

## ปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาตัวแปรฟารินในขนาดคงที่ Clinical and Environmental Factors Affecting the Stable Dose of Warfarin Therapy

สุทธิดา แก้วมุงคุน (Sutthida Kaewmoongkun)\* ดร. นิตยสุภา วัฒนชัย (Dr. Nitsupa Wattanachai)\*\*

ดร. วิจิตรา ทศนียกุล (Dr. Wichitra Tassaneeyakul)\*\*\*

### บทคัดย่อ

ยาตัวแปรฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย ถึงแม้ว่ายาตัวแปรฟารินจะมีประสิทธิภาพในการรักษาสูง แต่การใช้ยาตัวแปรฟารินมีข้อจำกัดหลายประการเช่น มีช่วงในการรักษาแคบ และมีความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูงในการได้รับขนาดยา ซึ่งเป็นปัญหาในการสั่งจ่ายยา มีการศึกษาถึงปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาตัวแปรฟาริน อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาตัวแปรฟารินขนาดคงที่ในผู้ป่วยชาวไทย ดังนั้นการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมของการรักษาด้วยยาตัวแปรฟารินขนาดคงที่ในผู้ป่วยชาวไทย ซึ่งเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับยาตัวแปรฟารินขนาดคงที่ จำนวน 84 ราย ข้อมูลทางคลินิกและทางสิ่งแวดล้อมที่เก็บเช่น ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อบ่งใช้ยาตัวแปรฟาริน โรคประจำตัว การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา และการรับประทานอาหารที่มีวิตามินเค ทำการวิเคราะห์ผลการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิก ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและการรักษาด้วยยาตัวแปรฟารินในขนาดคงที่โดยการใช้สถิติวิเคราะห์ที่ละเอียดได้แก่ Pearson's correlation, student's t-test และใช้วิธีวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุคูณ พบว่าอายุ ภาวะความดันโลหิตสูงและการสูบบุหรี่ในปัจจุบันเป็นปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการรักษาด้วยยาตัวแปรฟารินในขนาดคงที่ในผู้ป่วยชาวไทย ( $p$  value < 0.05)

### ABSTRACT

Warfarin is the most widely used an oral anticoagulant in Thailand. Although warfarin is highly effective, warfarin has several limitations because of its narrow therapeutic index and the large inter-individual variability in dosing requirement making it a problematic drug to prescribe. Several genetic data, clinical factors, and environmental factors were significantly associated with warfarin therapy. However, there is no clear evidence about the correlation of clinical factors, environmental factors and the stable dose of warfarin therapy in Thai patients. Therefore, this study aimed to determine the relationship between clinical factors, environmental factors and the stable dose of warfarin therapy in Thai patients. Thai patients (n=84) who received the stable dose of warfarin were recruited in this retrospective study. The clinical and environmental data were collected, including demographics, indication of warfarin, underlying disease, smoking, alcohol consumption, dietary vitamin K consumption. Univariate

\* นักศึกษา หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

\*\* อาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

\*\*\* ศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

(e.g. Pearson's correlation, student's t-test) and multiple regression analyses were used for statistical analysis to determine the correlation between clinical and environmental factors as the determinants of the stable dose of warfarin therapy. These results revealed that age, hypertension, and current smoking were the factors significantly affecting the stable dose of warfarin therapy in Thai patients ( $p$  value  $< 0.05$ ).

