

ปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมระดับ INR และการเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟารินในโรงพยาบาลวารินชำราบ

พิทยาร โยมศรีเคน¹, ทิพย์วณี ธัญญะวัน¹, รชตะมังกรแก้ว¹, รณชัย ชมเมือง¹, กัลญารัตน์ ตั้งตระกูล², ศตพร สืบสิงห์³, สถาพร มณี³, สมหวัง จรรยาขันติกุล⁴, ศักดิ์สิทธิ์ ศรีภา⁵, พีรวัฒน์ จินาทองไทย^{5*}

Received: 31 January 2017

Accepted: 25 April 2017

บทคัดย่อ

บทนำ: ยารวาร์ฟารินเป็นยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบต้องติดตามการรักษาโดยควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพและปลอดภัย มีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินส่งผลให้การควบคุมค่า INRทำได้ยากการศึกษาภาคตัดขวางชนิดวิเคราะห์นี้มีขึ้นเพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดและการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน **วิธีดำเนินการวิจัย:** กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลวารินชำราบ ระหว่างเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2558 - พฤษภาคม พ.ศ. 2559 โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนในด้านข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติทางสังคม ประวัติการรักษา และผลตรวจทางพันธุกรรมที่มีผลต่อยาวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 60 ราย ส่วนใหญ่มีข้อบ่งชี้ของยารวาร์ฟารินคือ ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วมกับโรคลิ้นหัวใจผิดปกติ คิดเป็นร้อยละ 46.7 โดยผู้ป่วยร้อยละ 83.3 ต้องการค่า INR เป้าหมายอยู่ที่ 2.0-3.0 ซึ่งร้อยละ 36.7 ของกลุ่มตัวอย่างมีค่า TTR ที่มากกว่าร้อยละ 60 ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเชิงพหุถึงปัจจัยที่มีผลต่อค่า TTR พบว่า การใช้ยาอื่นร่วมมากกว่า 3 ชนิด มีผลต่อค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 60 เทียบกับการใช้ยาอื่นร่วมไม่เกิน 3 ชนิด (OR 50.156, p 0.031) และพบว่าสัดส่วนเพศหญิงเทียบกับสัดส่วนเพศชายที่เกิดภาวะเลือดออกมีค่าร้อยละ 38.7 และ 10.3 ตามลำดับ (OR 5.747, p 0.011) สัดส่วนผู้ป่วยที่มี GFR < 60 mL/min/1.73 m² เทียบกับสัดส่วนผู้ป่วยที่มี GFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² ที่เกิดภาวะเลือดออกมีค่าร้อยละ 46.7 และ 18.6 ตามลำดับ (OR 3.828, p 0.033) **สรุปผลการวิจัย:** การใช้ยาอื่นร่วมมากกว่า 3 ชนิด เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมระดับ INR ให้อยู่นอกช่วงเป้าหมาย ในขณะที่เพศหญิงและ GFR < 60 mL/min/1.73 m² อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟาริน ซึ่งผลวิจัยนี้อาจสามารถประยุกต์ใช้พัฒนาการดูแลผู้ป่วยเพื่อเพิ่มความสำเร็จในการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินได้

คำสำคัญ: วาร์ฟาริน, ภาวะเลือดออก INR, TTR

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2560; 13 (ฉบับพิเศษ): 301-310

¹ นักศึกษาเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี

² เภสัชกรโรงพยาบาลวารินชำราบ อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี

³ แพทย์ โรงพยาบาลวารินชำราบ อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี

⁴ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี

⁵ อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี

* **ติดต่อผู้พิมพ์:** พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

โทร 045-353632 e-mail: peerawat.j@ubu.ac.th

Factors affecting INR control and bleeding of warfarin-treated patient, Warinchamrab hospital

