

ย่อวารสาร

Genetic Determinants of Response to Warfarin During Initial Anticoagulation

Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 999-1008

ยวอร์ฟารินเป็นยาที่ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอุดตัน แต่การปรับระดับยาให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมทำได้ลำบากเนื่องจากมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการใช้ยา ก่อนหน้านั้นมีการศึกษาทาง pharmacogenetics พบว่า polymorphism ของ ยีน VKORC1 และ CYP2C9 สัมพันธ์กับขนาดยวอร์ฟารินที่ต้องการในระยะยาว แต่ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานแสดงความสัมพันธ์ของยีนทั้ง 2 ตัวกับการตอบสนองต่อยวอร์ฟารินที่ใช้ในช่วงแรกของการรักษา จึงมีการศึกษานี้ขึ้น

ระเบียบวิธีวิจัย

ทำการศึกษาระหว่างเดือนกรกฎาคม 2545 ถึงกรกฎาคม 2547 ที่มหาวิทยาลัย Vanderbilt ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยคัดเลือกผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีที่ต้องเริ่มใช้ วอร์ฟาริน ไม่ได้ป่วยเป็นโรคมะเร็ง, ไม่ต้องรับยาเคมีบำบัด และไม่บริโภคสุรา โดยระดับ INR เป้าหมาย ขึ้นกับแพทย์ที่รักษา

มีการบันทึกข้อมูลจากการสัมภาษณ์ เก็บประวัติการใช้ยาแบ่งยาที่มีผลต่อยวอร์ฟาริน เป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีผลเพิ่มระดับวอร์ฟาริน กลุ่มที่มีผลลดระดับวอร์ฟาริน และกลุ่มที่รับประทาน amiodarone มีการบันทึก อายุ เพศ เชื้อชาติ สาเหตุที่ต้องรับประทานวอร์ฟาริน ระดับ INR เป้าหมาย ขนาดยวอร์ฟารินที่ใช้ และ โรคประจำตัวอื่นๆ

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก คือต้องการตรวจหา 1. ระยะเวลาที่ได้ระดับ INR ตามเป้าหมาย 2) ระยะเวลาที่ได้ระดับ INR มากกว่า 4 3) ระยะเวลาที่ระดับ INR มากกว่าเกณฑ์ และ 4) การตอบสนองของ INR ต่อระยะเวลา

วัตถุประสงค์รอง คือต้องการตรวจหา 1) ขนาดยวอร์ฟารินที่ใช้เฉลี่ยในแต่ละวัน และ 2) อุบัติการณ์ภาวะเลือดออกผิดปกติ

ผลการวิจัย

มีผู้เข้าร่วมการวิจัย 297 คน โดย ระดับ INR เป้าหมายที่ตั้งไว้อยู่ในช่วง 1.8-3.5 และมีผู้ป่วยร้อยละ 69 ที่มีระดับ INR 2-3 เฉลี่ยจำนวนครั้งการเจาะวัด INR เท่ากับ 7.7 +/- 3.8 ครั้ง ขนาดยวอร์ฟารินที่เริ่มให้อยู่ในช่วง 4.8±0.8 มก/วัน และ ระยะเวลานี้

การติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 43 วัน

VKORC1 polymorphism ตรวจที่ตำแหน่ง 3,673, 6,484, 6,853 และ 7,566 จัดเป็น haplotype A และ non-A (129 heterozygotes, Non-A/A, และ 32 homozygotes, A/A) พบว่าในประชากรผิวขาวพบ A/A มากกว่าประชากรผิวดำ (34.3% vs. 13.8%) ส่วน CYP2C9 จัดเป็น 3 haplotype (*1, *2 และ *3) ความถี่ขึ้นกับเชื้อชาติเช่นกัน คือ ชาวผิวดำ พบ *2 และ *3 น้อยกว่า

คำถามหลักการวิจัย

ระยะเวลาที่ได้ระดับ INR ตามเป้าหมายและ ระยะเวลาที่ได้ระดับ INR มากกว่า 4

VKORC1 haplotype A (Non-A/A และ A/A) ใช้ระยะเวลาน้อยกว่า non-A/non-A ในการได้ระดับ INR ตามเกณฑ์ และ เวลาที่ INR > 4 โดยพบว่าในกลุ่ม A/A ใช้เวลาน้อยกว่าในการได้ระดับ INR ตามเกณฑ์คิดเป็น 2.4 เท่า และ 2.5 เท่าในการได้ระดับ INR >4 เทียบกับกลุ่ม non-A/non-A ส่วน CYP2C9*2 และ*3 มีความแตกต่างกับ wild type *1/*1 เฉพาะด้านระยะเวลาน้อยกว่าในการเกิด INR > 4 เท่านั้น

ระยะเวลาที่ระดับ INR มากกว่าเกณฑ์

ผู้ป่วยกลุ่ม homozygous VKORC1 A/A มีระยะเวลาที่ได้ระดับ INR มากกว่าเกณฑ์เท่ากับร้อยละ 18.8 เมื่อเทียบกับกลุ่ม non-A/non-A ซึ่งเกิดเพียงร้อยละ 9.1

การตอบสนองของ INR ต่อระยะเวลา

ในช่วง 2 สัปดาห์แรกที่ได้วอร์ฟาริน ค่าที่มีผลต่อค่าเฉลี่ยของ INR ได้แก่ ความแตกต่างของ VKORC1 haplotype ต่างๆ ส่วน CYP2C9 กลุ่มต่างๆมีผลต่อค่าเฉลี่ยของ INR เพียงเล็กน้อย

คำถามรองการวิจัย

ในกลุ่ม VKORC1 haplotype A นั้นต้องการใช้วอร์ฟารินขนาดที่ต่ำเนื่องจากระดับ INR ตอบสนองดีมากในทุกช่วงเวลา แต่ CYP2C9 มีผลต่อระดับวอร์ฟารินในช่วงหลัง 4 สัปดาห์ไปแล้ว

ในกลุ่มประชากรที่ศึกษา เกิดเลือดออกรุนแรง 8 ครั้ง และ

เลือดออกไม่รุนแรง 5 ครั้ง ส่วนใหญ่มักเกิดใน 28 วัน หลังเริ่มยา ปริมาณวอร์ฟารินเฉลี่ย 4.4 ± 1.4 มก/วัน ค่ามัธยฐาน INR ได้ 3.7 ประชากรอายุเฉลี่ย 71 ปีและไม่พบความสัมพันธ์ของ VKORC1 หรือ CYP2C9 polymorphism ต่อการเกิดภาวะเลือดออก

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้ทำเพื่อดูผลของ polymorphism ของ VKORC1 และ CYP2C9 กับการใช้วอร์ฟารินตั้งแต่เริ่มต้น 1 สัปดาห์, 2 สัปดาห์ และหลัง 1 เดือน โดยพบว่า VKORC1

haplotype มีผลต่อระยะเวลาที่ใช้จนได้ระดับ INR ที่เหมาะสม และ ระดับ INR > 4 ตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรก, สัปดาห์ที่สอง และหลัง 1 เดือน แต่ CYP2C9 genotype มีผลเฉพาะช่วงหลังระยะเวลา 1 เดือนเท่านั้น นอกจากนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดเลือดออกกับ polymorphism ของยีนทั้ง 2 ตัว

วิสูตร เดียววิศเรศ

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์โรคเลือด

ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย