

วาร์ฟารินและความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม

Warfarin and Genetic Polymorphism

อริกา จารุโชติกมล*

กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิกและวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

* Corresponding author: atikajaru@yahoo.com

บทคัดย่อ

วาร์ฟารินจัดเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่มีช่วงการรักษาแคบ จึงเกิดพิษหรือไม่ได้ประสิทธิผลจากยาได้ง่าย ปัญหาทางคลินิกของยาวาร์ฟาริน คือ การหาขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายทำได้ยาก เนื่องจากความแตกต่างระหว่างบุคคลในการตอบสนองต่อผลของวาร์ฟาริน ในช่วง 10 ปีมานี้ ปัจจัยด้านพันธุกรรมต่อวาร์ฟารินได้รับความสนใจมากขึ้น พบว่าความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมส่งผลให้ขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกันอย่างมาก การศึกษาต่าง ๆ พบว่าความหลากหลายของยีนที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับยาวาร์ฟารินมี 2 ชนิด คือ *CYP2C9* และ *VKORC1* การแปรผันของยีนเหล่านี้ส่งผลต่อระดับยาวาร์ฟารินในเลือดและการออกฤทธิ์ของยา ดังนั้นกลุ่มคนที่มีการแปรผันของยีนบางรูปแบบจึงจำเป็นต้องติดตามปรับขนาดยาอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะช่วง 1 - 2 สัปดาห์แรกที่เริ่มใช้หรือปรับขนาดยา การที่ยีน *VKORC1* มีความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมอย่างมากในกลุ่มคนไทย ดังนั้น ยีนนี้อาจเป็นปัจจัยทางพันธุกรรมที่สำคัญตัวหนึ่งที่ส่งผลต่อการรักษาโดยยาวาร์ฟารินในคนไทย ดังนั้นการติดตามและนำข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ในมนุษย์ มาใช้ในทางคลินิกเพื่อพิจารณาประกอบร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ อาจทำให้เกิดประโยชน์อย่างมากในการหาแนวทางการใช้ยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

คำสำคัญ: วาร์ฟาริน, ความหลากหลายทางพันธุกรรม, *CYP2C9*, *VKORC1*

ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2553;5(2):180-184[§]

บทนำ

ยาวาร์ฟาริน (warfarin) เป็น vitamin K antagonist (VKA) ใช้เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ที่มีฤทธิ์ต้านวิตามินเคที่ออกฤทธิ์ได้นาน ค้นพบในปี ค.ศ.1940 จากการที่ปศุสัตว์ไปกินพืชและทำให้สัตว์เหล่านั้นเกิดภาวะเลือดออกและตาย จึงได้เริ่มศึกษาหาสาเหตุและพบว่าในพืชดังกล่าวมีสารที่มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด ในระยะแรกยานี้ถูกนำมาใช้เป็นยาเบื่อหนู ต่อมาได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องให้เป็นยา และในปี ค.ศ. 1954 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration; FDA) ได้รับรองยาวาร์ฟารินสำหรับใช้เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดในมนุษย์¹ เนื่องจากยาวาร์ฟารินมีประสิทธิภาพในการรักษาสูง บริหารง่ายเพราะสามารถให้โดยการรับประทานได้ และในปัจจุบันยังหายาทดแทนยาวาร์ฟารินได้น้อย ดังนั้นแม้ยาจะมีพิษค่อนข้างสูง แต่ก็ใช้อย่างกว้างขวางเพื่อการรักษาและป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (venous thromboembolism; VTE) โดยเฉพาะในโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่าในแต่ละปีมีการเริ่มใช้ยาวาร์ฟารินในประเทศสหรัฐอเมริกาประมาณ 2 ล้านคน² และในประเทศไทยแนวโน้ม

การใช้ยาวาร์ฟารินน่าจะสูงเช่นกัน สาเหตุเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีมากขึ้น³