Pithayathon Yomsrikhen¹, Tipwanee Thunyawan¹, Rachata Mungkomkaew¹, Ronnachai Chommueang¹, Kunlayarat Tungtragool²,
Sataporn Suebsing³, Sathaporn Manee³, Somwang Janyakhantikul⁴, Saksit Sripa⁵, Peerawat Jinatongthai⁶

Abstract

Introduction: Warfarin is a narrow therapeutic index drug which is needed a monitor to maintain INR within the target range for optimal efficacy and safety. Due to its action could be affected by many factors, INR target is sometimes difficult to control. This analytical, cross-sectional study was designed to determine factors affecting INR control and bleeding in warfarin-treated patients. **Methods:** Patients who visited the warfarin clinic at Warinchamrab hospital during May 2015 to May 2016 were enrolled. Patient data were collected from medical records including demographic, social history, medical history, and pharmacogenetics testing. Data were analyzed with descriptive statistic and logistic regression analysis. **Results:** Sixty patients were included into the study. Atrial fibrillation with valvular heart disease was the most indication of warfarin with 46.7%. The INR target for most patients (83.3%) was between 2.0 and 3.0. Percentage of patients achieving TTR over 60% was 36.7%. The results from multivariate logistic regression analysis showed that factor related to TTR under 60% was polypharmacy (OR 50.156, p 0.031). Patient who had bleeding showed that the ratio of female patient compared with male patient were 38.7% and 10.3%, respectively (OR 5.474, p 0.011). The ratio of patient who had bleeding in patient with GFR <60 and ≥ 60 mL/min/1.73m² were 46.7% and 18.6%, respectively (OR 3.828, p 0.033). **Conclusion:** Polypharmacy was the significant factor related to INR out of target, whereas female and GFR <60 mL/min/1.73m² could be risk factors for bleeding in patient receiving warfarin. The results could be applied to improve in INR control of warfarin clinic.

Keywords: warfarin, bleeding INR, TTR

IJPS 2017; 13 (Supplement): 301-310

¹ Pharmacy student, Faculty of Pharmaceutical Sciences, UbonRatchathani University, Thailand

² B.Sc.Pharm., Warinchamrab hospital, Thailand

³ M.D., Warinchamrab hospital, Thailand

⁴ Ph.D., Assistant Professor, Division of Biopharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, UbonRatchathani University, Thailand

⁵ Ph.D., Lecturer, Division of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, UbonRatchathani University, Thailand

⁶ BCP, Lecturer, Division of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, UbonRatchathani University, Thailand

* **Corresponding author:** Peerawat Jinatongthai, Faculty of Pharmaceutical Sciences, UbonRatchathani University, Sri-Kai Sub-district, Warinchamrab, Thailand 34190 Tel: +66 4535 3632 E-mail: peerawat.j@ubu.ac.th

บทนำ

ยาแอสไพรินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดรูปแบบรับประทานที่มีข้อบ่งใช้ทางคลินิกที่หลากหลาย การใช้ยาแอสไพรินในทางคลินิกจำเป็นที่จะต้องติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเนื่องจากยามีดัชนีการรักษาแคบและมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกจากการยาสูงการรักษาจำเป็นที่จะต้องตรวจติดตามวัดค่า International Normalized Ratio (INR) เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา อย่างไรก็ตามค่าดังกล่าวมีความแปรผันในแต่ละครั้งของการตรวจ ปัจจุบันสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยจึงกำหนดเป้าหมายและตัวชี้วัดทางคุณภาพของคลินิกที่ให้บริการผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินโดยประเมินจากระยะเวลาที่ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (time in therapeutic range, TTR) แทน อันเนื่องจากการพบว่าค่า TTR มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติหรือภาวะหลอดเลือดอุดตัน (Van Den Hamet al., 2013 และ Nieuwlaat et al., 2012) จึงถือเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญในการประเมินประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาแอสไพริน

