



การเปรียบเทียบการคำนวณขนาดยาแวนิวโรนโดยใช้สูตรคำนวณทางเภสัชพันธุศาสตร์  
ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย



พุทธิมน หอวัฒนพันธ์

วิทยานิพนธ์เสนอบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร  
เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมชุมชน  
ปีการศึกษา 2567  
ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยนเรศวร

การเปรียบเทียบการคำนวณขนาดยาแวนิลินโดยใช้สูตรคำนวณทางเภสัชพันธุศาสตร์  
ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย



วิทยานิพนธ์เสนอบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร  
เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมชุมชน  
ปีการศึกษา 2567  
ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยนเรศวร

วิทยานิพนธ์ เรื่อง "การเปรียบเทียบการคำนวณขนาดยาตัวพารินโดยใช้สูตรคำนวณทางเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย"

ของ พุทธิมน หอวัฒนพันธ์

ได้รับการพิจารณาให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมชุมชน

### คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

(รองศาสตราจารย์ ดร.สิริพรรณ พัฒนาฤดี)

ประธานที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สกลวรรณ ประพฤติบัติ)

กรรมการผู้ทรงคุณวุฒิภายใน

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อัลจนา เฟื่องจันทร์)

อนุมัติ

(รองศาสตราจารย์ ดร.กรรองกาญจน์ ชูทิพย์)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อเรื่อง	การเปรียบเทียบการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินโดยใช้สูตรคำนวณทางเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย
ผู้วิจัย	พุทธิมน หอวัฒนพันธ์
ประธานที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สกลวรรณ ประพฤติบัติ
ประเภทสารนิพนธ์	วิทยานิพนธ์ ภ.ม. เภสัชกรรมชุมชน, มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2567
คำสำคัญ	วาร์ฟาริน, การคำนวณขนาดยา, เภสัชพันธุศาสตร์, CYP2C9, VKORC1

### บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์ : ความสัมพันธ์ของปัจจัยในทางคลินิกต่างๆ ได้แก่ เพศ อายุ ค่าดัชนีมวลกาย (น้ำหนักและส่วนสูง) ภาวะโรคร่วม พฤติกรรมสุขภาพ และอันตรกิริยากับยาอื่น ร่วมกับภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* มีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินที่แตกต่างกัน จึงทำให้มีการพิจารณาขนาดยารวาร์ฟารินในแต่ละบุคคลตามข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิก อย่างไรก็ตามการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ในโรงพยาบาลทั่วไปของประเทศไทยยังเป็นข้อจำกัดด้วยเหตุผลทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข จึงยังไม่มี การตรวจหาพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของยา และมีการพัฒนาสูตรคำนวณที่ใช้ข้อมูลปัจจัยทางคลินิกร่วมกับเภสัชพันธุศาสตร์ออกมาหลากหลาย งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้จากสูตรการคำนวณร่วมกับปัจจัยทางคลินิกที่ถูกพัฒนาขึ้นมาจากการศึกษาต่าง ๆ ทั้ง 7 สูตรกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วยชาวไทยที่ทำให้ได้ระดับ INR อยู่ในช่วงการการรักษาโดยใช้ลักษณะทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* รูปแบบ wild type คือ *CYP2C9* genotype \*1/\*1 และ *VKORC1* genotype A/A สำหรับประชากรไทย เพื่อคัดเลือกสูตรการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวไทย

วิธีการศึกษา : เป็นการวิจัยแบบย้อนหลัง กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยชาวไทยอายุ 18 ปีขึ้นไป รับประทานยารวาร์ฟาริน ที่มีค่าเป้าหมาย Therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 ร่วมกับไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยารวาร์ฟารินเป็นระยะเวลามานานมากกว่า 1 เดือน และติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้ง เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนของโรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี ตั้งแต่เดือนมกราคม 2560 ถึงเดือนธันวาคม 2565 และนำข้อมูลมาทดสอบการคำนวณขนาดการใช้วาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวไทยจากสูตรคำนวณของ Tham et al, Miao et al, Gage et al, The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium, Sangviroon et al, Sarapakdi et al และ Pongpangli et al โดย

เปรียบเทียบกับข้อมูลขนาดยวาร์ฟารินที่ใช้จริงในผู้ป่วย ทดสอบความแม่นยำของค่าพยากรณ์โดยใช้ค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์ (mean absolute error; MAE) ในการศึกษานี้ได้กำหนดให้ MAE ไม่เกิน 20%

ผลการศึกษา : กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 389 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงร้อยละ 54.2 อายุเฉลี่ย  $61.77 \pm 14.27$  ปี ใช้ยวาร์ฟารินสำหรับข้อบ่งใช้ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) มากที่สุดร้อยละ 83.29 ข้อบ่งใช้อื่น ๆ รองลงได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis) ร้อยละ 10.28 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) ร้อยละ 4.88 และผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valves) ร้อยละ 1.54 ค่าขนาดยวาร์ฟารินที่ใช้จริงในผู้ป่วยเฉลี่ย  $3.51 \pm 1.49$  มิลลิกรัมต่อวัน หรือคิดเป็น  $24.58 \pm 10.45$  มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ด้วยยาอื่นที่ใช้ร่วมกับยวาร์ฟารินพบว่ามียา simvastatin มากที่สุด ร้อยละ 53.78 รองลงมาคือ atorvastatin ร้อยละ 41.43, phenytoin ร้อยละ 3.98 และ amiodarone ร้อยละ 0.8 ค่าเฉลี่ยของขนาดยวาร์ฟารินจากแต่ละสูตรคำนวณจากน้อยไปมากตามลำดับ ได้ดังนี้ Miao et al  $1.84 \pm 0.32$  มิลลิกรัมต่อวัน, Pongbangli et al  $2.64 \pm 0.56$ , Sangviroon et al  $2.67 \pm 0.27$  มิลลิกรัมต่อวัน, Tham et al  $2.81 \pm 0.60$  มิลลิกรัมต่อวัน, Sarapakdi et al  $2.94 \pm 0.56$  มิลลิกรัมต่อวัน, IWPC  $3.01 \pm 0.66$  มิลลิกรัมต่อวัน และ Gage et al  $4.15 \pm 0.67$  มิลลิกรัมต่อวัน ผลการทดสอบความแม่นยำของค่าการพยากรณ์ขนาดยา โดยเรียงลำดับ MAE จากน้อยไปมาก ได้ดังนี้ Sarapakdi et al 28.84 %, IWPC 29.17 %, Tham et al 29.93 %, Pongbangli et al 31.95 %, Sangviroon et al 32.74 %, Gage et al 34.33 % และ Miao et al 48.51 %

สรุปผล : ขนาดยวาร์ฟารินที่ได้จากสูตรการคำนวณจากปัจจัยทางคลินิกร่วมกับลักษณะทางเภสัชพันธุศาสตร์ของผู้ป่วยชาวไทยแบบ wild type (*CYP2C9* genotype  $*1/*1$  และ *VKORC1* genotype *A/A*) ทั้ง 7 สูตรในการศึกษานี้ เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วยชาวไทยที่ทำให้ได้ระดับ INR อยู่ในช่วงการรักษา พบว่าทั้ง 7 สูตรคำนวณมีค่า MAE อยู่ในช่วง 28.84 – 48.51 % โดยยังไม่มีสูตรคำนวณสูตรใดเข้าตามเกณฑ์ MAE ไม่เกิน 20% ที่กำหนด

<b>Title</b>	COMPARISON OF WARFARIN DOSE CALCULATION FROM PHARMACOGENETICS AND CLINICAL DATA FORMULA WITH THE ACTUAL DOSE IN PATIENTS
<b>Author</b>	Phutthimon Howattanapun
<b>Advisor</b>	Assistant Professor Sakonwun Praputbut, Ph.D.
<b>Academic Paper</b>	M.Pharm. Thesis in Community Pharmacy, Naresuan University, 2024
<b>Keywords</b>	warfarin, dose calculation, pharmacogenetics, CYP2C9, VKORC1

### ABSTRACT

Background and Objectives: Relationship between clinical factors such as gender, age, body mass index (weight and height), other diseases, health behavior, drug interactions and genetic polymorphisms of *CYP2C9* and *VKORC1* affect to various warfarin responses. Clinical and pharmacogenetic factors are considered for appropriate warfarin doses in individual person. However, general hospitals in Thailand have limitation from health economic reasons, therefore many patients could not reach pharmacogenetic testing for warfarin dosing considerations. Nowadays, there are many warfarin dosing formulas development based on clinical and pharmacogenetic factors. This study aimed to compare calculation between seven warfarin dosing formulas and warfarin actual doses in patients; warfarin dose requirements to achieve therapeutic INR levels, by using wild type of *CYP2C9* and *VKORC1* (*CYP2C9* genotype *\*1/\*1* and *VKORC1* genotype *A/A*) for Thai population to select the most appropriate warfarin dosing formula for Thai patients.

Methods: This retrospective study included Thai's subject patients aged 18 years and over who had been receiving warfarin, the therapeutic INR ranges between 2.0 to 3.0, achieved INR 2.0 to 3.0 at least two consecutive follow-ups with unchanged warfarin dose more than 1 month. Data collected from medical database and patient record system in Banglamung hospital, Chonburi province, between January 2017 and

December 2022. Seven formulas of warfarin dosing; Tham et al, Miao et al, Gage et al, The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium, Sangviroon et al, Sarapakdi et al and Pongbangli et al were used to compare calculated doses with warfarin actual doses. The mean absolute error (MAE) was used for dose prediction and this study limited MAE less than or equal to 20 %.

Result: A total 389 patients who had been receiving warfarin were included in this study. Most of the participants were female 54.2 %, mean age  $61.77 \pm 14.27$  years. Indication of warfarin were atrial fibrillation 83.29 %, deep vein thrombosis 10.28 %, pulmonary embolism 4.88 % and mechanical prosthetic valves 1.54%. Mean actual warfarin dose was  $3.51 \pm 1.49$  milligrams per day or  $24.58 \pm 10.45$  milligrams per week. Concomitant medications were simvastatin 53.78 %, atorvastatin 41.43 %, phenytoin 3.98 % and amiodarone 0.8 %. Mean warfarin dose from 7 formulas in ascending order were Miao et al  $1.84 \pm 0.32$  milligrams per day, Pongbangli et al  $2.64 \pm 0.56$  milligrams per day, Sangviroon et al  $2.67 \pm 0.27$  milligrams per day, Tham et al  $2.81 \pm 0.60$  milligrams per day, Sarapakdi et al  $2.94 \pm 0.56$  milligrams per day, IWPC  $3.01 \pm 0.66$  milligrams per day and Gage et al  $4.15 \pm 0.67$  milligrams per day. Forecasting accuracy using MAE were Sarapakdi et al 28.84 %, IWPC 29.17 %, Tham et al 29.93 %, Pongbangli et al 31.95 %, Sangviroon et al 32.74 %, Gage et al 34.33 % and Miao et al 48.51 %.

Conclusions: All of seven formulas warfarin dosing calculated by using clinical factors with wild type pharmacogenetics in Thais (*CYP2C9* genotype *\*1/\*1* and *VKORC1* genotype *A/A*). Comparison of warfarin dose calculation with actual warfarin doses in patients. All of seven's formulas were MAE ranging from 28.84 % to 48.51 %. There were not any formulas in this study that shown calculated warfarin doses less than or equal to 20 %.

## ประกาศคุณูปการ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้เนื่องด้วยความกรุณาและความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เกษักรหญิง สกลวรรณ ประพฤติปฏิบัติ ประธานที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้เสียสละเวลาอันมีค่าในการให้คำปรึกษาตลอดระยะเวลาดำเนินการจนกระทั่งวิทยานิพนธ์เสร็จสมบูรณ์ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ แพทย์หญิงสุภารัตน์ ศิริประภาณัฐรัตน์ แพทย์ชำนาญการอายุร แพทย์สาขาโลหิตวิทยา โรงพยาบาลบางละมุง ที่ให้ความช่วยเหลือและคำปรึกษาด้านข้อมูลทาง การแพทย์ในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ฝ่ายสารสนเทศของโรงพยาบาลบางละมุง ที่ให้ความช่วยเหลือ และอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลเป็นอย่างดี และขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่คณะเภสัชศาสตร์ทุก ท่าน รวมถึงเจ้าหน้าที่บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวรที่ช่วยอำนวยความสะดวกตลอดระยะเวลา การทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณบิดา มารดา ครอบครัวของผู้วิจัย และผู้ร่วมงานทุกท่านที่ช่วย สนับสนุนในทุกด้านตลอดมา คุณค่าและคุณประโยชน์อันพึงจะมีจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบ และอุทิศแด่ผู้มีพระคุณทุกท่าน ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่างานวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่สนใจไม่มากก็ น้อย

พุทธิมน หอวัฒนพันธ์



## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
ประกาศคุณูปการ.....	ช
สารบัญ.....	ซ
สารบัญตาราง .....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	3
กรอบแนวคิดของการวิจัย.....	4
ความสำคัญของการวิจัย.....	4
ขอบเขตการวิจัย .....	4
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	5
สมมุติฐานของการวิจัย.....	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	6
ข้อมูลทั่วไปของยวาร์ฟาริน.....	6
ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยวาร์ฟาริน .....	7
อาการไม่พึงประสงค์จากยวาร์ฟาริน .....	9
อันตรกิริยาของยวาร์ฟาริน .....	11

รายการยาที่เกิดอันตรกริยากับวาร์ฟาริน .....	12
รายการสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เกิดอันตรกริยากับวาร์ฟาริน ..	13
อาหารที่มีผลต่อยวาร์ฟาริน .....	14
โรค/ภาวะร่างกายที่ส่งผลต่อยวาร์ฟาริน .....	15
แนวทางการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน และการติดตาม	
ผลการรักษา .....	16
เภสัชพันธุศาสตร์ทั่วไป และเภสัชพันธุศาสตร์ของยวาร์ฟาริน .....	19
การพัฒนาสูตรคำนวณขนาดยวาร์ฟารินโดยใช้ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ .....	22
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ใช้ยวาร์ฟารินในโรงพยาบาลบางละมุง .....	34
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....	36
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง .....	36
กระบวนการเลือกตัวอย่าง .....	36
การกำหนดขนาดตัวอย่าง .....	38
เครื่องมือและการพัฒนาเครื่องมือ .....	39
การเก็บรวบรวมข้อมูล .....	40
การคำนวณขนาดยวาร์ฟารินจากสูตรที่กำหนด .....	41
การวิเคราะห์ข้อมูล .....	49
ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม .....	50
บทที่ 4 ผลการวิจัย .....	51
ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง .....	51
ส่วนที่ 2 ขนาดยวาร์ฟารินที่ได้จากการคำนวณตามสูตรที่กำหนด .....	55

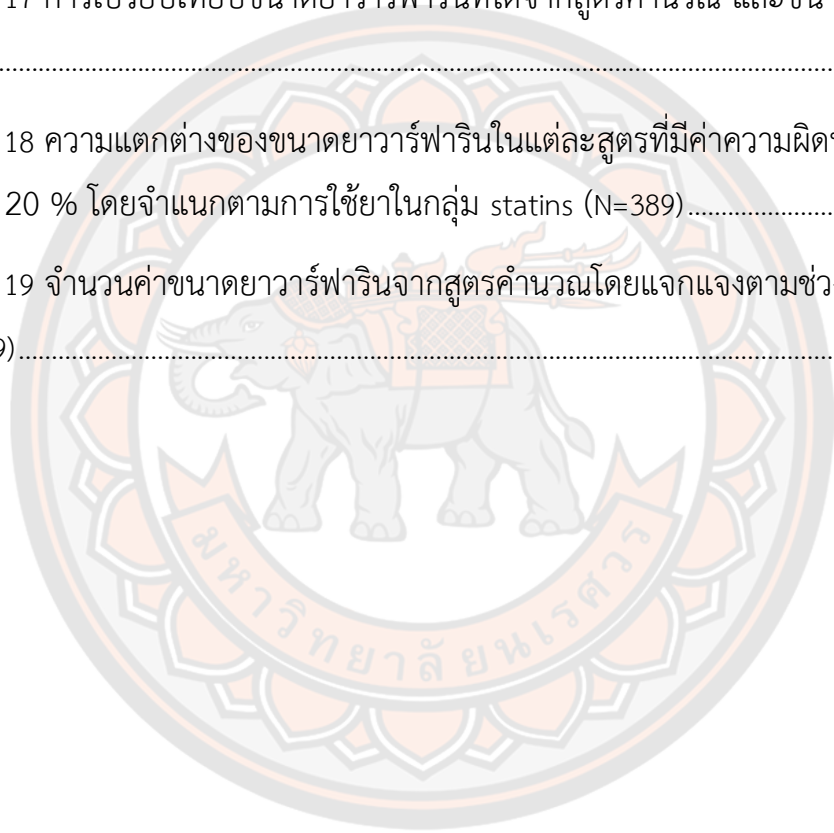
ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบขนาดยาวาร์ฟารินที่ได้จากขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้จริงของ ผู้ป่วยกับขนาดยาจากสูตรคำนวณ .....	57
ส่วนที่ 4 การวิเคราะห์ข้อมูลค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์จากแต่ละสูตรคำนวณที่ไม่เกิน 20 % .....	58
บทที่ 5 บทสรุป.....	62
อภิปรายผลการวิจัย.....	62
สรุปผลการวิจัย .....	65
ข้อเสนอแนะ .....	66
ข้อเสนอแนะในการนำผลวิจัยไปใช้ .....	66
ข้อจำกัดของการศึกษา.....	66
ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป.....	67
บรรณานุกรม.....	68
ภาคผนวก.....	73
ภาคผนวก ก เอกสารรับรองการวิจัยในมนุษย์.....	74
ภาคผนวก ข บันทึกข้อความขอเก็บข้อมูลวิจัยในโรงพยาบาลบางละมุง.....	77
ภาคผนวก ค แบบเก็บข้อมูลเพื่อการวิจัย .....	78
ประวัติผู้วิจัย .....	82

## สารบัญตาราง

### หน้า

ตาราง 1 รายการยาที่เกิดอันตรกิริยากับวาร์ฟาริน (warfarin-drug interaction) <sup>(1, 25-26)</sup> ....	12
ตาราง 2 รายการสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เกิดอันตรกิริยากับวาร์ฟาริน (warfarin-herb interaction) <sup>(1, 27-30)</sup> .....	13
ตาราง 3 ชนิดของอาหารที่มีวิตามินเคโดยแบ่งกลุ่มตามผลของวิตามินเคในอาหารต่อยา วาร์ฟาริน <sup>(27-29)</sup> .....	14
ตาราง 4 แสดงโรค/ภาวะร่างกาย และผลที่เกิดต่อยา วาร์ฟาริน <sup>(31)</sup> .....	15
ตาราง 5 แผนภูมิอย่างง่าย (Nomogram) ของการเริ่มยา วาร์ฟารินขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม (ดัดแปลงจาก Crowther et al. <sup>(34)</sup> ) .....	17
ตาราง 6 แนวทางการปรับขนาดยา วาร์ฟารินเพื่อให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย 2.0 – 3.0 <sup>(1)</sup> .....	19
ตาราง 7 ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 และผลกระทบของมิวเทชัน <sup>(2)</sup>	21
ตาราง 8 ลักษณะจีโนไทป์ของ VKORC1 และความต้องการขนาดยา วาร์ฟาริน <sup>(2)</sup> .....	21
ตาราง 9 แสดงความชุกโดยประมาณตามความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรมในยีน CYP2C9 และ VKORC1 ของประชากรเชื้อชาติต่าง ๆ และขนาดยา วาร์ฟารินที่ควรใช้ตาม ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 และ VKORC1 ที่แตกต่างกัน <sup>(3)</sup> .....	22
ตาราง 10 Warfarin sensitivity แบ่งตามชนิดของจีโนไทป์ <sup>(43)</sup> และขนาดยา วาร์ฟาริน (มิลลิกรัม/สัปดาห์) จาก US FDA label .....	29
ตาราง 11 ตารางแสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปในแต่ละสูตรคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน .....	30
ตาราง 12 ตารางแสดงตัวแปรของปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่ แตกต่างกันในแต่ละสูตรคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน .....	32
ตาราง 13 ผลการดำเนินงาน warfarin clinic ปีงบประมาณ 2566 .....	34

ตาราง 13 ผลการดำเนินงาน warfarin clinic ปีงบประมาณ 2566 (ต่อ).....	35
ตาราง 14 ร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา ในปีงบประมาณ 2561-2566.....	35
ตาราง 15 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (N=389) .....	53
ตาราง 16 สรุปค่าขนาดยวาร์ฟารินที่ได้จากการคำนวณตามสูตรที่กำหนด.....	55
ตาราง 17 การเปรียบเทียบขนาดยวาร์ฟารินที่ได้จากสูตรคำนวณ และขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย.....	57
ตาราง 18 ความแตกต่างของขนาดยวาร์ฟารินในแต่ละสูตรที่มีค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์ไม่เกิน 20 % โดยจำแนกตามการใช้ยาในกลุ่ม statins (N=389).....	59
ตาราง 19 จำนวนค่าขนาดยวาร์ฟารินจากสูตรคำนวณโดยแจกแจงตามช่วงขนาดยา (N=389).....	60



## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพ 1 โครงสร้างทางเคมี (A) และโครงสร้าง 3 มิติของยาวาร์ฟาริน(B) <sup>(23)</sup> .....	7
ภาพ 2 โครงสร้างของยาวาร์ฟารินในรูปออกฤทธิ์ R-form (2A) และ S-form (2B) <sup>(24)</sup> .....	8
ภาพ 3 กลไกการออกฤทธิ์และกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาวาร์ฟาริน <sup>(2)</sup> .....	8



## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน มาจากหลากหลายปัจจัย เช่น พยาธิสรีรวิทยา สิ่งแวดล้อม การใช้ยาร่วมกัน พฤติกรรมสุขภาพ รวมถึงลักษณะทางพันธุกรรม ปัจจุบันจึงมีแนวโน้มในการใช้ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ในทางการแพทย์เพื่อการรักษา ป้องกัน หรือพยากรณ์การเกิดโรคอย่างแพร่หลาย เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenomics) จึงมีความสำคัญใน ส่วนของการประเมินความเหมาะสมต่อการรักษาของผู้ป่วยทั้งในแง่ขนาดยาที่จะสัมพันธ์กับ ประสิทธิภาพในการรักษา รวมไปถึงช่วยป้องกันความเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม ยาต้านการแข็งตัวของเลือด<sup>(1,2)</sup> เช่น วาร์ฟาริน (warfarin) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม vitamin K antagonist (VKA) มีการใช้มายาวนาน ตัวยามีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สูง แต่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) การติดตามผลของการรักษาของยาโดยในอดีตใช้วิธีการตรวจเลือดหาระดับ prothrombin time (PT) เพื่อวัดความสามารถในการก่อกำเนินการของ vitamin K-dependent procoagulant clotting factors คือ factor II, VII, IX และ X แต่เนื่องจากอาจมีความแตกต่างของแหล่งการตรวจ และวิธีการรายงานทำให้ผลตรวจค่า PT ที่มาจากแต่ละห้องปฏิบัติการ ไม่สามารถนำมาแปลผลซึ่งกันและกันได้ จึงมีการปรับปรุงการติดตามผลการรักษายา วาร์ฟาริน ให้มี มาตรฐานมากขึ้น โดยใช้การรายงานผลเป็นค่า International Normalized Ratio (INR) ค่า INR ที่เหมาะสมจะแตกต่างกันตามข้อบ่งใช้ของยา โดยปกติจะอยู่ในระดับ  $2.5 \pm 0.5$  การใช้ยา วาร์ฟาริน สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น ภาวะเลือดออกในสมอง อีกทั้งยังพบว่าการเมแทบอลิซึมยามีความแปรปรวนระหว่างบุคคล (inter-individual variability) นอกจากนี้ยังพบว่า ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน (genetic polymorphism) มีความสำคัญต่อการตอบสนองทางคลินิกของยา วาร์ฟาริน<sup>(3-5)</sup> โดยจากหลายการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีความสำคัญมากต่อการเมแทบอลิซึมของยา วาร์ฟาริน คือ เภสัชพันธุศาสตร์เฉพาะหรือยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) ทำหน้าที่ขจัดยา วาร์ฟาริน ในชาวเอเชียพบข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์ มีลักษณะทางพันธุกรรมเป็น CYP2C9 \*1/\*1 (wild type) ร้อยละ 95 ซึ่งขนาดยา วาร์ฟาริน ที่ใช้ในผู้ป่วยกลุ่ม wild type จะใช้เป็นขนาดอ้างอิง ประชากรที่มีลักษณะพันธุกรรม CYP2C9 \*1/\*3 คิดเป็นร้อยละ 4 ต้องการขนาดยาลดลงประมาณ 22% และที่มียีน CYP2C9 \*3/\*3 คิดเป็นร้อยละ 1 ต้องการขนาดยาลดลงประมาณ 76% นอกจากนี้เภสัชพันธุศาสตร์ของยีนที่เป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ของ ยา วาร์ฟาริน คือ vitamin K 2,3 epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)<sup>(2)</sup> มี

การศึกษาพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัมพันธ์ทางพันธุกรรมของยีน *VKORC1* และความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินในการรักษามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยชาวคอเคเซียนและชาวเอเชียรวมถึงชาวไทยที่มี allele ของ *VKORC1* 1-2 allele ที่ตำแหน่ง 1173C>T (*rs9934438*) หรือที่ตำแหน่ง 1639G>A (*rs9923231*) โดยแบ่งตามลักษณะ haplotype A/A จะมีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(3-6)</sup> จากข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ทำให้ในปี 2007 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (United State of America Food and Drug Administration, US FDA)<sup>(4)</sup> ได้ให้เพิ่มคำเตือนในฉลากยาถึงการพิจารณาข้อมูลทางด้านพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* สำหรับพิจารณาการเลือกใช้ขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยแต่ละราย และ The American College of Chest Physicians (ACCP) 2012<sup>(7)</sup> ได้แนะนำให้มีการทำการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมเพื่อนำมาใช้พิจารณาขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสม สำหรับการตรวจเภสัชพันธุศาสตร์ในประเทศไทยเมื่อประเมินทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขจากงานรายงานการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบต่อด้านงบประมาณของการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย ปีที่ 1 ฉบับเดือนมีนาคม พ.ศ. 2566<sup>(8)</sup> พบว่า *CYP2C9* and *VKORC1* มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดที่รุนแรง (severe ADRs) โดยการตรวจคัดกรองยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* ในผู้ป่วยก่อนได้รับยารวาร์ฟาริน เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากอาการเลือดออก การศึกษาในประเทศไทยพบว่า การตรวจคัดกรองยีนไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เนื่องจากเหตุผลด้านประสิทธิภาพของการตรวจยีนในการควบคุมระดับของค่า INR ที่อยู่นอกช่วงการรักษา (the effectiveness of testing in reducing out-of-range INR values)<sup>(9)</sup> ทำให้ไม่สามารถตรวจเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยได้ทุกรายในทางปฏิบัติ การตรวจวัดทางเภสัชพันธุศาสตร์ในประเทศไทยยังมีค่าใช้จ่ายสูงและใช้ระยะเวลานาน อาทิ การขอตรวจทางห้องปฏิบัติการอณูพันธุศาสตร์ สถานส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ในการตรวจ *CYP2C9* genotyping และ *VKORC1* genotyping มีค่าตรวจชนิดละ 2,950 บาท ใช้เวลาในการรายงานผลประมาณ 1 เดือน (ข้อมูล ณ วันที่ 7 ธันวาคม 2559) ดังนั้นสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์<sup>(1)</sup> แนะนำการพิจารณาขนาดเริ่มต้นที่แนะนำในการรักษา คือ 3-5 มิลลิกรัมต่อ วัน (fixed-dose regimen) ทั้งนี้ต้องพิจารณาปัจจัยอื่นของผู้ป่วยร่วมด้วย เช่น เชื้อชาติ น้ำหนัก ภาวะโรคร่วม และการทำงานของตับและไต ส่งผลต่อระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาจนเห็นผลในการรักษา (onset) สามารถทำนายได้ขนาดของยาที่ออกฤทธิ์ให้ผลการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายจะแตกต่างกัน ในผู้ป่วยรายเดียวกัน การได้ขนาดยาเท่ากันก็อาจให้ผลการรักษาที่ไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินมีได้หลากหลาย โดยความแปรปรวนระหว่างบุคคลนี้คิดเป็นร้อยละ 59<sup>(2)</sup> ที่ส่งผลต่อการ



ตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน ทั้งจากปัจจัยด้าน อายุ ดัชนีมวลกาย เชื้อชาติ อันตรกิริยากับยาอื่นที่ใช้ร่วม ดังนั้นหลายการศึกษา<sup>(10-18)</sup> ได้พัฒนาสูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินสำหรับการใช้ข้อมูลปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ ได้แก่ เพศ อายุ ค่าดัชนีมวลกาย (น้ำหนักและส่วนสูง) ภาวะโรคร่วม และอันตรกิริยากับยาอื่น ร่วมกับปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ของ *CYP2C9* และ *VKORC1* เพื่อคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมและให้ระดับ INR อยู่ในช่วงเป้าหมาย อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาว่าสูตรการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินแบบใดมีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในผู้ป่วยชาวไทยโดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยในโรงพยาบาลต่างจังหวัดที่ไม่สามารถส่งตรวจทางข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ได้ในทางปฏิบัติ จากข้อมูลผู้ป่วยในคลินิกวาร์ฟารินใน ปีงบประมาณ 2566 ของโรงพยาบาลบางละมุง มีผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา (เป้าหมาย INR 2.0 – 3.0 และ 2.5 – 3.5) เพียงร้อยละ 42.86 นอกช่วงการรักษาโดยมีค่า INR น้อยกว่า 1.5 ร้อยละ 12.29 และมีค่า INR มากกว่า 5 ร้อยละ 3.15 งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินจากสูตรการคำนวณที่ได้รับ การพัฒนาขึ้นมาเทียบกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วยที่ทำให้อยู่ในช่วงการรักษาโดยใช้ปัจจัยทางคลินิก เนื่องจากการตรวจวัดทางเภสัชพันธุศาสตร์ในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ยังไม่มีการตรวจวัดจริงในผู้ป่วย การศึกษานี้จึงใช้ลักษณะทางเภสัชพันธุศาสตร์เป็นรูปแบบ wild type ในประชากรชาวไทย ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษาจำนวนมากขึ้น และสามารถเสนอสูตรการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินที่ยอมรับและเหมาะสมกับผู้ป่วยชาวไทย เพื่อลดอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้จากสูตรการคำนวณทางพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกที่ถูกพัฒนาขึ้นมาจากการศึกษาต่างๆ ได้แก่ Tham et al, Miao et al, Gage et al, The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium, Sangviroon et al, Sarapakdi et al และ Pongbangli et al กับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วยชาวไทยที่ทำให้ได้ระดับ INR อยู่ในช่วงการรักษา
2. เพื่อคัดเลือกสูตรการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวไทย

### กรอบแนวคิดของการวิจัย

สูตรการคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน ที่ถูกพัฒนาขึ้นมาและเผยแพร่จำนวน 7 สูตร โดยใช้ปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง เชื้อชาติ เพศ ยาที่ใช้ร่วม และยาที่เกิดอันตรกิริยากับ วาร์ฟาริน ร่วมกับปัจจัยทางพันธุศาสตร์ของยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* เป็นหลัก เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับขนาดยา วาร์ฟาริน ที่ใช้จริงในผู้ป่วยชาวไทยที่มี INR อยู่ในค่าเป้าหมาย โดยพิจารณากำหนดให้ค่าพยากรณ์ขนาดยา (mean absolute error) ไม่เกินร้อยละ 20 เพื่อนำมาเป็นแนวทางในการคัดเลือกสูตรการคำนวณ วาร์ฟาริน ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวไทย

### ความสำคัญของการวิจัย

การเปรียบเทียบสูตรการคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน ที่ถูกพัฒนาขึ้นมา เพื่อคัดเลือกวิธีการคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวไทย เมื่อนำมาประยุกต์ใช้ในการพิจารณาขนาดเริ่มต้นยา วาร์ฟาริน ในผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาร่วมกับปัจจัยทางคลินิกต่าง ๆ เป็นหลัก และใช้ลักษณะทางเภสัชพันธุศาสตร์เป็นรูปแบบ wild type เนื่องจากผู้ป่วยในโรงพยาบาลในประเทศไทยส่วนใหญ่ยังไม่มี การตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ ขนาดยา วาร์ฟาริน ที่ได้จากสูตรการคำนวณที่เหมาะสมจะส่งผลให้ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับยาในขนาดเริ่มต้นที่ทำให้ได้ระดับยาในช่วงการรักษา และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยที่สุด ซึ่งจะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตและลดความสูญเสียที่เกิดจากการใช้ยา

### ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนในโปรแกรม HOSxP ของโรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับทั่วไป (จำนวน 320 เตียง) เป็นระยะเวลา 6 ปี ตั้งแต่เดือนมกราคม 2560 ถึง เดือนธันวาคม 2565 และนำข้อมูลมาทดสอบการคำนวณขนาดการใช้ วาร์ฟาริน ในผู้ป่วยชาวไทยจากสูตรคำนวณของ Tham et al, Miao et al, Gage et al, The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium, Sangviroon et al, Sarapakdi et al และ Pongbangli et al และเปรียบเทียบกับข้อมูลขนาดยา วาร์ฟาริน ที่ใช้จริงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟาริน เพื่อหาสูตรคำนวณที่เหมาะสมเพื่อประยุกต์ใช้ในการพิจารณาขนาดเริ่มต้นยา วาร์ฟาริน ในประชากรชาวไทย

### นิยามศัพท์เฉพาะ

1. เป้าหมาย Therapeutic INR หมายถึง ระดับ INR ที่ 2.0-3.0
2. ความหลากหลายทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับยาวาร์ฟาริน หมายถึง ภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* polymorphisms
3. Wild type *CYP2C9* ของคนไทย หมายถึง ลักษณะทางพันธุกรรมที่เป็น Genotype *\*1/\*1*
4. Wild type *VKORC1* ของคนไทย หมายถึง ลักษณะทางพันธุกรรมที่เป็น Haplotype *A/A*

### สมมุติฐานของการวิจัย

ความสัมพันธ์ของปัจจัยในทางคลินิกต่างๆ ได้แก่ เพศ อายุ ค่าดัชนีมวลกาย (น้ำหนักและส่วนสูง) ภาวะโรคร่วม พฤติกรรมสุขภาพ และอันตรกิริยากับยาอื่น ร่วมกับภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* มีผลต่อการตอบสนองต่อยาวาร์ฟารินที่แตกต่างกัน จึงทำให้มีการพิจารณาขนาดยาวาร์ฟารินในแต่ละบุคคลตามข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิก และมีการพัฒนาสูตรคำนวณที่ใช้ข้อมูลปัจจัยทางคลินิกร่วมกับเภสัชพันธุศาสตร์ออกมาหลากหลาย อย่างไรก็ตามการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ในโรงพยาบาลทั่วไปในประเทศไทยยังเป็นข้อจำกัดด้วยเหตุผลทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข จึงยังไม่มี การตรวจหาพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของยา จากข้อมูลที่พบว่าในกลุ่มประชากรผู้ป่วยชาวไทยมีความแปรผันทางพันธุกรรมเป็นแบบที่ต้องการยาวาร์ฟารินในขนาดที่ต่ำลง โดยประชากรส่วนใหญ่ (wild type) มีพันธุกรรมเป็นแบบ *VKORC1* Haplotype *A/A* (ร้อยละ 61)<sup>(6)</sup> และ *CYP2C9* Genotype *\*1/\*1* (ร้อยละ 91-95)<sup>(6, 18)</sup> มาใช้ในแทนค่าทางพันธุศาสตร์ในแต่ละสูตรคำนวณ ได้แก่ Tham et al, Miao et al, Gage et al, The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium, Sangviroon et al และ Sarapakdi et al และนำมาเปรียบเทียบความแตกต่างกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วยที่ทำให้มีระดับยาในช่วงการรักษา (therapeutic dose) เพื่อให้ได้สูตรที่เหมาะสมที่สุดสำหรับประชากรชาวไทย การนำสูตรคำนวณขนาดยาวาร์ฟารินมาใช้เพื่อลดโอกาสของการประมาณค่าขนาดยาที่สูงเกินไป ซึ่งจะส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายแก่ผู้ป่วย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาวินิจฉัยเรื่องการเปรียบเทียบการคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน โดยใช้สูตรคำนวณทางเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย ผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมเอกสาร และตำราต่าง ๆ รวมถึงการศึกษาที่เกี่ยวข้องให้มีความครอบคลุม เพื่อนำมาใช้ในการดำเนินการวิจัยในครั้งนี้ ประกอบด้วยเนื้อหา ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของยาวาร์ฟาริน (การค้นพบยาวาร์ฟาริน ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาวาร์ฟาริน อาการไม่พึงประสงค์ อันตรกิริยา และข้อควรระวังของการใช้ยาวาร์ฟาริน)
2. แนวทางการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน และการติดตามผลการรักษา
3. เภสัชพันธุศาสตร์ทั่วไป และเภสัชพันธุศาสตร์ของยาวาร์ฟาริน
4. การพัฒนาสูตรคำนวณขนาดยาวาร์ฟารินโดยใช้ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์
5. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินในโรงพยาบาลบางละมุง

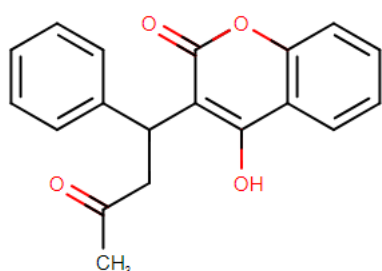
#### ข้อมูลทั่วไปของยาวาร์ฟาริน (การค้นพบยาวาร์ฟาริน)<sup>(1, 20)</sup>

ยาวาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาเม็ดในรูปแบบรับประทานที่มีการใช้มากกว่า 100 ปี ถูกค้นพบครั้งแรกในช่วงปี พ.ศ. 2467 ที่แคนาดาและอเมริกาเหนือ จากการพบว่ามีวัวเสียชีวิตจากการมีเลือดออกภายในโดยไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน ภายหลังพบว่าวัวมีการบริโภคหญ้าชนิดหนึ่งชื่อว่า “sweet clover” (*Melilotus alba* and *Melilotus officinalis*) และต่อมายังพบว่า มีสัตว์อื่น ๆ ที่เสียชีวิตจากการมีเลือดออกภายในที่ไม่ทราบสาเหตุอีกเป็นจำนวนมาก จึงทำให้โรคนี้อีกตั้งชื่อว่า “sweet clover disease” ภายหลังเหตุการณ์ดังกล่าวมีศัลยแพทย์ในสัตว์ 2 ท่าน ชื่อ Frank W. Schofield และ Lee M. Roderick ค้นพบว่าหญ้าที่ติดเชื้อรา ทำให้เกิดสารที่มีผลกับการแข็งตัวของเลือด และต่อมาในปีพ.ศ. 2483 มีการค้นพบว่าในหญ้าที่ขึ้นมาจากความชื้นในอากาศ ทำให้สารคูมาดิน (coumadin) ถูกออกซิไดซ์เปลี่ยนเป็นสารไดคูมารอล (dicoumarol) และถูกนำมาใช้เป็นยาเบื่อหนู ภายหลังมีชื่อเรียกว่า วาร์ฟาริน (warfarin) โดยตั้งชื่อตาม Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) ซึ่งเป็นผู้ถือสิทธิบัตร และยาวาร์ฟารินถูกนำมาใช้ในมนุษย์ในปี พ.ศ. 2497

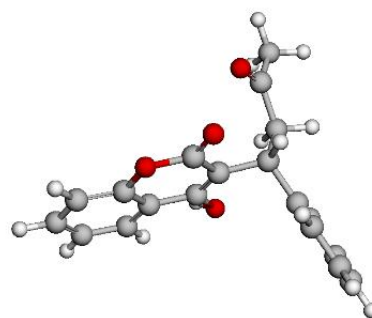
### ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยา วาร์ฟาริน

วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน จัดเป็น vitamin K dependent clotting factor ออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) โดยการยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase (VKOR) ที่มีหน้าที่เปลี่ยนแปลง vitamin K epoxide จากรูปออกซิไดซ์ (ไม่ออกฤทธิ์) ไปเป็นรูปรีดิวซ์ (ออกฤทธิ์) จึงทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างสารที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ clotting factor II, VII, IX, X, protein C และ protein S ทำให้เลือดแข็งตัวได้ช้าลง ยา วาร์ฟารินมี 2 รูปที่ออกฤทธิ์ (active form) คือ S-form และ R-form โดยที่ S-form มีฤทธิ์มากกว่า R-form 2-5 เท่า<sup>(22)</sup>

ตัวยา วาร์ฟารินมีการดูดซึมอย่างสมบูรณ์ที่กระเพาะอาหาร และอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ระดับยาสูงสุดในเลือดหลังทานยา 4 ชั่วโมง ยาจับกับพลาสมาโปรตีนได้ร้อยละ 99 มีปริมาตรการกระจายตัวต่ำ (0.14 ลิตร/กิโลกรัม) ระยะเวลาในการออกฤทธิ์คือ 2-5 วัน วาร์ฟารินจะถูกแปรสภาพที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP2C9 (ตัวหลัก), CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 และ CYP3A4 ได้เป็นสารเมแทบอไลต์ที่ไม่ออกฤทธิ์ และจะถูกขับออกทางปัสสาวะ 92% มีค่าครึ่งชีวิต 25-60 ชั่วโมง (ค่าเฉลี่ย 40 ชั่วโมง) ใช้ระยะเวลาขจัดยาออกจากร่างกายประมาณ 1 สัปดาห์ และห้ามใช้ยา วาร์ฟารินในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากยาสามารถผ่านทางรกได้ ทำให้เกิด embryopathy (nasal hypoplasia, stippled epiphyses) ในช่วงไตรมาสแรก (4-10%) และทำให้เกิดความผิดปกติทางระบบประสาทแก่ทารกได้ทุกไตรมาส โดยสามารถใช้ยา วาร์ฟารินในหญิงให้นมบุตรได้อย่างปลอดภัย เนื่องจากยาขับออกทางน้ำนมได้น้อยมาก<sup>(21)</sup>

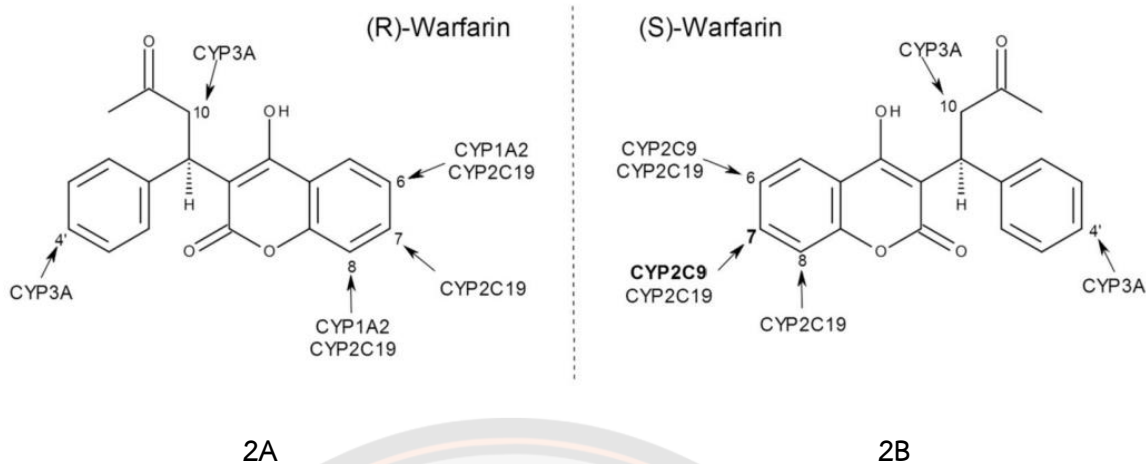


1A

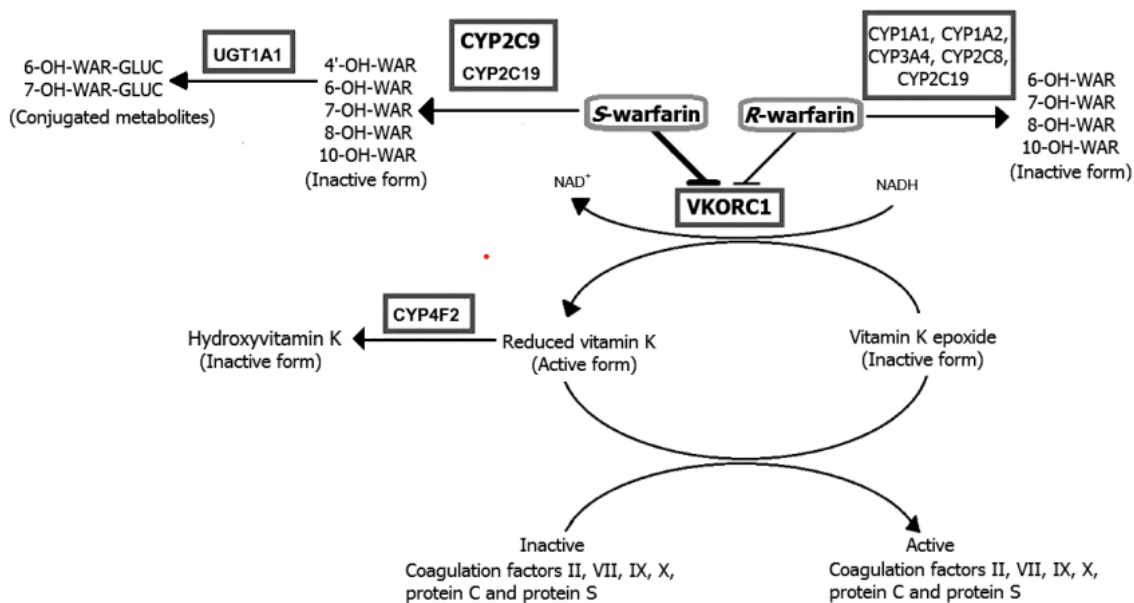


1B

ภาพ 1 โครงสร้างทางเคมี (A) และโครงสร้าง 3 มิติของยา วาร์ฟาริน(B) <sup>(23)</sup>



ภาพ 2 โครงสร้างของยาวาร์ฟารินในรูปออกฤทธิ์ R-form (2A) และ S-form (2B)<sup>(24)</sup>



ภาพ 3 กลไกการออกฤทธิ์และกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาวาร์ฟาริน<sup>(2)</sup>

ข้อบ่งใช้ยารวาร์ฟารินตาม American college of chest physicians consensus conference on Antithrombotic therapy<sup>(7)</sup> และแนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน โดยสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์<sup>(1)</sup> ให้ใช้ยารวาร์ฟารินสำหรับการรักษา หรือป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

1. ใช้สำหรับป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis)
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism)
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ (biological prosthetic valves)
5. ผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติก (aortic valve replacement) ชนิดโลหะ (aortic mechanical prosthetic valves)
6. ผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจไมทรัล (mitral valve replacement) ชนิดโลหะ (mitral mechanical prosthetic valves)
7. ผู้ที่เป็นโรคหัวใจที่เกิดจากลิ้นหัวใจตีบหรือรั่ว (valvular heart disease) และภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction)
8. ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation)
9. ผู้ที่มีประวัติเส้นเลือดสมองอุดตันจากลิ่มเลือด (embolic stroke) หรือ มีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง (recurrent cerebral infarction)
10. ผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจชนิดห้องหัวใจขยายใหญ่ (dilated cardiomyopathy)
11. ผู้ป่วยกลุ่มอาการต้านฟอสโฟลิปิด (antiphospholipid syndrome)

## อาการไม่พึงประสงค์ และอันตรกิริยาของยารวาร์ฟาริน

### อาการไม่พึงประสงค์จากยารวาร์ฟาริน<sup>(1, 2)</sup>

เนื่องด้วยยารวาร์ฟารินจัดเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูง (High Alert Drug) และมีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) จึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่าย และอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อันตรายถึงชีวิต โดยสามารถแบ่งอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟารินได้ดังนี้

1. ภาวะการเกิดเลือดออก (bleeding complication) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญในการรักษาด้วยยารวาร์ฟาริน ซึ่งจะเกิดเมื่อมี INR สูงเกินกว่าช่วงรักษา แบ่งตามความรุนแรงได้ดังนี้

- 1.1. ภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง (minor bleeding) คือ ภาวะเลือดออกที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษายาบาล ได้แก่ เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล จ้ำเลือดบริเวณผิวหนัง เป็นต้น
- 1.2. ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) คือ อาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจากยารักษาโรค (serious adverse drug reaction) ที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ เลือดออกในสมอง เลือดออกในทางเดินอาหาร ถ่ายดำ ปัสสาวะเป็นเลือด ไอเป็นเลือด หรือมีเสมหะเป็นเลือด เป็นต้น หรือภาวะเลือดออกที่จำเป็นต้องมีการให้เลือดอย่างน้อย 2 ยูนิต รวมถึงภาวะเลือดออกที่ต้องช่วยเหลือชีวิต และภาวะเลือดออกที่ทำให้เสียชีวิต
2. ภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic events) ซึ่งแบ่งตามความรุนแรงได้ดังนี้
  - 2.1. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดไม่รุนแรง (minor thromboembolic events) ได้แก่ หลอดเลือดดำอักเสบ (mild superficial thrombophlebitis)
  - 2.2. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันชนิดรุนแรง (major thromboembolic events) ได้แก่ ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient thromboembolic attack; TIA) หรือสงสัยว่าเกิดลิ่มเลือดอุดตันในสมอง (suspected stroke) การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) ที่ไม่มีผลกระทบต่อระบบการทำงานของหัวใจและปอด เป็นต้น รวมถึงภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ต้องช่วยเหลือชีวิต (life-threatening thromboembolic events) ได้แก่ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) โรคหลอดเลือดสมองที่ทำให้การทำงานทางประสาทลดลง (neurologic deficit) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ทำให้เสียชีวิต (fatal thromboembolic events)



## อันตรกิริยาของยาวาร์ฟาริน

อันตรกิริยา<sup>(25)</sup> คือปฏิกิริยาทางเภสัชวิทยาาระหว่างกันของสาร 2 ชนิด ทั้งในแง่ของการเปลี่ยนแปลง ระดับของยาในร่างกาย การต้านฤทธิ์ การเสริมฤทธิ์ การเพิ่ม หรือลดผลข้างเคียงจากยา หรืออาจเป็นการทำให้เกิดพิษ หรือทำให้เกิดฤทธิ์ใหม่

เนื่องด้วยยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index), สามารถจับกับพลาสมาโปรตีนได้ถึงร้อยละ 99 และมีการแปรสภาพที่ตับผ่านเอนไซม์ *CYP3A4*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2C8*, *CYP2C18*, และ *CYP1A2*<sup>(1, 21)</sup> จึงทำให้เกิดอันตรกิริยาร่วมกับยา สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเป็นจำนวนมาก อาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของวาร์ฟารินที่มากขึ้น หรือลดฤทธิ์ของยาลง อีกทั้งการที่ยาวาร์ฟารินออกฤทธิ์ต้านวิตามินเค (vitamin K antagonist) จึงทำให้อาหารบางชนิดที่มีส่วนประกอบของวิตามินเคในปริมาณสูงมีผลลดการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินได้ นอกจากนี้โรคหรือภาวะร่างกายบางอย่างอาจมีผลต่อยาวาร์ฟารินได้ด้วย จากปัจจัยที่กล่าวมาทั้งหมดนี้ส่งผลทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรืออาการข้างเคียงจากยาวาร์ฟารินได้ โดยอาจส่งผลเพียงเล็กน้อย หรืออาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ โดยแบ่งอันตรกิริยากับวาร์ฟารินได้ดังนี้

- รายการยาที่เกิดอันตรกิริยากับวาร์ฟาริน (warfarin-drug interaction)
- รายการสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เกิดอันตรกิริยากับวาร์ฟาริน (warfarin-herb interaction)
- อาหารที่มีผลต่อยาวาร์ฟาริน
- โรค/ภาวะร่างกายที่ส่งผลต่อยาวาร์ฟาริน

### รายการยาที่เกิดอันตรกิริยากับวาร์ฟาริน (warfarin-drug interaction)

ยาวาร์ฟารินมีการเปลี่ยนแปลงที่ระดับด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYPs หรือ P450s) หลายชนิดที่กล่าวไปข้างต้น ดังนั้นการใช้ยาร่วมหลายตัวที่มีผลเหนี่ยวนำ (enzyme inducer) หรือ ยับยั้ง (enzyme inhibitor) จึงส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินลดลง หรือเพิ่มขึ้นได้ตามลำดับ ดังตัวอย่างรายการยาที่แสดง ตารางที่ 1

ตาราง 1 รายการยาที่เกิดอันตรกิริยากับวาร์ฟาริน (warfarin-drug interaction)<sup>(1, 25-26)</sup>

ยาที่ให้ผลเพิ่มฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน		ยาที่ให้ผลลดฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน
amiodarone	amoxicillin	carbamazepine
amoxicillin+	aspirin	cholestyramine
clavulanic acid	cephalexin	dicloxacillin
celecoxib	cimetidine	griseofulvin
cephalexin	clarithromycin	nafcillin
ciprofloxacin	cotrimoxazole	phenobarbital
clopidogrel	disulfiram	rifampicin
diclofenac	doxycycline	sucralfate
erythromycin	etoricoxib	trazodone
fluorouracil	fluconazole	
gemfibrozil	fluvastatin	
ibuprofen	itraconazole	
isoniazid	ketoconazole	
mefenamic acid	metronidazole	
naproxen	norfloxacin	
parecoxib	phenytoin	
piroxicam	propranolol	
rosuvastatin	simvastatin	
tetracycline		

## รายการสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน (warfarin-herb interaction)

สมุนไพรและผลิตภัณฑ์อาหารเสริมสามารถเกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟารินได้ทั้งในด้านการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) โดยทำให้ออกฤทธิ์เสริมกัน เช่น ตังกุย กระเทียม แป๊ะก๊วย รากชะเอมเทศ ออกฤทธิ์ในตำแหน่ง vitamin K epoxide reductase<sup>(29,30)</sup> เช่นเดียวกันกับยารวาร์ฟาริน หรือออกฤทธิ์ต้านกัน เช่น อาหารเสริมที่มีวิตามินเคสูง หรือ coenzyme Q10 ที่มีโครงสร้างคล้ายกับยารวาร์ฟาริน และการเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลศาสตร์ (pharmacokinetics) เช่น St John's wort (*Hypericum perforatum L.*) มีผลเพิ่มการทำงานของ P-gp ในลำไส้ ทำให้ลดฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินได้<sup>(29)</sup> นอกจากนี้ยังมีตัวอย่างของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์อาหารเสริมอื่น ๆ ที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน ดังแสดงในตารางที่ 2

ตาราง 2 รายการสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน (warfarin-herb interaction)<sup>(1, 27-30)</sup>

มีผลเพิ่มฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน	มีผลลดฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน
กรดไขมันโอเมก้า 3 (omega-3 fatty acids)	โคเอนไซม์คิว10 (coenzyme Q10)
กระเทียมสกัด (garlic supplement)	เซนต์จอห์นเวิร์ต (St John's Wort)
เกรปฟรุ๊ต (grapefruit)	ถั่วเหลือง (soy bean)
ขิง (ginger)	โสม (ginseng)
คาโมมายล์ (chamomile)	เอคิเนเชีย (echinacea)
แครนเบอร์รี่ (cranberry)	
ไคโตซาน (Chitosan; <i>Swertia chirayita</i> )	
ชะเอมเทศ (licorice root)	
ตังกุย (dong quai)	
ตังเซียม (danshen)	
น้ำมันปลา (fish oil)	
แป๊ะก๊วย (ginkgo; Ginsenosides)	
สารสกัดกัญชา (cannabis)	

### อาหารที่มีผลต่อยาวาร์ฟาริน

อาหารที่มีวิตามินเคปริมาณสูงมีผลลดการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟารินได้ วิตามินเคมีอยู่ในอาหารหลากหลายชนิด เช่น ผักใบเขียว ผลไม้บางชนิด เครื่องในหรือผลิตภัณฑ์จากสัตว์ เป็นต้น<sup>(29)</sup> ตัวอย่างชนิดอาหารที่มีผลของวิตามินเคต่อยาวาร์ฟารินดังแสดงในตารางที่ 3

ตาราง 3 ชนิดของอาหารที่มีวิตามินเคโดยแบ่งกลุ่มตามผลของวิตามินเคในอาหารต่อยาวาร์ฟาริน<sup>(27-29)</sup>

ผลของวิตามินเคต่อยาวาร์ฟาริน ในปริมาณอาหาร 100 กรัม	ชนิดอาหาร
มากที่สุด (มากกว่า 200 ไมโครกรัม)	กะหล่ำปลี กุยฉ่าย ขึ้นฉ่าย แขนงกะหล่ำ ซาเขียว ซาดำ ต้นหอม บล๊อคโคลี่ ปวยเล้ง ผักกะเฉด ผักกาดเขียว ผักกาดหอม ผักขม ผักชี ผักชีฝรั่ง พาสลีย์ หน่อไม้ฝรั่ง หัวไชเท้า หอมแดง ตับ
มาก (100 - 200 ไมโครกรัม)	กะเพรา กะหล่ำดอก กุยช่ายฝรั่ง กระจับปี่ แตงกวา ถั่วดำ น้ำมันถั่วเหลือง ใบผักกาดหอม ลูกพลัมแห้ง แมงลัก โหระพา
ปานกลาง (50 - 100 ไมโครกรัม)	กีวี ถั่วเขียว ถั่วลันเตา ถั่วเหลือง น้ำแครอท น้ำมันมะกอก พืชประเภทฟัก ฟักทอง แอปเปิล มายองเนส
น้อย (น้อยกว่า 50 ไมโครกรัม)	กระถิน กะเฉด กาแฟ ขนมปัง ข้าวโพด ขึ้นฉ่ายฝรั่ง แครอท ชะพลู ชะอม ตำลึง ผักบู่ มะเขือเทศ มะระ ชีนก มันฝรั่ง สะตอ อโวคาโด ไข่

ดังนั้นผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินควรได้รับการให้คำแนะนำเพิ่มเติมในด้านปฏิบัติตัวเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมอื่น ๆ การใช้สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร และชนิดอาหารที่มีวิตามินเคปริมาณสูง เพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรืออาการข้างเคียงจากยาวาร์ฟาริน

### โรค/ภาวะร่างกายที่ส่งผลต่อยาวาร์ฟาริน<sup>(31)</sup>

โรคหรือภาวะร่างกายบางชนิดส่งผลต่อยาวาร์ฟาริน ผ่านทางหลากหลายกลไก ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาวาร์ฟาริน ดังในตารางที่ 4

ตาราง 4 แสดงโรค/ภาวะร่างกาย และผลที่เกิดต่อยาวาร์ฟาริน<sup>(31)</sup>

โรค หรือ ภาวะร่างกาย	กลไก	ผลต่อยาวาร์ฟาริน
มีการทำงานของตับบกพร่อง หรือ ภาวะตับแข็ง	เกิดความบกพร่องของกระบวนการแข็งตัวของเลือด (clotting factors)	เพิ่มฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน
ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) หรือ มีอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia)	ยาจับกับอัลบูมินในเลือดได้ลดลง ทำให้ยาวาร์ฟารินในรูปอิสระมากขึ้น	เพิ่มฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน
ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure)	เพิ่ม hepatic blood flow และลดการกำจัดยาวาร์ฟาริน	เพิ่มฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน
ไฮเปอร์เมตาบอลิซึม (hypermetabolism) เช่น ไข้ หรือ ไทรอยด์เป็นพิษ hyperthyroidism, overactive thyroid)	เร่งการขจัดวิตามินเค และ coagulation factors	เพิ่มฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน
ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism)	ลดการขจัด coagulation factors	ลดฤทธิ์ยาวาร์ฟาริน

นอกจากนี้ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมอื่น ๆ ที่พบว่ามีผลต่อการตอบสนองต่อยาวาร์ฟาริน ได้แก่

1. การตีพิมพ์แอลกอฮอล์: แอลกอฮอล์ถูกเปลี่ยนสภาพด้วยเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP3A4 ทำให้ยาวาร์ฟารินที่เป็น R-form ถูกเปลี่ยนสภาพได้ลดลง และแอลกอฮอล์สามารถแย่งที่กับยาวาร์ฟารินในการจับกับโปรตีนในเลือด ทำให้มียาวาร์ฟารินในรูปอิสระมากขึ้น จึงพบว่าการตีพิมพ์แอลกอฮอล์ในปริมาณต่ำในระยะเวลาสั้น ๆ มีผลเพิ่มการออกฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด เพิ่มความเสี่ยงในการภาวะเลือดออก<sup>(32)</sup>

2. การสูบบุหรี่: พบว่าการสูบบุหรี่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ *CYP1A2* จึงทำให้วาร์ฟารินที่เป็น R-form ถูกเปลี่ยนแปลงและขับออกได้มากขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มีความต้องการขนาดยา วาร์ฟาริน ในขนาดที่สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ )<sup>(33)</sup>

### แนวทางการเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน และการติดตามผลการรักษา

ข้อมูลจาก American College of Chest Physicians (ACCP) ของ Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy ACCP Guideline 2012<sup>(7)</sup> ได้แนะนำให้มีการเริ่มยา วาร์ฟาริน ที่ขนาด 5-10 มิลลิกรัมต่อวันในกรณีรักษาแบบผู้ป่วยนอก ในกรณีเป็นผู้ป่วยสูงอายุ มีภาวะ ทุพโภชนาการ มีการทำงานของตับผิดปกติ มีภาวะหัวใจล้มเหลว หรือมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด เลือดออกอาจพิจารณาเริ่มยาในขนาดน้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่จะมีการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ อาจพิจารณาเริ่มยาขนาด 2-3 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้นมีการตรวจติดตามค่า INR ใน 2-3 วัน ส่วน ในผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายแล้วควรได้รับการติดตามอีก 2 ครั้งติดต่อกัน หลังจากนั้น ติดตามอย่างน้อยทุก 4-6 สัปดาห์ และมีการศึกษาสำหรับพัฒนา warfarin nomogram<sup>(7, 34)</sup> โดยมี 2 nomogram หลักที่นิยมใช้ได้แก่ 5-mg warfarin nomogram และ 10-mg warfarin nomogram (ตารางที่ 5) หลักการของการใช้ warfarin nomogram จะเริ่มด้วยขนาด 5 หรือ 10 มิลลิกรัมในวัน แรก หลังจากนั้นอีก 1-2 วัน (ขึ้นอยู่กับแนวทางที่ใช้พิจารณา) จะมีการตรวจติดตามค่า INR โดยการ พิจารณาขนาดยาที่ใช้ในวันถัดไปจะขึ้นอยู่กับค่า INR ที่ได้จากขนาดยาที่รับประทานในวันก่อนหน้า และจะตรวจติดตามค่า INR ไปทุกวันติดต่อกันเป็นเวลา 4-5 วัน หลังจากนั้นจะใช้ขนาดยา วาร์ฟาริน ในขนาดคงที่ไปอีก 1 สัปดาห์ ในสัปดาห์ถัดไปหากค่า INR ไม่เป็นไปตามเป้าหมายจะมีการปรับขนาด ยาจะไม่เกินร้อยละ 5-20 ของขนาดยารวมในสัปดาห์แรก และตรวจติดตามทุกสัปดาห์จนกว่าค่า INR จะคงที่อย่างน้อย 2 สัปดาห์ติดต่อกัน จึงปรับเป็นการตรวจติดตามทุก 2 สัปดาห์ และ ทุก 1 เดือน ตามลำดับ หากมีค่า INR คงที่มากกว่า 3 เดือนติดต่อกันจะปรับเวลาการติดตามเป็นทุก 3 เดือน และ ยังมีการพัฒนา nomogram แบบอื่น ๆ สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูง เช่น การเริ่มใช้ยาขนาด 2.5-3 มิลลิกรัมในวันแรก เป็นต้น

ตาราง 5 แผนภูมิอย่างง่าย (Nomogram) ของการเริ่มยาวาร์ฟารินขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม (ดัดแปลงจาก Crowther et al.<sup>(34)</sup>)

Warfarin Nomogram		เริ่มต้นขนาด 5 mg	เริ่มต้นขนาด 10 mg
วันที่	INR	ขนาดยา	ขนาดยา
1	-	5 mg	10 mg
2	< 1.5	5 mg	7.5 - 10 mg
	1.5 - 1.9	2.5 mg	2.5 mg
	2.0 - 2.5	1.0 - 2.5 mg	1.0 - 2.5 mg
	> 2.5	0	0
3	< 1.5	5 - 10 mg	5 - 10 mg
	1.5 - 1.9	2.5 - 5 mg	2.5 - 5 mg
	2.0 - 2.5	0 - 2.5 mg	0 - 2.5 mg
	2.5 - 3.0	0 - 2.5 mg	0 - 2.5 mg
	> 3.0	0	0
4	< 1.5	10 mg	10 mg
	1.5 - 1.9	5 - 7.5 mg	5 - 7.5 mg
	2.0 - 3.0	0 - 5 mg	0 - 5 mg
	> 3.0	0	0
5	< 1.5	10 mg	10 mg
	1.5 - 1.9	7.5 - 10 mg	7.5 - 10 mg
	2.0 - 3.0	0 - 5 mg	0 - 5 mg
	> 3.0	0	0
6	< 1.5	7.5 - 12.5 mg	7.5 - 12.5 mg
	1.5 - 1.9	5 - 10 mg	5 - 10 mg
	2.0 - 3.0	0 - 7.5 mg	0 - 7.5 mg
	> 3.0	0	0

ในปี 2007 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA)<sup>(4)</sup> ได้ให้เพิ่มค่าเตือนในฉลากยาวาร์ฟารินถึงการพิจารณาข้อมูลทางด้านพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* สำหรับพิจารณาการเลือกใช้ขนาดยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยแต่ละราย และ The American College of Chest Physicians (ACCP) ในปี 2012 ได้แนะนำให้มีการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมเพื่อเป็นปัจจัยหนึ่งสำหรับการพิจารณาขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสม (Grade 1B)<sup>(7)</sup>

สมาคมแพทยโรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ พ.ศ. 2553<sup>(1)</sup> มีแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่พิจารณาใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน โดยการเริ่มต้นขนาดยาวาร์ฟารินที่แนะนำในการรักษาคือ 3-5 มิลลิกรัมต่อวัน กรณีเป็นการรักษาแบบไม่เร่งด่วน เช่น กรณี chronic stable AF หรือผู้ป่วยที่สามารถรอผลของการรักษาได้ โดยที่จะเริ่มเห็นผลการรักษาภายใน 5-7 วัน และจะให้ประสิทธิผลเต็มที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยาไปแล้วประมาณ 1 เดือน<sup>(1)</sup> แนะนำขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นที่ 3 มิลลิกรัมต่อวัน โดยรูปแบบการใช้ยาดังกล่าวเป็นรูปแบบที่ให้ยาในขนาดตายตัว (fixed-dose) และหากเป็นกรณีต้องการให้ผลการรักษาเร็วจะให้ heparin ตามข้อบ่งใช้ ร่วมกับวาร์ฟาริน 3 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากที่ INR อยู่ในช่วงการรักษาติดกันในระยะ 2 วัน จึงหยุด heparin ทั้งนี้จากหลายการศึกษาได้แนะนำถึงการเลือกขนาดยาว่าจะต้องมีการพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น อายุ เชื้อชาติ น้ำหนัก โรคร่วม อาหาร ปฏิกริยาระหว่างยา และการทำงานของตับ/ไต เป็นต้น หลังจากนั้นจึงมีการติดตามค่า INR ภายใน 2-3 วันหลังให้ยาครั้งแรก ในคนที่ไวต่อการตอบสนองของยาระดับรุนแรง และตรวจค่า INR ซ้ำในอีก 7 วัน เพื่อให้ผ่านช่วงที่มีระดับยาคงที่ (steady state) ของยา และจะมีประสิทธิผลอย่างเต็มที่หลังจากได้รับยาประมาณ 1 เดือน ส่วนการพิจารณาการปรับขนาดยา แนะนำให้มีการเพิ่มหรือลดขนาดยาวาร์ฟารินเพื่อให้ได้ค่า INR ตามเป้าหมาย ไม่เกินร้อยละ 5-20 ของขนาดยารวมในหนึ่งสัปดาห์ (ยกเว้นในช่วงเริ่มต้นของการรักษา) และติดตามในอีก 1 สัปดาห์ ส่วนในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาในขนาดที่คงที่และมีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายแล้วควรได้รับการติดตามอย่างน้อยทุก 4 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยที่มีค่า INR ไม่คงที่ควรได้รับการติดตามอย่างน้อยทุก ๆ 2 สัปดาห์ โดยมีแนวทางการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้เป้าหมาย 2.0 - 3.0 (ตารางที่ 6)



ตาราง 6 แนวทางการปรับขนาดยาวาร์ฟารินเพื่อให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย 2.0 – 3.0<sup>(1)</sup>

ค่า INR ของผู้ป่วย	แนวทางการปรับขนาดยาวาร์ฟาริน
น้อยกว่า 1.5	เพิ่มขนาดยา 10 – 20 % ของค่าขนาดยาต่อสัปดาห์
1.5 – 1.9	เพิ่มขนาดยา 5 – 10 % ของค่าขนาดยาต่อสัปดาห์
2.0 – 3.0	พิจารณาให้ยาขนาดเดิม
3.1 – 3.9	ลดขนาดยา 5 – 10 % ของค่าขนาดยาต่อสัปดาห์
4.9 – 4.9	หยุดยา 1 วัน และลดขนาดยา 10% ของค่าขนาดยาต่อสัปดาห์
5.0 – 8.9 และไม่มีเลือดออกผิดปกติ	หยุดยา 1 – 2 โดส ร่วมกับให้ vitamin K <sub>1</sub> รูปแบบรับประทานขนาด 1 มิลลิกรัม
มากกว่าหรือเท่ากับ 9 และไม่มีเลือดออกผิดปกติ	ให้ vitamin K <sub>1</sub> (Phytonadione) รูปแบบรับประทานขนาด 5 – 10 มิลลิกรัม
มีภาวะเลือดออกผิดปกติแบบรุนแรง (major bleeding) ในทุกค่า INR	ให้ vitamin K <sub>1</sub> รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ fresh frozen plasma และอาจพิจารณาให้ vitamin K <sub>1</sub> ซ้ำได้ทุก 12 ชั่วโมง

### เภสัชพันธุศาสตร์ทั่วไป และเภสัชพันธุศาสตร์ของยาวาร์ฟาริน

#### 1. เภสัชพันธุศาสตร์<sup>(35, 36)</sup>

เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics หรือ pharmacogenetics) เป็นการศึกษาเกี่ยวกับความหลากหลายทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับร่างกายมนุษย์ และการตอบสนองต่อยา โดยจะให้ข้อมูลที่สามารถนำไปวิเคราะห์การใช้ยา เช่น หาขนาดยาที่เหมาะสม ป้องกันการแพ้ยา พัฒนายาใหม่ เป็นต้น เพื่อนำไปวางแผนการรักษาในผู้ป่วยแต่ละบุคคลให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยามากขึ้น รวมทั้งยังอาจส่งผลในการช่วยลดค่าใช้จ่ายในระบบบริการสุขภาพอีกด้วย

เภสัชพันธุศาสตร์สามารถแบ่งความผิดปกติทางพันธุกรรมต่อการตอบสนองต่อยาได้ดังนี้

1) เภสัชพันธุศาสตร์ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ ส่วนใหญ่เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่มีหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย เช่น ความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) หรือ ความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ thiopurine S-methyltransferase (TPMT) ซึ่งมีผลต่อการเมแทบอลิซึมของยาจากรูปที่มีฤทธิ์ไปเป็นรูปที่ไม่มีฤทธิ์

หรืออาจทำให้ยาที่ถูกเมแทบอลิต์แล้วมีความแรงมากขึ้น/ลดลง เป็นต้น ซึ่งหากในผู้ป่วยแต่ละรายมีลักษณะทางพันธุกรรมส่วนนี้ที่แตกต่างกันจึงส่งผลต่อการตอบสนองต่อยาหรือการเกิดพิษจากยาที่แตกต่างกันด้วย

2) เกล็ดพันธุศาสตร์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา แต่อาจมีผลต่อการตอบสนองหรือการเกิดพิษจากยา เช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา หรือ ความผิดปกติของโปรตีนที่มีหน้าที่ดูดซึมยาผ่านผนังลำไส้/การขนส่งยาเข้าสู่อวัยวะและเนื้อเยื่อต่าง ๆ

## 2. เกล็ดพันธุศาสตร์ของยาวาร์ฟาริน<sup>(2-5, 37)</sup>

การศึกษาทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์ทำให้ทราบถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการตอบสนองของยาวาร์ฟาริน โดยมีหลายการศึกษาพบภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีนหลากหลายชนิด เช่น *VKORC1*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, *UGT1A1* เป็นต้น<sup>(2)</sup> โดยความแตกต่างของยีนดังกล่าวส่งผลให้ผู้ป่วยต้องการขนาดยาวาร์ฟารินในขนาดที่แตกต่างกัน ข้อมูล ณ ปัจจุบันมีเพียง *CYP2C9* และ *VKORC1*<sup>(3, 5)</sup> ที่มีบทบาทเด่นชัดต่อการนำมาใช้ในพิจารณาขนาดยาวาร์ฟาริน โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. ยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ cytochrome P450 2C9 (*CYP2C9*) ทำหน้าที่เปลี่ยนสภาพยา วาร์ฟารินโดยปกติจะอยู่ในรูป racemic mixture ระหว่าง R-warfarin และ S-warfarin ในสัดส่วนที่เท่ากัน เอนไซม์ *CYP2C9* จะมีหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยาในรูปแบบออกฤทธิ์ของ S-warfarin ซึ่งออกฤทธิ์ได้แรงกว่า R-warfarin 2-5 เท่า ให้อยู่ในรูปแบบไม่มีฤทธิ์ ดังนั้นหากมีการแสดงออกของยีนของเอนไซม์ *CYP2C9* ลดลงจึงต้องการยาวาร์ฟารินในขนาดที่ต่ำลงด้วย (ตารางที่ 7)<sup>(2)</sup>

2. ยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (*VKORC1*) VKOR เป็นเอนไซม์ที่ควบคุมกระบวนการทั้งหมดในการผันกลับของวิตามินเคมาใช้ใหม่ ซึ่งเป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน โดยจะไปยับยั้งการเปลี่ยนกลับของ vitamin K epoxide ซึ่งอยู่ในรูป oxidized ไปเป็น reduced vitamin K ซึ่งเป็นรูปออกฤทธิ์ จึงเป็นการยับยั้งกระบวนการสร้าง vitamin K-dependent coagulation factors ในร่างกาย ได้แก่ coagulation factors II, VII, IX, X, protein C และ protein S ถ้าเป็นกรณีมีการแสดงออกของยีน genotype A/A ผู้ป่วยจะต้องการยาวาร์ฟารินในขนาดที่ลดลง genotype A/B จะต้องการยาวาร์ฟารินในขนาดปานกลาง และ genotype B/B จะต้องการยาวาร์ฟารินในขนาดที่สูงขึ้น โดยลักษณะที่ทำให้เกิดความแตกต่างของแต่ละ genotype เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ nucleotide base ได้แก่ อะดีนีน (Adenine; A)

กวานีน (guanine; G) ไซโตซีน (cytosine; C) และไทมีน (thymine; T) 1 ตัวใน genome ที่ทำให้เกิดการแปรผันของลำดับ DNA (single nucleotide polymorphisms ; SNPs) (ตารางที่ 8)<sup>(2, 3)</sup>

ตาราง 7 ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 และผลกระทบของมิวเทชัน<sup>(2)</sup>

แอลลีล	ผลกระทบของมิวเทชัน	การทำงานของเอนไซม์
*1	ปกติ (wild type)	ปกติ
*2	เปลี่ยนแปลงสภาพเบสได้กรดอะมิโนตัวใหม่ Arg 144 Cys	ลดลง
*3	เปลี่ยนแปลงสภาพเบสได้กรดอะมิโนตัวใหม่ Ile 359 Lue	ลดลง

ตาราง 8 ลักษณะจีโนไทป์ของ VKORC1 และความต้องการขนาดยา วาร์ฟาริน<sup>(2)</sup>

จีโนไทป์	การแสดงออกของ mRNA ของ VKORC1 และการสร้างเอนไซม์ VKORC1	ความต้องการขนาดยา วาร์ฟาริน
A/A	ต่ำ	ลดลง
A/B	ปานกลาง	ปานกลาง
B/B	สูง	สูง

ตาราง 9 แสดงความชุกโดยประมาณตามความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรมในยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* ของประชากรเชื้อชาติต่าง ๆ และขนาดยารวาร์ฟารินที่ควรใช้ตามลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* ที่แตกต่างกัน<sup>(3)</sup>

ลักษณะทางพันธุกรรม Genotypes/ Haplotypes	ความชุกที่พบในแต่ละเชื้อชาติ (ร้อยละ)			ขนาดที่ต้องใช้
	Caucasians	African-Americans	Asians	
<b><i>CYP2C9</i></b>				
*1/*1	70	90	95	ใช้เป็นขนาดอ้างอิง
*1/*2	17	2	0	ลดลงประมาณร้อยละ 22
*1/*3	9	3	4	ลดลงประมาณร้อยละ 34
*2/*2	2	0	0	ลดลงประมาณร้อยละ 43
*2/*3	1	0	0	ลดลงประมาณร้อยละ 53
*3/*3	0	0	1	ลดลงประมาณร้อยละ 76
<b><i>VKORC1</i></b>				
B/B	37	82	7	ใช้เป็นขนาดอ้างอิง
A/B	45	12	30	ลดลงประมาณร้อยละ 26
A/A	18	6	63	ลดลงประมาณร้อยละ 50

#### การพัฒนาสูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินโดยใช้ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์<sup>(36)</sup>

จากข้อมูลกลไกการออกฤทธิ์และเภสัชจลนศาสตร์ของยารวาร์ฟารินทำให้พบลักษณะความแปรผันทางพันธุกรรมของยีนที่เป็นปัจจัยต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินที่สำคัญได้แก่ *CYP2C9* (ร้อยละ 5-10)<sup>(38, 39)</sup> และ *VKORC1* (ร้อยละ 20-25)<sup>(38, 39)</sup> จึงทำให้เกิดการพัฒนาสูตรการคำนวณที่จะนำข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้คำนวณขนาดยารวาร์ฟาริน โดยมีจุดประสงค์เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟารินในช่วงแรกของการรักษา<sup>(40, 41)</sup>

การศึกษาโดย Gage และคณะในปี 2547<sup>(10)</sup> ได้อาศัยการทำนายขนาดยารวาร์ฟารินโดยใช้ปัจจัยทางคลินิก ประชากรศาสตร์ และเภสัชพันธุศาสตร์ จากกลุ่มตัวอย่าง 369 ราย เป็นประชากรผิวขาวร้อยละ 71, African-American ร้อยละ 29 ที่ใช้ยารวาร์ฟารินอยู่ในช่วงการรักษา (maintenance dose) เก็บตัวอย่างเลือดมาตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2C9* พบว่าปัจจัย

ด้านอายุที่มากขึ้นจะต้องการขนาดลดลง 8% ค่าดัชนีมวลกายที่ลดลงต้องการขนาดลดลง 13% ลักษณะทางพันธุกรรมของยีนแบบ *CYP2C9\*2* ต้องการขนาดลดลง 19% และ *CYP2C9\*3* ต้องการขนาดลดลง 30% ( $p < 0.001$ ) นอกจากนี้ยังพบปัจจัยทางด้านอันตรกิริยาที่มีผลต่อการต้องการวาร์ฟารินในขนาดที่ลดลง ได้แก่ การใช้ amiodarone และ simvastatin ร่วมด้วย และปัจจัยทางเชื้อชาติที่เป็นลักษณะ African-American หลังจากนำปัจจัยเหล่านี้มาใช้ในการคำนวณพบว่าสามารถอธิบาย maintenance dose warfarin ได้เพียง 39% ( $R^2 = 39\%$ ) ต่อมาในปี 2551 Gage และคณะ<sup>(11)</sup> มีจุดประสงค์ในการพัฒนาสูตรคำนวณขนาดยาวาร์ฟาริน ช่วงเริ่มต้น ด้วยปัจจัยต่าง ๆ จากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินอยู่ในช่วงการรักษา (maintenance dose) ที่มีเชื้อชาติ Caucasian ร้อยละ 83% African-American ร้อยละ 15 และอื่น ๆ ร้อยละ 2 โดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยกลุ่มแรก (derivation cohort) ที่ใช้ยาวาร์ฟารินอยู่ในช่วงการรักษา จำนวน 1,015 ราย พัฒนาสูตรทดลองใช้กับกลุ่มที่สอง (validation cohort) จำนวน 292 ราย พบว่าการใช้เฉพาะปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ ค่าดัชนีมวลกาย เพศ อายุ เชื้อชาติ ค่าเป้าหมาย INR การใช้ยา amiodarone ร่วมด้วย การสูบบุหรี่ และภาวะ DVT/PE สามารถทำนายความสัมพันธ์ได้ 21.5 % ( $R^2 = 21.5\%$ ) แต่หากมีการใช้ปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ของ *CYP2C9* และ *VKORC1* ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกเพื่อคำนวณขนาดยาวาร์ฟารินจะเพิ่มความสามารถในการทำนายเป็น 53.1% ( $R^2 = 53.1\%$ ) โดยสามารถใช้สูตรการคำนวณขนาดยาวาร์ฟารินได้จาก <http://www.warfarindosing.org>

การศึกษาโดย Sconce และคณะในปี 2548<sup>(12)</sup> เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>(13)</sup> ที่เริ่มทำการศึกษาปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้พิจารณาขนาดยาวาร์ฟาริน พิจารณาเฉพาะอายุ และ *CYP2C9* เท่านั้น ในการศึกษาครั้งนี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ อายุ และลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2C9* และ *VKORC1* ที่มีผลต่อขนาดยาวาร์ฟาริน โดยทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างชาวผิวขาวทั้งหมด 297 ราย ที่มีการใช้ยาวาร์ฟารินในขนาดคงที่และมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา ( $INR = 2.0 - 3.0$ ) ทำการตรวจหาลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2C9* และ *VKORC1* รวมถึงตรวจระดับยาของ S-warfarin และ R-warfarin ในเลือด เพื่อหาค่าเฉลี่ยของขนาดยาวาร์ฟารินต่อวัน พบลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2C9\*1/\*1* ร้อยละ 56, *CYP2C9\*1/\*2* ร้อยละ 22, *CYP2C9\*1/\*3* ร้อยละ 14, *CYP2C9\*2/\*2* ร้อยละ 3, *CYP2C9\*2/\*3* ร้อยละ 4, *CYP2C9\*3/\*3* น้อยกว่าร้อยละ 1, *VKORC1 B/B* ร้อยละ 25, *VKORC1 A/B* ร้อยละ 56 และ *VKORC1 A/A* ร้อยละ 19 พบว่าในกลุ่มที่มี *CYP2C9\*1/\*1* ต้องการขนาดยาวาร์ฟารินต่อวันมากกว่ากลุ่มที่มี *CYP2C9\*2* และ *CYP2C9\*3* ( $p < 0.001$ ) นอกจากนี้ยังพบว่าอายุ ส่วนสูง และลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2C9* มีผลต่อระดับ S-

warfarin และการขจัดยา วาร์ฟารินโดยรวม ส่วนอายุ และขนาดตัวมีผลต่อ การขจัดยาเฉพาะ R-warfarin เมื่อใช้ปัจจัยทั้งอายุ ส่วนสูง ลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2C9* และ *VKORC1* ร่วมกันจะ ให้ผลในการทำนายขนาดยา วาร์ฟารินได้ดีที่สุด ( $R^2 = 55\%$ )

การศึกษาโดย Tham และคณะในปี 2549<sup>(14)</sup> ทำการศึกษารูปแบบ retrospective ในกลุ่ม ตัวอย่างชาวเอเชียเชื้อสายจีน มาเลเซีย และอินเดียในประเทศสิงคโปร์จำนวน 215 ราย โดย ทำการศึกษาปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก เพศ ระดับ serum albumin เชื้อชาติ ค่า INR ลักษณะทาง พันธุกรรมของ *CYP2C9* และ *VKORC1* เพื่อนำมาพัฒนาสูตรที่ใช้ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ในการ คำนวณขนาดยา วาร์ฟารินจากครึ่งหนึ่งของกลุ่มตัวอย่าง และนำมาทดสอบในอีกกลุ่มตัวอย่างจำนวน 107 รายที่เหลือ เก็บข้อมูลจากการใช้ยา วาร์ฟารินอยู่ในช่วงการรักษา (maintenance dose) ที่ค่า INR 2.0-3.0 ติดต่อกัน 2 ครั้งอย่างน้อยในช่วงเวลา 3 เดือน การศึกษานี้มีการควบคุมปัจจัยกวนใน เรื่องอาหารที่อาจมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา วาร์ฟาริน โดยอ้างอิงว่ากลุ่มตัวอย่างจะได้รับคำแนะนำ เรื่องอาหารที่อาจส่งผลต่อยา วาร์ฟาริน โดยพบว่าปัจจัยที่ผลสำคัญต่อขนาดยา วาร์ฟาริน ได้แก่ อายุ  $CYP2C9*3$  และ  $VKORC1 A/A$  ( $R^2 = 60.5\%$ )

การศึกษาโดย Miao และคณะในปี 2550<sup>(15)</sup> ทำการศึกษาในคนจีนที่ใช้ยา วาร์ฟารินในขนาด คงที่และมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (INR = 1.5 – 3.0) จำนวน 178 ราย เก็บตัวอย่างเลือดตรวจหา ลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2C9* และ *VKORC1* รวมถึงตรวจระดับยา วาร์ฟารินในเลือด โดย คัดเลือกผู้ป่วยที่ไม่มีการทำงานของตับ/ไตบกพร่อง และไม่มีการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับ วาร์ฟาริน ในการศึกษานี้พบว่ามี  $CYP2C9*1/*1$  ร้อยละ 91,  $CYP2C9*1/*3$  ร้อยละ 9,  $VKORC1 A/A$  ร้อยละ 83.7,  $VKORC1 A/B$  ร้อยละ 15.7 และ  $VKORC1 B/B$  ร้อยละ 0.6 ค่าเฉลี่ยของขนาดยา วาร์ฟารินใน กลุ่มที่มี  $CYP2C9*1/*1$  เท่ากับ  $2.06 \pm 0.82$  มิลลิกรัมต่อวัน  $CYP2C9*1/*3$  เท่ากับ  $1.60 \pm 1.29$  มิลลิกรัมต่อวัน  $VKORC1 A/A$  เท่ากับ  $1.76 \pm 0.57$  มิลลิกรัมต่อวัน ในกลุ่ม  $VKORC1 A/B$  หรือ  $VKORC1 B/B$  เท่ากับ  $3.32 \pm 1.02$  มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2C9* และ *VKORC1* ( $R^2 = 62.8\%$ ) แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่า พื้นที่ผิวของร่างกาย น้ำหนัก ส่วนสูง มีผลต่อขนาดยา วาร์ฟารินส่วนเพศ ไม่มีผลต่อขนาดยา แต่อาจเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องว่าเพศชายมักจะมียาขนาดตัวใหญ่กว่า เพศหญิง

ข้อมูลจาก The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium<sup>(16)</sup> ได้ ทำการศึกษาในปี 2552 โดยหาปัจจัยที่มีผลต่อขนาดการใช้ยา วาร์ฟารินด้วยการพิจารณาจากปัจจัย

ทางคลินิกร่วมกับปัจจัยทางพันธุศาสตร์ เพื่อพัฒนาสูตรสำหรับการคำนวณขนาดยาจากกลุ่มตัวอย่าง 5,700 ราย จาก 9 ประเทศ (4 ทวีป) โดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังในกลุ่มเป้าหมายที่มีค่า INR ช่วง 2.0-3.0 ใช้ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อบ่งใช้ยา วาร์ฟาริน ขนาดยา วาร์ฟารินที่ทำให้มีค่า INR ตามเป้าหมาย และข้อมูลยาอื่นที่เข้าร่วม รวมทั้งข้อมูลทางพันธุศาสตร์ของ *CYP2C9* (\*1, \*2 และ \*3) และ *VKORC1* (A/A, A/B, B/B) ที่มีการเปลี่ยนแปลงของ nucleotide 1 ตัวใน genome เกิดการแปรผันของลำดับ DNA (single nucleotide polymorphisms ; SNPs) แล้วทำการแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 4,043 ราย (คิดเป็น 80% ของจำนวนตัวอย่างทั้งหมด) ใช้ข้อมูลคนในกลุ่มนี้มาพัฒนาอัลกอริทึมจากข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลทางพันธุศาสตร์ เรียกว่า กลุ่ม “derivation cohort” และเมื่อได้สูตรการคำนวณที่เหมาะสมที่สุดแล้วจึงนำมาทดสอบกับกลุ่มที่สอง เรียกว่า กลุ่ม “validation cohort” จำนวน 1,009 ราย โดยนำอัลกอริทึมที่พัฒนาได้มาทดลองใช้คำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน จากการทำนายเพื่อเปรียบเทียบกับขนาดยาที่ใช้จริงของผู้ป่วย กำหนดใช้ค่าความคลาดเคลื่อนที่ไม่เกิน 20% มีกลุ่มตัวอย่างที่ไม่ทราบผลของพันธุศาสตร์ของ *CYP2C9* ในกลุ่ม derivation cohort ร้อยละ 2.2 และ validation cohort ร้อยละ 2.1 ส่วนของ *VKORC1* ในกลุ่ม derivation cohort ร้อยละ 2.1 และ validation cohort ร้อยละ 1.8 แบ่งการเปรียบเทียบขนาดยาที่ได้จากการคำนวณกับขนาดยาที่ใช้จริงออกเป็น 3 กลุ่มย่อย ได้แก่ ขนาดยา วาร์ฟาริน น้อยกว่าเท่ากับ 21 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (ร้อยละ 33.9) ขนาดในช่วงมากกว่า 21 แต่น้อยกว่า 49 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (ร้อยละ 53.7) และขนาดมากกว่าเท่ากับ 49 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (ร้อยละ 12.4) ผลการศึกษาพบว่า การใช้สูตรที่มีปัจจัยทางพันธุศาสตร์สามารถช่วยคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน ได้แม่นยำมากกว่าการใช้เฉพาะปัจจัยทางคลินิก หรือแบบที่ให้ยาในขนาดตายตัว (fixed-dose) และมีความแม่นยำมากที่สุดในกลุ่มประชากรที่มีขนาดการใช้ยาในช่วงมากกว่า 21 แต่น้อยกว่า 49 มิลลิกรัม ในกลุ่มขนาดน้อยกว่าเท่ากับ 21 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ และกลุ่มขนาดมากกว่าเท่ากับ 49 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ พบว่าการคำนวณจากสูตรทำให้เกิดประมาณค่าที่ต่ำเกินไป หรือสูงเกินไป ดังนั้นการคำนวณขนาดการใช้ยา วาร์ฟาริน ด้วยการพิจารณาจากปัจจัยทางคลินิกร่วมกับปัจจัยทางพันธุศาสตร์ จึงเป็นประโยชน์ในประชากรกลุ่มนี้ การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดในแง่ของการพิจารณาขนาดยาจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมอื่น ๆ ที่คาดว่าจะอาจมีผลต่อขนาดยา วาร์ฟาริน ได้ เช่น การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ การบริโภคอาหารที่มีวิตามินเคสูง เป็นต้น

การศึกษาในประเทศไทยโดย Sangviroon และคณะในปี 2553<sup>(17)</sup> เพื่อพัฒนาสูตรสำหรับการคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน ที่อยู่ในช่วงการรักษา (maintenance dose) ในการศึกษาที่ต้องการ

พัฒนาการใช้ปัจจัยเกี่ยวข้องกับพันธุศาสตร์ และไม่เกี่ยวข้องกับพันธุศาสตร์ที่มีความจำเพาะในการพิจารณาขนาดยารวาร์ฟารินในคนไทย เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่ให้ผลว่าการใช้สูตรคำนวณแบบใดจะเหมาะสมในคนไทยมากที่สุด เนื่องจากการศึกษาที่มีก่อนหน้านั้นมักพบผลของการทำนายอยู่ในช่วง 30-60% ทำการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยจำนวน 89 รายที่รับประทานยารวาร์ฟารินติดต่อกันอย่างน้อย 2 เดือน และทานยาในขนาดคงที่ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งที่มาพบแพทย์ (visit) โดยมีเกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว มะเร็ง โรคตับ มีความผิดปกติของต่อมไทรอยด์ ทำการเก็บข้อมูล เพศ, อายุ, น้ำหนัก, โรคประจำตัว, รายการยาที่ได้รับร่วม, ขนาดยารวาร์ฟาริน, ระดับ INR, ข้อมูลการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเคสูงในช่วง 1 สัปดาห์ก่อนการตรวจ INR, ลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2C9* และ *VKORC1*, ระดับยารวาร์ฟารินในเลือด ทั้ง S-warfarin และ R-warfarin โดยอัตราส่วนระหว่างค่า INR และระดับยารวาร์ฟารินในเลือด คือผลความไวต่อยารวาร์ฟารินหากมีค่าสูงหมายถึงผู้ป่วยจะต้องการยารวาร์ฟารินในขนาดที่ต่ำลง ผลพบว่าผู้ป่วยที่มี *CYP2C9*\*1/\*1 ร้อยละ 97.1, *CYP2C9*\*1/\*3 ร้อยละ 2.8, *VKORC1* A/A ร้อยละ 61.8, *VKORC1* A/B ร้อยละ 31.5 และ *VKORC1* B/B ร้อยละ 6.7 ในส่วนความไวต่อยา พบว่ากลุ่ม *VKORC1* A/A จะมีความไวต่อยามากกว่า *VKORC1* A/B และ *VKORC1* B/B แต่ไม่ต่างกันในกลุ่มที่มี *CYP2C9*\*1/\*1, *CYP2C9*\*1/\*3 และ *CYP2C9*\*3/\*3 โดยเมื่อเทียบกับขนาดยารวาร์ฟารินมาตรฐานที่ 3 มิลลิกรัมต่อวัน (21 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์) เรียงลำดับกลุ่มที่ต้องการขนาดยารวาร์ฟารินจากมากไปน้อยได้ดังนี้ B/B, \*1/\*1 > A/B, \*1/\*1 > A/B, \*1/\*3 > A/A, \*1/\*1 > A/A, \*1/\*3 > A/A, \*3/\*3 นอกจากนี้ยังพบว่า *CYP2C9* มีความสัมพันธ์กับการขจัดยารวาร์ฟารินและเกี่ยวข้องกับขนาดยารวาร์ฟาริน 22.5% ในขณะที่ *VKORC1* จะเกี่ยวข้องกับความไวต่อยารวาร์ฟาริน และเกี่ยวข้องกับขนาดยารวาร์ฟาริน 31.4% จากการศึกษาชิ้นนี้นำมาพัฒนาสูตรคำนวณยารวาร์ฟารินสำหรับคนไทยด้วยปัจจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2C9* (\*1/\*1 และ \*1/\*3) และ *VKORC1* (A/A, A/B และ B/B) ( $R^2 = 53.8\%$ )

การศึกษาในประเทศไทยโดย Sarapakdi et al<sup>(18)</sup> ทำการศึกษาในเดือนมิถุนายน 2552 – พฤษภาคม 2554 รวมระยะเวลา 2 ปี หาความสัมพันธ์ระหว่างยีน *CYP2C9*, *VKORC1* และปัจจัยทางคลินิก เพื่อนำไปพัฒนาสูตรการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสม เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ณ โรงพยาบาลศิริราช ในผู้ป่วยชาวไทยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ จำนวน 197 ราย มีเป้าหมาย INR ช่วง 2.0-3.0 โดยเก็บข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ขนาดยารวาร์ฟาริน (มิลลิกรัมต่อวัน) การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา เชื้อชาติ , ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ โรคประจำตัว ตำแหน่งที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจ ระยะเวลาทำให้ระดับยาคงที่ ค่า INR ของผู้ป่วย ขนาดยารวาร์ฟารินที่ใช้



และข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ของ *CYP2C9*, *VKORC1* จากการศึกษาพบความถี่ของยีน *CYP2C9* \*1/\*1 ซึ่งถือเป็น wild type ที่มีการทำงานของเอนไซม์เป็นปกติ พบมากที่สุด (ร้อยละ 96.2) และพบ *CYP2C9* \*1/\*3 ร้อยละ 7.6 ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้เกิดการมิวเทชันของยีน มีการทำงานของเอนไซม์ลดลง จึงต้องการยาในขนาดที่ต่ำลงด้วย ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเป็นกลุ่มที่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากยาได้มากกว่ากลุ่มที่มีแอลลีล wild type การศึกษานี้ไม่พบการมิวเทชันแบบ *CYP2C9*\*2 ในผู้ป่วยชาวไทย ส่วนของ *VKORC1* พบลักษณะของจีโนไทป์ชนิด A/A มากที่สุดคือร้อยละ 57.9 โดยในกลุ่มนี้มีความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินลดลง เมื่อเทียบกับ จีโนไทป์ชนิด A/B ที่มีความต้องการยาในขนาดปานกลาง พบร้อยละ 35.0 และจีโนไทป์ชนิด B/B ที่ต้องการยาในขนาดสูงขึ้น พบร้อยละ 7.1 หลังจากนั้นนำมาคำนวณค่าคงที่ของความสัมพันธ์ระหว่างยีน *CYP2C9*, *VKORC1* แต่ละจีโนไทป์ กับขนาดยารวาร์ฟารินที่ใช้ พัฒนาเป็นสูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟาริน ด้วย Linear regression analysis ในการศึกษาพบว่าปัจจัยด้านคลินิกที่สัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟาริน ได้แก่ อายุ และ น้ำหนัก ( $R = 8.1\%$ ) และเมื่อพิจารณาปัจจัยด้านเภสัชพันธุศาสตร์ของ *CYP2C9* และ *VKORC1* พบความสัมพันธ์ที่มากขึ้น ( $R = 15.7\%$  และ  $60.6\%$  ตามลำดับ)

การศึกษาในประเทศไทยโดย Pongbangli และคณะในปี 2562<sup>(42)</sup> ทำการศึกษามีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบการปรับใช้สูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินเริ่มต้นโดยอ้างอิงสูตรจากการศึกษาของ Sarapakdi et al<sup>(18)</sup> กับการใช้ยารวาร์ฟารินรูปแบบที่ให้ยาในขนาดตายตัว (fixed-dose) ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งเป็นขนาดที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยชาวเอเชีย ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยชาวไทย (ผู้ป่วยนอก) ณ โรงพยาบาลมหาราช จ.เชียงใหม่ จำนวน 640 รายที่ใช้ยารวาร์ฟาริน และมีค่า INR อยู่ในช่วง 2.0-3.0 อย่างน้อย 2 ครั้งติดต่อกันหลังจากเริ่มยา โดยเก็บข้อมูล อายุ น้ำหนัก โรคและยาที่ใช้ร่วม ขนาดยารวาร์ฟารินที่ใช้จริง และ ค่า INR ในการศึกษาที่มีการปรับสูตรการคำนวณขนาดยาจากการศึกษาก่อนหน้าที่มีการใช้ปัจจัยทางคลินิกร่วมกับเภสัชพันธุศาสตร์ที่ใช้หลักการแทนค่าลักษณะ wild type ของคนไทยด้วยค่าคงที่ของ *CYP2C9*\*1/\*1 และ *VKORC1* A/A ทำให้ได้เป็นสูตร Simplified warfarin dosing โดยมีการปรับขนาดยารวาร์ฟารินลดลง 10% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ภาวะหัวใจล้มเหลวหรือโรคทางหลอดเลือดสมอง ในการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยกลุ่ม optimal dosing (หมายถึงมีความแตกต่างของขนาดยาระหว่างขนาดที่ใช้จริงกับขนาดที่ได้จาก simplified warfarin dosing ไม่เกินร้อยละ 20) ในกลุ่มของคำนวณขนาดยาตาม Simplified warfarin dosing พบ 41 % เทียบกับกลุ่ม fixed-dose พบ 39% ส่วนของผู้ป่วยกลุ่ม over dosing (ขนาดยาที่ได้มากกว่า ขนาดที่ใช้จริงเกิน 20%) กลุ่มของ simplified warfarin dosing พบ 21 %

เทียบกับกลุ่ม fixed-dose พบ 43% และส่วนของผู้ป่วย under dosing (ขนาดที่ได้น้อยกว่า ขนาดยาที่ใช้จริงเกิน 20%) ในกลุ่มของ simplified warfarin dosing พบ 38% เทียบกับกลุ่ม fixed-dose พบ 18%

Zhiyuan Ma และคณะในปี 2562<sup>(43)</sup> ทำการศึกษา Clinical Model for Predicting Warfarin Sensitivity ในปี 2562 ซึ่งทำการศึกษาโดยอ้างอิงมาจาก The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC)<sup>(16)</sup> ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยผิวสี (the Blacks) ร้อยละ 95.1 ถือเป็นกลุ่มที่มีการตอบสนองต่อยารวาร์ฟาริน แบบปกติ ขณะที่พบว่าในผู้ป่วยชาวเอเชียร้อยละ 74.8 เป็นกลุ่มที่ต้องการยารวาร์ฟารินในขนาดที่ลดลง ในการศึกษานี้ได้ทำการพัฒนาหาลำดับยีนทางคลินิกที่จะพยากรณ์การตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ และเปรียบเทียบข้อมูลการใช้ยาในรูปแบบที่ให้ยาในขนาดตายตัว (fixed-dose) เปรียบเทียบกับรูปแบบที่มีการพิจารณาตามลักษณะข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับข้อมูลทางคลินิก จากที่พบว่ายีน *CYP2C9*, *VKORC1* เป็นยีนหลักที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยารวาร์ฟารินในแต่ละบุคคล หากมีการใช้ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยีนทั้ง 2 ชนิดจะสามารถทำนายข้อมูลในการใช้ยาได้ประมาณละ 30 โดยพบว่า *VKORC1* มีความสัมพันธ์ 20-25 % ในขณะที่ *CYP2C9* มีความสัมพันธ์ 5-10 % โดยทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ใช้ยารวาร์ฟารินอย่างต่อเนื่องจำนวน 106 รายทั้งหมดเป็นผู้ป่วยผิวขาว ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาใน IWPC ที่มีทั้งผิวขาว ผิวสี และชาวเอเชีย ในการศึกษา นี้ ผู้ป่วยที่ไม่ทราบข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์จะมีการแทนค่าด้วยตัวแปรที่กำหนดไว้ และแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ Normal, Sensitive และ Very sensitive ตามเกณฑ์ของ FDA warfarin label (ดังตารางที่ 10) ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยทางคลินิกหลักที่มีผลต่อการพิจารณา Warfarin sensitivity ได้แก่ ขนาดยารวาร์ฟารินที่คงที่ (warfarin stable dose) ส่วนสูง น้ำหนัก เชื้อชาติ อายุ และการใช้ยา amiodarone และอัลกอริทึมที่พัฒนาจากปัจจัยทางคลินิกเหล่านี้สามารถทำนายขนาดยาได้ดีกว่าการให้ยาในขนาดตายตัวอย่างมีนัยสำคัญ

ตาราง 10 Warfarin sensitivity แบ่งตามชนิดของจีโนไทป์<sup>(43)</sup> และขนาดยาวาร์ฟาริน (มิลลิกรัม/สัปดาห์) จาก US FDA label

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
<i>B/B</i>	Normal (35–49)	Normal (35–49)	Sensitive (21–28)	Sensitive (21–28)	Sensitive (21–28)	Very Sensitive (3.5–14)
<i>A/B</i>	Normal (35–49)	Sensitive (21–28)	Sensitive (21–28)	Sensitive (21–28)	Very Sensitive (3.5–14)	Very Sensitive (3.5–14)
<i>A/A</i>	Sensitive (21–28)	Sensitive (21–28)	Very Sensitive (3.5–14)	Very Sensitive (3.5–14)	Very Sensitive (3.5–14)	Very Sensitive (3.5–14)

ปัจจัยทางคลินิกอื่นที่อาจมีผลต่อขนาดยา เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง อันตรกิริยา การสูบบุหรี่ เป็นต้น ในแต่ละการศึกษาที่มีปัจจัยที่แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 11 - 12

ตาราง 11 ตารางแสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปในแต่ละสูตรคำนวณขนาดยาตัวแปร

สูตร	ชนิดงานวิจัย	เชื้อชาติ	ชนิด Genotype ที่พบ		จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย (n)	ข้อบ่งชี้ยาตัวแปร	เป้าหมายค่า INR	ค่าเฉลี่ยขนาดยาตัวแปรที่ใช้อัตราวัน $\pm$ SD
			CYP2C9	VKORC1				
Tham et al 2006 <sup>(14)</sup>	Retrospective	Asian (Chinese, Malay, Indian)	*1 *2 *3	AA AB BB	a. Model building n=107 b. Validation n=108	N/A	2.0-3.0	a. 3.8 $\pm$ 1.7 b. 3.8 $\pm$ 1.8
Miao et al 2007 <sup>(15)</sup>	Prospective	Asian (Chinese)	*1/*1 *1/*3	AA AB BB	178	AF DVT/PE HVR	1.5-2.0 2.0-2.5 2.5-3.0	3.32 $\pm$ 1.02 2.06 $\pm$ 0.82 1.76 $\pm$ 0.57 1.60 $\pm$ 1.29
Gage et al 2008 <sup>(11)</sup>	Retrospective Prospective	Caucasian African - American อื่นๆ	*1, *2, *3, *5	AA AB BB	a. Derivation n=1,015 b. Validation n=295	AF DVT/PE	1.5-2.0 2.0-3.0	a. 4.8 $\pm$ 1.6 b. 4.8 $\pm$ 1.7

ตาราง 11 ตารางแสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปในแต่ละสูตรคำนวณขนาดยาอาร์ฟาริน (ต่อ)