**คำสำคัญ:** ยาวาร์ฟาริน ขนาดคงที่ ปัจจัยทางคลินิก

**Keywords:** Warfarin, Stable dose, Clinical factors

### บทนำ

ยาวาร์ฟาริน (warfarin) เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ชนิดรับประทานที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายในหลายประเทศทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย ยาวาร์ฟารินมีข้อบ่งใช้ในการป้องกันภาวะเสี่ยงหรือรักษาโรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือด เช่น โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) การผ่าตัดใส่ลิ้นหัวใจเทียม (heart valve replacement) โรคลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอด (pulmonary thromboembolism) โรคหลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน (deep vein thrombosis) ภาวะเนื้อสมองตายจากการขาดเลือด (cerebral infarction) (Hirsh et al., 2001)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้ยาวาร์ฟารินในการรักษามีปัญหาหลายประการ เนื่องจากยาวาร์ฟารินมีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) อีกทั้งยังมีความแปรปรวนระหว่างบุคคลในการรักษาสูง (wide interindividual variability) จึงอาจทำให้การรักษาไม่ได้ผลเท่าที่ควรหรืออาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เช่น ภาวะเลือดออก (Pirmohamed, 2006) ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์นั้นพบได้บ่อยในช่วงแรกของการรักษาก่อนที่จะมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสม (Fihn et al., 1993)

มีการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ปัจจัยทางพันธุกรรม โดยในผู้ป่วยชาวคอเคเซียนและชาวเอเชียรวมถึงชาวไทยที่มีแอลลีลกลายพันธุ์ของยีน *VKORC1* หนึ่งหรือสองแอลลีลที่ตำแหน่ง 1173

C>T และที่ตำแหน่ง -1639 G>A มีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Carlquist et al., 2006; Sangviroon et al., 2010; Sconce et al., 2005; Yuan et al., 2005) ในชาวเอเชียรวมถึงชาวไทยที่มีแอลลีลกลายพันธุ์ *CYP2C9\*3* มีความต้องการขนาดยาวาร์ฟารินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Cherna et al., 2006; Mushiroda et al., 2006; Sangviroon et al., 2010)

นอกจากนี้มีการศึกษาถึงปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมในชาวคอเคเซียนและชาวเอเชีย เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ น้ำหนัก ส่วนสูง การใช้ยา ร่วม อาหารที่มีวิตามินเคสูง การสูบบุหรี่ที่มีผลต่อความต้องการการใช้ขนาดยาวาร์ฟารินในการรักษา (Bryk et al., 2015; Jonas and McLeod, 2009; Jorgensen et al., 2009; Lee et al., 2005; Nathisuwan et al., 2011) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่ครอบคลุมและข้อมูลที่ชัดเจนในผู้ป่วยชาวไทยถึงปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการใช้ยาวาร์ฟารินขนาดคงที่ ซึ่งการได้รับขนาดยาวาร์ฟารินคงที่ในช่วงการรักษานั้น มีผลทำให้การรักษามีประสิทธิภาพและมีผลช่วยลดการเกิดผลข้างเคียงจากยาวาร์ฟาริน ดังนั้นการวิจัยนี้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมต่อการรักษาด้วยยาวาร์ฟารินในขนาดคงที่ในผู้ป่วยชาวไทย

### วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการรักษาด้วยยาอาร์ฟารินในขนาดคงที่ เพื่อเป็นแนวทางในการคำนวณขนาดยาอาร์ฟารินที่เหมาะสม

### วิธีการวิจัย

#### อาสาสมัคร

การศึกษานี้เป็นการวิจัยย้อนหลัง (Retrospective study) ในอาสาสมัครผู้ป่วยที่ได้รับยาอาร์ฟารินขนาดคงที่ จำนวน 84 ราย

#### เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วม

#### โครงการ (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์เจ้าของไข้ ว่ามีความเสี่ยงหรือเป็นโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation), การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ (heart valve replacement), ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอด (pulmonary thromboembolism), ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis)

2. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาอาร์ฟารินในขนาดคงที่ซึ่งใช้ในการรักษาแต่ละภาวะ โดยขนาดยาต้องคงที่ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งของการรักษา (clinical visit) ซึ่งจะต้องมีเวลาไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์ และมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา  $\pm 0.2$  INR units (เช่น INR 1.8-3.2 สำหรับโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว, ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดและภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำส่วนลึก; INR 1.8-3.7 สำหรับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ; INR 2.3-3.7 สำหรับผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจที่มีโรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วร่วมด้วย)