แม้ปัจจุบันจะมีข้อมูลมากมายที่บ่งชี้ถึงปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมระดับ TTR ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน (Ansell et al., 2008 และ Apostolakis et al., 2013) อย่างไรก็ตามปัจจัยดังกล่าวอาจแตกต่างกันในแต่ละท้องถิ่นได้ด้วยเหตุนี้จึงเป็นที่มาของการวิจัยนี้เพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดให้อยู่ในช่วงเป้าหมายและการเกิดเลือดออกจากการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้มีรูปแบบการวิจัยคือ การศึกษา

ภาคตัดขวางเชิงวิเคราะห์ (Analytical cross-sectional study) ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยาในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาแอสไพรินมาเป็นระยะเวลา 1 เดือนขึ้นไป และมีผลตรวจค่า INR อย่างน้อย 3 ครั้ง ณ โรงพยาบาลวชิรพยาบาล ระหว่างเดือน พฤษภาคม พ.ศ.2558 ถึงเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2559 ผู้ป่วยหญิงมีครรภ์จะถูกคัดออกจากการศึกษา ทำการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนและบันทึกจากงานบริหารเภสัชกรรมของโรงพยาบาล โดยแบ่งข้อมูลออกเป็น 4 ส่วน ได้แก่ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติทางสังคม ข้อมูลด้านการรักษา และข้อมูลผลตรวจทางพันธุกรรมที่มีผลต่อยา

โดยการศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการควบคุมระดับ TTR ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน จะกระทำโดยนำตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยที่เหลือจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลซึ่งจะถูกบรรจุอยู่ใน blood collection tube มาปริมาณ 0.5-1 มิลลิลิตรเพื่อนำมาสกัด DNA ด้วยชุดสกัด DNA สำเร็จรูป (QIAamp DNA Blood Mini Kit : Qiagen, Hilden, Germany) จากนั้น DNA ที่สกัดได้ จะถูกทำการวัดปริมาณและปรับความเข้มข้นให้ได้ 10 ng/μl และนำมาตรวจหาจีโนไทป์ ของ CYP2C9*2, CYP2C9*3 และ VKORC1 ด้วยเทคนิคการเพิ่มปริมาณโดยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรสและการใช้เอนไซม์ตัดจำเพาะร่วมด้วย (polymerase chain reaction-restriction enzyme fragment polymorphism technique; PCR-RFLP) ซึ่งข้อมูลลำดับไพรเมอร์ เอนไซม์ตัดจำเพาะที่ใช้ และวิธีการแปลผลลำดับเบส ณ บริเวณอัลลีลที่ทำการศึกษาแสดงดังตารางที่ 1 สำหรับอนุกรมที่ใช้ในการเพิ่มปริมาณ DNA โดยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส (PCR) เป็นดังนี้ VKORC1 และ CYP2C9*2 ใช้อุณหภูมิ 95°C นาน 5 นาที จากนั้นใช้อุณหภูมิที่ denaturation ที่ 95°C

นาน 30 วินาที ต่อด้วยอุณหภูมิที่ annealing ที่ 60°C นาน 30 วินาที และอุณหภูมิที่ extension ที่ 72°C นาน 45 วินาที เป็นจำนวนทั้งหมด 37 รอบ จากนั้นต่อด้วย extension ที่ 72°C นานอีก 5 นาที สำหรับ CYP2C9*3 ใช้อุณหภูมิ 94°C นาน 5 นาที จากนั้นใช้อุณหภูมิที่ denaturation ที่ 94°C นาน 20 วินาที ต่อด้วยอุณหภูมิที่ annealing ที่ 59°C นาน 10 วินาที และอุณหภูมิที่ extension ที่ 72°C นาน 10 วินาที เป็นจำนวนทั้งหมด 35 รอบ จากนั้นต่อด้วย extension ที่ 72°C นานอีก 5 นาที

สำหรับการวิเคราะห์ทางสถิติ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มการศึกษาจะวิเคราะห์