ผู้ป่วยที่ได้รับยาวาร์ฟารินส่วนใหญ่ต้องรับประทานยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน จากข้อมูลการศึกษาหลายฉบับ ยืนยันว่าการรับประทานยาอย่างต่อเนื่องนาน 3 เดือนหรือมากกว่า จะช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของการมีลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด VTE⁴ ยาวาร์ฟารินมีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้ง clotting factor ที่อาศัยวิตามินเคในการเปลี่ยนเป็นรูปที่ทำงานได้ ได้แก่ clotting factor II, VII, IX และ X โดยยาจะรบกวนการทำงานของเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase (*VKORC*) อันเป็นเอนไซม์สำคัญในการผันกลับของวิตามินเคมาใช้ใหม่ การยับยั้งเอนไซม์นี้จึงเป็นการยับยั้งการทำงานของวิตามินเค ทำให้ลดฤทธิ์ในการทำให้เลือดแข็งตัว (coagulant activity)⁵ นอกจากนี้ ยาวาร์ฟารินยังมีกลไกที่สามารถยับยั้งปฏิกิริยา carboxylation ของ protein C และ protein S ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีฤทธิ์ช่วยต้านการแข็งตัวของเลือด ดังนั้น หากโปรตีนเหล่านี้มีปริมาณลดลง ยาวาร์ฟารินเองก็อาจมีฤทธิ์เป็น procoagulant ได้ด้วยเช่นกัน⁶ แต่อย่างไรก็ตามพบว่ายา มีฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดที่เด่นกว่าฤทธิ์ที่เป็น procoagulant

[§] 15th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

ยาวาร์ฟารินประกอบไปด้วย 2 รูปที่มีฤทธิ์ (active form) คือ S-form และ R-form โดยรูป S-form ออกฤทธิ์ได้แรงกว่า R-form ถึง 3-5 เท่า⁷ และถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2C9 ในขณะที่ R-form ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4, CYP1A และ 2C19 ได้สารที่ไม่มีฤทธิ์ และขับออกจากร่างกายทางไต⁸ ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้จะด้วยสาเหตุใดก็ตาม จะมีผลต่อระดับของยาในเลือดและส่งผลต่อผลการรักษาได้

เนื่องจากยาวาร์ฟารินเป็นยาที่มีช่วงในการรักษาแคบ (narrow therapeutic range) จึงมีโอกาสเกิดพิษของยาได้ง่าย แม้มีการเปลี่ยนระดับยาเพียงเล็กน้อย การเกิดพิษของยามีตั้งแต่ไม่รุนแรง เช่น เลือดออกตามไรฟัน หรือมีเลือดกำเดา ไปจนถึงพิษรุนแรง เช่น เลือดออกในอวัยวะภายใน (internal bleeding) การเกิดพิษของยาวาร์ฟารินนี้ พบว่าเกิดขึ้นเป็นอันดับต้น ๆ ของการเกิดพิษของยาต่าง ๆ ในประเทศสหรัฐอเมริกา แนวทางการใช้ยาวาร์ฟารินเพื่อการรักษาทางคลินิก จึงต้องติดตามการประเมินประสิทธิภาพและความเป็นพิษของยาเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอ เพื่อปรับระดับยาให้เหมาะสม โดยควบคุมค่า international normalized ratio (INR) ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม ซึ่งจะอยู่ในช่วงประมาณ 2 ถึง 3 และสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียม (mechanical prosthetic valves) นั้นควรควบคุมให้ค่า INR อยู่ประมาณ 2.5 ถึง 3.5 สำหรับขนาดยาวาร์ฟารินที่ใช้ (maintenance dose) คือ ประมาณวันละ 2 - 5 mg ทั้งนี้อาจปรับขนาดยาตามค่า INR หรือตามอาการและสภาพของผู้ป่วยแต่ละรายได้⁹

ในทางคลินิกจะพบปัญหาสำคัญในการใช้ยาวาร์ฟาริน คือ เมื่อเริ่มใช้ยาในช่วงแรก ขนาดยาที่เหมาะสมที่ควบคุมค่า INR ให้คงที่ได้เร็วขึ้น มีขนาดที่แตกต่างกันอย่างมากระหว่างแต่ละคน ทำให้การจัดการและการระบุขนาดที่แน่นอนทำได้ยาก ส่วนหนึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างของปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่น การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (interaction) กับอาหารที่รับประทาน เช่น ผักใบเขียว ชาเขียว อาหารที่มีวิตามินเคสูงอื่น ๆ เป็นต้น และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาวาร์ฟารินกับยาที่ใช้ร่วม ไม่ว่าจะเป็นยาด้านจุลชีพ ยารักษาโรคกระเพาะอาหาร ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) หรือแม้กระทั่งสมุนไพรต่าง ๆ เช่น ไบแปะก๊วย เป็นต้น ปัจจัยความแตกต่างระหว่างบุคคลที่มีอิทธิพลต่อผลของยาวาร์ฟาริน อีกส่วนที่กำลังได้รับความสนใจ คือ ปัจจัยภายในทางพันธุกรรมระหว่างบุคคล พบว่าความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยีนบางชนิด มีผลต่อการตอบสนองต่อขนาดของยาวาร์ฟารินที่แตกต่างกันถึงร้อยละ 30 - 50¹⁰ ด้วยเหตุผลข้างต้น ทำให้ยังคงมีประเด็นการศึกษาอีกมากมายสำหรับยาวาร์ฟาริน และยังคงได้รับความสนใจอยู่แม้จะเป็นยาที่ใช้มานานเกือบ 50 ปีแล้วก็ตาม

ยาวาร์ฟารินและการศึกษาความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม

ความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมในมนุษย์ (human genetic polymorphisms) เกิดจากการแปรผันทางพันธุกรรมภายในยีน สามารถทำให้เกิดการแสดงออกของการทำงานของโปรตีนในร่างกายที่ควบคุมโดยยีนนั้นแตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น ปริมาณหรือความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ที่เพิ่มขึ้นหรือลดลง เป็นต้น single nucleotide polymorphisms (SNPs) เป็นความหลากหลายของพันธุกรรมที่เกิดจากการแปรผันของนิวคลีโอไทด์เบสในยีนไปเพียง 1 ตัว

ระหว่างปี ค.ศ. 2002 ถึง ค.ศ. 2003 มีการรายงานข้อมูลและผลการศึกษายืนยันว่าความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันระหว่างบุคคล ส่งผลต่อขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยเริ่มแรกพบว่าเกิดจากความแตกต่างของการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนแปลงยา (cytochrome P450)^{11,12} การศึกษาถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจส่งผลต่อขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสม จากการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการขับยาออก เช่น ปัจจัยด้านขนาดยา อายุ ความสูง น้ำหนักตัว เพศ รวมถึงความแตกต่างทางพันธุกรรมของยีน พบว่าปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับการขับออกของยาอย่างมีนัยสำคัญ คือ ขนาดยา อายุ พื้นที่ผิวของร่างกาย และลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 (cytochrome P₄₅₀ 2C9)¹³ ดังนั้นจึงเกิดความสนใจในการศึกษาเกี่ยวกับยาวาร์ฟารินและปัจจัยทางพันธุกรรม ทั้งการศึกษาในระดับโมเลกุลและการศึกษาในทางคลินิกควบคู่กันมาอย่างต่อเนื่อง

ยีนสำคัญที่เกี่ยวข้องกับยารุ่นนี้ 2 ชนิด คือ CYP2C9 และ VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1)¹¹⁻¹⁴ โดยความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 จะมีผลต่อระดับยาวาร์ฟารินในเลือด ส่วนยีน VKORC1 จะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาวาร์ฟาริน และจากข้อมูลการศึกษาความแตกต่างทางพันธุกรรมของ CYP2C9 และ VKORC1 พบว่าความหลากหลายของยีนจะมีผลกระทบต่อขนาดยาวาร์ฟารินที่เหมาะสม เฉพาะในช่วงเริ่มต้นของการรักษา คือ 1 ถึง 2 สัปดาห์แรกของการใช้ยา^{14,15} นอกจากนี้การศึกษาก็เกี่ยวกับยาวาร์ฟาริน ยังได้มีการศึกษาด้านความหลากหลายของพันธุกรรมในเชื้อชาติต่าง ๆ ซึ่งเป็นข้อมูลที่จะช่วยให้สามารถทำนายกลุ่มคนที่มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดพิษของยาวาร์ฟารินได้เป็นอย่างดี

CYP2C9 และ VKORC1

CYP2C9 เป็นยีนที่สร้างเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา (drug metabolising enzyme) ยีนนี้มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา และส่งผลต่อระดับของยาที่คงเหลือในเลือด มนุษย์มีความหลากหลายของลักษณะพันธุกรรมของยีนนี้หลาย

รูปแบบ (isoform) พบว่าคนที่มียีนแบบ *CYP2C9*2* หรือ *CYP2C9*3* จะมีการทำงานของเอนไซม์ *CYP2C9* ในการเปลี่ยนแปลงยารวาร์ฟารินลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่มียีนแบบปกติ คือ *CYP2C9*1/*1* (wild type) ทำให้เมื่อได้รับยาในขนาดรักษาจะทำให้คนที่มียีนแบบ *CYP2C9*2* หรือ *CYP2C9*3* มีระดับยาคงเหลืออยู่ในเลือดสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับคนที่มียีนแบบปกติ ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษของยาสูงขึ้น¹⁶ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องพิจารณาขนาดของยาที่ใช้หลังจากเดิมโดยปรับขนาดยาลดลงจากขนาดในคนปกติประมาณร้อยละ 20 - 30 สำหรับ heterozygote (*1/*2, *1/*3) และประมาณร้อยละ 50 - 70 สำหรับ homozygote (*2/*2 หรือ *3/*3)^{17,18}