3. ผู้ป่วยชาวไทยอายุ 18 ปีขึ้นไป

4. ผู้ป่วยไม่ได้ร่วมโครงการวิจัยอื่นที่ให้ยาทดลองหรือมีการทำ intervention ที่มีผลต่อยาอาร์ฟาริน

5. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความเต็มใจ และได้ลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมแล้ว

#### เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากการศึกษา

#### (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยไม่ใช่คนไทย  
2. ผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์  
3. ผู้ป่วยไม่ได้รับยาอาร์ฟารินในขนาดคงที่ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งของการรักษา (Clinical visit)  
4. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ โดยค่าเอนไซม์ AST, ALT สูงกว่าค่าสูงสุดของช่วงปกติ 3 เท่า

5. ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมที่รุนแรง เช่น โรคต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ โรคหัวใจล้มเหลว โรคมะเร็ง โรคติดเชื้อรุนแรง การหายใจล้มเหลว

6. ผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นร่วมที่มีอันตรกิริยาระหว่างยากับยาอาร์ฟาริน เช่น fluconazole, phenytoin, carbamazepine, rifampin, fluvastatin, diclofenac, ibuprofen, indomethacin, naproxen, ritonavir, nevirapine, metronidazole, trimethoprim/sulfamethoxazole (Bactrim®)

#### ระเบียบวิธีการวิจัย

วิธีการวิจัย ใช้การวิจัยเชิงสำรวจ โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง

แหล่งข้อมูล เก็บข้อมูลปฐมภูมิจากการซักประวัติและการสังเกต เก็บข้อมูลทุติยภูมิจากเวชระเบียน แฟ้มประวัติผู้ป่วย และระบบฐานข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ของศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

การเก็บบันทึกข้อมูล โดยการบันทึกลงในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูล (Case Report Form, CRF)

**การวิเคราะห์ข้อมูล** ด้วยโปรแกรม SPSS Statistics รุ่น 17.0 ใช้ Univariate analysis ได้แก่ Pearson's correlation, Student's t-test เพื่อหาความสัมพันธ์ ระหว่างปัจจัยทางคลินิก/ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและขนาดยวาร์ฟารินคงที่ ซึ่งเป็นการหาความสัมพันธ์ โดยคำนวณที่ละปัจจัย และใช้วิธีวิเคราะห์การถดถอยเชิงพหุคูณ (Multiple Regression Analysis) เพื่อหาความสัมพันธ์แบบหลายปัจจัย

โดยค่า  $p$  value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

### ผลการวิจัย

จากการเก็บข้อมูลอาสาสมัครจำนวน 84 ราย ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ เพศ โรคที่มีข้อบ่งชี้ยวาร์ฟาริน โรคร่วมอื่น/โรคประจำตัว การใช้ยาร่วม ค่า INR เป้าหมาย และการเกิดผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงจากการใช้ขนาดยวาร์ฟารินคงที่ เช่น จุดจ้ำเลือด เลือดออกที่เหงือก ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 1.1 และข้อมูลทางสิ่งแวดล้อม ได้แก่ ใช้สมุนไพรและอาหารเสริม สูบบุหรี่ในปัจจุบัน/ในอดีต ดื่มแอลกอฮอล์ในปัจจุบัน/ในอดีต และการรับประทานผักใบเขียวคงที่ ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการศึกษปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อขนาดยวาร์ฟารินคงที่ โดยการเทียบที่ละปัจจัยพบว่าปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อขนาดยวาร์ฟารินคงที่ ได้แก่ อายุพบว่าในผู้ป่วยที่มีอายุแตกต่างกันความต้องการขนาดยวาร์ฟารินคงที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.00025$ ) ดังแสดงในกราฟที่ 1 และผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่น/โรคประจำตัว ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงมีความต้องการขนาดยวาร์ฟารินคงที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.044$ ) ดังแสดงในกราฟที่ 2 ส่วนปัจจัยทางคลินิกอื่นพบว่าไม่มีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญดังแสดงในตารางที่ 3

ผลการศึกษาปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อขนาดยวาร์ฟารินคงที่ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการสูบบุหรี่หรืออยู่ในปัจจุบันมีความต้องการขนาดยวาร์ฟารินคงที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้สูบบุหรี่หรืออยู่ในปัจจุบันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.001$ ) ดังแสดงในกราฟที่ 3 ส่วนปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมอื่น พบว่าไม่มีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญดังแสดงในตารางที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลโดยการเทียบหลายปัจจัย (multiple regression analysis) พบว่าปัจจัยระหว่างอายุและการสูบบุหรี่ในปัจจุบันมีผลต่อขนาดยวาร์ฟารินคงที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.0000060$ ) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 1 ข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร (n=84)

ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)
<b>เพศ</b>	
หญิง	43 (51.2)
ชาย	41 (48.8)
<b>โรคที่มีข้อบ่งชี้ยาว่าร์ฟาริน</b>	
Nonvalvular atrial fibrillation	11 (13.1)
Valvular atrial fibrillation	9 (10.7)
Atrial fibrillation with other disease	41 (48.8)
Pulmonary embolism	1 (1.2)
Aortic valve replacement	2 (2.4)
Double/mitral valve replacement	2 (2.4)
Valvular heart disease	5 (6.0)
Dilated cardiomyopathy	4 (4.8)
Pulmonary hypertension	4 (4.8)
Other	5 (6.0)
<b>โรคร่วมอื่นๆ/โรคประจำตัว</b>	
Diabetes mellitus	13 (15.5)
Hypertension	20 (23.8)
Dyslipidemia	4 (4.8)
Cerebrovascular accident	3 (3.6)
Other disease	14 (16.7)
<b>การใช้ยา</b>	
Amiodarone	9 (10)
Statin	41 (48.8)
Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitor) / Angiotensin receptor blockers (ARB)	30 (35.7)
Calcium channel blockers (CCB)	16 (19.0)
Diuretics	38 (45.2)
Antidiabetic	8 (9.5)
Antiplatelet	13 (15.5)
Proton pump inhibitor (PPI)	12 (14.3)
Beta blocker	49 (58.3)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร (n=84)  
(ต่อ)

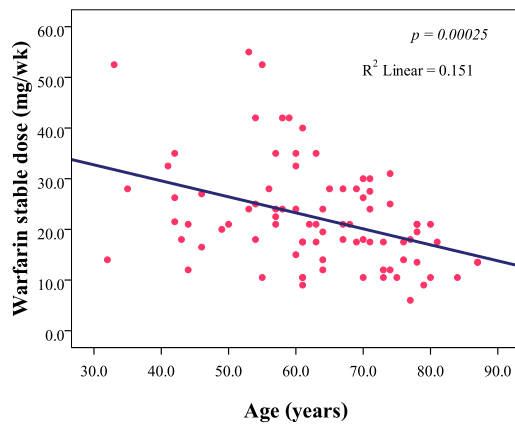
ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)
ยากุ่มอื่นๆ	70 (83.3)
ค่า INR เป้าหมาย 2-3	84 (100)
การเกิดอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรงจาก การใช้ขนาดยาว่าร์ฟารินคงที่	26 (31)

ตารางที่ 1.1 ข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร (n=84)