แจกแจงด้วยสถิติเชิงพรรณนา การวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมระดับ TTR จะวิเคราะห์ด้วยวิธีการทางสถิติการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (Logistic Regression Analysis) เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยของผู้ป่วยที่มีผลต่อการใช้ยา warfarin ทั้งในด้านประสิทธิภาพคือการมีระดับ TTR ตั้งแต่ร้อยละ 60 และผลด้านความปลอดภัยคือการเกิดภาวะเลือดออก การศึกษาผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี เลขที่ UBU-REC-16/2558 และโรงพยาบาลวารินชำราบ

ตารางที่ 1 ข้อมูลอัลลีล ลำดับไพรเมอร์ เอนไซม์ตัดจำเพาะที่ใช้ และวิธีการแปลผลลำดับเบส ณ บริเวณอัลลีลที่สนใจ

อัลลีล	ตำแหน่งเบสที่เกิดการเปลี่ยนแปลง	ลำดับไพรเมอร์(5'-3')	ขนาดผลิตภัณฑ์ DNA (bp)	เอนไซม์ตัดจำเพาะ	ขนาด DNA ภายหลังการตัดด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะ (bp)
VKORC1	G/A	F:ACAGACGCCAGGAAGAGA R: AAGCTGTGGGCCAGATGA	753	MspI	G = 100, 181 และ 472 A = 181 และ 572
CYP2C9*2	C/T	F: GAAGAGGCATTTTCCCACTG R: CCGCTTCACATGAGCTAACA	494	AvaI	C = 183 และ 311 T = 494
CYP2C9*3	A/C	F_mismatch1: TGCACGAGGTCCAGAGATGC	156	NsiI	A = 21 และ 135 C = 156
		R:GATACTATGAATTTGGGGACTTC			
		F_Mismatch2:TGCACGAGGTCCAGAGGTAC R:GATACTATGAATTTGGGGACTTC	156	KpnI	A = 156 C = 20 และ 136

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่รับประทานยา warfarin ที่โรงพยาบาลวารินชำราบ ที่เข้าในการศึกษาจำนวน 60 คน เป็นดังตารางที่ 2

จากจำนวนผู้ป่วย 36 คนที่ได้รับการตรวจผลทางพันธุกรรมพบว่า (ตารางที่ 3) มีเพียงร้อยละ 8.3 ที่มีผลพันธุกรรมของยีน VKORC1 เป็นแบบ wildtype (GG) ในขณะที่ผลพันธุกรรมของยีน CYP2C9*2 และ CYP2C9*3 ที่เป็นแบบ wildtype

พบสูงถึงร้อยละ 100 และ 97

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 83.3) มีระดับเป้าหมาย INR อยู่ที่ 2.0-3.0 โดยผลการควบคุมระดับ INR เมื่อพิจารณาจากค่า TTR พบว่าค่า TTR เฉลี่ยเท่ากับ 49.52 ตารางที่ 4 แสดงค่า TTR จำแนกตามระดับ INR เป้าหมาย มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกระหว่างการให้ยาจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 25) ซึ่งทั้งหมดเป็นภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรง

จากข้อมูลการใช้ยาและการติดตามการรักษา โดยเภสัชกรประจำคลินิก พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาที่สามารถเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจำนวน 39 คน (ร้อยละ 65) โดยยาที่สามารถเกิดอันตรกิริยากับยาแอสไพรินที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับมากที่สุด 4 อันดับแรก ได้แก่ paracetamol (ร้อยละ 45), tramadol (ร้อยละ 20),

omeprazole (ร้อยละ 11.67) และ amitriptyline (ร้อยละ 11.67) ตามลำดับ เภสัชกรมีส่วนร่วมในการให้คำแนะนำในการปรับขนาดยาจำนวน 44 ครั้ง โดยมีการปรับเปลี่ยนการรักษาที่สอดคล้องตามคำแนะนำของเภสัชกรคิดเป็นร้อยละ 77.5