สูตร	ชนิดงานวิจัย	เชื้อชาติ	ชนิด Genotype ที่พบ		จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย (n)	ข้อบ่งชี้ยาอาร์ฟาริน	เป้าหมายค่า INR	ค่าเฉลี่ยขนาดยาอาร์ฟารินที่ใช้ต่อวัน $\pm$ SD
			CYP2C9	VKORC1				
IWPC 2009 <sup>(16)</sup>	Retrospective Prospective	Caucasian, Asian, African – American, Mixed	*1/*1, *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3, *3/*3	AA, AB, BB	a. Derivation n=4,043 b. Validation n=1,009	N/A	2.0-3.0	a. 4.0 (2.7-5.5) b. 4.0 (3.0-5.5)
Sangviroon et al 2010 <sup>(17)</sup>	Prospective	Asian (Thai)	*1/*1, *1/*3, *3/*3	AA, AB, BB	89	MVR, AVR, DVR อื่นๆ	2.0-3.0, 2.5-3.5	3.7 $\pm$ 1.5
Sarapakdi et al 2013 <sup>(18)</sup>	Retrospective	Asian (Thai, Thai-Chinese)	*1/*1, *1/*3	AA, AB, BB	197	HVR	2.0-3.0	3.94 $\pm$ 1.67
Pongbangli et al 2019 <sup>(42)</sup>	Retrospective	Asian (Thai)	*1/*1	AA	640	rheumatic valvular disease, HVR	2.0-3.0	2.8 $\pm$ 1.2

AF: Atrial fibrillation, DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism, HVR: heart valve replacement, MVR: mitral valve replacement, AVR: aortic valve replacement, DVR: double valve replacement

ตาราง 12 ตารางแสดงตัวแปรของปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่แตกต่าง  
กันในแต่ละสูตรคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน

ผู้วิจัย, ปีที่ ตีพิมพ์ ตัวแปร	Tham et al 2006 <sup>(14)</sup>	Miao et al 2007 <sup>(15)</sup>	Gage et al 2008 <sup>(11)</sup>	IWPC 2009 <sup>(16)</sup>	Sangviroon et al 2010 <sup>(17)</sup>	Sarapakdi et al 2013 <sup>(18)</sup>	Pongbangli et al 2019 <sup>(42)</sup>
<b>ปัจจัยทางคลินิก</b>							
เพศ			✓				
อายุ	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
น้ำหนัก	✓	✓	✓	✓		✓	✓
ส่วนสูง			✓	✓			
ค่าดัชนีมวลกาย							
ค่าพื้นที่ผิวของ ร่างกาย							
เชื้อชาติ			✓	✓			
เป้าหมาย INR			✓				
ข้อบ่งใช้ยา			✓				
การสูบบุหรี่			✓				
Amiodarone			✓	✓			
ยากลุ่ม Statins			✓				
CYP2C9 inducer			✓	✓			
<b>ปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์</b>							
CYP2C9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CYP4F2			✓				
VKORC1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
R <sup>2</sup> (%)	60.5	62.8	53.1	47	53.8	60.6	N/A

จากตารางที่ 12 แสดงเห็นถึงความสัมพันธ์ของตัวแปรของปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่แตกต่างกันในแต่ละสูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟาริน โดยพบว่าแต่ละสูตรคำนวณมีค่าความสัมพันธ์ ( $R^2$ ) อยู่ในช่วง 47-62.8<sup>(11, 14-18)</sup>

จากการศึกษาโดย Xi Li และคณะ<sup>(19)</sup>พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคลมาจาก 3 ปัจจัยหลัก ได้แก่

1. ปัจจัยทางพันธุกรรม ได้แก่ ความแตกต่างทางพันธุกรรมของ *VKORC1*, *CYP2C9* ซึ่งเป็น 2 ตัวหลัก และ *CYP4F2* โดยข้อมูลทางพันธุกรรมเหล่านี้สามารถอธิบายความสัมพันธ์ของความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคลได้เพียงร้อยละ 41
2. ปัจจัยทางคลินิก และปัจจัยสภาพแวดล้อม ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง เชื้อชาติ เพศ ยาที่ใช้ร่วมและยาที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ โดยปัจจัยเหล่านี้สามารถอธิบายความสัมพันธ์ของความต้องการขนาดยารวาร์ฟารินที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคลได้เพียงร้อยละ 10
3. ปัจจัยอื่น ๆ เช่น ความแตกต่างของพันธุกรรม *CYP4F2\*3* และ *CYP2C rs12777823* เป็นต้น นอกจากนี้ใน *VKORC1* และ *CYP2C9* ก็อาจมีรูปแบบแอลลีลย่อยรูปแบบอื่น ที่ยังไม่พบข้อมูลการศึกษาเพียงพอ เนื่องจากสามารถพบได้น้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1) ทำให้ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ, ปัจจัยเกี่ยวกับ Pharmacomicrobiomics โดยมีการศึกษาที่พบว่าไมโครไบโอมในระบบทางเดินอาหารสัมพันธ์กับการเมตาโบลิซึมยาผ่าน *CYP2C9* เนื่องจากพบมากที่ทางเดินอาหาร, ปัจจัยเกี่ยวกับ Pharmacoeigenetics ซึ่งเกี่ยวข้องกับ การควบคุมการแสดงออกของยีน ประกอบไปด้วยการใส่หมู่ methyl กับ DNA (DNA methylation), การเปลี่ยนแปลง histone และการควบคุมโดย micro RNA (miRNA) แต่กลไกย่อยจะมีโปรตีนเฉพาะที่ควบคุมระบบนั้น ๆ และนอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ยังรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

ดังนั้นส่วนใหญ่ในการศึกษาเพื่อการพัฒนาสูตรการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินเฉพาะบุคคล จึงมักนำเฉพาะปัจจัยที่มีการศึกษาพบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนแล้ว ได้แก่ อายุ ส่วนสูง น้ำหนัก เชื้อชาติ ยาร่วมที่เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟาริน และข้อมูลทางพันธุศาสตร์ของ *VKORC1* และ *CYP2C9*

### ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ใชยวาร์ฟารินในโรงพยาบาลบางละมุง

คลินิกวาร์ฟารินของโรงพยาบาลบางละมุง ประกอบด้วยอายุรแพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์สาขาโรคหัวใจและทรวงอก และอายุรแพทย์สาขาโลหิตวิทยา โดยใช้แนวทางการเริ่มขนาดยวาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวไทยตามแนวทางสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยเป็นหลัก คือ 3-5 มิลลิกรัมต่อวัน

จากข้อมูลตัวชี้วัดของคลินิกวาร์ฟารินล่าสุดในปีงบประมาณ 2566 ของโรงพยาบาลบางละมุง มีผู้ป่วยในคลินิกวาร์ฟารินทั้งหมด 514 ราย โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยวาร์ฟารินและได้รับการติดตามจากเภสัชกร 952 ครั้ง และเป็นผู้ป่วยที่เริ่มยวาร์ฟารินรายใหม่ที่ได้รับคำปรึกษาจากเภสัชกรจำนวน 50 ครั้ง มีผู้ป่วยที่ใชยวาร์ฟารินและได้รับการให้คำปรึกษาโดยเภสัชกรทั้งผู้ป่วยรายใหม่และผู้ป่วยรายเก่าที่มาติดตามอาการ เฉลี่ย 79 ครั้งต่อเดือน ผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา (therapeutic INR) ร้อยละ 42.86 อยู่นอกช่วงการรักษาร้อยละ 57.14 โดยมีค่า INR น้อยกว่า 1.5 ร้อยละ 12.29 มีค่า INR มากกว่า 5 ร้อยละ 3.15 และพบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วยภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.11 ภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding) จำนวน 64 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.72 และไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) (ตารางที่ 13) จากข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปีงบประมาณ 2561-2566 พบว่าร้อยละผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา ตั้งแต่ปีงบประมาณ 2561 – 2564 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นดังนี้ ปีงบประมาณ 2561 ร้อยละ 41.14, ปีงบประมาณ 2562 ร้อยละ 45.25, ปีงบประมาณ 2563 ร้อยละ 48.16 และปีงบประมาณ 2564 ร้อยละ 52.58 หลังจากนั้นในปีงบประมาณ 2565 – 2566 พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษามีแนวโน้มลดลง โดยในปีงบประมาณ 2565 ร้อยละ 51.59 และปีงบประมาณ 2566 ร้อยละ 42.86 (ตารางที่ 14)

#### ตาราง 13 ผลการดำเนินงาน warfarin clinic ปีงบประมาณ 2566

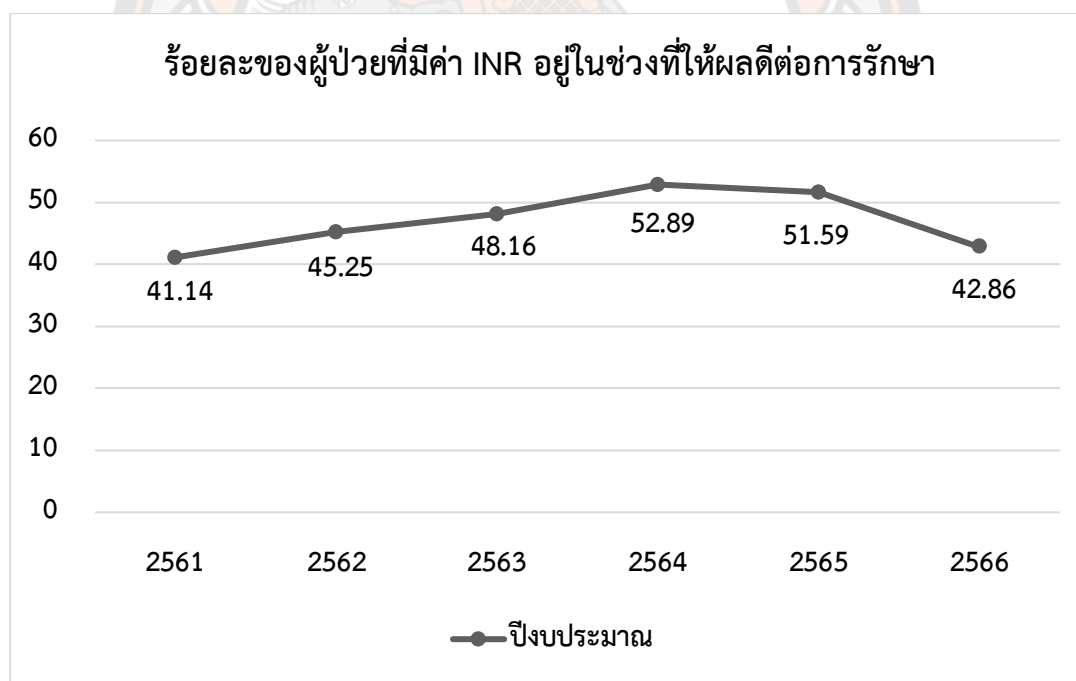
ตัวชี้วัด	จำนวน	ร้อยละ
1.จำนวนครั้งของผู้ป่วยที่ได้รับยวาร์ฟารินและได้รับการติดตามจากเภสัชกร	952	100.00
1.1 จำนวนครั้งของผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับคำปรึกษาด้านยา	50	5.25
1.2 จำนวนครั้งในการติดตามให้คำปรึกษา (follow-up)	902	94.75
2. จำนวนครั้งของผู้ป่วยที่มีค่า INR < 1.5	117	12.29
3. จำนวนครั้งผู้ป่วยที่มีค่า INR > 5	30	3.15



ตาราง 14 ผลการดำเนินงาน warfarin clinic ปีงบประมาณ 2566 (ต่อ)

ตัวชี้วัด	จำนวน	ร้อยละ
4. จำนวนครั้งของผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วย major bleeding	1	0.11
5. จำนวนครั้งของผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วย thromboembolism	0	0
6. จำนวนครั้งของผู้ป่วยที่พบ minor bleeding	64	6.72
7. จำนวนครั้งของผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา	408	42.86
8. จำนวนครั้งของผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา	853	89.60

ตาราง 15 ร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่า INR อยู่ในช่วงที่ให้ผลดีต่อการรักษา ในปีงบประมาณ 2561-2566



### บทที่ 3

#### วิธีการดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีการใช้ยารวาร์ฟารินจากฐานข้อมูลเวชระเบียนในโปรแกรม HOSxP ของโรงพยาบาลบางละมุง เป็นระยะเวลา 6 ปี

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้เก็บข้อมูลในครั้งนี้ คือ ผู้ป่วยชาวไทยที่ใช้ยารวาร์ฟารินสำหรับทุกข้อบ่งใช้ ณ โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี โดยกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา คือ ผู้ป่วยชาวไทยที่ใช้ยารวาร์ฟารินโดยมีเป้าหมาย therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 และมารับบริการ ณ โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี ในช่วงเดือนมกราคม 2560 ถึง เดือนธันวาคม 2565

#### กระบวนการเลือกตัวอย่าง

##### เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

1. ผู้ป่วยชาวไทยอายุ  $\geq 18$  ปีบริบูรณ์ที่รับประทานยารวาร์ฟาริน
2. มีค่าเป้าหมาย Therapeutic INR ที่ 2.0-3.0
3. มีค่าเป้าหมาย Therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 เป็นระยะเวลามานานมากกว่า 1 เดือน และติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งที่มาโรงพยาบาล (visits)
4. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยารวาร์ฟารินเป็นระยะเวลาเวลานานมากกว่า 1 เดือน และติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งที่มาโรงพยาบาล (visits)

##### เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ที่มีค่าเป้าหมาย Therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 และมีอาการแสดงของการเกิดเลือดออก โดยพิจารณาติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการบันทึกในฐานข้อมูลเวชระเบียนในโปรแกรม HOSxP ช่วงเวลาที่
  - มีค่าเป้าหมาย Therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 เป็นระยะเวลาเวลานานมากกว่า 1 เดือน และติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งที่มาโรงพยาบาล (visits)
  - ไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยารวาร์ฟารินเป็นระยะเวลาเวลานานมากกว่า 1 เดือน และติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งที่มาโรงพยาบาล (visits)

2. ผู้ที่กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรในขณะที่ใช้ยา
3. ผู้ป่วยที่ใช้ยาวาร์ฟารินจากข้อบ่งใช้เปลี่ยนลิ้นหัวใจไมทรัลชนิดโลหะ (เป้าหมาย Therapeutic INR ที่ 2.5-3.5)
4. ผู้ป่วยที่มีการใช้สมุนไพร/อาหารเสริมที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด เช่น แปะก๊วย (Ginkgo biloba) โสม (Ginseng) อาหารเสริมผักสกัดอัดเม็ด คลอโรฟิลด์อัดเม็ด อัลฟาฟ่า ชาเขียว น้ำมันปลา วิตามินอี วิตามินเคในขนาดสูง โคเอนไซม์คิวเทน เป็นต้น<sup>(1)</sup>
5. ผู้ป่วยที่ภาวะของตับทำงานผิดปกติ โดยพิจารณาจากค่าทางห้องปฏิบัติการของ AST/ALT  $\geq 3$  เท่าของค่าปกติ
6. ผู้ป่วยที่ภาวะของไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยพิจารณา GFR  $< 15$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> หรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย
7. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น hypothyroidism/hyperthyroidism

ผู้วิจัยเลือกการศึกษาจากปัจจัยของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9*, *VKORC1* ของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาที่มีความใกล้เคียงกับข้อมูลในผู้ป่วยชาวไทยมากที่สุด เพื่อลดโอกาสการประมาณการขนาดยาที่สูงเกินไป และใช้เป้าหมาย therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 ในกลุ่มตัวอย่างมีลักษณะทางพันธุกรรมเป็น *CYP2C9* \*1/\*1 (wild type) และ *VKORC1* A/A (wild type) ได้แก่ การศึกษาจาก Sangviroon et al, Sarapakdi et al และ Pongbangli et al เนื่องจากการศึกษาในคนไทย Tham et al และ Miao et al เนื่องจากมีลักษณะทางพันธุกรรมใกล้เคียงกับคนไทย ส่วนการศึกษาของ Gage et al และ The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium เป็นการศึกษาขนาดใหญ่ในระดับนานาชาติที่มีชาวเอเชียรวมอยู่ด้วย ใช้ตัวแปรหลากหลายปัจจัยที่มีผลต่อการทำนายขนาดยา วาร์ฟาริน ดังนั้นจึงเลือกทั้ง 7 สูตรนี้ในการเปรียบเทียบสูตรคำนวณขนาดยาที่เหมาะสม

### การกำหนดขนาดตัวอย่าง

ใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างจากการประมาณค่าเฉลี่ยประชากร 1 กลุ่ม โดยทราบขนาดประชากร

$$n = \frac{NZ_{\alpha}^2 \sigma^2}{NE^2 + Z_{\alpha}^2 \sigma^2}$$

การกำหนดค่า

$n$  = ตัวอย่าง

$N$  = ประชากร แทนค่าด้วย 400 เป็นค่าประมาณการที่นำมาจากข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่ warfarin clinic ของโรงพยาบาลบางละมุงในปีงบประมาณ 2562 (วันที่ทำเรื่องขอจริยธรรม)

$Z_{\alpha}$  = ค่ามาตรฐานจากตาราง  $Z$  ที่ระดับนัยสำคัญ  $\alpha$  (โดยกำหนด  $\alpha = 0.05$ ,  $Z_{\alpha} = 1.96$ )

$\sigma$  = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของตัวแปรผล ได้จากการทบทวนงานวิจัยในอดีต

โดยค่า  $\sigma$  (SD) จาก 7 สูตรในการศึกษา ได้ดังนี้

- สูตรที่ 1 Tham และคณะ<sup>(14)</sup> มีค่าเท่ากับ 1.80
- สูตรที่ 2 Miao และคณะ<sup>(15)</sup> มีค่าเท่ากับ 0.57
- สูตรที่ 3 Gage และคณะ<sup>(11)</sup> มีค่าเท่ากับ 1.70
- สูตรที่ 4 IWPC<sup>(16)</sup> มีค่าเท่ากับ 12.96
- สูตรที่ 5 Sangviroon และคณะ<sup>(17)</sup> มีค่าเท่ากับ 1.50
- สูตรที่ 6 Sarapakdi และคณะ<sup>(18)</sup> มีค่าเท่ากับ 1.67
- สูตรที่ 7 Pongbangli และคณะ<sup>(42)</sup> มีค่าเท่ากับ 1.20

$E$  หรือ  $e$  หรือ  $d$  = ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้สำหรับค่าเฉลี่ย (margin of error of mean) โดยกำหนดเป็นสัดส่วนกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ยอมรับได้จะเป็น 5-20 ส่วนของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (โดยการศึกษาที่กำหนดค่า  $E = 20\%$ )

เมื่อแทนค่า  $\sigma$  (SD) จาก 7 สูตรในการศึกษาจะได้  $n = 176, 30, 165, 391, 141, 161$  และ 103 คนตามลำดับ โดยผู้วิจัยกำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างจากค่า  $n$  ที่คำนวณได้มากที่สุดคือ 391 คน

**หมายเหตุ** หลังจากผ่านเกณฑ์คัดเข้า/คัดออกแล้ว หากมีกลุ่มตัวอย่างจำนวนมากกว่าที่คำนวณได้ ผู้วิจัยจะทำการคัดเลือกตัวอย่างโดย

- ผู้ที่ความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูล ร่วมกับ
- ผู้ที่มีข้อมูลระดับ INR และขนาดการใช้ยารวาร์ฟาริน อยู่ในเวลาที่ใกล้เคียงกับเดือน ธันวาคม 2565 มากที่สุด

### เครื่องมือและการพัฒนาเครื่องมือ

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลที่จะนำมาใช้เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนในโปรแกรม HOSxP ของโรงพยาบาล (ภาคผนวก ค) ผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมตัวแปรที่นำมาในการคำนวณขนาดยาจาก 7 สูตร ตามที่กำหนดในการศึกษานี้ ได้แก่ Tham et al, Miao et al, Gage et al, The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium, Sangviroon et al Sarapakdi et al และ Pongbangli et al โดยนำมาเรียบเรียงในแบบเก็บข้อมูล โดยแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ดังนี้

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ
2. อายุ
3. เชื้อชาติ
4. สัญชาติ
5. น้ำหนัก
6. ส่วนสูง
7. ค่าดัชนีมวลกาย
8. ค่าพื้นที่ผิว

#### ส่วนที่ 2 ข้อมูลการรักษาและการใช้ยาของผู้ป่วย

1. ข้อบ่งใช้ยารวาร์ฟาริน
2. ค่า INR เป้าหมาย
3. ข้อมูลการใช้ขนาดยารวาร์ฟารินคงที่ต่อวัน (มิลลิกรัมต่อวัน) และต่อสัปดาห์ (มิลลิกรัมต่อสัปดาห์)
4. รายการยาอื่นที่เข้าร่วมในช่วงที่ได้รับยารวาร์ฟารินในขนาดคงที่โดยแบ่งเป็น
  - 4.1 ยากลุ่มที่เป็น CYP2C9 inducer เช่น rifampicin, phenytoin, carbamazepine โดยระบุชื่อยา และช่วงเวลาที่ได้รับ
  - 4.2 ยา amiodarone โดยระบุขนาดยา และช่วงเวลาที่ได้รับ

4.3 ยาในกลุ่ม statins โดยระบุชื่อยา ขนาดยา และช่วงเวลาที่ได้รับ  
ส่วนที่ 3 การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารวาร์ฟาริน

1. Bleeding complications แบ่งเป็น minor และ major bleeding โดยระบุรายละเอียดลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์
2. Thromboembolic events แบ่งเป็น minor และ major bleeding โดยระบุรายละเอียด ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

การวิจัยในครั้งนี้ผู้วิจัยได้ดำเนินการเก็บข้อมูลด้วยตนเอง โดยใช้วิธีคัดกรองกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเข้า-ออกตามที่กำหนดข้างต้น และดำเนินการเก็บข้อมูลรายละเอียดของตัวอย่างแต่ละรายจากฐานข้อมูลเวชระเบียนในโปรแกรม HOSXP ของโรงพยาบาลตั้งแต่เดือนมกราคม 2560 ถึงเดือนธันวาคม 2565 ผู้วิจัยได้กำหนดแผนการในการเก็บข้อมูล ดังนี้

1. ผู้วิจัยนำเสนอโครงร่างงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ต่อคณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
2. ผู้วิจัยนำเสนอโครงร่างการวิจัยแก่คณะกรรมการการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยนเรศวร เพื่อขออนุมัติทำการวิจัย กำหนดระยะเวลาในการเก็บข้อมูลเป็นระยะเวลา 6 ปี ตั้งแต่เดือนมกราคม 2560 ถึง เดือนธันวาคม 2565
3. ผู้วิจัยทำหนังสือขออนุญาตเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนในโปรแกรม HOSXP ของโรงพยาบาล เสนอต่อผู้อำนวยการโรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี เพื่อขออนุมัติเก็บข้อมูลการวิจัย
4. ผู้วิจัยทำคัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ โดยติดต่อประสานงานกับแผนกเทคโนโลยีสารสนเทศของโรงพยาบาล
5. ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างโดยใช้เครื่องมือแบบเก็บข้อมูลทั่วไป และบันทึกประวัติการรักษา/การใช้ยา/การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่กำหนดไว้จำนวน 389 คน และกรอกบันทึกในโปรแกรม Microsoft Excel ด้วยตนเอง
6. ผู้วิจัยทำการตรวจสอบข้อมูลความถูกต้องในการบันทึกข้อมูล และนำข้อมูลที่ได้มาทำการคำนวณเปรียบเทียบขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างแต่ละรายตามปัจจัยที่กำหนดทั้งหมด 7 สูตร ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel
7. ผู้วิจัยทำการกรอกข้อมูลทั้งหมดลงในโปรแกรมวิเคราะห์สถิติสำเร็จรูป (STATA)
8. วิเคราะห์ และสรุปข้อมูลโดยพิจารณาค่า absolute error และ mean absolute error (กำหนดให้ mean absolute error ไม่เกิน 20%)

หมายเหตุ ผู้วิจัยขอขยายเวลาในการเก็บข้อมูลจากเดิมที่กำหนด 4 ปี ตั้งแต่ มกราคม 2560 ถึง เดือนธันวาคม 2563 เป็น มกราคม 2560 ถึง เดือนธันวาคม 2565 เพื่อให้ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่าง ตามที่คำนวณได้

### การคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินจากสูตรที่กำหนด

ในการศึกษานี้เปรียบเทียบขนาดยารวาร์ฟารินจากสูตร 7 สูตรคำนวณที่ใช้ข้อมูลปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมกับข้อมูลพันธุศาสตร์ 2 ชนิดที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ เอนไซม์ cytochrome P450 2C9 (*CYP2C9*) และ vitamin K 2,3 epoxide reductase complex subunit 1 (*VKORC1*) โดย ทั้ง 7 สูตรมีดังนี้

**สูตรที่ 1** จากการศึกษาเรื่อง A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9<sup>(14)</sup> โดย Lai-San Tham , Boon-Cher Goh, Anne Nafziger, Jia-Yi Guo, Ling-Zhi Wang, Richie Soong และ Soo-Chin Lee ในที่นี้ผู้วิจัยขอกำหนดชื่อย่อสูตรที่ 1 ชื่อ Tham et al มีสูตรคำนวณ ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{Warfarin requirements (mg/day)} = & 10 [\exp(0.838 - (0.005 \times \text{Age})) \\ & + (0.003 \times \text{Weight}) - (0.189 \times \text{CYP2C9}^*3) - (0.283 \times \text{VKOR 381 CC}) \\ & - (0.119 \text{VKOR 381 TC})] \end{aligned}$$

การกำหนดค่า

- อายุ หน่วยเป็น ปี
- น้ำหนัก หน่วยเป็น กิโลกรัม
- *CYP2C9*\*3, *VKOR 381 CC* และ *VKOR 381 TC* หากมีพันธุกรรมดังกล่าวให้แทนค่าเป็น 1 หากไม่มีแทนค่าเป็น 0 (ในการศึกษานี้จะแทนค่า *CYP2C9*\*3 และ *VKOR 381 TC* เป็น 0 ส่วน *VKOR 381 CC* แทนค่าเป็น 1)
- ขนาดยารวาร์ฟาริน หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อวัน

**สูตรที่ 2** จากการศึกษาเรื่อง 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<sup>(15)</sup> โดย Liyan Miao , Jian Yang, Chenrong Huang Z และ Henya Shen ในที่นี้ผู้วิจัยขอกำหนดชื่อย่อสูตรที่ 2 ชื่อ Miao et al มีสูตรคำนวณ ดังนี้

$$D = 6.22 - 0.011(\text{Age}) + 0.017 (\text{Weight}) - 0.775 (\text{CYP*3}) - 3.397(\text{VKORC1} - x1) - 4.803(\text{VKORC1} - x2)$$

การกำหนดค่า

- อายุ หน่วยเป็น ปี
- น้ำหนัก หน่วยเป็น กิโลกรัม
- CYP2C9 genotype; \*1/\*3 แทนค่าเป็น 1 และ \*1/\*1 แทนค่าเป็น 0 (ในการศึกษานี้จะแทนค่า เป็น 0)
- VKORC1 genotype; AA แทนค่า VKORC1-x1 เป็น 0 และ VKORC1-x2 เป็น 1, GA แทนค่า VKORC1-x1 เป็น 1 และ VKORC1-x2 เป็น 0, GG แทนค่า VKORC1-x1 เป็น 0 และ VKORC1-x2 เป็น 0 (ในการศึกษานี้จะแทนค่า VKORC1-x1 เป็น 0 และ VKORC1-x2 เป็น 1)
- ขนาดยารวาร์ฟาริน หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อวัน

**สูตรที่ 3** จากการศึกษาเรื่อง Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin<sup>(11)</sup> โดย B F Gage , C Eby, J A Johnson, E Deych, M J Rieder, P M Ridker และคณะ ในที่นี้ผู้วิจัยขอกำหนดชื่อย่อสูตรที่ 3 ชื่อ Gage et al มีสูตรคำนวณ ดังนี้

Clinical algorithm

$$\begin{aligned} \text{Optimal clinical warfarin dose (mg/day)} &= \exp [0.613 + (0.425 \times \text{BSA}) \\ &- (0.0075 \times \text{age}) + (0.0156 \times \text{African-American race}) + (0.216 \times \text{Target INR}) \\ &- (0.257 \times \text{amiodarone}) + (0.018 \times \text{smokes}) + 0.0784* \text{DVT/PE}] \end{aligned}$$



### การกำหนดค่า

- ค่าพื้นที่ผิว หน่วยเป็น ตารางเมตร
- อายุ หน่วยเป็น ปี
- เชื้อชาติ African-American แทนค่าเป็น 1, เชื้อชาติอื่น ๆ แทนค่าเป็น 0
- Target INR แทนค่าเป้าหมายINRที่ต้องการ (ในการศึกษานี้กำหนด ค่าเป้าหมาย Therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 จึงแทนเป็นค่ากลางคือ 2.5)
- Amiodarone หากมีแทนค่าเป็น 1 หากไม่มีแทนค่าเป็น 0
- Smokes หากมีแทนค่าเป็น 1 หากไม่มีแทนค่าเป็น 0
- DVT/PE หากมีแทนค่าเป็น 1 หากไม่มีแทนค่าเป็น 0
- ขนาดยารวาร์ฟาริน หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อวัน

### Pharmacogenetics + Clinical algorithm

แทนค่าลงในตารางจาก <http://www.warfarindosing.org>

## WARFARINDOSING

www.WarfarinDosing.org

Welcome to **WarfarinDosing.org**, a free Web site to help doctors and other clinicians begin warfarin therapy by estimating the therapeutic dose in patients new to warfarin. This site is supported by the Barnes-Jewish Hospital at Washington University Medical Center, the NIH, and donations. Estimates are based on clinical factors and (when available) genotypes of two genes: *cytochrome P450 2C9 (CYP2C9)* and *vitamin K epoxide reductase (VKORC1)*.