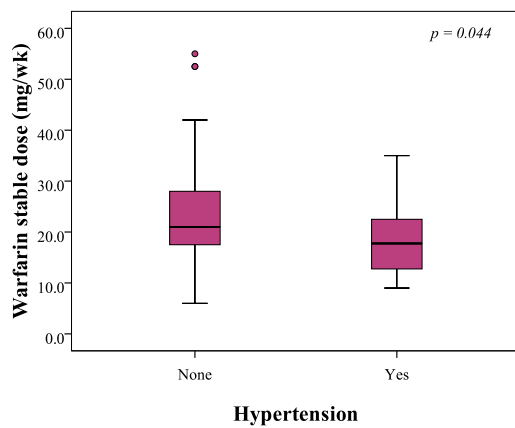
ข้อมูลทางคลินิก	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน)	ค่าต่ำสุด- ค่าสูงสุด
อายุ (ปี)	62.9 (12.6)	32-87
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)	24.3 (4.7)	15.86-43.29
ขนาดยาว่าร์ฟารินคงที่ (มิลลิกรัมต่อสัปดาห์)	22.3 (10.2)	6-55

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางสิ่งแวดล้อมของอาสาสมัคร  
(n=84)

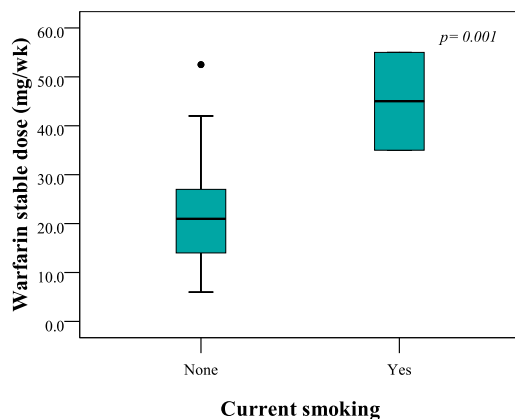
ข้อมูลทางสิ่งแวดล้อม	จำนวน (ร้อยละ)
ใช้สมุนไพรและอาหารเสริม	10 (11.9)
สูบบุหรี่ในปัจจุบัน	2 (2.4)
สูบบุหรี่ในอดีต	14 (16.7)
ดื่มแอลกอฮอล์ในปัจจุบัน	5 (6.0)
ดื่มแอลกอฮอล์ในอดีต	16 (19.0)
รับประทานผักใบเขียวคงที่	76 (90.5)



ภาพที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อาวาร์ฟารินขนาดคงที่กับอายุ



ภาพที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อาวาร์ฟารินขนาดคงที่กับภาวะความดันโลหิตสูง



ภาพที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อาวาร์ฟารินขนาดคงที่กับการสูบบุหรี่ในปัจจุบัน

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อาวาร์ฟารินขนาดคงที่กับปัจจัยทางคลินิก

ข้อมูลทางคลินิก	p value
เพศ	0.594
อายุ	0.00025
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)	0.173
โรคที่มีข้อบ่งชี้ยาอวาร์ฟาริน	0.253
โรคร่วมอื่นๆ/โรคประจำตัว	
Diabetes mellitus	0.654
Hypertension	0.044
Dyslipidemia	0.248
Cerebrovascular accident	0.179
Other disease	0.317
การใช้อย่างรวม	
Amiodarone	0.838
Statin	0.264
Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitor) /	0.766
Angiotensin receptor blockers (ARB)	
Calcium channel blockers (CCB)	0.429
Diuretics	0.247
Antidiabetic	0.708
Antiplatelet	0.386
การใช้อย่างรวม	
Proton pump inhibitor (PPI)	0.59
Beta blocker	0.341
Other	0.773
การเกิดอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรงจาก	0.196
การใช้ขนาดยาอวาร์ฟารินคงที่	

ตารางที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยารักษา  
 ขนาดคงที่กับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม

ข้อมูลทางสิ่งแวดล้อม	p value
ใช้สมุนไพรและอาหารเสริม	0.570
สูบบุหรี่ในปัจจุบัน	0.001
สูบบุหรี่ในอดีต	0.648
ดื่มแอลกอฮอล์ในปัจจุบัน	0.985
ดื่มแอลกอฮอล์ในอดีต	0.238
รับประทานผักใบเขียวคงที่	0.050