ตารางที่ 2 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย 60 คน(ร้อยละ)
เพศ	
หญิง	31 (51.67)
ชาย	29 (48.33)
อายุ (Mean±SD)	59.01±14.67
BMI (kg/m ²)	
<18.50	5 (8.33)
18.50 – 22.90	26 (43.33)
23.00 – 24.90	7 (11.67)
25.00 – 29.90	11 (18.33)
≥30.0	5 (8.33)
GFR (mL/min /1.73 m ²)	
≥90.00	20 (33.33)
60.00 – 89.90	23 (38.33)
30.00 – 59.90	13 (21.67)
<30.00	2 (3.33)
การดื่มแอลกอฮอล์	
ไม่ดื่ม	52 (86.67)
ดื่ม	2 (3.33)
การสูบบุหรี่	
ไม่สูบ หรือเคยสูบแต่เลิกแล้ว	46 (76.67)
สูบ	9 (15.00)
ข้อบ่งชี้	
Atrial Fibrillation with Valvular Heart Disease	28 (46.67)
Atrial Fibrillation	22 (36.67)
Valvular Heart Disease	4 (6.67)
Venous thromboembolism	3 (5.00)
Atrial Fibrillation with stroke	1 (1.67)
Stroke	1 (1.67)
Cerebrovascular disease	1 (1.67)

ตารางที่ 3 ข้อมูลความแปรผันทางพันธุกรรมของยีนที่มีผลต่อการใช้ยา-warfarin

ยีน	จำนวนผู้ป่วย 36 คน (ร้อยละ)
<i>VKORC1</i>	
GG (wildtype)	3 (8.30)
GA	12 (33.30)
AA	21 (58.30)
<i>CYP2C9*2</i>	
CC (wildtype)	33 (100.00)
CT	0 (0.00)
TT	0 (0.00)
<i>CYP2C9*3</i>	
AA (wildtype)	32 (97.00)
AC	0 (0.00)
CC	1 (3.00)

ตารางที่ 4 ค่า TTR ของผู้ป่วยจำแนกตามช่วงระดับ INR เป้าหมาย

ระดับ INR เป้าหมาย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	
	TTR _≥ 60	TTR<60
2.0-3.0	21 (42.00)	29 (58.00)
2.5-3.5	1 (10.00)	9 (90.00)

จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับค่า TTR ของผู้ป่วย โดยนำปัจจัยที่อาจมีผลกระทบกับค่า INR ของผู้ป่วยมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ที่ละเอียด (univariate) พบว่าปัจจัยด้านเพศ, อายุ, ดัชนีมวลกาย, GFR, ความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *VKORC1*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, การดื่มแอลกอฮอล์การสูบบุหรี่หรือไม่ร่วมมือในการใช้อันตรกิริยาระหว่างยา และการใช้ยาอื่นร่วม ไม่มีความสัมพันธ์ต่อค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 60

อย่างไรก็ตาม ผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์แบบพหุปัจจัย (multivariate) โดยนำเอาปัจจัยต่างๆ มาวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 60 พบว่าปัจจัยการใช้ยาอื่นร่วมมากกว่า 3 ชนิดมีผลต่อค่า TTR ที่น้อยกว่าร้อยละ 60 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นร่วมมากกว่า 3 ชนิดมีความสัมพันธ์ต่อค่า TTR ที่

น้อยกว่าร้อยละ 60 มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นร่วมไม่เกิน 3 ชนิด 50.156 เท่า (95% CI:1.44-1750.50, p-value 0.031) ดังตารางแสดงที่ 5

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับการเกิดภาวะเลือดออกแบบที่ละเอียดพบว่ามีผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก พบว่าผู้ป่วยเพศหญิงจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยเพศชายคิดเป็น 5.747 เท่า (95% CI: 1.354-22.122, p-value 0.011) และยังพบว่าผู้ป่วยที่มีค่า GFR น้อยกว่า 60 mL/min/1.73m² จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า GFR มากกว่า 60mL/min/1.73m² คิดเป็น 3.83 เท่า (95% CI: 1.07-13.66, p-value 0.033) อย่างไรก็ตามผลดังกล่าวไม่พบนัยสำคัญทางสถิติเมื่อนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์แบบพหุปัจจัย