Recommendations on this Web site are based on data from over 1000 patients. Once information is entered onto the next page, the initial estimate of therapeutic dose explains 53% of the variability in a warfarin dose. If you return to the Web site and enter an INR value after 3 and/or 4 warfarin doses, the dose refinement is even more accurate.

- > [Warfarin Dosing](#)
- > [Clinical Trial](#)
- > [Outcomes](#)
- > [Hemorrhage Risk](#)
- > [Patient Education](#)
- > [Contact Us](#)
- > [References](#)
- > [Glossary](#)
- > [About Us](#)

User:  
Patient:  
Version 3.0  
Build : May 14, 2016

Initial Information

Is this patient new to WarfarinDosing.org?

New patient   
  Existing patient

[Click here](#) to go to Clinical Trial Home.

Warfarin doses taken so far\*: -Select-

> CONTINUE

\*Required

Required Patient Information		
Age:	<input type="text"/>	Sex: <input type="text" value="-Select-"/>
		Ethnicity: <input type="text" value="-Select-"/>
Race:	<input type="text" value="-Select-"/>	
Weight:	<input type="text"/> lbs or <input type="text"/> kgs	
Height:	( <input type="text"/> feet and <input type="text"/> inches) or ( <input type="text"/> cms)	
Smokes:	<input type="text" value="-Select-"/>	Liver Disease: <input type="text" value="-Select-"/>
Indication:	<input type="text" value="-Select-"/>	
Baseline INR:	<input type="text"/>	Target INR: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Randomize & Blind
Amiodarone/Cordarone® Dose:	<input type="text"/> mg/day	
Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:	<input type="text" value="-Select-"/>	
Any azole (eg. Fluconazole):	<input type="text" value="-Select-"/>	
Sulfamethoxazole/Sepra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:	<input type="text" value="-Select-"/>	
Genetic Information		
VKORC1-1639/3673:	<input type="text" value="Not available/pending"/>	
CYP4F2 V433M:	<input type="text" value="Not available/pending"/>	
GGCX rs11676382:	<input type="text" value="Not available/pending"/>	
CYP2C9*2:	<input type="text" value="Not available/pending"/>	
CYP2C9*3:	<input type="text" value="Not available/pending"/>	
CYP2C9*5:	<input type="text" value="Not available/pending"/>	
CYP2C9*6:	<input type="text" value="Not available/pending"/>	
Required Patient Information		
Indication:	<input type="text" value="-Select-"/>	
Liver Disease:	<input type="text" value="-Select-"/>	
Smokes:	<input type="text" value="-Select-"/>	
Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:	<input type="text" value="-Select-"/>	
INR3:	<input type="text" value=""/>	AM <input type="text" value=""/>
Target INR:	<input type="text" value="3"/>	
Diabetes:	<input type="text" value="-Select-"/>	
Required Genetic Information		
CYP2C9 Genotype:	<input type="text" value="Not available/pending"/>	
VKORC1-1639/3673 Genotype:	<input type="text" value="Not available/pending"/>	
Prior Estimates	Warfarin	mg
Dose 1 estimated: NA	Dose 1 actual:	<input type="text"/> PM <input type="text" value=""/>
Dose 2 estimated: NA	Dose 2 actual:	<input type="text"/> PM <input type="text" value=""/>
Dose 3 estimated: NA	Dose 3 actual:	<input type="text"/> PM <input type="text" value=""/>
<a href="#">&gt; ESTIMATE WARFARIN DOSE</a>		

สูตรที่ 4 จากการศึกษาเรื่อง Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data โดย The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium<sup>(16)</sup> ในที่นี้ผู้วิจัยขอกำหนดชื่อย่อสูตรที่ 4 ชื่อ IWPC มีสูตรคำนวณ ดังนี้

Warfarin pharmacogenetics dosing algorithm		
	5.6044	
-	0.2614 x	Age in decades
+	0.0087 x	Height in cm
+	0.0128 x	Weight in kg
-	0.8677 x	VKORC1 A/G
-	1.6974 x	VKORC1 A/A
-	0.4854 x	VKORC1 genotype unknown
-	0.5211 x	CYP2C9 *1/*2
-	0.9357 x	CYP2C9 *1/*3
-	1.0616 x	CYP2C9 *2/*2
-	1.9206 x	CYP2C9 *2/*3
-	2.3312 x	CYP2C9 *3/*3
-	0.2188 x	CYP2C9 genotype unknown
-	0.1092 x	Asian race
-	0.2760 x	Black or African American
-	0.1032 x	Missing or Mixed race
+	1.1816 x	Enzyme inducer status
-	0.5503 x	Amiodarone status
=	Square root of weekly warfarin dose	

การกำหนดค่า

- อายุ           หน่วยเป็น ปี
- ส่วนสูง       หน่วยเป็น เซนติเมตร
- น้ำหนัก       หน่วยเป็น กิโลกรัม

- ค่าทางพันธุศาสตร์ *VKORC1* และ *CYP2C9* หากมีแทนค่าเป็น 1 หากไม่มีแทนค่าเป็น 0 (ในการศึกษานี้จะแทนค่า *VKORC1* A/A เป็น 1 และ *CYP2C* \*1/\*1 ไม่ต้องแทนค่า)
- เชื้อชาติ หากมีแทนค่าเป็น 1 หากไม่มีแทนค่าเป็น 0 (ในการศึกษานี้จะแทนค่า Asian race เป็น 1)
- Enzyme inducer status หากมีการใช้ยา carbamazepine, phenytoin, rifampin หรือ rifampicin จะแทนค่าเป็น 1 หากไม่มีแทนค่าเป็น 0
- Amiodarone status หากมีแทนค่าเป็น 1 หากไม่มีแทนค่าเป็น 0
- ขนาดยารวาร์ฟาริน หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อสัปดาห์

โดยสามารถแทนค่าลงในแบบคำนวณสำเร็จรูปจาก Microsoft excel (แนบมาในการศึกษา)

IWPC Warfarin Dose Calculator				
detailed instructions and examples can be found at the Instructions tab				
Variable	Units or Allowed Values	Enter Value	Error Messages/Warnings	Validation Result
Age	Years		Enter a numerical value for age in years, such as 65	Error
Height	Centimeters (cm)		Enter a numerical value for Height in cm	Error
Weight	Kilograms (kg)		Enter a numerical value for Weight in kg	Error
VKORC1 genotype	A/A A/G G/G U ((for Unknown)		Enter a genotype for VKORC1 -1839 A>G SNP, using one of the allowed values shown in column B, or enter the single letter 'U' for unknown genotype	Error
CYP2C9 genotype	*1/*1 *1/*2 *1/*3 *2/*2 *2/*3 *3/*3 U (for Unknown)		Enter a genotype for CYP2C9, using one of the allowed values shown in column B, or enter the single letter 'U' for unknown genotype. Note that alleles other than *1, *2, and *3 are not allowed in the IWPC algorithm	Error
Race	A (for Asian) B (for Black or African American) C (for Caucasian or White)		Enter patient's race, using single letter values A, B, C, or U, as shown in column B	Error
Taking Enzyme Inducer	Y (for Yes) N (for No or not known)		Enter either Y (patient taking CYP2C9 inducer) or N (patient not taking CYP2C9 inducer). The inducers considered in development of the IWPC algorithm were rifampin, phenytoin, and	Error
Taking Amiodarone	Y (for Yes) N (for No or not known)		Enter either Y (patient taking amiodarone) or N (patient not taking amiodarone).	Error

Computed Weekly Starting Dose (mg/week):	ERROR	There are 8 errors in the data you have entered. A dose cannot be calculated until the errors are fixed.	8	Error count
			0	Warning count

**สูตรที่ 5** จากการศึกษาเรื่อง Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variation Associated with VKORC1 and CYP2C9 Polymorphisms in Thai Patients Taking Warfarin<sup>(17)</sup> โดย Alisara Sangviroon, Duangchit Panomvana, Wichitra Tassaneeyakul และ Jule Namchaisiri ในที่นี้ ผู้วิจัยขอกำหนดชื่อย่อสูตรที่ 5 ชื่อ Sangviroon et al มีสูตรคำนวณ ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{Weekly warfarin dose (mg/wk)} = & \exp [1.846 + (0.412 \times \text{VKORC1 } A/G) \\ & + (0.559 \times \text{VKORC1 } G/G) + (1.512 \times \text{CYP2C9}^{*1/*1}) + (1.136 \times \text{CYP2C9}^{*1/*3}) \\ & - (0.007 \times \text{age})] \end{aligned}$$

การกำหนดค่า

- อายุ หน่วยเป็น ปี
- ค่าทางพันธุศาสตร์ CYP2C9<sup>\*1/\*1</sup> หรือ <sup>\*1/\*3</sup> และ VKORC1 AB หรือ BB หากมีแทนค่าเป็น 1 หากไม่มีแทนค่าเป็น 0 (ในการศึกษานี้จะแทนค่า CYP2C9 <sup>\*1/\*1</sup> เป็น 1 และ CYP2C9<sup>\*1/\*3</sup>, VKORC1 AB, VKORC1 BB เป็น 0)
- ขนาดยาวาร์ฟาริน หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อสัปดาห์

**สูตรที่ 6** จากการศึกษาเรื่อง Development of Warfarin Dosing Formula Based on Pharmacogenomics and Clinical Factors in Patients with Mechanical Heart Valve<sup>(18)</sup> โดย Ajjima Sarapakdi ในที่นี้ผู้วิจัยขอกำหนดชื่อย่อสูตรที่ 6 ชื่อ Sarapakdi et al มีสูตรคำนวณ ดังนี้

**สูตรคำนวณขนาดยาวาร์ฟารินต่อวันจากปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางพันธุศาสตร์**

$$\begin{aligned} \text{ขนาดยาเป็นมิลลิกรัมต่อวัน} = & 2.075 - (0.028 \times \text{อายุ}) + (0.022 \times \text{น้ำหนัก}) + \\ & (1.173 \times \text{CYP2C9}^{*1/*1}) + (1.788 \times \text{VKORC1-AB}) + (3.705 \times \text{VKORC1-BB}) \end{aligned}$$

**สูตรคำนวณขนาดยาแยกตามจีโนไทป์ของ CYP2C9 ร่วมกับ VKORC1**

ชนิดของจีโนไทป์	สูตรคำนวณ
<sup>*1/*3</sup> , AA	2.075 - 0.028 × (อายุ) + 0.022 × (น้ำหนัก)
<sup>*1/*3</sup> , AB	2.075 + 1.788 - 0.028 × (อายุ) + 0.022 × (น้ำหนัก)
<sup>*1/*1</sup> , AA	2.075 + 1.173 - 0.028 × (อายุ) + 0.022 × (น้ำหนัก)
<sup>*1/*1</sup> , AB	2.075 + 1.788 + 1.173 - 0.028 × (อายุ) + 0.022 × (น้ำหนัก)
<sup>*1/*1</sup> , BB	2.075 + 3.705 + 1.173 - 0.028 × (อายุ) + 0.022 × (น้ำหนัก)

#### การกำหนดค่า

- ในการศึกษานี้จะแทนค่าในสูตรที่เป็นลักษณะทางพันธุกรรม *CYP2C \*1/\*1* และ *VKORC1 AA*
- อายุ หน่วยเป็น ปี
- น้ำหนัก หน่วยเป็น กิโลกรัม
- ขนาดยาวาร์ฟาริน หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อวัน

**สูตรที่ 7** จากการศึกษาเรื่อง Simplified Warfarin Dosing Formula to Guide the Initiating Dose in Thai Patients<sup>(42)</sup> โดย Pongbangli N , Phrommintikul A และ Wongcharoen W ในที่นี้ผู้วิจัยขอกำหนดชื่อย่อสูตรที่ 7 ชื่อ Pongbangli et al มีสูตรคำนวณ ดังนี้

$$\text{Simplified warfarin dose} = 3.2 - [0.03 \times \text{age}] + [0.02 \times \text{body weight}]$$

#### การกำหนดค่า

- อายุ หน่วยเป็น ปี
- น้ำหนัก หน่วยเป็น กิโลกรัม
- โดยลดขนาดยาลง 10 % ในกรณีที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) หรือโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)
- ขนาดยาวาร์ฟาริน หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อวัน
- จากสูตรกำหนดลักษณะทางพันธุกรรม *CYP2C \*1/\*1* และ *VKORC1 AA* จึงไม่ต้องแทนค่าทางพันธุศาสตร์

## การวิเคราะห์ข้อมูล

การประมวลผลของข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ Stata version 18 เพื่อวิเคราะห์และประมวลผลข้อมูลทั้งหมดจากการวิจัยครั้งนี้ โดยมีรายละเอียดการใช้สถิติดังนี้

### 1. การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics)

ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง : เพศ อายุ เชื้อชาติ สัญชาติ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวของร่างกาย ข้อบ่งชี้ยารวาร์ฟาริน ขนาดยารวาร์ฟารินที่คงที่ต่อวัน ขนาดยารวาร์ฟารินที่คงที่ต่อสัปดาห์ ภาวะโรคร่วม และยาอื่นที่ใช้ร่วม โดยการใช้การแจกแจงค่าความถี่ นำเสนอผลในรูปแบบตารางเป็นจำนวนและร้อยละ (Percentage) การหาค่ากลางของข้อมูล โดยการใช้ค่าเฉลี่ย (Mean) การหาค่าการกระจายของข้อมูลโดยใช้ค่าต่ำที่สุด (Minimum, Min) ค่าสูงที่สุด (Maximum, Max) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation, SD)

### 2. การทดสอบความแม่นยำของค่าพยากรณ์ (Forecasting Accuracy)

ใช้ในการเปรียบเทียบขนาดยารวาร์ฟารินจากสูตรคำนวณทั้ง 7 สูตร : Tham et al, Miao et al, Gage et al, The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium, Sangviroon et al, Sarapakdi et al และ Pongbangli et al กับขนาดยารวาร์ฟารินที่ใช้จริง โดยในการศึกษานี้ผู้วิจัยใช้วิธีคำนวณจากเปอร์เซ็นต์ค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์ (mean absolute error; MAE) มีสูตรคำนวณ ดังนี้

$$AE \text{ (absolute error)} = |A_i - F_i|$$

$$MAE \text{ (mean absolute error)} = \frac{\sum_{i=1}^n |A_i - F_i|}{n}$$

$$\%MAE = \frac{\sum_{i=1}^n |E_i|}{\sum_{i=1}^n |A_i|} \times 100 = \frac{\sum_{i=1}^n |A_i - F_i|}{\sum_{i=1}^n |A_i|} \times 100$$

โดย  $E_i$  = ค่าความแตกต่างระหว่างค่าจริงกับค่าที่ได้จากการพยากรณ์

$A_i$  = ค่าจริง

$F_i$  = ค่าที่ได้จากการพยากรณ์

$n$  = จำนวนข้อมูลที่นำมาพิจารณา (ในการศึกษานี้  $n = 389$ )

ในการศึกษานี้กำหนดให้ %MAE ไม่เกิน 20%

### ข้อพิจารณาทางด้านจริยธรรม

งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ได้รับการอนุมัติเลขที่ IRB P1-0160/2565 และได้รับการอนุมัติเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนในโปรแกรม HOSxP ของโรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี โดยระหว่างการทำโครงการวิจัย ผู้วิจัยได้ยึดปฏิบัติตามหลักจริยธรรมการวิจัยอย่างเคร่งครัด ดังนี้

#### 1. กระบวนการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้วิจัยเก็บจากฐานข้อมูลเวชระเบียนในโปรแกรม HOSxP ของโรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเข้า-ออก และระยะเวลาตามที่ระบุข้างต้น

#### 2. วิธีการปกป้องความลับ/ข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัย ผู้วิจัยได้ดำเนินการดังนี้

2.1. ผู้วิจัยเก็บเฉพาะข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างตามที่ระบุไว้ข้างต้น

2.2. บันทึกข้อมูลส่วนตัวจากฐานข้อมูลเวชระเบียนในโปรแกรม HOSxP โดยใช้รหัสแทนชื่อและข้อมูลอื่น ๆ ที่มีการบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลเครื่องมือวิจัยจะเข้ารหัสแยกเก็บ โดยข้อมูลจะถูกบันทึกลงในคอมพิวเตอร์ส่วนตัวที่ถูกตั้งรหัสผ่านก่อนการเข้าใช้งานทุกครั้ง เพื่อป้องกันผู้อื่นเข้าถึงข้อมูลได้

2.3. แฟ้มเอกสารโครงการวิจัยข้อมูลกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจะถูกเก็บไว้ในลิ้นชักที่มีกุญแจถือโดยผู้วิจัยเท่านั้นจะมีกุญแจที่สามารถเปิดหรือปิดได้ ภายหลังจากการวิจัยเสร็จสิ้นสมบูรณ์แล้วจะเก็บรักษาแฟ้มเอกสารโครงการวิจัยไว้เป็นระยะเวลา 3 ปี หลังจากนั้นจะมีการทำลายเอกสารทั้งหมด



## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยที่มีการใช้ยาแอสไพรินที่มีเป้าหมาย therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 ณ โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี เป็นระยะเวลา 6 ปี ตั้งแต่เดือนมกราคม 2560 ถึง เดือนธันวาคม 2565 นำเสนอผลการวิจัยทั้งหมดเป็น 4 ส่วน ดังนี้

- ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง
- ส่วนที่ 2 ขนาดยาแอสไพรินที่ได้จากการคำนวณตามสูตรที่กำหนด
- ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบขนาดยาแอสไพรินที่ได้จากการคำนวณตามสูตรที่กำหนดกับขนาดยาแอสไพรินที่ใช้จริงของผู้ป่วย
- ส่วนที่ 4 การวิเคราะห์ข้อมูลค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์จากแต่ละสูตรคำนวณที่ไม่เกิน 20 % ดังนี้
  - 4.1 ข้อมูลค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์จากแต่ละสูตรคำนวณที่มีค่าไม่เกิน 20 %
  - 4.2 ความแตกต่างระหว่างจำนวนกลุ่มตัวอย่างในแต่ละสูตรที่มีค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์ไม่เกิน 20 % โดยจำแนกตามปัจจัยยาที่ใช้ร่วมในกลุ่ม statins
  - 4.3 ขนาดยาแอสไพรินเฉลี่ยต่อวันจากขนาดยาที่ใช้จริง และสูตรคำนวณโดยแบ่งตามช่วงขนาดยา

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

จากตารางที่ 15 กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 389 ราย เป็นเพศหญิงจำนวน 211 ราย (ร้อยละ 54.2) เพศชาย 178 ราย (ร้อยละ 45.76) อายุเฉลี่ย  $61.77 \pm 14.27$  ปี อายุต่ำสุด 23 ปี และอายุสูงสุด 90 ปี น้ำหนักเฉลี่ย  $66.32 \pm 14.77$  กิโลกรัม อยู่ในช่วง 29 – 126 กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย  $160.99 \pm 8.67$  เซนติเมตร อยู่ในช่วง 120 – 190 เซนติเมตร เมื่อนำมาคำนวณค่าดัชนีมวลกายได้เฉลี่ย  $25.10 \pm 4.96$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร อยู่ในช่วง 14.69 – 41.02 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ค่าพื้นที่ผิวเฉลี่ย  $2.93 \pm 0.74$  ตารางเมตร อยู่ในช่วง 1.13 – 6.83 ตารางเมตร

ในส่วนข้อบ่งชี้ยาแอสไพริน พบว่าใช้สำหรับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) มากที่สุด จำนวน 324 ราย คิดเป็นร้อยละ 83.29 รองลงมาคือ ภาวะลิ้นเลือดอุดตัน

ตันในหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis) จำนวน 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.28 ภาวะลิ่มเลือด  
อุดตันในปอด (pulmonary embolism) จำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.88 และข้อบ่งใช้สำหรับ  
ผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valves ที่มีเป้าหมาย Therapeutic INR  
ที่ 2.0-3.0) น้อยที่สุด จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.54 โดยกลุ่มตัวอย่างทุกรายในการศึกษานี้มีค่า  
เป้าหมาย Therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 ค่าขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ย  $3.51 \pm 1.49$  มิลลิกรัมต่อวัน อยู่  
ในช่วง 0.86 – 10.66 มิลลิกรัมต่อวัน หรือคิดเป็น  $24.58 \pm 10.45$  มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ อยู่ในช่วง 6.0  
– 72.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์

ภาวะโรคร่วมที่พบมากที่สุดคือ โรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 39.4 รองลงมาได้แก่ โรคไขมัน  
ในเลือดสูงร้อยละ 24.77 โรคเบาหวานร้อยละ 13.32 ภาวะหัวใจล้มเหลวร้อยละ 8.26 โรคหลอดเลือด  
สมองร้อยละ 7.88 โรคไตวายเรื้อรังร้อยละ 3.56 โรคหอบหืดหรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังร้อยละ  
1.88 และโรคลมชักร้อยละ 0.94 ตามลำดับ ยาอื่น ๆ ที่มีการใช้ร่วมกับวาร์ฟาริน โดยเฉพาะตัวยาที่  
พบรายงานการเกิดอันตรกิริยากับวาร์ฟาริน (warfarin-drug interaction) จากการศึกษาพบว่า  
ยา simvastatin มากที่สุด จำนวน 135 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.78 รองลงมาคือ atorvastatin  
จำนวน 104 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.43, phenytoin จำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.98 และ  
amiodarone พบการใช้น้อยที่สุดจำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.8 ในการศึกษาไม่มีกลุ่มตัวอย่างที่  
ใช้ยา rifampicin, carbamazepine และ fluconazole หรือ ketoconazole และไม่พบผู้ที่เกิด  
อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ bleeding complication หรือ thromboembolism events จากการใช้  
วาร์ฟาริน

ตาราง 16 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (N=389)

	ลักษณะ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
<b>เพศ</b>			
	หญิง	211	54.24
	ชาย	178	45.76
<b>อายุ (ปี)</b>			
	Mean ± SD	61.77 ± 14.27	
	Range	3 – 90	
<b>น้ำหนัก (กก.)</b>			
	Mean ± SD	66.32 ± 14.77	
	Range	29 – 126	
<b>ส่วนสูง (ซม.)</b>			
	Mean ± SD	160.99 ± 8.67	
	Range	120 – 190	
<b>ค่าดัชนีมวลกาย<sup>a</sup> (กก./ตร.ม.)</b>			
	Mean ± SD	25.10 ± 4.96	
	Range	14.69 – 41.02	
<b>ค่าพื้นที่ผิว<sup>b</sup> (ตร.ม.)</b>			
	Mean ± SD	2.93 ± 0.74	
	Range	1.13 – 6.83	
<b>ข้อบ่งชี้สำหรับวาร์ฟาริน (%)</b>			
	atrial fibrillation	324	83.29
	venous thrombosis	40	10.28
	pulmonary embolism	19	4.88
	mechanical prosthetic valve <sup>c</sup>	6	1.54
<b>ขนาดยาวาร์ฟารินต่อวัน (มก.)</b>			
	Mean ± SD	3.51 ± 1.49	
	Range	0.86 – 10.36	

<sup>a</sup>ค่าดัชนีมวลกาย = น้ำหนักตัว[กิโลกรัม]/ส่วนสูง[เมตร]<sup>2</sup> <sup>b</sup>ค่าพื้นที่ผิว = (น้ำหนักตัว[กิโลกรัม]×ส่วนสูง[เซนติเมตร])/3600

<sup>c</sup>เป้าหมาย Therapeutic INR ที่ 2.0-3.0

ตาราง 15 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (N=389) (ต่อ)

ลักษณะ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
<b>ขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ (มก.)</b>		
Mean $\pm$ SD	24.58 $\pm$ 10.45	
Range	6.0 – 72.50	
<b>ภาวะโรคร่วม</b>		
โรคความดันโลหิตสูง	210	39.40
โรคไขมันในเลือดสูง	132	24.77
โรคเบาหวาน	71	13.32
ภาวะหัวใจล้มเหลว	44	8.26
โรคหลอดเลือดสมอง	42	7.88
โรคไตเรื้อรัง (ที่ไม่ใช่ระยะสุดท้าย)	19	3.56
โรคหอบหืด/โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	10	1.88
โรคลมชัก	5	0.94
<b>ยาอื่นที่ใช้ร่วม</b>		
simvastatin	135	53.78
atorvastatin	104	41.43
phenytoin	10	3.98
amiodarone	2	0.80
carbamazepine	0	0
rifampicin	0	0
fluconazole	0	0
ketoconazole	0	0
<b>อาการไม่พึงประสงค์จากยาวาร์ฟาริน</b>		
bleeding complication	0	0
thromboembolism events	0	0

