

การประเมินสูตรการคำนวณขนาดยา Warfarin โดย  
อาศัยลักษณะยีน cytochrome 2C9 และ vitamin-K  
epoxide reductase complex-1 polymorphism

นางสาว จิรภา ศิริทัตธำรง  
นางสาว ภัทราพร อัสววงศ์พรหม

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ. 2551

Evaluation of warfarin dosing formulars using  
cytochrome 2C9 and vitamin-K epoxide reductase  
complex-1 polymorphism

MISS JIRAPA SIRITATDHAMRONG  
MISS PHATRAPORN ASSAWAWONGPROM

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT  
OF THE REQUIREMENT FOR  
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY  
FACULTY OF PHARMACY  
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ

เรื่อง การประเมินสูตรการคำนวณขนาดยา Warfarin โดยอาศัยลักษณะยีน  
cytochrome 2C9 และ vitamin-K epoxide reductase complex-1 polymorphism

.....  
(นางสาว จิรภา ศิริทัตธำรง)

.....  
(นางสาว ภัทราพร อัครวงศ์พรหม)

.....  
(ผศ.ดร. สุรกิจ นาทีสุวรรณ)  
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....  
(อ.ดร. วรวรรณ กิจผาติ)  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## บทคัดย่อ

# การประเมินสูตรการคำนวณขนาดยา Warfarin โดยอาศัยลักษณะยีน cytochrome 2C9 และ vitamin-K epoxide reductase complex-1 polymorphism

จิรภา ศิริทัตธำรง, ภัทราพร อัครวงษ์พรหม

อาจารย์ที่ปรึกษา: สุรภิจ นาทีสุวรรณ\*, วรวรรณ กิจผาติ\*\*

\*ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

\*\*ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: วาร์ฟาริน, สูตรการคำนวณขนาดยา, CYP2C9, VKORC1

Warfarin จัดเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ใช้กันอย่างแพร่หลายที่สุด แต่เนื่องจากความต้องการขนาดยาในผู้ป่วยแต่ละคนนั้นแตกต่างกันมาก ส่งผลให้เป็นการยากในการเลือกขนาดยาที่เหมาะสมให้ผู้ป่วยแต่ละคน ซึ่งในอดีต การเลือกขนาดยา warfarin ทำโดยการลองผิดลองถูก จึงอาจเป็นการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดสภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin ได้ เมื่อไม่นานมานี้ ได้มีงานวิจัยหลายฉบับที่แสดงถึงความเกี่ยวข้องของความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน cytochrome 2C9 (CYP2C9) และ vitamin K epoxide reductase complex-1 (VKORC1) กับขนาดยา warfarin และได้มีการเสนอสูตรการคำนวณขนาดยา โดยอาศัยปัจจัยทางด้านคลินิกและด้านพันธุกรรมมาช่วยในการทำนายขนาดยา warfarin ซึ่งสูตรเหล่านี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในคนไทยได้หรือไม่ ดังนั้น วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือ การประเมินประสิทธิภาพของการใช้สูตรเหล่านี้ในผู้ป่วยคนไทย โดยการเก็บทั้งข้อมูลทางคลินิกและทางด้านพันธุกรรม จากประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในงานวิจัย การศึกษาความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน CYP2C9 ในผู้ป่วยที่ได้ยา warfarin ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยคัดเลือกผู้ป่วยต้องมีขนาดยาและค่า international normalized ratio (INR) คงที่ ที่ช่วง 2-3 อย่างน้อยติดกัน 2 ครั้งที่มาพบแพทย์ แล้ววิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ได้จากการคำนวณจากสูตรการคำนวณทั้ง 5 สูตร กับขนาดยาที่ผู้ป่วยใช้จริง โดยใช้ Pearson's correlation และ linear regression ซึ่งจากผู้ป่วยทั้งหมด 248 คน มี 98 คนที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกซึ่งมีค่าเฉลี่ยของขนาดยาที่ใช้จริงคือ  $3.35 \pm 1.36$  มก./วัน ส่วนค่าเฉลี่ยของขนาดยาจากการใช้สูตรการคำนวณของ Sconce et al, Tham et al, Zhu et al, Gage et al, and Miao et al ได้แก่  $3.40 \pm 0.76$ ,  $3.42 \pm 0.89$ ,  $2.65 \pm 0.62$ ,  $3.46 \pm 0.75$  and  $2.31 \pm 0.85$  มก./วัน ตามลำดับ ซึ่งทั้งหมดเป็นค่าที่มีความสัมพันธ์น้อยมากเมื่อเทียบกับขนาดยาที่ใช้จริง (ค่า  $R^2 = 0.23, 0.35, 0.28, 0.30,$  and  $0.24$ ;  $p < 0.01$ ) จากผลการศึกษาดังกล่าวนี้นับชี้ชัดว่า เมื่อนำสูตรการคำนวณขนาดยา warfarin ที่ได้รับการตีพิมพ์มาใช้ในคนไทยนั้น พบว่ามีประสิทธิภาพที่ค่อนข้างต่ำ

## Abstract

### Evaluation of Warfarin Dosing Formulas using Cytochrome 2C9 and Vitamin K Epoxide Reductase Complex-1 Polymorphism

Jirapa Siritatdhamrong, Phatraporn assawawongprom

Project advisor: Surakit Nathisuwan\*, Worawan Kitpati\*\*

\*Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

\*\*Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Keyword:** warfarin, dosing algorithms, CYP2C9, VKORC1

Warfarin, the most widely used oral anticoagulant, is difficult to dose due to a wide inter-patient variation in dosage requirement. In the past, dosing of warfarin is done by trial and error which may lead to an increased risk of warfarin complications. Recently, genetic polymorphisms of cytochrome 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase complex-1 (VKORC1) have been shown to associate with warfarin dosage requirement. A number of published reports have proposed dosing formulas using clinical and genetic factors to help predict warfarin dosing. Whether such formulas would be applicable to Thai patients is previously unknown. Therefore, the objective of this study was to evaluate the potential of using such formulas in Thai patients. Medical charts of patients requiring long-term warfarin therapy, who were enrolled in a study investigating prevalence of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, were reviewed. Patients who had international normalized ratio (INR) stabilized at 2-3 range for  $\geq 2$  consecutive visits with stable doses were included into this study. Both clinical and genetic factors were collected. Relationship between calculated warfarin doses derived from 5 published formulas and actual warfarin doses were analyzed using Pearson's correlation and linear regression. From a total of 248 patients, 98 patients met the inclusion criteria. Overall, mean actual dose was  $3.35 \pm 1.36$  mg/day while calculated doses derived from Sconce et al, Tham et al, Zhu et al, Gage et al, and Miao et al were  $3.40 \pm 0.76$ ,  $3.42 \pm 0.89$ ,  $2.65 \pm 0.62$ ,  $3.46 \pm 0.75$  and  $2.31 \pm 0.85$  mg/day. All calculated doses showed poor to weak relationship with actual dose ( $R^2 = 0.23, 0.35, 0.28, 0.30, \text{ and } 0.24$ ;  $p < 0.01$ ), respectively. Based on these results, the potential for using published formulas to predict warfarin dosing in Thai population is relatively low.