ตารางที่ 5 ผลการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกแบบพหุปัจจัยระหว่างปัจจัยต่างๆกับค่า TTR

ปัจจัย	Odd ratio (95% CI)	p-value
เพศหญิง	3.61 (0.62-20.93)	0.15
อายุ	1.00 (0.93-1.07)	0.93
BMI	1.43 (0.06-36.96)	0.82
GFR <60 mL/min /1.73m ²	0.25 (0.03-2.20)	0.20
การดื่มแอลกอฮอล์	0.00 (0.00-3.97)	0.12
การสูบบุหรี่	7.57 (0.24-237.47)	0.25
ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา	1.04 (0.82-1.30)	0.77
อันตรกิริยาระหว่างยา	0.99 (0.96-1.02)	0.39
การใช้ยาอื่นร่วม>3 ชนิด	50.16 (1.44-1750.50)	0.03

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน ณ โรงพยาบาลวชิรพยาบาล ซึ่งโดยทั่วไปมีความคล้ายคลึงกับการศึกษาต่างๆ ที่ผ่านมาในประเทศไทยที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับในข้อบ่งใช้ของ prosthetic heart valve และ valvular heart disease แตกต่างจากในกลุ่มผู้ป่วยฝั่งตะวันตกที่มักได้รับในข้อบ่งใช้ของ atrial fibrillation เป็นส่วนใหญ่ (Suwanawiboon., et al 2011) โดยในแง่ของการควบคุมระดับ INR ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพริน เมื่อพิจารณาจากระดับ TTR เฉลี่ยแล้วอาจต่ำกว่าช่วงเป้าหมายตามที่สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยกำหนด คือ ควรไม่ต่ำกว่าร้อยละ 65 เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาที่พบว่าการมีระดับ TTR ที่ต่ำจะสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิต, การเกิด stroke และภาวะเลือดออกผิดปกติ (Van Den Ham et al, 2013 และ Nieuwlaat, et al; 2012 และ Trusler, 2015) อย่างไรก็ตามหากเทียบระดับ TTR ที่ได้กับการศึกษา randomized control trial ขนาดใหญ่ที่มีการใช้ยา warfarin (Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011 และ Patelet al., 2011) ซึ่งส่วนใหญ่มีระดับ TTR เฉลี่ยอยู่ที่ประมาณร้อยละ 50-60 ถือได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้สามารถควบคุมการใช้ยาอยู่ใน

เกณฑ์ที่ดีอยู่

ในส่วนของการตรวจทางพันธุกรรมของยีนที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (CYP2C9*2 และ CYP2C9*3) และเภสัชพลศาสตร์ (VKORC1) ของยาแอสไพรินพบว่ารูปแบบและความถี่ของอัลลีลที่พบในยีนดังกล่าว มีความใกล้เคียงกับผลการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้ (Kuanprasert et al., 2009; Charungsan et al., 2013 และ Deoisares et al., 2010) ซึ่งส่วนใหญ่มีความชุกอัลลีลของ VKORC1 เป็นแบบชนิด variant type homozygous AA ในขณะที่อัลลีลของ CYP2C9*2 และ CYP2C9*3 เป็นแบบชนิด homozygous wildtype (CC และ AA ตามลำดับ) นอกจากนี้เมื่อทำการทดสอบภาวะสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์กของรูปแบบจีโนไทป์ทั้งหมดที่พบของยีน VKORC1 ในกลุ่มตัวอย่างนี้พบว่าประชากรตัวอย่างอยู่ในภาวะสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก และเมื่อเปรียบเทียบความถี่อัลลีลของกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาี้กับกลุ่มควบคุมประชากรชาวไทยจากฐานข้อมูล ThaiSNP-2 พบว่ามีค่าไม่แตกต่างกัน (A = 0.731 และ G = 0.269; การศึกษาี้ A = 0.75 และ G = 0.25) ข้อมูลจากการศึกษาในครั้งนี้จึงช่วยยืนยันผลการจากการศึกษาก่อนหน้านี้ถึงความถี่จีโนไทป์ของประชากรไทย ว่าส่วนใหญ่มีจีโนไทป์ของยีน VKORC1