## ส่วนที่ 2 ขนาดยาวาร์ฟารินที่ได้จากการคำนวณตามสูตรที่กำหนด

การศึกษานี้ผู้วิจัยกำหนดเลือกใช้สูตรคำนวณขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้ข้อมูลปัจจัยทางคลินิก ร่วมกับข้อมูลทางพันธุศาสตร์ของ *VKORC1* และ *CYP2C9* โดยใช้ข้อมูลพันธุศาสตร์ของประชากรส่วนใหญ่ (wild type) ที่มีพันธุกรรมเป็นแบบ *VKORC1* Haplotype *A/A* และ *CYP2C9* Genotype *\*1/\*1* ในการแทนค่าในแต่ละสูตร ประกอบไปด้วย 7 สูตร ได้แก่ Tham et al, Miao et al, Gage et al, The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium (IWPC), Sangviroon et al, Sarapakdi et al และ Pongbangli et al

ตาราง 17 สรุปค่าขนาดยาวาร์ฟารินที่ได้จากการคำนวณตามสูตรที่กำหนด

สูตร	ขนาดยา (มิลลิกรัมต่อวัน)	
	Mean $\pm$ SD	Min - Max
สูตรที่ 1 Tham et al	2.81 $\pm$ 0.60	1.66 - 4.95
สูตรที่ 2 Miao et al	1.84 $\pm$ 0.32	1.07 - 3.02
สูตรที่ 3 Gage et al	4.15 $\pm$ 0.67	2.82 - 6.53
สูตรที่ 4 IWPC	3.01 $\pm$ 0.66	1.71 - 5.29
สูตรที่ 5 Sangviroon et al	2.67 $\pm$ 0.27	2.19 - 3.49
สูตรที่ 6 Sarapakdi et al	2.94 $\pm$ 0.56	1.57 - 4.65
สูตรที่ 7 Pongbangli et al	2.64 $\pm$ 0.56	1.27 - 4.25

จากตารางที่ 16 ค่าเฉลี่ยของขนาดยาจากการคำนวณขนาดยาวาร์ฟารินจากสูตรสมการต่าง ๆ ดังนี้

- สูตรที่ 1 Tham et al ค่าเฉลี่ยของขนาดยาวาร์ฟารินเท่ากับ 2.81 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.6 ขนาดยาต่ำสุด 1.66 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยาสูงสุด 4.95 มิลลิกรัมต่อวัน
- สูตรที่ 2 Miao et al ค่าเฉลี่ยของขนาดยาวาร์ฟารินเท่ากับ 1.84 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.32 ขนาดยาต่ำสุด 1.07 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยาสูงสุด 3.02 มิลลิกรัมต่อวัน

- สูตรที่ 3 Gage et al ค่าเฉลี่ยของขนาดยวาร์ฟารินเท่ากับ 4.15 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.67 ขนาดยาต่ำสุด 2.82 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยาสูงสุด 6.53 มิลลิกรัมต่อวัน
- สูตรที่ 4 IWPC ค่าเฉลี่ยของขนาดยวาร์ฟารินเท่ากับ 3.01 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.66 ขนาดยาต่ำสุด 1.71 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยาสูงสุด 5.29 มิลลิกรัมต่อวัน
- สูตรที่ 5 Sangviroon et al ค่าเฉลี่ยของขนาดยวาร์ฟารินเท่ากับ 2.67 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.27 ขนาดยาต่ำสุด 2.19 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยาสูงสุด 3.49 มิลลิกรัมต่อวัน
- สูตรที่ 6 Sarapakdi et al ค่าเฉลี่ยของขนาดยวาร์ฟารินเท่ากับ 2.94 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.56 ขนาดยาต่ำสุด 1.57 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยาสูงสุด 4.65 มิลลิกรัมต่อวัน
- สูตรที่ 7 Pongbangli et al ค่าเฉลี่ยของขนาดยวาร์ฟารินเท่ากับ 2.64 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.56 ขนาดยาต่ำสุด 1.27 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยาสูงสุด 4.25 มิลลิกรัมต่อวัน

โดยเรียงลำดับค่าเฉลี่ยของขนาดยวาร์ฟารินจากแต่ละสูตรคำนวณจากน้อยไปมากตามลำดับได้ดังนี้ สูตรที่ 2 Miao et al < สูตรที่ 7 Pongbangli et al < สูตรที่ 5 Sangviroon et al < สูตรที่ 1 Tham et al < สูตรที่ 6 Sarapakdi et al < สูตรที่ 4 IWPC < สูตรที่ 3 Gage et al

### ส่วนที่ 3 การเปรียบเทียบขนาดยารฟารินที่ได้จากขนาดยารฟารินที่ใช้จริงของผู้ป่วยกับขนาดยาจากสูตรคำนวณ

ตาราง 18 การเปรียบเทียบขนาดยารฟารินที่ได้จากสูตรคำนวณ และขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย

ข้อมูล	ขนาดยารฟาริน (มิลลิกรัมต่อวัน)							
	ขนาดยาที่ใช้จริง	สูตรที่ 1	สูตรที่ 2	สูตรที่ 3	สูตรที่ 4	สูตรที่ 5	สูตรที่ 6	สูตรที่ 7
ค่าเฉลี่ย	3.51	2.81	1.84	4.15	3.01	2.67	2.94	2.64
SD	1.49	0.60	0.32	0.67	0.66	0.27	0.56	0.56
ขนาดยาดำสุด	0.86	1.66	1.07	2.82	1.71	2.19	1.57	1.27
ขนาดยาสูงสุด	10.36	4.95	3.02	6.53	5.29	3.49	4.65	4.25
AE ค่าต่ำสุด	N/A	0.0044	0.0043	0.0014	0	0.0030	0.0006	0.0014
AE ค่าสูงสุด	N/A	6.55	8.19	4.90	6.36	7.14	6.62	6.87
MAE	N/A	1.05	1.70	1.21	1.02	1.15	1.01	1.12
%MAE	N/A	29.93	48.51	34.33	29.17	32.74	28.84	31.95

SD; standard deviation, MAE; mean absolute error, AE; absolute error.

จากตารางที่ 17 เมื่อเปรียบเทียบขนาดยารฟารินที่ใช้จริงกับขนาดยาที่ได้จากสูตรคำนวณ โดยพิจารณาจากค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์ (mean absolute error) ได้ดังนี้

- สูตรที่ 1 Tham et al ค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์เท่ากับ 29.93 %
- สูตรที่ 2 Miao et al ค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์เท่ากับ 48.51 %
- สูตรที่ 3 Gage et al ค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์เท่ากับ 34.33 %
- สูตรที่ 4 IWPC ค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์เท่ากับ 29.17 %
- สูตรที่ 5 Sangviroon et al ค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์เท่ากับ 32.74 %
- สูตรที่ 6 Sarapakdi et al ค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์เท่ากับ 28.84 %
- สูตรที่ 7 Pongbangli et al ค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์เท่ากับ 31.95 %

จากการทดสอบความแม่นยำของค่าพยากรณ์ในงานวิจัยนี้ที่กำหนดให้ค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์ไม่เกิน 20 % จากผลที่ได้พบว่าทุกสูตรคำนวณมีค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์เกิน 20 % ทั้งหมด โดยเรียงลำดับค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์จากน้อยไปมากตามลำดับ ได้ดังนี้ สูตรที่ 6 Sarapakdi et al < สูตรที่ 4 IWPC < สูตรที่ 1 Tham et al < สูตรที่ 7 Pongbangli et al < สูตรที่ 5 Sangviroon et al < สูตรที่ 3 Gage et al < สูตรที่ 2 Miao et al

เมื่อพิจารณาค่าต่ำสุดของค่าความผิดพลาด (minimum absolute error) พบว่ามีสูตรที่ 4 IWPC มีค่าเท่ากับ 0 (ขนาดยวาร์ฟารินที่ใช้จริงเท่ากับขนาดยาที่ได้จากสูตรคำนวณ) จำนวน 13 ค่า (คิดเป็นร้อยละ 3.34) ในขณะที่สูตรอื่น ๆ ไม่พบค่าต่ำสุดของค่าความผิดพลาดที่เป็น 0

#### ส่วนที่ 4 การวิเคราะห์ข้อมูลค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์จากแต่ละสูตรคำนวณที่ไม่เกิน 20 %

เนื่องจากผลการวิจัยในส่วนที่ 3 (การเปรียบเทียบขนาดยวาร์ฟารินที่ได้จากขนาดยวาร์ฟารินที่ใช้จริงของผู้ป่วยกับขนาดยาจากสูตรคำนวณ) พบว่าทุกสูตรคำนวณมีค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์เกิน 20 % ทั้งหมด ผู้วิจัยจึงได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมในส่วนเฉพาะของข้อมูลที่มีค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์ (absolute error) ไม่เกิน 20 % จากแต่ละสูตรคำนวณ ได้ผลดังนี้

4.1 ข้อมูลค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์จากแต่ละสูตรคำนวณที่มีค่าไม่เกิน 20 % จากทั้งหมด 389 ข้อมูลในแต่ละสูตร โดยทำการคัดกรองเฉพาะค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์ที่มีค่าไม่เกิน 20 % แจกแจงเป็นจำนวน และร้อยละของแต่ละสูตร ได้ดังนี้

- สูตรที่ 1 Tham et al มีจำนวน 157 ข้อมูล คิดเป็นร้อยละ 40.4
- สูตรที่ 2 Miao et al มีจำนวน 52 ข้อมูล คิดเป็นร้อยละ 13.4
- สูตรที่ 3 Gage et al มีจำนวน 142 ข้อมูล คิดเป็นร้อยละ 36.50
- สูตรที่ 4 IWPC มีจำนวน 170 ข้อมูล คิดเป็นร้อยละ 43.70
- สูตรที่ 5 Sangviroon et al มีจำนวน 144 ข้อมูล คิดเป็นร้อยละ 37.0
- สูตรที่ 6 Sarapakdi et al มีจำนวน 169 ข้อมูล คิดเป็นร้อยละ 43.4
- สูตรที่ 7 Pongbangli et al มีจำนวน 147 ข้อมูล คิดเป็นร้อยละ 37.02

พบว่าสูตรที่ 4 IWPC มีจำนวนข้อมูลที่มีความผิดพลาดสัมบูรณ์มีค่าไม่เกิน 20 % มากที่สุด รองลงมาคือ สูตรที่ 6 Sarapakdi, สูตรที่ 1 Tham et al, สูตรที่ 5 Sangviroon, สูตรที่ 7 Pongbangli, สูตรที่ 3 Gage et al และ สูตรที่ 2 Miao et al น้อยที่สุด

ยาในกลุ่ม statins<sup>(25)</sup> เกิดอันตรกิริยากับยวาร์ฟารินได้ผ่านทางการกระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพยวาร์ฟาริน ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นสามารถเพิ่มค่า INR หรือเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก หรือทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) ซึ่งพบจาก simvastatin ได้มาก และรุนแรงกว่า atorvastatin โดยในการศึกษานี้ พบว่ามีการใช้ยาทั้ง



simvastatin และ atorvastatin รวมกันคิดเป็นร้อยละ 61.44 ผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์ผลเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างดังนี้

4.2 ความแตกต่างระหว่างจำนวนกลุ่มตัวอย่างในแต่ละสูตรที่มีค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์ไม่เกิน 20 % โดยจำแนกตามปัจจัยยาที่ใช้ร่วมในกลุ่ม statins ได้ดังนี้

**ตาราง 19 ความแตกต่างของขนาดยารวาร์ฟารินในแต่ละสูตรที่มีค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์ไม่เกิน 20 % โดยจำแนกตามการใช้ยาในกลุ่ม statins (N=389)**

สูตร	การใช้ยาในกลุ่ม statins			P-value
	n	จำนวน (ร้อยละ)		
		ไม่ใช้ยา	ใช้ simvastatin หรือ atorvastatin	
สูตรที่ 1 Tham et al	157	3.00 (0.70)	2.77 (0.50)	0.02
สูตรที่ 2 Miao et al	52	1.91 (0.40)	1.71 (0.31)	0.05
สูตรที่ 3 Gage et al	142	4.34 (0.75)	4.03 (0.59)	0.005
สูตรที่ 4 IWPC	170	3.19 (0.71)	2.99 (0.59)	0.047
สูตรที่ 5 Sangviroon et al	144	2.74 (0.28)	2.61 (0.21)	0.002
สูตรที่ 6 Sarapakdi et al	169	3.07 (0.64)	2.90 (0.49)	0.046
สูตรที่ 7 Pongbangli et al	147	2.83 (0.61)	2.57 (0.52)	0.006

P-value was evaluated by T-test.

จากตารางที่ 18 มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ไม่ได้ใช้ยาในกลุ่ม statins จำนวน 150 ราย (คิดเป็นร้อยละ 38.56), ใช้ยา simvastatin หรือ atorvastatin จำนวน 239 ราย (คิดเป็นร้อยละ 61.44) เมื่อวิเคราะห์หาความแตกต่างระหว่างค่าขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้จากการคำนวณของกลุ่มตัวอย่างในแต่ละสูตร พบว่าทุกสูตรมีค่าขนาดยารวาร์ฟารินในกลุ่มที่ไม่ใช้ยาในกลุ่ม statins มากกว่ากลุ่มที่ใช้ยา กลุ่ม statins แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} \leq 0.05$ ) ซึ่งสนับสนุนข้อมูลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยารวาร์ฟารินกับยาในกลุ่ม statins โดยยาในกลุ่ม statins เกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟารินได้ผ่านทางการกระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพยารวาร์ฟาริน ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นสามารถเพิ่มค่า INR ได้ จึงอาจจำเป็นต้องลดขนาดยารวาร์ฟารินลง โดยเฉพาะการใช้ร่วมกับตัวยาน simvastatin<sup>(25)</sup>

ส่วนยาอื่น ๆ ที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับยารวาร์ฟารินจากการเก็บข้อมูลในการศึกษานี้ ได้แก่ amiodarone และยาในกลุ่มที่เป็น CYP2C9 inducer เช่น rifampicin, phenytoin, carbamazepine,

fluconazole และ ketoconazole ในการศึกษานี้พบกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ยาเหล่านี้ร่วมเป็นส่วนน้อย และบางตัวไม่พบการใช้ร่วมกับวาร์ฟาริน จึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ข้อมูลแยกเฉพาะตัวยาได้

4.3 ขนาดยาวาร์ฟารินเฉลี่ยต่อวันจากขนาดยาที่ใช้จริง และสูตรคำนวณโดยแบ่งออกเป็น 3 ช่วงขนาดยา ใช้การจำแนกขนาดยาจริงที่ได้รับและขนาดยาที่ทำนายจากสูตรคำนวณโดยคิดที่ความแตกต่างไม่เกิน 20% จากค่าขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน คือ 3.5 มิลลิกรัมต่อวัน จะได้ขนาดยา 3 ช่วงคือน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.8 มิลลิกรัมต่อวัน, มากกว่า 2.8 มิลลิกรัมต่อวัน และน้อยกว่า 4.2 มิลลิกรัมต่อวันถือเป็นขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับการศึกษานี้ (ideal dose) และมากกว่าหรือเท่ากับ 4.8 มิลลิกรัมต่อวัน ดังตารางที่ 19

ตาราง 20 จำนวนค่าขนาดยาวาร์ฟารินจากสูตรคำนวณโดยแจกแจงตามช่วงขนาดยา (N=389)

ช่วง ขนาดยา (มิลลิกรัม ต่อวัน)	จำนวน (ร้อยละ)							
	Actual dose	สูตรที่ 1	สูตรที่ 2	สูตรที่ 3	สูตรที่ 4	สูตรที่ 5	สูตรที่ 6	สูตรที่ 7
≤ 2.8	130 (33.42)	218 (56.04)	388 (99.74)	0	163 (41.90)	269 (69.15)	169 (43.44)	251 (64.52)
> 2.8 และ < 4.2 (ideal dose)	156 (40.10)	162 (41.65)	1 (0.26)	226 (58.10)	208 (53.47)	120 (30.85)	213 (54.76)	136 (32.96)
≥ 4.2	103 (26.48)	9 (2.31)	0	163 (41.90)	18 (4.63)	0	7 (1.80)	2 (0.51)

จากตารางที่ 19 เมื่อกำหนดให้ช่วงขนาดยา มากกว่า 2.8 มิลลิกรัมต่อวัน และน้อยกว่า 4.2 มิลลิกรัมต่อวัน เป็น ช่วงขนาดยาที่เหมาะสม (ideal dose) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยาวาร์ฟาริน (actual dose) อยู่ในช่วงดังกล่าวคิดเป็นร้อยละ 40.10 เมื่อพิจารณาจากสูตรคำนวณขนาดยาก็พบว่า สูตรที่ 3 Gage et al, สูตรที่ 4 IWPC และ สูตรที่ 6 Sarapakdi คำนวณขนาดยาอยู่ในช่วงดังกล่าว เป็นส่วนใหญ่เช่นเดียวกัน ส่วนถ้าหากเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาในช่วงที่ต่ำ (ขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.8 มิลลิกรัมต่อวัน) อาจพิจารณาใช้สูตรที่ 2 Miao et al และถ้าหากเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาในช่วง

ขนาดสูง (ขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับ 4.2 มิลลิกรัมต่อวัน) อาจพิจารณาใช้สูตรที่ 3 Gage et al ในการคำนวณขนาดยา โดยสังเกตได้ว่ากลุ่มตัวอย่างที่เข้ายาในช่วงขนาดสูงมีจำนวนน้อยที่สุด เพียงร้อยละ 26.48



## บทที่ 5

### บทสรุป

การวิจัยเรื่องการเปรียบเทียบการคำนวณขนาดยา วาร์ฟาริน โดยใช้สูตรคำนวณทางเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบขนาดยา วาร์ฟารินที่ได้จากสูตรการคำนวณร่วมกับปัจจัยทางคลินิกที่ถูกพัฒนาขึ้นมาจากการศึกษาต่างๆ ได้แก่ Tham et al, Miao et al, Gage et al, The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium, Sangviroon et al, Sarapakdi et al และ Pongbangli et al กับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วยชาวไทยที่ทำให้ได้ระดับ INR อยู่ในช่วงการรักษา และคัดเลือกสูตรการคำนวณขนาดยา วาร์ฟารินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวไทย โดยเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนในโปรแกรม HOSxP จากผู้ป่วยที่มีการใช้ยา วาร์ฟารินที่มีเป้าหมาย therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 ณ โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี เป็นระยะเวลา 6 ปี ตั้งแต่เดือนมกราคม 2560 ถึง เดือนธันวาคม 2565 เก็บข้อมูลตัวแปรต่าง ๆ โดยใช้แบบเก็บข้อมูลที่ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมตัวแปรที่นำมาใช้ในการคำนวณขนาดยา มีกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 389 ราย กรอกรับันทึกข้อมูลในโปรแกรม Microsoft Excel และวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์สถิติสำเร็จรูป ผู้วิจัยอภิปรายผลการวิจัย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ ดังนี้

#### อภิปรายผลการวิจัย

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้ เพื่อเปรียบเทียบขนาดยา วาร์ฟารินที่ได้จากสูตรการคำนวณร่วมกับปัจจัยทางคลินิกที่ถูกพัฒนาขึ้นมาจากการศึกษาต่างๆ ได้แก่ Tham et al, Miao et al, Gage et al, The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium, Sangviroon et al, Sarapakdi et al และ Pongbangli et al กับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วยชาวไทยที่ทำให้ได้ระดับ INR อยู่ในช่วงการรักษา และคัดเลือกสูตรการคำนวณขนาดยา วาร์ฟารินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยชาวไทย ปัจจัยในทางคลินิกต่างๆ ได้แก่ เพศ อายุ ค่าดัชนีมวลกาย (น้ำหนักและส่วนสูง) ภาวะโรคร่วม พฤติกรรมสุขภาพ และอันตรกิริยากับยาอื่น ร่วมกับภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* มีผลต่อการตอบสนองต่อยา วาร์ฟารินที่แตกต่างกัน จากหลายการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การใช้ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ของ *CYP2C9* และ *VKORC1* ร่วมกันทำให้สามารถทำนายความสัมพันธ์ของขนาดยา วาร์ฟารินในแต่ละบุคคลได้มากขึ้นด้วย<sup>(10-18)</sup> แต่เนื่องจากในประเทศ

ไทยยังมีข้อจำกัดด้วยเหตุผลทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข<sup>(8)</sup> จึงทำให้กลุ่มประชากรส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงการตรวจทางพันธุศาสตร์ได้ และจากข้อมูลที่พบว่าในกลุ่มประชากรผู้ป่วยชาวไทยมีความแปรผันทางพันธุกรรมเป็นแบบที่ต้องการยารวาร์ฟารินในขนาดที่ต่ำลง โดยประชากรส่วนใหญ่ (wild type) มีพันธุกรรมเป็นแบบ *VKORC1* Haplotype *AA* (ร้อยละ 61)<sup>(6)</sup> และ *CYP2C9* Genotype *\*1/\*1* (ร้อยละ 91-95)<sup>(6, 18)</sup> ผู้วิจัยจึงใช้ลักษณะทางพันธุกรรมดังกล่าวในการใช้สูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟาริน

จากผลการวิจัยพบว่าจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 389 ราย มีค่าขนาดยารวาร์ฟารินที่ใช้จริงของผู้ป่วยเฉลี่ย 3.5 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งจากค่าขนาดยารวาร์ฟารินต่อวันของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ถือว่าอยู่ในช่วงที่ใกล้เคียงกับขนาดยารวาร์ฟารินรูปแบบที่ให้ยาในขนาดตายตัว (fixed-dose) ที่แนะนำในการรักษาคือ 3-5 มิลลิกรัมต่อวัน จากสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ พ.ศ. 2553<sup>(1)</sup> เมื่อพิจารณาค่าขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้จากสูตรคำนวณพบว่า สูตรที่ 3 Gage et al และ สูตรที่ 4 IWPC คำนวณได้ขนาดยาเฉลี่ยอยู่ในช่วง 3 – 5 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่ สูตรที่ 1 Tham et al, สูตรที่ 5 Sangviroon et al, สูตรที่ 6 Sarapakdi et al และสูตรที่ 7 Pongbangli et al มีค่าเข้าใกล้ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อวัน โดยคลาดเคลื่อนไม่เกิน 20% ส่วนสูตรที่ 2 Miao et al เป็นสูตรที่คำนวณได้ค่าขนาดยาต่ำที่สุด และคำนวณได้ค่าขนาดยาเฉลี่ยจากสูตรต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของขนาดยาที่ใช้จริงเกินกว่า 20 %

โดยจากทั้ง 7 สูตรที่นำมาเปรียบเทียบในงานวิจัยนี้ใช้ปัจจัยที่เหมือนกันทุกสูตรคำนวณ ได้แก่ อายุ, น้ำหนัก, ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ของ *VKORC1* และ *CYP2C9* ใช้ในทุกสูตรคำนวณยกเว้นของ Sangviroon et al, ส่วนสูง พบเฉพาะในสูตรคำนวณของ Gage et al และ The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium, เพศ พบเฉพาะสูตรคำนวณของ Gage et al, การสูบบุหรี่ และการใช้ยากลุ่มstatins พบเฉพาะในสูตรคำนวณของ Gage et al, การใช้ยา amiodarone และยากลุ่ม *CYP2C9* inducer พบเฉพาะในสูตรคำนวณของ Gage et al และ The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium, ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ของ *CYP4F2* พบเฉพาะในสูตรคำนวณของ Gage et al โดยในงานวิจัยนี้ไม่ได้ใช้การแทนค่าในสูตรของพันธุกรรม *CYP4F2* จากปัจจัยทั้งหมดพบว่าสูตรคำนวณของ Gage et al เป็นสูตรที่มีการใช้ปัจจัยในการทำนายขนาดยามากที่สุด แต่ผล MAE ที่ได้มีค่ามากที่สุดรองมาจากสูตรคำนวณของ Miao et al ส่วนสูตรที่มี MAE น้อยที่สุดได้แก่ สูตรคำนวณของ Sarapakdi et al ที่มีปัจจัย อายุ น้ำหนัก ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ของ *VKORC1* และ *CYP2C9* เท่านั้น

ทั้งนี้เมื่อพิจารณาจากการทดสอบความแม่นยำของค่าพยากรณ์ในงานวิจัยนี้ที่กำหนดให้ค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์ (MAE) ไม่เกิน 20 % จากผลที่ได้พบว่าทุกสูตรคำนวณมีค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์เกิน 20 % ทั้งหมด ดังนั้นเมื่อกำหนดที่ MAE ไม่เกิน 20 % ทำให้ไม่สามารถคัดเลือกสูตรที่เหมาะสมมาใช้ในการทำนายขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวไทย แสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่ชัดเจนของผู้ป่วยแต่ละราย (ในกรณีสามารถเข้าถึงการตรวจ genotype ได้) เป็นปัจจัยที่สำคัญต่อความแม่นยำในการคำนวณขนาดยา<sup>(11, 14-18)</sup> รวมถึงปัจจัยทางคลินิกอื่น ๆ และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่น การรับประทานอาหาร พฤติกรรมสุขภาพ การศึกษา ยังแสดงให้เห็นว่าเมื่อมีข้อจำกัดในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ แต่ใช้วิธีการแทนค่าทางพันธุกรรม *VKORC1* และ *CYP2C9* ด้วยรูปแบบ wild type ร่วมกับปัจจัยทางคลินิก เช่น อายุ หรือน้ำหนัก สามารถพยากรณ์ขนาดยารวาร์ฟารินอย่างง่ายได้ โดยในการศึกษาของ Pongbangli และคณะ<sup>(42)</sup> ซึ่งใช้ข้อมูลปัจจัยอายุ น้ำหนัก โรค และยาที่ใช้ร่วม ปรับออกมาเป็นสูตร Simplified warfarin dosing โดยอ้างอิงสูตรจากการศึกษาของ Sarapakdi et al<sup>(18)</sup> ที่ใช้ปัจจัยทางพันธุศาสตร์ที่แทนค่าลักษณะ wild type ของคนไทยด้วยค่าคงที่ของ *CYP2C9*\*1/\*1 และ *VKORC1* A/A และเมื่อทำการเปรียบเทียบสูตรที่ได้จากการคำนวณ กับขนาดยาที่ใช้จริง และขนาดยาที่เป็นแบบ fixed-dose พบว่าค่าที่ได้จากการใช้สูตร Simplified warfarin dosing คำนวณได้ค่าขนาดยาที่เหมาะสม (มีความแตกต่างของขนาดยาไม่เกินร้อยละ 20) ที่ 41% เมื่อเทียบกับขนาดยาที่ใช้จริง โดยเมื่อเปรียบเทียบกับผลในการศึกษานี้ที่พิจารณาจากค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์จากสูตรคำนวณของ Sarapakdi et al<sup>(18)</sup> ที่มีค่าไม่เกิน 20 % คิดเป็นร้อยละ 43.4 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกัน และหากพิจารณาแต่ละการศึกษาที่ทำการพัฒนาสูตรการคำนวณมาจากข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกแล้ว พบว่าเมื่อนำมาหาความสัมพันธ์ ( $R^2$ ) พบว่าอยู่ในช่วง 47-62.8 เท่านั้น<sup>(11, 14-18)</sup> แสดงว่ายังมีปัจจัยอื่นในทางคลินิก ปัจจัยทางสภาพแวดล้อม และปัจจัยทางพันธุศาสตร์ของเอนไซม์อื่น ๆ<sup>(19)</sup> ที่สามารถนำมาใช้ในการคำนวณ เพื่อหาค่าคงที่ในการคำนวณทางคณิตศาสตร์ที่เหมาะสม และนำไปสู่การคำนวณขนาดยาที่ใกล้เคียงกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วยแต่ละราย

