة مفيدة يمكن أن يستعين بها الطبيب المعالج في تحديد الجرعة البدئية أو جرعة الاستدامة من الوارفارين. فالمريضة شابة عشرينيّة لم تعان من أيّ أدواءٍ سابقةٍ أو مرافقةٍ لحدثيّة الخثار الوريدي العميق التي أعقبت خضوعها لعملية قيصريّة، ولم تكن تتلقّى أية معالجة دوائيةٍ موائمةٍ يمكن لها أن تؤثر سلباً في تجرع الوارفارين، وبدت نموذجية لتلقي المعالجة بالوارفارين وفق برنامج الجرعة الموحدة (35 ملغ أسبوعياً). غير أنّ هذه الجرعة عرضتها لارتفاع قيم INR متجاوزة الحدّ الأقصى للمجال العلاجيّ حتى بعد تخفيضها التدريجي لاحقاً. كما أنّ حساب الجرعة بناءً على الخوارزميات المسترشدة بالبيانات الشخصية والبيئية للمريضة، في حال اعتمدت، كان سيفضي إلى توصية بجرعة أعلى 41 ملغ أسبوعياً [15]، ممّا يدلّ على قصور هذه الخوارزميات في التنبؤ الدقيق بالجرعة الآمنة والفعّالة من الوارفارين. يمكن توصيف المريضة بأنها مفرطة الإستجابي

+ hyper-responder للوارفارين، حيث اقتضى ضبط قيم الـ INR لتحقيق المجال العلاجيّ خفضاً بنسبة قاربت الـ 78.6% من الجرعة الموحدة و81.7% من الجرعة المحسوبة بناءً على الخوارزميات المسترشدة بالبيانات اللاجينية، دون وجود تفسير سريريّ واضح. وبناءً عليه، توجّه اهتمامنا للتركيبية الجينية لهذه المريضة كعامل خفيّ يمكن أن يكون المسهم الرئيسيّ في النمط الظاهريّ الذي تجلّى بفرط حساسية تجاه الوارفارين الذي يُعدّ ركازةً لإنزيم CYP2C9 ومتنبطاً لإنزيم VKORC1.

الجدول (2). دليل الـ FDA الاسترشادي لجرعة الوارفارين اليومية حسب النمط الجيني CYP2C9 & VKORC1 [7]

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

سمح لنا التّميّط الجينيّ لكلّ من الجينتين *CYP2C9* و *VKORC1* بإماطة اللثام عن السبب الجينيّ المستبطن لفرط استجابة المريضة للوارفارين، إذ يفسّر النمط الجيني *CYP2C9\*1\*3* و *VKORC1-1639 AA* الحاجة لجرعة منخفضة من الوارفارين انسجاماً مع الجدول الاسترشادي لتجرع الوارفارين الذي أصدرته إدارة الدواء والغذاء الأمريكيّة (FDA) عام 2010 وأكّدت على مضمونه لاحقاً عام 2017 (الجدول 2)، والذي يوصي بجرعة أسبوعية تتراوح بين 3.5-14 ملغ. كما تتوافق نتائج هذا التقرير مع معايير مجموعة العمل الهولندية لعلم الوراثة الدوائي والتي تقتضي تخفيض الجرعة بمقدار 40% لدى المرضى من النمط *VKORC1-1639 AA* و35% لدى المرضى من النمط *CYP2C9\*1\*3* أي ما مجموعه 75% لدى حاملي النمطين معاً الأمر الذي يستوجب جرعة تكافئ 25% من الجرعة البدئية الموحدة (أي 8.75 ملغ أسبوعياً) [7]، وهي جرعة تكاد تطابق الجرعة شديدة الانخفاض (7.5 ملغ/الأسبوع) التي توصّل إليها الطبيب المعالج بعد أربعة أشهر من الخفض المتدرج للجرعة لتحقيق قيم INR ضمن المجال العلاجيّ، مسترشداً بقيم الـ INR وفق المنهج التجريبيّ المتبع في الممارسات السّريرية محلياً. كان من شأن اتباع المنهجية المسترشدة بالنمط الجيني لـ *CYP2C9* و *VKORC1* أن يجنّب المريضة أربعة أشهر من تذبذبات قيم الـ INR التي حملت في طبيّاتها خطراً لنزوف محتملة استدلت عليها بتجاوز الـ INR قيمة 4.0 عدّة مرّات ترافق إحداها