แบบ AA และจีโนไทป์ของยีน CYP2C9 แบบ *1/*1 ซึ่งเป็นประโยชน์ในการทำนายขนาดยา warfarin เริ่มต้นในประเทศไทยตามคำแนะนำขององค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาที่ได้แนะนำการปรับขนาดยา warfarin ตามลักษณะจีโนไทป์ของยีน VKORC1 และ CYP2C9 ไว้บนฉลากยา โดยขนาดยาที่เหมาะสมในการเริ่มต้นในประเทศไทยจากผลการศึกษาี้คือ 3-4 มก./วัน

ในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ ต่อการควบคุมค่า TTR พบว่าปัจจัยที่พบความสัมพันธ์มีความคล้ายคลึงเมื่อเปรียบเทียบกับผลงานวิจัยของ Jaspers Focks และคณะ (2016) ที่พบว่า การใช้ยาร่วมหลายขนาน (polypharmacy) ในผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาและการเกิดเลือดออกที่มากขึ้น โดยอาจอธิบายได้จากการใช้ยาอื่นร่วมมากกว่า 3 ชนิด บ่งชี้ให้เห็นถึงจำนวนโรคร่วมที่ผู้ป่วยมีมากขึ้นและเพิ่มโอกาสการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา จึงอาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยที่มีการใช้ยาอื่นร่วมมากกว่า 3 ชนิด สามารถควบคุมค่าการแข็งตัวของเลือดได้ไม่ดีเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นร่วมไม่เกิน 3 ชนิดได้

สำหรับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกที่ได้จากการศึกษาี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าของ Apostolakis และคณะ (2013) และ Zapata-Wainberg และคณะ (2015) ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศหญิงกับการควบคุมระดับ INR ที่ไม่ดีเมื่อเทียบกับเพศชาย ซึ่งสามารถส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกตามมาได้ นอกจากนี้จากการศึกษาของ Limdi และคณะ (2009) ได้ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตแย่งลง จะมีสัดส่วนของระดับยารวาร์ฟารินในเลือดในรูป S-isoform ต่อ R-isoform เพิ่มขึ้น จากผลการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ที่ลดลงส่งผลให้ผู้ป่วยดังกล่าวมีโอกาสการเกิดภาวะเลือดออกจากการใช้ยารวาร์ฟารินได้มากกว่าผู้ป่วยที่การทำงานของไต

เป็นปกติเช่นกัน

ในส่วนของปัจจัยด้านความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 และ VKORC1 ซึ่งสามารถส่งผลต่อระดับ INR และการเกิดภาวะเลือดออกได้จากการศึกษาก่อนหน้า (Pirmohamed et al., 2013 และ Higashi et al., 2002) มีข้อจำกัดในการนำข้อมูลปัจจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับ INR และการเกิดภาวะเลือดออก เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาพบความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 น้อยมาก เพียง 0.02% ซึ่งไม่สามารถนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ทางสถิติได้ ในขณะที่ผลการวิเคราะห์ทางสถิติซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ของความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน VKORC1 กับการควบคุมระดับ INR และการเกิดภาวะเลือดออก อาจเกิดจากขนาดของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาน้อยเกินไป ส่งผลให้ค่าอำนาจจำแนกความแตกต่างของงานวิจัยนี้ไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นว่าปัจจัยดังกล่าวส่งผลต่อตัวแปรที่วัดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่

