1. ชื่อผลงาน : From Standard to Precision Warfarin: Pharmacogenomics-Guided Dosing in Thai Children

2. ผลงานประเภท : CQI Oral presentation

3. คำสำคัญ : Precision medicine, Pharmacogenomics, Warfarin, Pediatric

4. สรุปผลงานโดยย่อ : การกำหนดขนาดยาวาร์ฟารินในผู้ป่วยเด็กมีความซับซ้อน เนื่องจากการตอบสนองต่อยามีความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูง ขณะที่ยามีช่วงการรักษาที่แคบ ทำให้ผู้ป่วยอาจต้องมีการปรับขนาดยาหลายครั้งกว่าจะสามารถควบคุมค่า international normalized ratio (INR) ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายได้ งานเภสัชพันธุศาสตร์และคลินิกโรคหัวใจจึงได้นำข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้เป็นส่วนหนึ่งของการดูแลผู้ป่วยเด็กที่ได้รับวาร์ฟาริน เพื่อช่วยในการปรับขนาดยาเฉพาะบุคคลให้ได้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา

ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2568 ถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2569 มีผู้ป่วยเด็กที่รับวาร์ฟารินจำนวน 37 ราย โดย 11 รายได้รับการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก และมีผู้ป่วย 10 ราย อายุระหว่าง 3 ปี 4 เดือน – 15 ปี 5 เดือน (12.7 ± 4.6 ปี) ที่มีข้อมูลการติดตามขนาดยาและค่า INR ต่อได้ โดยผู้ป่วยทุกรายมีค่า INR เป้าหมาย 2.0–3.0 มีการนำผลการตรวจยีน CYP2C9 และ VKORC1 มาประกอบกับข้อมูลทางคลินิกเพื่อปรับขนาดยา และติดตามค่า INR ต่อเนื่องหลังปรับยา ก่อนนำข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ ผู้ป่วยทั้ง 10 รายยังไม่มีรายใดมีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา

ผลการตรวจยีน 10 คน พบยีน CYP2C9 Normal metabolizer 9 จาก 10 คน (90%) โดยที่ไม่ได้ตรวจ 1 ราย (10%) ยีน VKORC1 High warfarin sensitivity 3 ราย (30%) Intermediate warfarin sensitivity 5 ราย (50%) และ Normal warfarin sensitivity 2 ราย (20%) เมื่อมีการนำผลตรวจยีนมาประกอบการปรับขนาดยา พบว่าผู้ป่วย 4 จาก 10 ราย (40%) มีค่า INR อยู่ในช่วงเป้าหมายต่อเนื่องกัน 2 ครั้ง ขนาดยาวาร์ฟารินที่ผู้ป่วยได้รับหลังการติดตามมีขนาดระหว่าง 6 ถึง 42 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ สะท้อนถึงความแปรปรวนของความต้องการยาระหว่างผู้ป่วยเด็กแต่ละราย

เพื่อประเมินว่าขนาดยาที่ใช้ในทางปฏิบัติสอดคล้องกับแบบจำลองการคำนวณขนาดยาที่มีอยู่เพียงใด ได้มีการเปรียบเทียบขนาดยาปัจจุบันกับขนาดยาที่คาดการณ์จาก Gage, International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC), Sangviroon และ Sarapakdi algorithms โดยใช้เกณฑ์ขนาดยาที่คาดการณ์อยู่ภายใน ±20% ของขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับจริง พบความสอดคล้องร้อยละ 33.3 สำหรับ Gage, Sangviroon และ Sarapakdi และร้อยละ 20.0 สำหรับ IWPC นอกจากนี้ ยังพบว่าแบบจำลองอาจคาดการณ์ขนาดยาสูงกว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยต้องการจริงอย่างชัดเจน โดยเฉพาะในเด็กบางรายที่สามารถควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงการรักษาได้ด้วยขนาดยาวาร์ฟารินต่อสัปดาห์ที่ต่ำ

ผลจากการดำเนินงานนี้แสดงให้เห็นว่า การนำข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ร่วมกับข้อมูลทางคลินิกสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยเด็กที่ได้รับวาร์ฟารินได้จริง และอาจช่วยสนับสนุนการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยเด็กยังต้องการแบบจำลองการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเด็กไทยในอนาคต

5. เป้าหมายและวัตถุประสงค์ : เพื่อพัฒนาการปรับขนาดยา Warfarin แบบเฉพาะรายโดยใช้ข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์ เพื่อเพิ่มความแม่นยำและความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยเด็กไทย

6. ปัญหาและสาเหตุโดยย่อ :

