

## เภสัชวิทยาและปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองของยาแวการ์ฟาริน

นิตยสุภา วัฒนชัย, สุทธิดา แก้วมุงคุณ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น

### Warfarin: Pharmacology and Factors Affecting its Response

Nitsupa Wattanachai, Sutthida Kaewmoongkun

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen

ยาแวการ์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานซึ่งใช้รักษาอย่างแพร่หลาย มีข้อบ่งใช้คือเพื่อป้องกันภาวะเสี่ยงหรือรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตัน แม้ว่ายาแวการ์ฟารินมีประสิทธิภาพในการรักษาดี แต่เนื่องจากยาแวการ์ฟารินมีช่วงการรักษาแคบ อีกทั้งมีความแปรปรวนระหว่างบุคคลในการรักษาสูง จึงทำให้การปรับขนาดยาแวการ์ฟารินให้อยู่ในช่วงการรักษายังคงมีปัญหา มีหลายปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อตอบสนองต่อยาแวการ์ฟาริน ได้แก่ ภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีน *cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)* ที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ *CYP2C9* ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงสภาพยาแวการ์ฟาริน และยีน *vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)* ซึ่งเป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาแวการ์ฟารินร่วมกับอายุ ดัชนีมวลกาย และการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ใช้ร่วม คิดเป็นร้อยละ 59 ที่ส่งผลกระทบต่อความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาแวการ์ฟาริน นอกจากนี้พบว่ามีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม (เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่) ส่งผลกระทบต่อความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาแวการ์ฟารินอีกด้วย การทบทวนวรรณกรรมนี้มุ่งประมวลองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชวิทยาของยาแวการ์ฟารินและปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาแวการ์ฟาริน ซึ่งจะเป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์สำหรับการรักษาด้วยยาแวการ์ฟารินให้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยยิ่งขึ้น

**คำสำคัญ:** ยาแวการ์ฟาริน, เภสัชพันธุศาสตร์, ปัจจัยทางคลินิก, ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม, การตอบสนองต่อยา

Warfarin is the most widely used oral anticoagulant. Its indication is the prevention or treatment of thromboembolism. Although warfarin is highly effective, it has several limitations because of its narrow therapeutic index and the large inter-individual variability in dosing requirement making it a very problematic drug to prescribe. Several factors can affect the patients' response to warfarin. Genetic polymorphisms in *cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)* encoding CYP2C9 enzyme, the major drug metabolizing enzyme of *S-warfarin*, and *vitamin K<sub>2</sub>, 3-epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)*, the target enzyme of warfarin, taken together with age, body mass index, and drug interactions explained 59% of warfarin dose-response variability. In addition, environmental factors (such as alcohol drinking and smoking) can also affect the variability in warfarin response. The purpose of this review is to gather the knowledge about the pharmacology of warfarin and the factors affecting warfarin response. This useful information will improve the efficacy and safety of warfarin therapy.

**Keywords:** warfarin, pharmacogenomics, clinical factor, environmental factor, drug response

---

ศรีนครินทร์เวชสาร 2560; 32(2): 189-99. • Srinagarind Med J 2017; 32(2): 189-99

---

\*Corresponding Author: Nitsupa Wattanachai, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002 E-mail address: nitsupa@kku.ac.th

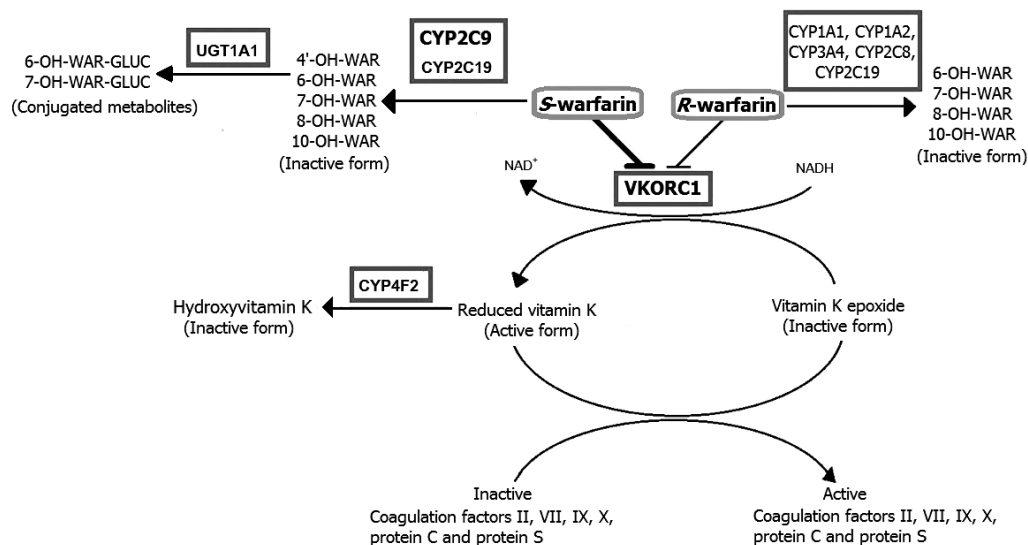
## บทนำ

ยารวาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก ซึ่งถูกนำมาใช้เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดครั้งแรกในมนุษย์ในปี พ.ศ. 2497 โดยชื่อยารวาร์ฟาริน (warfarin) นั้นมาจาก Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) และ -arin มาจาก coumarin ยารวาร์ฟารินมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงหรือเป็นโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด (thromboembolic diseases) เช่น โรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม (heart valve replacement) โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary thromboembolism) โรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน (deep vein thrombosis) ภาวะเนื้อสมองตายจากการขาดเลือด (cerebral infarction)<sup>1</sup> อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยโรคลิ่มเลือดอุดตันยังมีปัญหาหลายประการ เนื่องจากยารวาร์ฟารินมีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) อีกทั้งยังมีความแปรปรวนระหว่างบุคคลในการรักษาสูง (wide interindividual variability) จึงอาจทำให้การรักษาไม่ได้ผลเท่าที่ควรหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เช่น ภาวะเลือดออก<sup>2</sup> นอกจากนี้ยังมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ปัจจัยทางพันธุกรรม ได้แก่ ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) ของยีน *cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)* และ *vitamin K 2, 3-epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)*