เนื่องจากในการศึกษานี้ใช้การแทนค่าลักษณะพันธุศาสตร์ของ *CYP2C9* และ *VKORC1* ด้วยลักษณะ wild type ของประชากรไทยในสูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินแต่ละสูตร โดยจะเป็นเพียงค่าแนวโน้มของประชากรส่วนใหญ่เท่านั้น ดังนั้นอาจส่งผลต่อความแม่นยำจากผลขนาดยาที่ได้จากการคำนวณ และการนำข้อมูลมาเปรียบเทียบกับขนาดยาที่ใช้จริง

## สรุปผลการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกวารฟาริน ณ โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี จำนวน 389 ราย พบว่ามีเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อายุเฉลี่ย 62 ปี ส่วนใหญ่ใช้ยาวารฟารินสำหรับข้อบ่งใช้สำหรับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) มากที่สุด ค่าขนาดยาวารฟารินที่ใช้จริงเฉลี่ย 3.5 มิลลิกรัมต่อวัน หรือคิดเป็น 24.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ภาวะโรคร่วมที่พบมากที่สุดคือ โรคความดันโลหิตสูง ยาอื่น ๆ ที่มีการใช้ร่วมกับวารฟาริน โดยเฉพาะตัวยาที่พบรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยาวารฟาริน (warfarin-drug interaction) ในการศึกษาพบว่ามี การใช้ยา simvastatin มากที่สุด รองลงมาคือ atorvastatin, phenytoin และ amiodarone ตามลำดับ ในศึกษานี้ไม่มีกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ยา rifampicin หรือ carbamazepine และไม่พบผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวารฟาริน

จากสูตรคำนวณขนาดยาวารฟารินที่ใช้ข้อมูลปัจจัยทางคลินิกร่วมกับข้อมูลทางพันธุศาสตร์ ทั้ง 7 สูตร ได้แก่ Tham et al, Miao et al, Gage et al, The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium (IWPC), Sangviroon et al, Sarapakdi et al และ Pongbangli et al โดยผู้วิจัยกำหนดใช้ข้อมูลพันธุศาสตร์ของประชากรส่วนใหญ่ (wild type) ที่มีพันธุกรรมเป็นแบบ VKORC1 Haplotype A/A และ CYP2C9 Genotype \*1/\*1 ในการแทนค่าในแต่ละสูตร หาค่าเฉลี่ยของขนาดยาวารฟาริน โดยเรียงลำดับค่าเฉลี่ยของขนาดยาวารฟารินจากแต่ละสูตรคำนวณจากน้อยไปมากตามลำดับ ได้ดังนี้ สูตรที่ 2 Miao et al < สูตรที่ 7 Pongbangli et al < สูตรที่ 5 Sangviroon et al < สูตรที่ 1 Tham et al < สูตรที่ 6 Sarapakdi et al < สูตรที่ 4 IWPC < สูตรที่ 3 Gage et al

การทดสอบความแม่นยำของค่าพยากรณ์จากสูตรคำนวณขนาดยาวารฟารินทั้ง 7 สูตร เปรียบเทียบกับขนาดยาวารฟารินที่ใช้จริงของผู้ป่วยโดยใช้วิธีคำนวณจากค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์ (mean absolute error; MAE) ในศึกษานี้ได้กำหนดให้ MAE ไม่เกิน 20% พบว่าทุกสูตรคำนวณมีค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์เกิน 20 % ทั้งหมด โดยเรียงลำดับค่าเฉลี่ยของความผิดพลาดสัมบูรณ์จากน้อยไปมากตามลำดับ ได้ดังนี้ สูตรที่ 6 Sarapakdi et al < สูตรที่ 4 IWPC < สูตรที่ 1 Tham et al < สูตรที่ 7 Pongbangli et al < สูตรที่ 5 Sangviroon et al < สูตรที่ 3 Gage et al < สูตรที่ 2 Miao et al ดังนั้นหากกำหนดที่ MAE ไม่เกิน 20 % ทำให้ไม่มีสูตรคำนวณสูตรใดเข้าตามเกณฑ์ที่กำหนด

ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมในส่วนเฉพาะของข้อมูลที่มีค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์ (absolute error) ไม่เกิน 20 % จากแต่ละสูตรคำนวณ พบว่าสูตรที่ 4 IWPC มีจำนวนข้อมูลที่มีความผิดพลาดสัมบูรณ์มีค่าไม่เกิน 20 % มากที่สุด รองลงมาคือ สูตรที่ 6 Sarapakdi, สูตรที่ 1 Tham et al, สูตรที่ 5 Sangviroon, สูตรที่ 7 Pongbangli, สูตรที่ 3 Gage et al และ สูตรที่ 2 Miao et al น้อยที่สุด การพิจารณาขนาดยาที่ได้จากสูตรคำนวณที่มีค่าความผิดพลาดสัมบูรณ์ไม่เกิน 20 % โดยจะได้ช่วงขนาดยา มากกว่า 2.8 มิลลิกรัมต่อวัน และน้อยกว่า 4.2 มิลลิกรัมต่อวัน เป็น ideal dose พบว่า สูตรที่ 3 Gage et al, สูตรที่ 4 IWPC และ สูตรที่ 6 Sarapakdi คำนวณขนาดยาอยู่ในช่วงดังกล่าวเป็นส่วนใหญ่

จากการศึกษานี้พบว่า การกำหนดขนาดยาวาร์ฟารินสำหรับผู้ป่วยชาวไทยเฉพาะรายนั้นยังไม่มีสูตรสำเร็จรูปใดที่เหมาะสมที่สุด การพิจารณาร่วมกันระหว่างปัจจัยทางคลินิก ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมอื่น ๆ โดยแพทย์และเภสัชกรยังมีความสำคัญต่อการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม และลดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้แนะนำการใช้สูตรคำนวณขนาดยา สูตรที่ 3 Gage et al, สูตรที่ 4 IWPC และ สูตรที่ 6 Sarapakdi ที่ใช้คำนวณยาวาร์ฟารินที่อยู่ในช่วงมากกว่า 2.8 มิลลิกรัมต่อวัน และน้อยกว่า 4.2 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อพิจารณาใช้ในกำหนดขนาดยาวาร์ฟารินเริ่มต้นได้

## ข้อเสนอแนะ

### ข้อเสนอแนะในการนำผลวิจัยไปใช้

1. ในกรณีมีข้อจำกัดในตรวจข้อมูลทางพันธุศาสตร์สำหรับในประเทศไทย การใช้สูตรคำนวณขนาดยาวาร์ฟารินโดยใช้ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์อย่างง่าย (ใช้ค่า wild type) โดยมีค่าคงที่และใช้ปัจจัยทางคลินิกร่วม จะทำให้ผู้นำไปใช้สามารถประมาณการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มใช้ยาขนาดต่ำกว่าขนาดยา fixed dose ที่ 3 – 5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยชาวไทยที่มีแนวโน้มในการใช้ยาขนาดต่ำลง หรือสูงกว่าค่าขนาดยาเฉลี่ยได้อย่างมั่นใจยิ่งขึ้น

### ข้อจำกัดของการศึกษา

1. ในการศึกษาที่ใช้การแทนค่าลักษณะพันธุศาสตร์ของ *CYP2C9* และ *VKORC1* ด้วยลักษณะ wild type ของประชากรไทยในสูตรคำนวณขนาดยาวาร์ฟารินแต่ละสูตร โดยจะเป็นเพียงค่าแนวโน้มของประชากรส่วนใหญ่เท่านั้น ดังนั้นอาจส่งผลกระทบต่อความ



แม่นยำจากผลขนาดยาที่ได้จากการคำนวณ และการนำข้อมูลมาเปรียบเทียบกับขนาดยาที่ใช้จริง

2. เนื่องด้วยการศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และทำการบันทึกจากฐานข้อมูลระบบอิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งอาจทำให้มีข้อมูลบางส่วนที่ไม่ครบถ้วน และอาจมีปัจจัยกวนที่ส่งผลต่อไชยวาร์ฟารินที่ไม่ถูกบันทึกลงในระบบ หรือบันทึกไม่ครบถ้วน ซึ่งไม่สามารถตรวจสอบได้ เช่น ข้อมูลการใช้เครื่องตีเม็ดแอลกอฮอล์ หรือการสูบบุหรี่
3. กลุ่มตัวอย่างที่ได้มีจำนวนน้อยกว่าที่คำนวณได้ ซึ่งอาจส่งผลต่อความแม่นยำของข้อมูลที่ได้
4. ในการศึกษาคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเฉพาะที่มีเป้าหมาย Therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 เท่านั้น จึงอาจไม่สามารถนำไปใช้กับผู้ที่ไม่มีเป้าหมาย Therapeutic INR นอกช่วงไปจากนี้ได้

#### **ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป**

1. พิจารณาทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้นเพื่อเพิ่มอำนาจในการตัดสินใจ
2. ปรับรูปแบบการศึกษาโดยการศึกษาไปข้างหน้า เพื่อกำจัดปัจจัยกวนที่เป็นข้อจำกัดจากรูปแบบการศึกษาแบบย้อนหลัง

# บรรณานุกรม



## บรรณานุกรม

1. สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน. กรุงเทพฯ: สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์. 2553.
2. นิตยสุภา วัฒนชัย และ สุทธิดา แก้วมุงคุณ. เภสัชวิทยาและปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองของยา วาร์ฟาริน. ศรีนครินทร์เวชสาร 2560;31(2):189-99.
3. อธิกา จารุโชติกมล. วาร์ฟารินและความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม. วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2553;5(2):180-84.
4. Kampuraki E, Kamali F. Pharmacogenetics of anticoagulants used for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Expert Opin. Drug Metab Toxicol* 2019;15(6):449-58.
5. Shi C, Yan W, Wang G, Wang F, Li Q, Lin N. Pharmacogenetics-based versus conventional dosing of warfarin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2015;10(12):1-16.
6. สุมลมาลย์ คล้าชื่น, อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ, และวีระศักดิ์ ศาสนกุล. ความถี่ของยีน VKORC1 ในผู้ป่วยโรคเลือดชาวไทยและผู้ป่วยที่ได้รับยา วาร์ฟาริน. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2551;18(4):307-14.
7. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:152-84.
8. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, เสาวลักษณ์ ตุงคราวี, ศีตาพร ยังกง, จิระพรรณ จิตติคุณ, วันวิสาข์ อุดมสิน ประเสริฐ, สุรัคเมธ มหาศิริมงคล. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบต่องบประมาณของการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย ปีที่ 1 (Economic evaluation and budget impact analysis of appropriate pharmacogenetics testing in Thailand). In: มหาวิทยาลัยมหิดล ค, editor.: สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.); 2566.
9. Chong HY SS, Dumrongprat K, Permsuwan U, Wu DB, Sritara P, et al. Costeffectiveness analysis of pharmacogenetic-guided warfarin dosing in Thailand. *Thrombosis research.*, 2014;134(6):1278-84.

10. Gage BF, Milligan PE, Banet GA, Duncan JR, McLeod HL. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin. *Thromb. Thromb Haemost* 2004;91(3):87-94.
11. 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;3:326-31.
12. 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(7):2329-33.
13. Kamali F, Khan TI, King BP, Frearson R, Kesteven P, Wood P, et al. Contribution of age, body size and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:204-12.
14. Tham LS, Nafziger A, Guo JY, Wang LZ, Soong R, et al. A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(4):346-55.
15. 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(12):1135-41.
16. The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetics data. *N Engl J Med* 2009; 360:753-764.
17. 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(6):531-8.
18. Sarapakdi A. Development of Warfarin Dosing Formula Based on Pharmacogenomics and Clinical Factors in Patients with Mechanical Heart Valve: Mahidol University; 2012.
19. Li X, Li D, Wu JC, Liu ZQ, Zhou HH, Yin JY. Precision dosing of warfarin: open questions and strategies. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(3):219-29.
20. Lim GB. Warfarin: from rat poison to clinical use. *Nature Reviews Cardiology.* 2017.
21. Harder S, Thürmann P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30(6):416-44.

22. Breckenridge A, Orme M, Wesseling H, Lewis RJ, Gibbons R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1974;15(4):424-30.
23. Warfarin 2024 [Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00682>].
24. 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(3):157-64.
25. Tatro DS. *Drug Interaction Facts*. Missouri: Wolters Kluwer Health ;2012.
26. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schünemann HJ, Gutterman DD, Lewis SZ. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):48s-52s.
27. สุวดี แซ่เฮง, โสวรส โรจน์สุธี. การหาปริมาณวิตามินเคในผักพื้นบ้าน. โครงการพิเศษนักศึกษาเภสัชศาสตร์ชั้นปีที่5 กลุ่มที่7 ปีการศึกษา 2550.
28. Haines ST, Racine E, Zeolla M. Venous thromboembolism. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 4 ed. USA: McGraw-Hill, 2002:337-73.
29. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(3):433-51.
30. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:957362.
31. สุภารัตน์ วัฒนสมบัติ. COMMON PITFALL IN WARFARIN MANAGEMENT2559 [cited 2567 2 กุมภาพันธ์]. Available from: <https://ccpe.pharmacycouncil.org/showfile.php?file=173>.
32. Havrda DE, Mai T, Chonlahan J. Enhanced antithrombotic effect of warfarin associated with low-dose alcohol consumption. *Pharmacother* 2005; 25: 303-7.
33. Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Morarai T, Yodting T, Piriyananusorn N. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139: 1130-9.
34. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, Harrison L, Johnson J, Massicotte MP, Hirsh J. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med.* 1999;159(1):46-8.

35. Robertson J.A, Brody B, Buchanan A, Kahn J, E M. Pharmacogenetics challenges for the health care system. *Health Affair*. 2002;21:155-67.
36. วิจิตรา ทศนียกุล. เกสซ์พันธุศาสตร์. *ศรินครินทร์เวชสาร*. 2552;24(1):64-71.
37. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):397-404.
38. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an inter-individual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005;105(2):645-9.
39. Schalekamp T, Brassé BP, Roijers JF, Chahid Y, van Geest-Daalderop JH, de Vries-Goldschmeding H, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects over anticoagulation. *Clin Pharmacol Ter* 2006;80:13-22.
40. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American heart association/American college of cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*. 2003;107:1692-711.
41. Ageno W, Squizzato A, Dentali F, Crowther M. Tailoring warfarin induction doses to reflect individual and disease-specific factors. *Am J Med* 2005;118:143-4.
42. Pongbangli N, Phrommintikul A, Wongcharoen W. Simplified Warfarin Dosing Formula to Guide the Initiating Dose in Thai Patients. *J Med Assoc Thai* 2019; 102:957-61.
43. Ma Z, Cheng G, Wang P, Khalighi B, Khalighi K. Clinical model for predicting warfarin sensitivity. *Scientific report* 2019; 9:1-9.



ภาคผนวก

มหาวิทยาลัยพระนคร

## ภาคผนวก ก เอกสารรับรองการวิจัยในมนุษย์

COA No. 001/2023  
IRB No. P1-0160/2565



AF 08-09/5.0

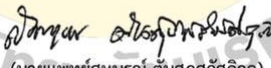
### คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร 99 หมู่ 9 ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000 เบอร์โทรศัพท์ 05596 8752

#### เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากล ได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : การเปรียบเทียบการคำนวณขนาดยาตัวแปรพรีนโดยใช้สูตรคำนวณทางเภสัชศาสตร์ร่วมกับ  
ปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย  
ผู้วิจัยหลัก : นางสาวพทุธิมน หอวัฒนพันธ์  
สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์  
วิธีทบทวน : แบบเร่งรัด  
รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี  
เอกสารรับรอง

1. IF 01 Research Ethical Application for Secondary Research เวอร์ชัน 2.0 วันที่ 22 ธันวาคม 2565
2. IF 02 Conflict of Interest and Funding Form เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 24 พฤศจิกายน 2565
3. IF 05 CV Principal Investigator เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 24 พฤศจิกายน 2565
4. IF 06 Budget เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 24 พฤศจิกายน 2565
5. Full Protocol เวอร์ชัน 2.0 วันที่ 22 ธันวาคม 2565
6. แบบเก็บข้อมูล เวอร์ชัน 2.0 วันที่ 22 ธันวาคม 2565

ลงนาม   
(นายแพทย์สมบูรณ ตันสูสวัสถกุล)  
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์  
มหาวิทยาลัยนเรศวร

วันที่รับรอง : 03 มกราคม 2566

วันหมดอายุ : 03 มกราคม 2567

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



COA No. 001/2023

IRB No. P1-0160/2565



คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์  
99 หมู่ 9 ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัดพิจิตร 65000 เบอร์โทรศัพท์ 05596 8752

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์ ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากล ได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : การเปรียบเทียบการคำนวณขนาดยาพารินโดยใช้สูตรคำนวณทางเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย  
ผู้วิจัยหลัก : นางสาวพุทธิมน หอวัฒนพันธ์  
สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์  
วิธีทบทวน : แบบเร่งรัด  
รายงานความก้าวหน้า : ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี

เอกสารรับรอง

1. PF 01 Submission for Post Approval Report เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 24 มกราคม 2567

ลงนาม: .....  
(นายแพทย์สมบูรณ์ ต้นสุภสวัสดิกุล)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์  
กลุ่มสาขาวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ  
มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

วันที่รับรอง : 3 มกราคม 2566  
วันหมดอายุ : 3 มกราคม 2567  
วันที่รับรองต่อเนื่องครั้งที่ 1 : 20 มีนาคม 2567  
วันที่หมดอายุการรับรองครั้งที่ 1 : 3 มกราคม 2568

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

COA No. 001/2023

IRB No. P1-0160-2565



คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร  
99 หมู่ 9 ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000 เบอร์โทรศัพท์ 055 96 8752

**หนังสือรับรองเอกสารที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย**

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากล ได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

**ชื่อโครงการ** : การเปรียบเทียบการคำนวณขนาดยาแวนคอสแตมโดยใช้สูตรคำนวณทางเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย  
**ผู้วิจัยหลัก** : นางสาวพุดธิมน หอวัฒนพันธ์  
**สังกัดหน่วยงาน** : คณะเภสัชศาสตร์  
**วิธีทบทวน** : แบบเร่งรัด

**เอกสารที่ได้รับการรับรอง**

1. PF 01 Submission for Post Approval Report เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 24 มกราคม 2567
2. PF 02 ตารางสรุปการเปลี่ยนแปลง เวอร์ชัน 1.0 วันที่ 24 มกราคม 2567
3. Full protocol เวอร์ชัน 2.0 วันที่ 24 มกราคม 2567

ลงนาม : .....*วิศุทธิ์ อธิสุข*.....

(นายแพทย์สมบุรณ์ ตันสุภสวัสดิกุล)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์  
กลุ่มสาขาวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ

วันที่รับรองปรับปรุงแก้ไข

: 6 มีนาคม 2567

ภาคผนวก ข บันทึกข้อความขอเก็บข้อมูลวิจัยในโรงพยาบาลบางละมุง



บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ โรงพยาบาลบางละมุง กลุ่มงานเภสัชกรรม โทร ๐ ๓๘๔๑ ๑๕๕๑ - ๒ ต่อ ๔๑๒

ที่ ขบ ๐๐๓๓.๓๐๓/๒๗๕

วันที่ ๑๙ ธันวาคม ๒๕๖๕

เรื่อง ขออนุญาตเก็บข้อมูลวิจัย

เรียน ผู้อำนวยการโรงพยาบาลบางละมุง

ด้วยข้าพเจ้า นางสาวพุทธิมน หอวัฒนพันธ์ ข้าราชการพลเรือนสามัญ ตำแหน่ง เภสัชกรปฏิบัติการ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี กำลังศึกษาต่อในระดับปริญญาโท หลักสูตรเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร มีความประสงค์จะทำการวิจัยเพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร เรื่อง การเปรียบเทียบการคำนวณขนาดยา วาร์ฟารินโดยใช้สูตรคำนวณทางเภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยาที่ใช้จริงในผู้ป่วย (Comparison of warfarin dose calculation from pharmacogenetics and clinical data formula with the actual dose in patients)

ในการนี้ผู้วิจัย (นางสาวพุทธิมน หอวัฒนพันธ์) มีความจำเป็นต้องเก็บข้อมูล โดยเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลสารสนเทศของโรงพยาบาล (HOSXP) เพื่อการวิจัยดังกล่าว จึงขออนุญาตดำเนินการเก็บข้อมูลเพื่อการวิจัยได้ข้อมูลที่ครบถ้วนสมบูรณ์ และขอรับรองว่าข้อมูลที่ได้รับจะนำไปใช้ในทางวิชาการเท่านั้น

จึงเรียนมาเพื่อโปรดพิจารณา

พุทธิมน หอวัฒนพันธ์

(นางสาวพุทธิมน หอวัฒนพันธ์)

เภสัชกรปฏิบัติการ/หัวหน้าโครงการวิจัย

เรียน ผู้อำนวยการโรงพยาบาลบางละมุง

- เห็นควรอนุญาต

(นางสุกัญญา สวัสดิ์พานิช)

หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลบางละมุง

อนุญาต

ไม่อนุญาต

(นายวิชัย ธนาโสภณ)

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลบางละมุง

## ภาคผนวก ค แบบเก็บข้อมูลเพื่อการวิจัย

NU-IRB# P1-0160/2565

version 2

แบบเก็บข้อมูลทั่วไป บันทึกประวัติการรักษา/การใช้ยาของผู้ป่วย  
และติดตามอาการไม่พึงประสงค์การใช้ยา warfarin

## ส่วนที่ 1 : ข้อมูลทั่วไป

<b>รหัสอาสาสมัคร.....</b>			
อายุ.....ปี	เพศ ชาย/หญิง	เชื้อชาติ.....	สัญชาติ.....
น้ำหนัก.....กก.	ส่วนสูง.....ซม.	BMI=.....กก/ม <sup>2</sup>	BSA=..... ม <sup>2</sup>

## ส่วนที่ 2 : ข้อมูลการรักษาและการใช้ยาของผู้ป่วย

## ข้อบ่งใช้ยา warfarin

- ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (การผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง)
- รักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis)
- รักษาภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism)
- ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันจากโรคลิ้นหัวใจ (valvular heart disease) ภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) และภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation)
- เปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมชนิดเนื้อเยื่อ (biological prosthetic valves)
- เปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติกชนิดโลหะ (mechanical prosthetic valve) ที่มีความเสี่ยงน้อย
- เปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติกชนิดโลหะที่มีความเสี่ยงมาก
- อื่นๆ เช่น เปลี่ยนลิ้นหัวใจไมทรัลชนิดโลหะ หรือ Goal INR 2.5-3.5

ค่า INR เป้าหมาย 2.0-3.0 / 2.5-3.5

ขนาดยา warfarin ที่คงที่ต่อวัน.....mg ต่อสัปดาห์.....mg

## ❖ ประวัติการใช้ยา warfarin 3 เดือนย้อนหลัง

วันที่	วิธีทานยา	ขนาดยาเป็น มก./สัปดาห์	ค่า INR	หมายเหตุ เช่น ยาที่เข้าร่วม/ปัจจัยอื่น ๆ

NU-IRB# P1-0160/2565

version 2

## ❖ โรคร่วม

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Asthma/COPD       | <input type="checkbox"/> Chronic kidney disease |
| <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus | <input type="checkbox"/> Dyslipidemia           |
| <input type="checkbox"/> Hypertension      | <input type="checkbox"/> Heart failure          |
| <input type="checkbox"/> Hypothyroidism    | <input type="checkbox"/> Hyperthyroidism        |
| <input type="checkbox"/> Epilepsy          | <input type="checkbox"/> Others.....            |

## ❖ รายการยาอื่นที่เข้าร่วมในช่วงที่ได้รับยา warfarin ในขนาดคงที่

วันที่	ชื่อยา/ขนาดความแรง	วิธีการรับประทาน	หมายเหตุ เช่น มีการเปลี่ยนแปลงการให้ยาในช่วงเวลา 3 เดือน

- ▶ ได้รับยาที่เป็น CYP2C9 inducer ร่วม (rifampicin, phenytoin, carbamazepine)
- ใช่ ระบุ.....  ไม่ใช่
- ช่วงเวลาที่ได้รับ.....
- ▶ ได้รับยา amiodarone
- ใช่ ระบุขนาดยา.....  ไม่ใช่
- ช่วงเวลาที่ได้รับ.....
- ▶ ได้รับยากลุ่ม Statins
- ใช่ ระบุชื่อ/ขนาดยา.....  ไม่ใช่
- ช่วงเวลาที่ได้รับ.....
- ▶ มีการใช้สมุนไพร/อาหารเสริม
- ใช่ ระบุ.....  ไม่ใช่
- ช่วงเวลาที่ได้รับ.....

NU-IRB# P1-0160/2565

version 2

## ส่วนที่ 3 : การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา warfarin

## ▶ Bleeding complications

[ ] ไม่พบ

[ ] พบ minor bleeding ระบุ.....

[ ] พบ major bleeding ระบุ.....

## ▶ Thromboembolic events

[ ] ไม่พบ

[ ] พบ minor thromboembolic events ระบุ.....

[ ] พบ major thromboembolic events ระบุ.....

## หมายเหตุ ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการบันทึกในฐานข้อมูลช่วงเวลา

▶ มี Therapeutic INR ที่ 2.0-3.0 เป็นระยะเวลามานานมากกว่า 1 เดือน และ  
ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งที่มาโรงพยาบาล (visits)

▶ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา warfarin เป็นระยะเวลาเวลานานมากกว่า 1 เดือน  
และติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งที่มาโรงพยาบาล (visits)

## ส่วนที่ 4 : ผลจากการคำนวณขนาดยา warfarin

สูตร	ขนาด warfarin (มิลลิกรัม/วัน)	ขนาด warfarin (มิลลิกรัม/สัปดาห์)
1. Tham et al		
2. Miao et al		
3. Gage et al		
4. The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium		
5. Sangviroon et al		
6. Sarapakdi et al		