นอกจากนี้ พบว่ายีนแบบ *CYP2C9*3* มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษของยารวาร์ฟารินสูงกว่าแบบ *CYP2C9*2*^{14,17} โดยความชุกของผู้ที่มียีนแบบ *CYP2C9*2* หรือ *CYP2C9*3* ในคนเชื้อชาติยุโรป-อเมริกันมีประมาณร้อยละ 25 ขณะที่คนเชื้อชาติแอฟริกัน-อเมริกันและคนเอเชียพบได้น้อยมาก (ตารางที่ 1)^{17,18}

การศึกษาทางด้านพันธุกรรมเพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุการดี้อยารวาร์ฟารินที่เกิดจากการขาด vitamin K-dependent clotting factor (VKCFD2) เป็นที่มาของการศึกษายีน *VKORC1* ซึ่งเป็นยีนที่มีผลต่อเภสัชพลศาสตร์หรือการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟาริน โดยยีนนี้จะผลิตเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase ที่เกี่ยวข้องกับการผันกลับของวิตามินเคจากรูป epoxide ไปเป็น vitamin K reduced อันเป็นรูปที่จำเป็นในการทำงานของปัจจัยในการแข็งตัวของเลือดต่าง ๆ ที่ใช้วิตามินเค ดังนั้นหากมีลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันของยีนนี้ ก็จะส่งผลต่อความแตกต่างของปริมาณเอนไซม์ที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยารวาร์ฟารินนั่นเอง จากการศึกษาในช่วงแรก ๆ ของการได้รับยา พบว่าความหลากหลายของพันธุกรรมที่พบในยีน *VKORC1* จะส่งผลกระทบต่อมากกว่ายีน *CYP2C9*¹⁵ ความหลากหลายทางพันธุกรรมจากการแปรผันของยีน *VKORC1* มีในคนเอเชียมากกว่าคนยุโรป-อเมริกันและแอฟริกัน-อเมริกัน (ตารางที่ 1)^{17,18}

ลักษณะความหลากหลายที่พบของยีน *VKORC1* คือ มีการแปรผันของเบส 1 ตัว (SNPs) เช่น จาก G เปลี่ยนเป็น A (G>A) หรือ จาก C เปลี่ยนเป็น T (C>T) เป็นต้น ตัวอย่างรูปแบบความหลากหลายของยีนที่พบ ได้แก่ *VKORC1* haplotypes A (-1639 A and -1173 T) และ *VKORC1* haplotypes B (หรือ non-A)^{13,19,20} ผู้ป่วยที่มียีน *VKORC1* แบบ haplotype A แบบ A/A หรือ non-A/A เมื่อได้ยารวาร์ฟารินในขนาดรักษาประมาณหนึ่งสัปดาห์ พบว่าค่า INR เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว และมีโอกาสที่ค่า INR จะสูงเกินค่า 4 ได้ง่ายกว่าคนที่มียีนแบบ non-A/non-A homozygote (ไม่มีเบส A ในบริเวณดังกล่าว)¹⁵

นอกจากนี้ จากการศึกษาอื่น *VKORC1* พบว่าลักษณะพันธุกรรมแบบ haplotypes A จะมีการลดลงของ mRNA expression ทำให้การสร้างเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase ลดลง ซึ่งเอนไซม์นี้เป็นเป้าหมายของยารวาร์ฟาริน²¹ ดังนั้นจึงควรปรับลดขนาดยารวาร์ฟารินลงในกลุ่มคนที่มีลักษณะทางพันธุกรรมดังกล่าว โดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม non-A/non-A homozygote ควรจะต้องปรับลดขนาดยาประมาณร้อยละ 26 ในคนที่มียีน *VKORC1* ในลักษณะ non-A/A heterozygote และปรับลดลงประมาณร้อยละ 50 สำหรับคนที่มียีน *VKORC1* ในลักษณะ A/A homozygote เป็นต้น^{17,18}