ปัจจัยทางคลินิก เช่น อายุ น้ำหนัก และการใช้ยาอื่นร่วมที่มีผลต่อยารวาร์ฟาริน รวมถึงปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่น การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคสูง<sup>3</sup> และการสูบบุหรี่<sup>4</sup> ซึ่งในการทบทวนวรรณกรรมนี้มุ่งเน้นที่จะประมวลองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชวิทยาของยารวาร์ฟาริน ปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ ปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน เพื่อให้เกิดประสิทธิผลและความปลอดภัยในการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินมากยิ่งขึ้น

## กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์ของยารวาร์ฟาริน

ยารวาร์ฟารินที่ใช้รักษาในทางคลินิกนั้นอยู่ในรูปสารผสมราซีมิก (racemic mixture) ซึ่งประกอบด้วย *R-warfarin* และ *S-warfarin* ในสัดส่วนที่เท่ากัน โดยที่ *S-warfarin* มีฤทธิ์แรงกว่า *R-warfarin* 3-5 เท่า ยารวาร์ฟารินเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) โดยยับยั้งเอนไซม์ *vitamin K epoxide reductase; VKOR* ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ควบคุมกระบวนการทั้งหมด (rate limiting) ในการผันกลับของวิตามินเคมาใช้ใหม่ (vitamin K cyclic interconversion) โดยมีผลยับยั้งการเปลี่ยนกลับของ *vitamin K epoxide* ซึ่งอยู่ในรูปออกซีไดซ์ ไปเป็น *reduced vitamin K* ซึ่งเป็นรูปออกฤทธิ์ จึงเป็นการยับยั้งกระบวนการสร้าง *vitamin K-dependent coagulation factors* ในร่างกาย ได้แก่ *coagulation factors II, VII, IX และ X* รวมถึง *protein C* และ *protein S* จึงส่งผลให้เลือดแข็งตัวช้า (รูปที่ 1)<sup>5</sup>



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์และกระบวนการเมแทบอลิซึมของยารวาร์ฟาริน (ดัดแปลงจาก Ma et al., 2011)<sup>6</sup>

## เภสัชจลนศาสตร์ของยารวาร์ฟาริน

### การดูดซึม

ยารวาร์ฟารินถูกดูดซึมได้เกือบสมบูรณ์ ซึ่งอาหารในกระเพาะอาหารสามารถลดอัตราการดูดซึมยา โดยระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดอยู่ที่เวลา 2-8 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา<sup>5</sup> โดยยารวาร์ฟารินเริ่มออกฤทธิ์สูงสุดหลังรับประทานยาประมาณ 5 วัน

### การกระจายตัว

ยารวาร์ฟารินจับอัลบูมินซึ่งเป็นโปรตีนในพลาสมาได้ดี (ร้อยละ 99) และมีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ต่ำ (0.14 ลิตร/กิโลกรัม)<sup>5</sup>

### การเปลี่ยนแปลงสภาพยาหรือเมแทบอลิซึม

S-warfarin ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยเอนไซม์ CYP2C9 เป็นหลักได้ 7-hydroxywarfarin (7-OH-WAR) ซึ่งเป็นสารเมแทบอลิต์หลักที่ไม่ออกฤทธิ์<sup>7</sup> จากนั้น 7-OH-WAR จะถูกคอนจูเกตด้วยเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเอนไซม์ UGT1A1 ได้เป็นสารเมแทบอลิต์ในรูปกลูคูโรโนนที่ละลายน้ำได้<sup>8</sup> ส่วน R-warfarin ถูกเมแทบอลิซ์ด้วยเอนไซม์ CYPs หลายชนิดได้แก่ CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 และ CYP2C19 ได้สารเมแทบอลิต์ที่ไม่ออกฤทธิ์ ได้แก่ 6-hydroxywarfarin (6-OH-WAR), 7-hydroxywarfarin (7-OH-WAR), 8-hydroxywarfarin (8-OH-WAR) และ 10-hydroxywarfarin (10-OH-WAR) (รูปที่ 1)

## การกำจัดยา

สารเมแทบอลิต์ทั้งหมดฤทธิ์จะถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ โดยอัตราเร็วเฉลี่ยในการกำจัดยาจากพลาสมา (rate of clearance from plasma) คือ 0.045 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม ยารวาร์ฟารินมีค่าครึ่งชีวิตอยู่ระหว่าง 25-60 ชั่วโมง (ค่าเฉลี่ย 40 ชั่วโมง) โดยระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินคือ 2-5 วัน เนื่องจากยารวาร์ฟารินสามารถผ่านรกได้จึงห้ามให้ยารวาร์ฟารินในหญิงตั้งครรภ์<sup>5</sup>

## การติดตามผลการรักษาของยารวาร์ฟาริน

เนื่องจากยารวาร์ฟารินมีค่าดัชนีในการรักษาแคบ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการติดตามผลการรักษาโดยใช้วิธีการตรวจวัดค่า INR (international normalized ratio)

$$INR = \frac{PT \text{ ของผู้ป่วย/ค่าเฉลี่ย PT ของคนปกติ}}{ISI}$$

ซึ่งค่า PT คือ ค่าระยะเวลาการแข็งตัวของเลือด (prothrombin time)

ISI คือ International Sensitivity Index ซึ่งบ่งบอกความไวในการตอบสนองของ thromboplastin ต่อการลดลงของ coagulation factors ที่อาศัยวิตามินเค

ค่า INR ในคนปกติมีค่าประมาณ 0.9 ถึง 1.1 แต่ในคนที่ใช้ยารวาร์ฟารินค่า INR ที่อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา (therapeutic INR range) ควรอยู่ในช่วง 2.0-3.0 หรือ 2.5-3.5 ตามแต่จะขบ่งใช้ของการรักษา (ตารางที่ 1)<sup>1</sup>

ตารางที่ 1 ขอบ่งใช้ของยารวาร์ฟารินและค่า INR ที่อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา<sup>1</sup>

ขอบ่งใช้ของการรักษา	ค่า INR เป้าหมาย
ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (การผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง)	2-3
การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis)	2-3
การรักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism)	2-3
ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันจากโรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease) ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) และภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation)	2-3
เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ (biological prosthetic valves)	2-3
เปลี่ยนลิ้นหัวใจเออร์ติกชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valve) ที่มีความเสี่ยงน้อย	2-3
เปลี่ยนลิ้นหัวใจเออร์ติกชนิดโลหะที่มีความเสี่ยงมาก	2.5-3.5
เปลี่ยนลิ้นหัวใจไมทรัลชนิดโลหะ	2.5-3.5

## อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินที่สำคัญและพบได้บ่อย คือ ภาวะเลือดออก<sup>2</sup> นอกจากนี้ยังพบอาการแพ้ยารุนแรงซึ่งพบได้ไม่บ่อย เช่น ภาวะผิวหนังตายจากยารวาร์ฟาริน (warfarin-induced skin necrosis) โดยมีอาการ

ผิวหนังร้อนแดง ปวดที่ผิวหนัง เกิดการเน่าตายของผิวหนังนำไปสู่การติดเชื้อในร่างกายนี้อาการเหล่านี้มักพบในช่วงระหว่าง 2-5 วันหลังจากเริ่มใช้ยารวาร์ฟาริน โดยเกิดจากการที่ยารวาร์ฟารินไปลดการสร้าง protein C และ protein S ส่งผลทำให้เกิดภาวะเลือดแข็งตัวเร็ว (hypercoagulable state)

**ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน**

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินที่สำคัญมีดังต่อไปนี้

**1. ปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์**

มีการศึกษาที่รายงานถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดดังต่อไปนี้

**1.1 ผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน VKORC1 ต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน**

มีการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน VKORC1 และความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินในการรักษาที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยชาวคอเคเซียนและชาวเอเชียรวมถึงชาวไทยที่มีแอลลีลของ VKORC1 หนึ่งหรือสองแอลลีลที่ตำแหน่ง 1173C>T (rs9934438) หรือที่ตำแหน่ง -1639G>A (rs9923231) โดยแบ่งตามลักษณะแฮพโลไทป์ (haplotype) ที่จัดตาม Rieder และคณะ<sup>9</sup> (ตารางที่ 2) มีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>10-12</sup> แฮพโลไทป์ หรือ haploid genotype คือกลุ่มของแอลลีลที่อยู่บนโครโมโซมในตำแหน่งใกล้เคียงกันซึ่งสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมร่วมกัน เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีแอลลีลของยีน VKORC1 ตำแหน่ง -1639G>A และ 1173C>T ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มแฮพโลไทป์ที่เรียกว่า haplotype AA มีการแสดงออกของ messenger RNA

(mRNA) ของ VKORC1 ที่ลดลง<sup>9</sup> ซึ่งทำให้การสร้างเอนไซม์วิตามินเคอีพอกไซต์ รีดักเทสลดลง จึงทำให้ขาดวิตามินเครูปรีดิคซ์ที่เป็นโคแฟกเตอร์ในปฏิกิริยาคาร์บอกซิเลชัน (carboxylation) ส่งผลให้ coagulation factors ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ จึงทำให้ผู้ป่วยต้องการขนาดยารวาร์ฟารินลดลง (ตารางที่ 3) ซึ่งในชาวเอเชียรวมถึงชาวไทยมีความถี่แอลลีลของยีน VKORC1 -1639G>A สูงกว่าชาวคอเคเซียน (ร้อยละ 59.1-79.8 ต่อ 19)<sup>13-15</sup> ผู้ป่วยชาวคอเคเซียนที่มีแอลลีลของยีน VKORC1 ที่ตำแหน่ง -1639G>A มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดไม่แข็งตัว (over-anticoagulation) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายใน 5 สัปดาห์แรกของการรักษา<sup>16</sup> ในทางตรงกันข้ามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการมีแอลลีลของ VKORC1 ที่ตำแหน่ง -1639G>A กับการเกิดภาวะเลือดไม่แข็งตัวในผู้ป่วยชาวไทย<sup>13</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Deoisares and Rojnuckarin ในผู้ป่วยชาวไทยนั้นมีจำนวนอาสาสมัครในการศึกษาค่อนข้างน้อย (n = 44) ในทางตรงกันข้ามกับ VKORC1 ตำแหน่ง -1639G>A และ 1173C>T ผู้ป่วยที่มีแอลลีลของยีน VKORC1 ที่ตำแหน่ง 3730G>A (rs7294) (ตารางที่ 2 และ 3) มีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>17</sup> เนื่องจากผู้ป่วยที่มีแอลลีลของยีน VKORC1 ที่ตำแหน่ง 3730G>A ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยารวาร์ฟาริน<sup>18</sup> ดังนั้นผู้ป่วยจึงต้องการขนาดยารวาร์ฟารินสูงขึ้นเพื่อให้เกิดการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินเป็นปกติ

**ตารางที่ 2** ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน VKORC1 (ดัดแปลงจาก Rieder และคณะ)<sup>9</sup>

rs number	ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่เกิดมิวเทชัน	ตำแหน่งยีน	ลักษณะแฮพโลไทป์
9923231	-1639G>A	โปรโมเตอร์	-1639G : กลุ่ม B -1639A : กลุ่ม A
9934438	1173C>T	อินตรอน 1	1173C : กลุ่ม B 1173T : กลุ่ม A
7294	3730G>A	ปลาย 3' (3'UTR)	3730G : กลุ่ม B 3730A : กลุ่ม B

**ตารางที่ 3** ลักษณะจีโนไทป์ของ VKORC1 และความต้องการขนาดยารวาร์ฟาริน<sup>9</sup>

จีโนไทป์	การเรียกชื่อ	การแสดงออกของ mRNA ของ VKORC1 และการสร้างเอนไซม์ VKORC1	ความต้องการขนาดยารวาร์ฟาริน
BB	ปกติ, wild	สูง	สูง
AB	Heterozygote	ปานกลาง	ปานกลาง
AA	Homozygote	ต่ำ	ลดลง

**1.2 ผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 ต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน**

เอนไซม์ CYP2C9 เป็นเอนไซม์หลักในการเปลี่ยนแปลงยารวาร์ฟารินในรูป S-warfarin ไปเป็น S-7-OH-WAR ซึ่งเป็นสารเมแทบอไลต์หลัก โดยแอลลีลที่พบได้บ่อยและมีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินคือ CYP2C9\*2 และ CYP2C9\*3 ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ที่ลดลง<sup>19</sup> (ตารางที่ 4) โดยความถี่แอลลีลในประชากรเชื้อชาติต่างๆ แสดงในตารางที่ 5<sup>11,20</sup> ในผู้ป่วยชาวคอเคเซียนที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP2C9\*2 หรือ CYP2C9\*3 เป็นแบบ heterozygous และ homozygous มีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินลดลงและมีความเสี่ยงที่จะ