Warfarin เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) และมีความแปรปรวนของการตอบสนองต่อยาระหว่างบุคคลสูง โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งมีปัจจัยที่ส่งผลต่อขนาดยาและการตอบสนองต่อยาหลายประการ ได้แก่ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัว อาหาร ยาที่ใช้ร่วม และปัจจัยทางพันธุกรรม

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีมีผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่จำเป็นต้องได้รับยา Warfarin โดยเภสัชกรมีบทบาทในการบริบาลทางเภสัชกรรมตั้งแต่เริ่มใช้ยา และติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องในคลินิก Warfarin ทั้งด้านการใช้ยาอย่างถูกต้องตามแผนการรักษา การเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะภาวะเลือดออกผิดปกติ ตลอดจนให้คำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวที่เหมาะสม อย่างไรก็ตาม ยังพบผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงเป้าหมายได้ แม้ได้รับการปรับขนาดยาและติดตามอย่างต่อเนื่อง

เพื่อเพิ่มความแม่นยำในการกำหนดขนาดยา ช่วยให้ผู้ป่วยเข้าสู่ช่วง therapeutic INR ได้เหมาะสมยิ่งขึ้น และลดความเสี่ยงจากการได้รับยามากหรือน้อยเกินไป สถาบันจึงนำข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ประกอบการปรับขนาดยา Warfarin อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำหรือแบบจำลองการกำหนดขนาดยาโดยอาศัยข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่พัฒนาขึ้นเฉพาะสำหรับผู้ป่วยเด็กไทยอย่างชัดเจน เภสัชกรผู้รับผิดชอบงานเภสัชพันธุศาสตร์จึงนำ International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC) algorithm มาประยุกต์ใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาขนาดยา ร่วมกับข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ พร้อมติดตามผลลัพธ์จากค่า INR ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับอาการไม่พึงประสงค์จาก Warfarin เพื่อประเมินผลของการนำเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ในการดูแลผู้ป่วยเด็ก

7. กิจกรรมการพัฒนา :

- ทบทวนการให้คำปรึกษายา Warfarin ในผู้ป่วยที่ได้รับยาครั้งแรก และส่งต่อคลินิกโรคหัวใจ
- ประสานงานห้องปฏิบัติด้านพันธุศาสตร์ ในการตรวจยีน CYP2C9, VKORC1
- ประสานแพทย์คลินิกโรคหัวใจส่งตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ในผู้ป่วยที่ 1) ค่า INR สูงเกินเป้าหมาย หรือไม่เข้าเป้าหมาย 2) มีความเสี่ยงเลือดออกผิดปกติ
- นำข้อมูลผล Genotype Phenotype และการปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย
- ติดตามผล INR และการปรับยาตามข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์ โดยเทียบกับ IWPC algorithm

8. ตัวชี้วัดความสำเร็จที่สำคัญ :

- การปรับขนาดยาให้เข้าเป้าหมาย INR ในระยะเวลา 90 วัน
- อุบัติการณ์การนอนโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากภาวะเลือดออกผิดปกติ

9. การประเมินผลการเปลี่ยนแปลงและผลลัพธ์

- ค่า Therapeutic INR
- ไม่พบเลือดออกผิดปกติ

10. บทเรียนที่ได้รับ :

- ขนาดยาตามคำแนะนำการตรวจยีนไม่สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยเด็กไทยได้ จึงควรพัฒนาการปรับขนาดยาตามผลตรวจยีนในเด็กไทยต่อไป ซึ่งเป็นเรื่องสำคัญและมีประโยชน์มากต่อผู้ป่วย
- ศึกษาเพิ่มเติมในยีนอื่น ที่มีผลดื้อยา Warfarin ซึ่งอาจมีผลในผู้ป่วยบางราย
- เพื่อให้สามารถนำผลมาใช้ได้ ควรทำการศึกษาต่อเนื่องเพิ่มขึ้น ต่อยอดเป็นงานวิจัยต่อไป

11. ข้อมูลการติดต่อประสานงาน :

1. ภญ.ดร.รวิวรรณ วิทวัสสำราญกุล เภสัชกรชำนาญการพิเศษ
2. ภญ.มูนา มะลูลีม เภสัชกรชำนาญการ
3. ภญ.โสภิตา วงษ์วานิช เภสัชกรชำนาญการ
4. พญ.ปริโสม วงศ์ศักดา แพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคหัวใจ

หน่วยงาน งานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยใน เบอร์โทรศัพท์ 3206 3208

e-mail ueng@rocketmail.com