แม้จะยังไม่มีการสรุปที่ชัดเจนว่า ข้อมูลความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม จะมีหรือไม่มีประโยชน์ต่อทางคลินิก²² แต่จากข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์ข้างต้นหากได้นำมาปรับใช้ในทางคลินิก น่าจะเป็นประโยชน์อย่างมากต่อผู้ป่วยรายบุคคลมากกว่าจะเป็นโทษ ดังจะเห็นได้จากการศึกษาเปรียบเทียบแนวทางการรักษาด้วยยารวาร์ฟารินแบบดั้งเดิม (ซึ่งยังแบ่งเป็นสองแนวทางการย่อย คือ แบบปรับขนาดยาตามอาการทางคลินิกโดยพิจารณาจากค่า INR และแบบให้ยาด้วยขนาดยาที่แน่นอนตายตัว) กับแบบใหม่ซึ่งมีการปรับขนาดยารวาร์ฟารินตามลักษณะความแตกต่างทางพันธุกรรมพบว่าแบบใหม่ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าแบบดั้งเดิม²³

FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกาได้ระบุไว้ในข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาเมื่อสิงหาคม ค.ศ. 2007 ว่าปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นปัจจัยที่ควรคำนึงในการเลือกใช้น้ำหนักของยารวาร์ฟาริน และให้มีการเพิ่มข้อมูลนี้ไว้ในฉลากยารวาร์ฟาริน^{24,25} และเมื่อมกราคม ค.ศ. 2010 FDA ได้ประกาศให้เพิ่มเป็นคำเตือนในฉลากยาถึงการพิจารณาข้อมูลด้านพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* ในการเลือกใช้น้ำหนักยารวาร์ฟาริน²⁶ หรือแม้กระทั่งการพยายามผลักดันให้การทดสอบลักษณะทางพันธุกรรมของยีนดังกล่าวนี้อยู่ในประกันสุขภาพ แต่ก็ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติม

ปัจจุบันการศึกษาค้นคว้าความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันของยารวาร์ฟารินนี้ก็ยังคงมีประเด็นการศึกษาอย่างต่อเนื่อง เช่น การศึกษาของความหลากหลายของยีนอื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้องกับการตอบสนองกับขนาดยารวาร์ฟารินที่แตกต่างกัน ได้แก่ ยีน *CYP4F2* ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการใช้ยารวาร์ฟารินในขนาดเพิ่มขึ้น เป็นต้น²⁷ การที่ความหลากหลายของยีนในแต่ละเชื้อชาติมีความต่างกัน มีผลต่อโอกาสความเสี่ยงในการเกิดพิษของยาที่แตกต่างกัน ข้อมูลนี้จึงเป็นข้อมูลที่สามารนำมาช่วยทำนายการเกิดพิษของยารวาร์ฟารินได้ จึงยังเป็นประเด็นการศึกษาที่น่าสนใจเช่นกัน

ตารางที่ 1 ความชุกโดยประมาณตามความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรมในยีน CYP2C9 และ VKORC1 ของประชากรเชื้อชาติต่าง ๆ และขนาดยาแอสไพรินที่ควรใช้ตามลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 และ VKORC1 ที่แตกต่างกัน¹⁸

ลักษณะทางพันธุกรรม Genotypes/Haplotypes	ความชุกที่พบในแต่ละเชื้อชาติ (ร้อยละ)			ขนาดที่ต้องใช้
	Caucasians	African-Americans [†]	Asians	
CYP2C9				
*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
VKORC1				
Non-A/Non-A	37	82	7	ใช้เป็นขนาดอ้างอิง
Non-A/A	45	12	30	ลดลงประมาณร้อยละ 26
A/A	18	6	63	ลดลงประมาณร้อยละ 50

[†] อาจพบมีความหลากหลายในยีนแบบอื่นได้อีก เช่น *1/*11 (พบร้อยละ 2) หรือ *1/*5 (พบร้อยละ 1)

สรุป

การพิจารณาขนาดของยาแอสไพริน นอกจากจะคำนึงถึงปัจจัยภายนอกและปัจจัยภายในโดยทั่วไปในการใช้ยา ได้แก่ อันตรกิริยาระหว่างยา อายุ น้ำหนัก ปัจจัยด้านพันธุกรรมก็มีความสำคัญอย่างมาก^{13,28} ปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการตอบสนองการรักษาของยาแอสไพรินที่แตกต่างกันระหว่างบุคคล ยังคงเป็นประเด็นที่มีผู้สนใจศึกษากันในขณะนี้ จากบทความนี้ทำให้เห็นว่ามีคามจำเป็นต้องมีการปรับลดขนาดยาแอสไพรินลงในกลุ่มคนที่มีการแปรผันของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 และ VKORC1 ไปจากลักษณะปกติ^{13,29,30} ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ในด้านความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรมของยาแอสไพรินมีความสำคัญและไม่ควรถูกมองข้าม และทางคลินิกข้อมูลนี้อาจเป็นสิ่งที่ช่วยให้สามารถเลือกแนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างเหมาะสม³¹