เกิดภาวะเลือดออก (bleeding event) สูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีแอลลีลแบบ wild type<sup>21</sup> โดยพบว่าแอลลีลกลายพันธุ์ CYP2C9\*3 เป็นปัจจัยหลักที่ก่อให้เกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟารินเมื่อเปรียบเทียบกับ CYP2C9\*2<sup>22</sup> ในชาวเอเชียรวมถึงชาวไทยที่มีแอลลีลกลายพันธุ์ CYP2C9\*3 มีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>11,23</sup> และมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกง่ายเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีแอลลีลแบบ wild type<sup>24</sup> อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาจำนวนไม่มากที่รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่าง CYP2C9\*3 และการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวไทย

**ตารางที่ 4** ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 และผลกระทบของมิวเทชัน<sup>19</sup>

แอลลีล	rs number	ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่เกิดมิวเทชัน	ตำแหน่งยีน	ผลกระทบของมิวเทชัน	การทำงานของเอนไซม์
*1	-	-	-	ปกติ (wild type)	ปกติ
*2	rs1799853	430C>T	เอกซอน 3	เปลี่ยนสภาพเบสได้กรดอะมิโนตัวใหม่ (missense mutation) Arg 144 Cys	ลดลง
*3	rs1057910	1075A>T	เอกซอน 7	เปลี่ยนสภาพเบสได้กรดอะมิโนตัวใหม่ (missense mutation) Ile 359 Leu	ลดลง

**ตารางที่ 5** ความถี่แอลลีลของยีน CYP2C9 ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ<sup>11,20</sup>

แอลลีล	ความถี่แอลลีลของยีน CYP2C9			
	ไทย	เอเชีย	คอเคเซียน	แอฟริกัน-อเมริกัน
*1	95.4-97.2%	98.2%	80.8%	94%
*2	0%	0%	8-19%	1-3.6%
*3	2.8-4.6%	1.7-6.8%	3-16%	0.7-3.3%

**1.3 ผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP4F2 ต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน**

เอนไซม์ CYP4F2 ซึ่งทำหน้าที่เป็น vitamin K oxidase โดยเปลี่ยนวิตามินเคในรูปปริดิวิซีให้เป็น hydroxy-vitamin K ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ที่หมดฤทธิ์<sup>25</sup> โดยพบว่าแอลลีลของ CYP4F2\*3 ที่ตำแหน่ง 1347C>T (rs2108622) มีความสัมพันธ์กับปริมาณเอนไซม์ CYP4F2 ที่ลดลงและความสามารถในการเปลี่ยนสภาพวิตามินเคในรูปปริดิวิซียังลดลงอีกด้วย<sup>25</sup> ซึ่งความถี่แอลลีล CYP4F2\*3 ในเชื้อชาติต่างๆ มีดังนี้ ชาวคอเคเซียนร้อยละ 34, ชาวเอเชียร้อยละ 31 และชาวแอฟริกันอเมริกันร้อยละ 12<sup>20</sup>

การศึกษาในผู้ป่วยชาวคอเคเซียนที่มีแอลลีลของ CYP4F2\*3 พบว่ามีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีแอลลีลแบบ wild type<sup>26</sup> เนื่องจากผู้ป่วยที่มีแอลลีลของ CYP4F2\*3 มีความสามารถในการเปลี่ยนสภาพวิตามินเคในรูปปริดิวิซีไปเป็นเมแทบอไลต์ที่หมดฤทธิ์ได้ลดลง ทำให้ผู้ป่วยต้องการขนาดยารวาร์ฟารินสูงขึ้นเพื่อให้มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้เป็นปกติ<sup>25</sup> ในทางตรงกันข้ามบางการศึกษาในผู้ป่วยชาวคอเคเซียน ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ CYP4F2\*3 และความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินสูงขึ้น<sup>27</sup> อย่างไรก็ตามมีการ



ศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis เมื่อเร็วๆ นี้ซึ่งได้รวบรวมการศึกษา 22 การศึกษาในชาวเอเชีย พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ *CYP4F2\*3* และความต้องการขนาดยา วาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวเอเชีย โดยผู้ป่วยที่มีลักษณะจีโนไทป์แบบ heterozygous และ homozygous ของ *CYP4F2\*3* มีความต้องการขนาดยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 9 และ 20 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมแบบ wild type<sup>28</sup> ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ *CYP4F2\*3* และความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวไทย

#### 1.4 ผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ ยีน *UGT1A1* ต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน

เนื่องจากยารวาร์ฟารินในรูป S-isomer ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพด้วยเอนไซม์ *CYP2C9* ได้สารเมแทบอไลต์ 7-OH-WAR จากนั้น 7-OH-WAR จะถูกคอนจูเกตต่อด้วยเอนไซม์ *UGT1A1* ในตับ แล้วขับออกทางปัสสาวะ (รูปที่ 1)<sup>8</sup> มีการศึกษารายงานถึงผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ ยีน *UGT1A1* ที่มีต่อการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินในชาวบราซิล โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีแอลลีลแบบ *UGT1A1\*28*(TA)7 (rs8175347) มีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>29</sup> มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของแอลลีลแบบ *UGT1A1\*28* (TA)7 (rs8175347) และการมี glucuronidation activity ที่ลดลง<sup>8</sup> ดังนั้นจึงอธิบายได้ว่าในผู้ป่วยที่มีแอลลีลแบบ *UGT1A1\*28* (TA)7 (rs8175347) ส่งผลให้เอนไซม์ *UGT1A1* ทำงานลดลง จึงทำให้ 7-OH-WAR ถูกคอนจูเกตด้วยเอนไซม์ *UGT1A1* ลดลง โดยพบว่า 7-OH-WAR มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ *CYP2C9* แบบย้อนกลับ (negative feedback) ซึ่ง 7-OH-WAR เป็นตัวยับยั้งแบบแข่งขัน (competitive inhibitor) กับเอนไซม์ *CYP2C9* จึงทำให้ยารวาร์ฟารินในรูป S-isomer ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพด้วยเอนไซม์ *CYP2C9* ลดลง<sup>30</sup> ในทำนองเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วยชาวเกาหลีที่ได้รับยารวาร์ฟารินขนาดคงที่โดยมีภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ *UGT1A1* (rs887829) ซึ่งเบสไซโตซีน (cytosine; C) เปลี่ยนเป็นเบสไทมีน (thymine; T) ในตำแหน่งอินทรอน พบว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะจีโนไทป์แบบ CT หรือ TT มีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินสูงขึ้นกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ CC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.003$ )<sup>31</sup> โดยพบว่า *UGT1A1\*28*(TA)7 (rs8175347) และ *UGT1A1* (rs887829) มีความสัมพันธ์แบบ linkage disequilibrium จะเห็นได้ว่าการศึกษาถึงผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ *UGT1A1* ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา

วาร์ฟารินนั้นยังไม่แพร่หลายและข้อมูลยังไม่ชัดเจนมากนัก อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A1* ที่มีต่อการตอบสนองต่อ ยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวไทย

#### 1.5 ผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ ยีน *CYP2C19* ต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน

มีการศึกษาเกี่ยวกับยีน *CYP2C19* ซึ่งควบคุมการสร้างเอนไซม์ *CYP2C19* ที่มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลง ยารวาร์ฟารินในรูป R-warfarin ไปเป็นสารเมแทบอไลต์ R-7-OH-WAR นอกจากนั้นเอนไซม์ *CYP2C19* ยังสามารถเปลี่ยนแปลงยารวาร์ฟารินในรูป S-warfarin ไปเป็นสารเมแทบอไลต์ S-7-OH-WAR และ S-8-OH-WAR (รูปที่ 1) ถึงแม้ไม่ใช่กระบวนการเมแทบอไลซึมหลักก็ตาม<sup>32</sup> โดยพบว่าผู้ป่วยชาวจีนอันที่เป็นโรคหัวใจห้องบนสั่นพริ้วที่ไม่พบโรคคลื่นหัวใจร่วมด้วย (non-valvular atrial fibrillation) ซึ่งมีลักษณะจีโนไทป์แบบ heterozygous และ homozygous ของยีน *CYP2C19\*2* และ *CYP2C19\*3* มีความต้องการขนาด ยารวาร์ฟารินในขนาดคงที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะจีโนไทป์แบบ *CYP2C19\*1\*1* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )<sup>33</sup> ซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยชาวเกาหลีที่ได้รับยารวาร์ฟารินซึ่งมีลักษณะจีโนไทป์แบบ heterozygous หรือ homozygous ของยีน *CYP2C19\*2* และ *CYP2C19\*3* เกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยารวาร์ฟารินซึ่ง ได้แก่ภาวะเลือดออก (bleeding) มากกว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะจีโนไทป์แบบ *CYP2C19\*1\*1*<sup>34</sup>

นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยชาวคอเคเซียนที่มีลักษณะจีโนไทป์แบบ *CYP2C19\*1\*17* หรือ *CYP2C19\*17\*17* มีการกำจัดยารวาร์ฟารินในรูป R-isomer สูงกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ *CYP2C19\*1\*2* หรือ *CYP2C19\*2\*2* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.01$ )<sup>35</sup> ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มีแอลลีล *CYP2C19\*17* จะมีความสัมพันธ์กับการทำงานของเอนไซม์ *CYP2C19* ที่มากขึ้น จึงมีผลทำให้มีการกำจัด ยารวาร์ฟารินในรูป R-isomer ที่มากขึ้น อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วยที่มีแอลลีล *CYP2C19\*17* (จีโนไทป์แบบ *CYP2C19\*1\*17* หรือ *CYP2C19\*17\*17*) และจีโนไทป์แบบ *CYP2C19\*2\*17* มีอัตราส่วนระหว่างค่า INR/ขนาดยารวาร์ฟารินลดลงร้อยละ 37 และ 42 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีแอลลีล *CYP2C19\*2* (จีโนไทป์แบบ *CYP2C19\*1\*2* หรือ *CYP2C19\*2\*2*)<sup>35</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาผลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C19* ต่อการตอบสนองของยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวไทย

## 2. ปัจจัยด้านคลินิก

ปัจจัยด้านคลินิกที่มีรายงานว่าส่งผลต่อการตอบสนองต่อ ยาวาร์ฟาริน ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย โรคร่วมและยาที่ใช้ร่วม

### 2.1 เพศ (gender)

มีการศึกษารายงานว่าเพศชายมีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินสูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )<sup>36</sup> แต่อย่างไรก็ตามบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศและขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษา<sup>37</sup> จึงไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดถึงความสัมพันธ์ระหว่างเพศและขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษาได้

### 2.2 อายุ (age)

มีหลายการศึกษารายงานถึงความสัมพันธ์เชิงลบ (negative correlation) ระหว่างอายุและขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษา โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่ามีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า<sup>38</sup> อาจเนื่องมาจากเมื่ออายุมากขึ้นขนาดของตับลดลง จึงส่งผลให้ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงยา การสังเคราะห์ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องพึ่งวิตามินเค รวมถึงการทำงานของเอนไซม์วิตามินเค อีพอกไซด์ รีดักเทสลดลง หรือความชอบในการจับของเอนไซม์วิตามินเค อีพอกไซด์ รีดักเทสและยาวาร์ฟารินลดลง จึงอาจทำให้ผู้สูงอายุมีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินลดลง

### 2.3 น้ำหนักตัว (body weight)

มีการศึกษาที่รายงานถึงความสัมพันธ์เชิงบวก (positive correlation) ของน้ำหนักตัวและขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )<sup>38</sup> โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจะมีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินสูงขึ้น

### 2.4 ส่วนสูง (height)

มีการศึกษาที่รายงานถึงความสัมพันธ์เชิงบวก ระหว่างส่วนสูงและขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษา ( $r = 0.38$ ;  $p = 0.001$ ) ซึ่งผู้ป่วยที่มีส่วนสูงมากขึ้นจะมีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินสูงขึ้น<sup>39</sup>

### 2.5 ดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI)

มีการศึกษาที่รายงานถึงความสัมพันธ์เชิงบวก ระหว่างดัชนีมวลกายและขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษา โดยผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัม/ตารางเมตร มีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินสูง 0.69 มิลลิกรัม ( $p < 0.001$ )<sup>40</sup> อีกทั้งมีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน (obese; BMI 30-39.9 กิโลกรัม/ตารางเมตร) และภาวะอ้วนที่เสี่ยงต่อการเสียชีวิต (morbidly obese; BMI  $\geq 40$  กิโลกรัม/ตารางเมตร) พบว่ามีการตอบสนองต่อการเริ่มรักษาด้วยยาวาร์ฟารินลดลง<sup>41</sup>