โดยสรุปแล้ว แม้โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ได้รับยารวาร์ฟาริน ณ โรงพยาบาลวารินชำราบมีลักษณะตลอดจนปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลต่อการรักษาที่คล้ายคลึงกับประชากรอื่นๆ ของไทย อย่างไรก็ตาม ผลที่ได้จากการศึกษานี้ บ่งชี้ถึงลักษณะบางอย่างที่มีความเฉพาะโดดเด่นในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว ผลการศึกษาที่ได้นี้อาจใช้เป็นแนวทางในการสร้างตัวส่งสัญญาณในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (trigger tool) เฉพาะในงานประจำเพื่อช่วยส่งเสริมการใช้ยารวาร์ฟารินในโรงพยาบาลวารินชำราบให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นได้ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณหัวหน้ากลุ่มงานเทคนิคการแพทย์โรงพยาบาลวารินชำราบ สำหรับ

ความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างเลือดสำหรับส่งตรวจผลทางพันธุกรรม. พิษณุจิรา สงวนบุญญพงษ์ สำหรับการประสานการเก็บข้อมูล

การศึกษาวิจัยนี้ได้รับงบประมาณสนับสนุนการตรวจผลทางพันธุกรรมที่มีผลต่อยาแอสไพรินจากทุนวิจัยเพื่อส่งเสริมสมรรถนะหลักและการพัฒนาคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ประจำปีการศึกษา 2558

References

- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition): CHEST 2008; 133:160S-98S.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin: The SAMe-TT2R2 Score. *Chest* 2013;144:1555-63.
- Chartrungsan A, Laksanabunsong P, Nimmannit A, Suwanawiboon B, Pongvarin, N Wongkornrat W, et al. Comparison of Temporary Interruption of Warfarin Therapy for 3 and 5 days before Surgery in Thailand: A Randomized Controlled Trial. *Siriraj Med J* 2013;65:69-72
- Deoisares R, and Rojnuckarin P. Prevalence of *VKORC1* Single Nucleotide Polymorphism (SNP)-1639 in Thai Adult Patients Who Have INR More Than 4 from Warfarin. *J Hematol Transfus Med* 2010; 20:113-8.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013 Nov 28;369:2093-104.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Sep 15;365:981-92.
- Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ* 2016;353:i2868.
- Kuanprasert S, Dettrairat S, Palacajornsuk P, Kunachiwa W, Phrommintikul A. Prevalence of CYP2C9 and *VKORC1* Mutation in Patients with Valvular Heart Disease in Northern Thailand. *J Med Assoc Thai* 2009;92:1597-601
- Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912-21.
- Nieuwlaat R, Connolly BJ, Hubers LM, Cuddy SM, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Quality of individual INR control and the risk of stroke and bleeding events in

atrial fibrillation patients: A nested case control analysis of the ACTIVE W study. *Thrombosis Research* 2012;129:715-9.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.

Suwanawiboon B, Kongtim P, Chinthammitr Y, Ruchutrakool T, Wanachiwanawin W. The efficacy of 3-mg warfarin initiating dose in adult Thai patients, who required long-term anticoagulant therapy. *J Med Assoc Thai* 2011;94 Suppl 1:S225-31.

ThaiSNP2 [Internet]. Biostatistics and Informatics Laboratory, Genome Institute, BIOTEC, NSTDA, Thailand [cited 2017 Jan 31]. Available from: <http://www4a.biotec.or.th/thaisnp2/>.

Trusler M. Well-managed warfarin is superior to NOACs. *Can Fam Physician* 2015;61:23-4.

Van Den Ham HA, Klungel OH, Leufkens HGM, Van Staa TP. The patterns of anticoagulation control and the risk of stroke, bleeding and mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013;11:107-15.

Zapata-Wainberg G, Ximénez-Carrillo Rico Á, Benavente Fernández L, Masjuan Vallejo J, Gállego Culleré J, Freijó Guerrero Mdel M, et al. Epidemiology of Intracranial Haemorrhages Associated with Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Spain: TAC Registry. *IntervNeurol* 2015;4:52-8.