بحدوث رعاف، وقد أسهم تهاون المريضة وعدم قيامها بمناظرة قيم الـ INR دورياً في إطالة الزمن اللازم لتحقيق الجرعة الأكثر ملاءمة.

يقترح هذا التقرير أهمية التتميط الجيني للمرضى الذين يبدون فرط استجابة في الأيام الأولى للعلاج بالوارفارين، ويبرز أهمية العمل بتوصيات الـ FDA، وDPWG، وCPIC التي كرسنت نتائج العديد من الأدبيات الطبية بضرورة إجراء التتميط الجيني لـ *CYP2C9* و*VKORC1* بما يسهم في وصول المريض لقيم INR علاجية آمنة بشكل أسرع مقارنةً مع التجريب التجريبي أو المعتمد على البيانات اللاجينية فحسب وضمان بقائه ضمن المجال العلاجي لفترةٍ زمنيةٍ أطول [13].

## Reference:

1. Wadelius, M; et al. *The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting*. Blood, U.S.A , 2009, 784.
2. Eriksson, N ; Wadelius, M. *Prediction of warfarin dose : why , when and how ? R review*. Pharmacogenomics, UK, 2012, 429.
3. Hansen, P. W; et al. *Trends in warfarin use and its associations with thromboembolic and bleeding rates in a population with atrial fibrillation between 1996 and 2011*, PLOS ONE, 2018,1.
4. Liabeuf, S; et al. *Risk Factors for Bleeding in Hospitalized at Risk Patients With an INR of 5 or More Treated With Vitamin K Antagonists*, Medicine, 2015, 1.
5. Pathare, A; V et al. *Warfarin Pharmacogenetics : Polymorphisms of the CYP2C9, CYP4F2 , and VKORC1 Loci in a Genetically Admixed Omani Population*, Bio One, USA, 2012, 67.
6. Sconce, E. A; et al. *The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements : proposal for a new dosing regimen*, BLOOD, 2005, 2329.
7. Pratt, V. M. et al. *Medical Genetics Summaries*, National Center for Biotechnology Information, USA, 2020, 497.
8. Liang, R; Li, L; Li, C & Vkorc, C. Á. *Impact of CYP2C9 \* 3 , VKORC1-1639, CYP4F2rs2108622 genetic polymorphism and clinical factors on warfarin maintenance dose in Han-Chinese patients*, 2012, 120.
9. Owen, R; ET AL. *VKORC1 Pharmacogenomics Summary*, NIH Public Access, USA, 2010,642.
10. Jonas, D. E. & Mcleod, H. L. *Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing*, Trends in Pharmacological Sciences, USA,2009,1.
11. Lorenz, T. C. *Polymerase Chain Reaction : Basic Protocol Plus Troubleshooting and Optimization Strategies*, J Vis Exp, 2012, 1.
12. Wang, P. et al. *Dosing algorithm for warfarin using CYP2C9 and VKORC1 genotyping from a multi-ethnic population: comparison with other equations*, Pharmacogenomics, UK ,2008, 169.
13. Zhang, J. et al. *Effect of Gene-Based Warfarin Dosing on Anticoagulation Control and Clinical Events in a Real-World Setting*, Frontiers in Pharmacology. 2020,1.
14. Deeban, W; Al Jamali, M; Youssef, A, L. *Frequency of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of Cytochrome Oxidase CYP2C9 Gene in a Syrian Cohort*, Arab Journal Of Pharmaceutical Science, 2020, 38.
15. www.Warfarindosing.com.