จากการศึกษาที่ได้แนะนำแพทย์ให้เพิ่มขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้ในการเริ่มการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนหรือภาวะอ้วนที่เสี่ยงต่อการเสียชีวิตให้สูงกว่าผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายปกติ ประมาณร้อยละ 40-50<sup>41</sup>

## 2.6 โรคร่วม (co-morbidity)

### 2.6.1 ภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic congestive heart failure; CHF)

พบความสัมพันธ์เชิงลบในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังและขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $r = -0.26$ ,  $p = 0.025$ )<sup>37</sup> ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังมีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลว อาจเนื่องมาจากเมื่อมีภาวะหัวใจล้มเหลวมีผลทำให้ออกซิเจนไปเลี้ยงตัวไม่เพียงพอ ส่งผลให้เอนไซม์ในตับที่ต้องใช้ออกซิเจนในการทำงานลดลง เช่น CYPs, gamma-carboxylase โดย gamma-carboxylase เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง coagulation factors

### 2.6.2 ภาวะความดันโลหิตสูง (hypertension)

มีการศึกษารายงานถึงความสัมพันธ์เชิงลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและความต้องการขนาดยาวาร์ฟาริน ( $r = -0.27$ ,  $p = 0.046$ ) โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงมีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูง<sup>37</sup> อาจเนื่องจากการรักษาโรคความดันโลหิตสูง เช่น คาร์วี่โดลอล (carvedilol) และเออปีซาร์แทน (irbesartan) ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ CYP2C9<sup>42</sup> ซึ่งยาวาร์ฟารินในรูป S-isomer ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ CYP2C9 เช่นเดียวกัน นอกจากนี้ยังพบว่าเออปีซาร์แทนมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ในหลอดทดลอง สำหรับคาร์วี่โดลอลนั้นไม่พบว่ามีการศึกษาถึงฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาคาร์วี่โดลอลหรือเออปีซาร์แทนจึงอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงยาวาร์ฟารินลดลง ซึ่งอาจทำให้ต้องการขนาดยาวาร์ฟารินลดลงเนื่องจากมียาวาร์ฟารินในรูป S-isomer สูงในกระแสเลือด

## 2.7 อันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟารินและยาอื่นๆ (drug interactions)

เนื่องจากยาวาร์ฟารินเป็นยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยเอนไซม์ CYPs หลายชนิดดังที่กล่าวแล้วข้างต้น โดย S-warfarin ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งหากใช้ยาร่วมอื่นที่เหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 จึงอาจส่งผลให้การออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินลดลงหรือเพิ่มขึ้นได้ตามลำดับ ดังได้ยกตัวอย่างากลุ่มอื่นที่มีอันตรกิริยากับยาวาร์ฟารินที่พบบ่อยในระดับความน่าจะเป็นไปได้สูง (ตารางที่ 6)<sup>43</sup>

ตารางที่ 6 อันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินและยาที่ใช้ร่วมกันอื่น ๆ ที่มีความน่าจะเป็นไปได้สูง (highly probable)<sup>43</sup>

กลุ่มยาที่เพิ่มฤทธิ์ของ ยารวาร์ฟาริน	กลไก	กลุ่มยาที่ลดฤทธิ์ของ ยารวาร์ฟาริน	กลไก
Amiodarone Cotrimoxazole	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9	Barbiturates	เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9
Metronidazole			
Fluconazole	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9,	Carbamazepine	เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์
Voriconazole	CYP3A4 และ CYP2C19	Rifampin	CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2 และ CYP2C19
Diltiazem Erythromycin	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP1A2	Griseofulvin Nafcillin	เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4
Ciprofloxacin	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A1		
Fenofibrate	แย่งที่จับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding competition)		

### 3. ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม

ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมที่มีรายงานว่า มีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน ได้แก่ การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ และการได้รับอาหารที่มีวิตามินเคสูง

#### 3.1 การดื่มแอลกอฮอล์

มีการศึกษาที่รายงานถึงผลของการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณต่ำในช่วงสั้นว่ามีผลเพิ่มการออกฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดของยารวาร์ฟาริน ซึ่งเสี่ยงทำให้เกิดอาการข้างเคียงคือภาวะเลือดออก (bleeding) โดยอาจเป็นผลจากการที่แอลกอฮอล์ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพด้วยเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP3A4 จึงทำให้ยารวาร์ฟารินในรูป *R*-isomer ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพด้วยเอนไซม์ดังกล่าวลดลง หรืออาจเกิดจากการที่แอลกอฮอล์สามารถแย่งที่กับยารวาร์ฟารินในการจับกับโปรตีนในพลาสมา ดังนั้นจึงทำให้มียารวาร์ฟารินอยู่ในรูปอิสระมากขึ้น จึงส่งผลเพิ่มการออกฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดได้<sup>44</sup>

#### 3.2 การสูบบุหรี่

จากการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis พบว่าผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )<sup>4</sup> อาจเนื่องจากการสูบบุหรี่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP1A2 จึงทำให้ยารวาร์ฟารินในรูป *R*-isomer ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพและขับออกได้มากขึ้น

#### 3.3 การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคสูง

มีการศึกษาที่รายงานถึงความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเค และความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินที่ใช้ในการรักษา ( $r = 0.31, p < 0.02$ ) โดยผู้ป่วยที่รับประทานอาหารที่มีวิตามินเคสูงอาจทำให้ได้รับยารวาร์ฟารินขนาดยาสูงขึ้น เนื่องจากยารวาร์ฟารินมีผลต้าน

วิตามินเค (vitamin K antagonist)<sup>37</sup> อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีโดยให้รับประทานอาหารเสริมที่มีวิตามินเค 100 ไมโครกรัม/วัน ไม่พบว่า มีผลต่อการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน<sup>45</sup>

### การนำความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ไปประยุกต์ใช้ในการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน

ในปี พ.ศ. 2550 สำนักงานอาหารและยา สหรัฐอเมริกา ได้ปรับข้อมูลในฉลากยารวาร์ฟาริน โดยให้มีการนำปัจจัยทางพันธุกรรมเช่น ยีน *VKORC1* และ *CYP2C9* เข้ามาใช้ในการปรับขนาดยารวาร์ฟารินในช่วงเริ่มต้น จากนั้นในปี พ.ศ. 2553 บริษัท Bristol-Myers Squibb ซึ่งเป็นผู้ผลิตยา coumadin<sup>®</sup> ซึ่งเป็นชื่อการค้าของยารวาร์ฟาริน ได้เพิ่มข้อมูลการปรับขนาดยารวาร์ฟารินตามข้อมูลทางพันธุกรรมของยีน *VKORC1* และ *CYP2C9*<sup>46</sup>