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างยารักษาขนาด  
 คงที่กับปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทาง  
 สิ่งแวดล้อม

ปัจจัยที่มีผลต่อขนาด ยารักษาขนาดคงที่	R <sup>2</sup> (ร้อยละ)	p value
อายุ	14.1	0.000254
อายุและการสูบบุหรี่ในปัจจุบัน	23.8	0.0000060

#### อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อการรักษาด้วยยารักษาขนาดคงที่ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่มากพอถึงผลของปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มีต่อการรักษาด้วยยารักษาขนาดคงที่ในผู้ป่วยชาวไทย จากผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ยารักษาขนาดคงที่ได้แก่ ปัจจัยทางคลินิก เช่น อายุ ภาวะความดันโลหิตสูง และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่น การสูบบุหรี่ในปัจจุบัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา (Jonas and McLeod, 2009; Nathisuwan et al., 2011)

โดยการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุสูงขึ้นมีแนวโน้มต้องการใช้ขนาดยารักษาขนาดคงที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุมีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงและกำจัดยาลดลง อีกทั้งการสังเคราะห์

ปัจจัยที่ทำให้เลือดแข็งตัวที่ต้องพึ่งวิตามินเค (vitamin-K dependent clotting factors) ลดลงในผู้สูงอายุซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในชาวจีนฮ่องกง (Lee et al., 2005) การศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงต้องการขนาดยารักษาขนาดคงที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูง อาจเนื่องจากการรักษาโรคความดันโลหิตสูง เช่น คาร์วีโดลอล (carvedilol) และ เออ บี ซาร์ ทาน (irbesartan) ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอ็นไซม์ไซโตโครม พี 450 2C9 (CYP2C9) (Hallberg et al., 2002; Zisaki et al., 2015) ซึ่งยารักษาขนาดคงที่ในรูปแบบ s-isomer ถูกเปลี่ยนแปลงให้เป็นเมทาบอลไลต์ที่ไม่ออกฤทธิ์ด้วยเอ็นไซม์ CYP2C9 เช่นเดียวกัน (Rettie et al., 1992) ดังนั้นหากผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคความดันโลหิตสูงหรือเออ บี ซาร์ ทาน ร่วมกับยารักษาขนาดคงที่ ยารักษาขนาดคงที่อาจถูกเปลี่ยนแปลงน้อยลง จึงทำให้มียารักษาขนาดคงที่ในกระแสเลือดสูงขึ้น ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องการขนาดยารักษาขนาดคงที่ลดลงเพื่อใช้ในการควบคุมรักษาโรค

ในการศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ในปัจจุบันมีความต้องการขนาดยารักษาขนาดคงที่สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้สูบบุหรี่ในปัจจุบันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ในปัจจุบันนั้นทำให้การกำจัดของยารักษาขนาดคงที่ (warfarin clearance) เพิ่มขึ้น (Mungall et al., 1985) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Systematic review and Meta-analysis) (Nathisuwan et al., 2011) ดังนั้นผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ในปัจจุบันจึงต้องการขนาดยารักษาขนาดคงที่สูงขึ้นเพื่อใช้ในการควบคุมรักษาโรค

ดังนั้นผลจากการศึกษานี้จะเป็นแนวทางในการปรับขนาดยารักษาขนาดคงที่ในผู้ป่วยแต่ละรายโดยอาศัยข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลทางสิ่งแวดล้อม ซึ่งการปรับขนาดยาให้เหมาะสมมีความสำคัญโดยเฉพาะช่วงแรกของการรักษาเพื่อให้สามารถควบคุมอาการและรักษาโรค รวมถึงลดการเกิดอาการข้างเคียง

อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรมของยีน *VKORC1* และ *CYP2C9\*3* รวมถึงยีนอื่นที่อาจเกี่ยวข้องร่วมด้วยเพื่อใช้เป็นแนวทางในการคำนวณหาขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมยิ่งขึ้น เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังซึ่งอาจมีข้อจำกัดหลายประการเช่น ความคลาดเคลื่อนในการเก็บข้อมูลซึ่งทางผู้วิจัยจึงได้ทำการเก็บข้อมูลโดยการซักประวัติเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนแพทย์ประวัติผู้ป่วย และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของศูนย์หัวใจสิริกิติ์ และข้อจำกัดอีกประการหนึ่งคือการวิจัยครั้งนี้ยังมีจำนวนอาสาสมัครน้อย จึงควรศึกษาในกลุ่มประชากรจำนวนมากขึ้นในการศึกษาหน้า

#### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ความร่วมมือ อำนวยความสะดวกและเอื้อเฟื้อสถานที่ในการคัดเลือกอาสาสมัครและเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยในครั้งนี้

#### เอกสารอ้างอิง

Bryk A, Wypasek E, Awsiuik M, Maj D, Undas A. Warfarin metabolites in patients following cardiac valve implantation: A contribution of clinical and genetic factors. *Cardiovasc drugs ther* 2015; 29(3): 257-64.

Carlquist J, Horne B, Muhlestein J, Lappe D, Whiting B, Kolek M, et al. Genotypes of the cytochrome p450 isoform, CYP2C9, and the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 conjointly determine stable warfarin dose: a prospective study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22(3): 191-97.

Cherna H, Uengb T, Fuc Y, Chengd C. CYP2C9 polymorphism and warfarin sensitivity in Taiwan Chinese. *Clin Chim Acta* 2006; 367(1-2): 108-13.

Fihn S, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. *Ann Intern Med* 1993; 118(7): 511-20.

Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, Lind L, Kahan T, Malmqvist K, et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: Results from the swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation vs. atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002; 20(10): 2089-93.

Hirsh J, Dalen J, Anderson D, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119(1 Suppl): 8S-21S.

Jonas D, McLeod H. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends in pharmacological sciences* 2009; 30(7): 375-86.

Jorgensen A, Zubiedi S, Zhang J, Keniry A, Hansona A, Hughes D, et al. Genetic and environmental factors determining clinical outcomes and cost of warfarin therapy: A prospective study. *Pharmacogenet genomics* 2009; 19(10): 800-12.

Lee V, You J, Lee K, Chau T, Wayne M, Cheng G. Factors affecting the maintenance stable warfarin dosage in Hong Kong Chinese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20(1): 33-38.





- Mungall D, Ludden T, Marshall J, Hawkins D, Talbert R, Crawford M. Population pharmacokinetics of racemic warfarin in adult patients. *J Pharmacokinet Biopharm* 1985; 13(3): 213-27.
- Mushiroda T, Ohnishi Y, Saito S, Takahashi A, Kikuchi Y, Saito S, et al. Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin dose requirements in Japanese patients. *J Hum Genet* 2006; 51(3): 249-53.
- Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Morarai T, Yodting T, Piriyaachanusorn N. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin *Chest* 2011; 139(5): 1130-39.
- Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(5): 509-11.
- Rettie A, Korzekwa K, Kunze K, Lawrence R, Eddy C, Aoyama T, et al. Hydroxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450: a role for P-4502C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. *Chem Res Toxicol* 1992; 5(1): 54-9.
- 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): 531-38.
- Sconce E, Khan T, Wynne H, Avery P, Monkhouse L, King B, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106(7): 2329-33.
- Yuan H, Chen J, Lee MT, Wung J, Chen Y, Charng M, et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity. *Human Molecular Genetics* 2005; 14(13): 1745-51.
- Zisaki A, Miskovic L, Hatzimanikatis V. Antihypertensive drugs metabolism: An update to pharmacokinetic profiles and computational approaches *Current Pharmaceutical Design* 2015; 21(6): 806-22.