เอกสารอ้างอิง

1. US FDA. FDA advisory committee briefing document: Cardiovascular and renal drugs advisory committee. 2009 (Accessed on May 27, 2010, at <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM181524.pdf>)
2. McWilliam A, Lutter R, Nardinelli C. Health care savings from personalizing medicine using genetic testing: The case of warfarin. AEI-Brookings Joint Center for Regulatory Studies. 2006. (Accessed on May. 27, 2010, at <http://reg-markets.org/admin/>)

authorpdfs/redirect-safely.php%3Ffname=../pdffiles/WP06-23_to post.pdf)

3. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. ไม่ปรากฏชื่อเรื่อง. 2550. (สืบค้นข้อมูลเมื่อ 27 พ.ค. 2553, ที่ http://www.nhso.go.th/NHsoFront/SelectViewItemAction.do?folder_id=000000000000194&item_id=000000000013247)
4. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000;247:553-562.
5. Whitton DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978;17(8):1371-1377.
6. Freedman MD. Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects. *J Clin Pharmacol* 1992;32:196-209.
7. Breckenridge A, Orme M, Wesseling H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther* 1974;15:424-430.
8. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 1997;73:67-74.
9. Jaffer A, Bragg L. Practical tips for warfarin dosing and monitoring. *Clev Clin J Med* 2003;70:361-373.
10. Rettie AE, Tai GY. The pharmacogenomics of warfarin: closing in on personalized medicine. *Mol Interv* 2006;6(4):223-226.
11. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287 (13):1690-1698.

12. Khan T, Kamali F, Daly A, et al. Warfarin sensitivity: be aware of genetic influence. *Age Aging* 2003;32:226-227.
13. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirement: Proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005;106 (7):2329-2333.
14. Lindh JD, Lundgren S, Holm L, et al. Pharmacogenetics and genomics: Several-fold increase in risk of overanticoagulation by CYP2C9 mutations. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:540-550.
15. Schwarz UI, Ritchie MD., Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999-1008.
16. Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: A HuGenetTM systemic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005;7:97-104.
17. McClain M, Palomaki GE, Piper M, et al. A rapid-ACCE review of CYP2C9 and VKORC1 alleles testing to inform warfarin dosing in adults at elevated risk for thrombotic events to avoid serious bleeding. *Genet Med* 2008;10:89-98.
18. Ghimire LV, Stein CM. Warfarin pharmacogenetics. (Accessed on May 31, 2010, at <http://www.medscape.com/viewarticle/709702>)
19. Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004;427:541-545.
20. Li T, Lange LA, Li X, et al. Polymorphism in the VKORC1 gene are strongly associated with warfarin dosage requirements in patients receiving anticoagulation. *J Med Genet* 2006;43:740-744.
21. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF. Effects of VKORC1 Haplotypes on the transcriptional regulation and warfarin Dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285-2293.
22. Kangelaris KN, Bent S, Nussbaum RL, Garcia DA, Tice JA. Genetic testing before anticoagulation? A systematic review of pharmacogenetic dosing of warfarin. *J Gen Intern Med* 2009;24(5): 656-664.
23. The International Warfarin Pharmaceuticals Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic Data. *N Engl J Med* 2009;360:753-764.
24. FDA. Warfarin (marketed as coumadin) (Accessed on May. 27, 2010, at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152972.htm>)
25. US FDA. FDA approves updated warfarin (coumadin) prescribing information. Press release of the Food and Drug Administration, August 16, 2007. (Accessed on May. 27, 2010, at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108967.htm>)
26. US FDA. Coumadin (warfarin sodium) tablet and injection. (Accessed on May 27, 2010, at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm201100.htm>)
27. Carlquist JF, Horne BD, Mower C, et al. An evaluation of nine genetic variants related to metabolism and mechanism of action of warfarin as applied to stable dose prediction. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30(3):358-364.
28. Kamali F. Genetic influences on the response to warfarin. *Curr Opin Hematol* 2006;13(5):357-361.
29. Carlquist JF, Horne BD, Muhlestein JB, et al. Genotypes of the cytochrome P450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombol* 2006;22:191-197.
30. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007;116(22):2563-25670.
31. Rieder MJ. Pharmacogenetics of warfarin treatment for potential clinical application. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2007;1(5):420-426.