นอกจากนั้นยังมีการสร้างสูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินทางออนไลน์โดยอาศัยข้อมูลทางคลินิก ข้อมูลทางพันธุกรรม และข้อมูลทางสิ่งแวดล้อม เช่น [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)<sup>47</sup> และ International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC) ได้พัฒนาสูตรการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินทางออนไลน์เช่นกัน <http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA162372936&objCls=Dataset#tabview=tab2><sup>48</sup>

สำหรับสูตรการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวไทยถูกพัฒนาครั้งแรกในปี พ.ศ. 2553 ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 89 ราย<sup>11</sup> โดยได้นำปัจจัยทางพันธุกรรมของ *VKORC1*, *CYP2C9* และอายุมาใช้ในสูตรการคำนวณ ในปี พ.ศ. 2556 ได้มีการศึกษาของ European Pharmacogenetics of Anticoagulant Therapy (EU-PACT) trial ในการทดลอง



แบบหลายศูนย์ (multicenter trial) ซึ่งมีรูปแบบการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) และปกปิดข้อมูลทางเดียว (single-blind trial) และเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ในผู้ป่วย 445 คน โดยพบว่ากลุ่มที่ใช้ข้อมูลทางพันธุกรรมของยีน *VKORC1* และ *CYP2C9* และข้อมูลทางคลินิกไปคำนวณขนาดยารวาร์ฟาริน (genotype-guided group) มีร้อยละของระยะเวลาที่ INR อยู่ในช่วงการรักษา (INR 2-3) สูงกว่ากลุ่มควบคุม (control group) ที่ได้รับขนาดยาตามช่วงอายุ (fixed dose regimen) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )<sup>49</sup> ในทางตรงข้ามกับการศึกษาดังกล่าวของ Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics (COAG) trial ในการทดลองแบบหลายศูนย์ (multicenter trial) ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิดข้อมูลสองทางและเทียบกับกลุ่มควบคุม (double-blind, randomized controlled trial) ในผู้ป่วย 1,015 ราย ไม่พบว่า genotype-guided group มีร้อยละของระยะเวลาที่ INR อยู่ในช่วงการรักษา (INR 2-3) สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้คำนวณขนาดยารวาร์ฟารินจากข้อมูลทางคลินิก (clinically guided group)<sup>50</sup> ซึ่งการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินใน genotype-guided group ของ COAG trial นั้นใช้สูตรการคำนวณของ Gage และคณะ<sup>47</sup>

มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการทดลองระหว่าง EU-PACT trial และ COAG trial โดยใช้กลุ่มตัวอย่างจาก COAG trial จำนวน 1,010 ราย โดยสรุปผลของการทดลองที่ขัดแย้งในทั้งสองการศึกษา อาจเนื่องมาจากใน EU-PACT trial การให้ loading dose ของยารวาร์ฟารินใน genotype-guided group ซึ่งคำนวณขนาดยาจากสูตรการคำนวณของ IWPC โดยมีขนาดยาสูงกว่ากลุ่มควบคุม และพบว่ากลุ่มควบคุมใน EU-PACT trial ซึ่งได้รับขนาดยาตามช่วงอายุไม่ได้ นำข้อมูลทางคลินิกอื่นมาใช้ในการคำนวณขนาดยา นอกจากนั้น ผลของการทดลองของสองการศึกษาที่ขัดแย้งอาจเนื่องมาจากการปกปิดข้อมูลการทดลอง (blinding) ที่แตกต่างกัน วิธีการปรับขนาดยา (dose-titration methods) ที่แตกต่างกัน และกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน<sup>51</sup>

## สรุป

ถึงแม้ว่ามีการใช้ยารวาร์ฟารินในการป้องกันและรักษาโรคหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดมาอย่างยาวนาน แต่ยังคงมีปัญหาระยะการปรับขนาดยารวาร์ฟารินให้อยู่ในช่วงการรักษา ซึ่งปัจจุบันองค์ความรู้ด้านเภสัชพันธุศาสตร์มีความก้าวหน้ามาก จึงทำให้ทราบว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน เช่น ภาวะพหุพันธุศาสตร์ทางพันธุกรรม

ของยีน *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *CYP2C19* และ *UGT1A1* ที่อาจส่งผลให้ผู้ป่วยต้องการขนาดยารวาร์ฟารินในขนาดที่แตกต่างกัน ซึ่งผลของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *VKORC1* และ *CYP2C9* ยังคงมีบทบาทต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน ซึ่งนอกจากปัจจัยทางพันธุกรรมแล้ว ปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีรายงานว่า มีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน เช่น อายุ น้ำหนักตัว ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ยาที่ใช้ร่วม และสำหรับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีรายงานว่า ส่งผลต่อความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าการศึกษาทางคลินิกสองการศึกษาใหญ่ให้ผลขัดแย้งกันในการนำข้อมูลทางพันธุกรรมไปใช้ในการคำนวณขนาดยารวาร์ฟาริน ซึ่งคงต้องอาศัยข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกเพื่อศึกษาถึงประโยชน์ของการนำข้อมูลทางพันธุกรรมไปใช้ในการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL, American Heart A, American College of Cardiology F. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-711.
- Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893-900.
- D'Andrea G, D'Ambrosio R, Margaglione M. Oral anticoagulants: Pharmacogenetics Relationship between genetic and non-genetic factors. *Blood Rev* 2008; 22: 127-40.
- Nathisuwan S, Dilokthomsakul P, Chaiyakunapruk N, Morarai T, Yodting T, Piriyanachanusorn N. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139: 1130-9.
- Weitz JI. Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet drugs. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth edition. New York: McGraw-Hill, 2011: 849-76.
- Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 437-59.
- Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 1997; 73:67-74.
- Bratton SM, Mosher CM, Kallouki F, Finel M, Court MH, Moran JH, et al. Analysis of R- and S-hydroxywarfarin glucuronidation catalyzed by human liver microsomes and recombinant UDP-glucuronosyltransferases. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 340: 46-55.

9. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-93.
10. Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, Lappe DL, Whiting BM, Kolek MJ, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22: 191-7.
11. Sangviroon A, Panomvana D, Tassaneeyakul W, Namchaisiri J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variation associated with VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in Thai patients taking warfarin. *Drug Metab Pharmacokinet* 2010; 25: 531-8.
12. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, Morita T, Ritchie MD, Scordo MG, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 101-10.
13. Deoisares R, Rojnuckarin P. Prevalence of VKORC1 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) - 1639 in Thai Adult Patients Who Have INR More Than 4 from Warfarin. *J Hematol Transfus Med* 2010; 20: 113-8.
14. Obayashi K, Nakamura K, Kawana J, Ogata H, Hanada K, Kurabayashi M, et al. VKORC1 gene variations are the major contributors of variation in warfarin dose in Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 169-78.
15. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, 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; 106: 2329-33.
16. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, Eriksson N, Ghori MJ, Bumpstead S, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood* 2009; 113: 784-92.
17. Park SM, Lee JK, Chun SI, Lee HI, Kwon SU, Kang DW, et al. VKORC1 and CYP2C9 Genotype Variations in Relation to Warfarin Dosing in Korean Stroke Patients. *J Stroke* 2013; 15: 115-21.
18. Scott SA, Edelman L, Kornreich R, Desnick RJ. Warfarin pharmacogenetics: CYP2C9 and VKORC1 genotypes predict different sensitivity and resistance frequencies in the Ashkenazi and Sephardi Jewish populations. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 495-500.
19. McClain MR, Palomaki GE, Piper M, Haddow JE. A rapid-ACCE review of CYP2C9 and VKORC1 alleles testing to inform warfarin dosing in adults at elevated risk for thrombotic events to avoid serious bleeding. *Genet Med* 2008; 10: 89-98.
20. Scott SA, Khasawneh R, Peter I, Kornreich R, Desnick RJ. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 781-91.
21. Voora D, McLeod HL, Eby C, Gage BF. The pharmacogenetics of coumarin therapy. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 503-13.
22. Yang J, Chen Y, Li X, Wei X, Chen X, Zhang L, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4234-43.
23. Mushiroda T, Ohnishi Y, Saito S, Takahashi A, Kikuchi Y, Saito S, et al. Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin dose requirements in Japanese patients. *J Hum Genet* 2006; 51: 249-53.
24. Ma C, Zhang Y, Xu Q, Yang J, Zhang Y, Gao L, et al. Influence of warfarin dose-associated genotypes on the risk of hemorrhagic complications in Chinese patients on warfarin. *Int J Hematol* 2012; 96: 719-28.
25. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M, Hsia CK, Rettie AE. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant. *Mol Pharmacol* 2009; 75: 1337-46.
26. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, Falkowski M, Gardina P, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008; 111: 4106-12.
27. Zhang JE, Jorgensen AL, Alfirevic A, Williamson PR, Toh CH, Park BK, et al. Effects of CYP4F2 genetic polymorphisms and haplotypes on clinical outcomes in patients initiated on warfarin therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 781-9.
28. Sun X, Yu WY, Ma WL, Huang LH, Yang GP. Impact of the gene polymorphisms on the warfarin maintenance dose: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2016; 4: 498-506.
29. Cristina dOAV, Dias RD, Braga GK, Brunialti GAL. Polymorphisms of CYP2C9, VKORC1, MDR1, APOE and UGT1A1 genes and the therapeutic warfarin dose in Brazilian patients with thrombosis: a prospective cohort study. *Mol Diagn Ther* 2014; 18: 675-83.
30. Jones DR, Moran JH, Miller GP. Warfarin and UDP-glucuronosyltransferases: writing a new chapter of metabolism. *Drug Metab Rev* 2010; 42: 55-61.

31. An SH, Chang BC, Lee KE, Gwak HS. Influence of UDP-Glucuronosyltransferase Polymorphisms on Stable Warfarin Doses in Patients with Mechanical Cardiac Valves. *Cardiovasc Ther* 2015; 33: 324-8.
32. Kim SY, Kang JY, Hartman JH, Park SH, Jones DR, Yun CH, et al. Metabolism of R- and S-warfarin by CYP2C19 into four hydroxywarfarins. *Drug Metab Lett* 2012; 6: 157-64.
33. Zhang H, Ma K, Liu W, Yang F, Liu J, Zhou H. Impact of CYP2C19 gene polymorphism on warfarin maintenance doses in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Gene* 2016; 591: 80-4.
34. Lee S, Hwang HJ, Kim JM, Chung CS, Kim JH. CYP2C19 polymorphism in Korean patients on warfarin therapy. *Arch Pharm Res* 2007; 30: 344-9.
35. Chang M, Soderberg MM, Scordo MG, Tybring G, Dahl ML. CYP2C19\*17 affects R-warfarin plasma clearance and warfarin INR/dose ratio in patients on stable warfarin maintenance therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 433-9.
36. Absher RK, Moore ME, Parker MH. Patient-specific factors predictive of warfarin dosage requirements. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1512-7.
37. Lee V, You J, Lee K, Chau T, Wayne M, Cheng G. Factors affecting the maintenance stable warfarin dosage in Hong Kong Chinese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20: 33-8.
38. Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 1135-41.
39. Sconce E, Khan T, Wynne H, Avery P, Monkhouse L, King B, 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; 106: 2329-33.
40. Mueller JA, Patel T, Halawa A, Dumitrascu A, Dawson NL. Warfarin dosing and body mass index. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 584-8.
41. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, Oliphant CS, Hutchison L, Alabdan NA, et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 36: 96-101.
42. Zisaki A, Miskovic L, Hatzimanikatis V. Antihypertensive drugs metabolism: An update to pharmacokinetic profiles and computational approaches. *Current Pharmaceutical Design* 2015; 21: 806-22.
43. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095-106.
44. Havrda DE, Mai T, Chonlahan J. Enhanced antithrombotic effect of warfarin associated with low-dose alcohol consumption. *Pharmacother* 2005; 25: 303-7.
45. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, Stocklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004; 104: 2682-9.
46. Bristol-Myers Squibb company. COUMADIN® TABLETS (Warfarin Sodium Tablets, USP) Crystalline COUMADIN® FOR INJECTION (Warfarin Sodium for Injection, USP) [cited 2016 30 Aug]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/009218s108lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/009218s108lbl.pdf).
47. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 326-31.
48. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360: 753-64.
49. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013; 369: 2294-303.
50. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013; 369: 2283-93.
51. French B, Wang L, Gage BF, Horenstein RB, Limdi NA, Kimmel SE. A systematic analysis and comparison of warfarin initiation strategies. *Pharmacogenet Genomics* 2016; 26: 445-52.

