

**DEVELOPMENT OF WARFARIN DOSING FORMULA
BASED ON PHARMACOGENOMICS AND CLINICAL FACTORS
IN PATIENTS WITH MECHANICAL HEART VALVE**



AJJIMA SARAPAKDI

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(CLINICAL PHARMACY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2012**

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

Copyright by Mahidol University

DEVELOPMENT OF WARFARIN DOSING FORMULA BASED ON PHARMACOGENOMICS AND CLINICAL FACTORS IN PATIENTS WITH MECHANICAL HEART VALVE

AJJIMA SARAPAKDI 5036284 PYCP/M

M.Sc. in Pharm. (CLINICAL PHARMACY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE : SURAKIT NATHISUWAN, Pharm.D., BCPS., PUNNARERK THONGCHAROEN, M.D., DIP. THAI BOARD OF CARDIOTHORACIC SURGERY, CHULALUK KOMOLTRI, Dr.PH., (BIostatISTICS), AROONRUT LUCKSIRI, Ph.D.

ABSTRACT

Warfarin, the most frequently used oral anticoagulant, has wide inter-patient variability and is difficult to manage clinically. Several variables affect warfarin dose requirements, such as age, drug interactions, co-morbidities, consumption of vitamin-K containing food supplements, alcohol intake, body size and ethnicity. Recently, genetic variations have been shown to affect warfarin response and dosage requirements to a larger extent than the clinical factors mentioned above. The two most important genes are those encoding the enzyme cytochrome P450 2C9 (*CYP2C9*) and vitamin K epoxide reductase complex 1 (*VKORC1*). The aim of our study was to determine the relationship between *CYP2C9*, *VKORC1* genotype and the clinical factors determining the warfarin dose requirements. These factors were subsequently used to develop a warfarin dosing formula. A retrospective study was conducted in 197 patients at the Cardiovascular and Thoracic Surgical unit, Siriraj Hospital. Patients who were receiving stable warfarin maintenance doses with therapeutic international normalized ratio (INR) 2.0-3.0 were included in the study. Blood samples were collected for DNA extraction using the High Pure PCR Template Preparation Kit protocol (Roche Applied Science, Mannheim, Germany). Subsequently, genotyping for *CYP2C9**2,*3 and *VKORC1* C1173T, G-1639A was performed using a mutation detection kit and analyzed with LightCycler[®] 480.

Of the 197 patients, 182 patients were found to have *CYP2C9**1/*1 (92.4%) and 15 were found to have *CYP2C9**1/*3 (7.6%). *VKORC1* C1173T genotyping showed that 114 patients (57.9%) were homozygous TT (low dose group, AA), 69 patients (35%) were heterozygous CT (intermediate dose group, AB), and 14 patients (7.1%) were homozygous for the CC genotype (high dose group, BB). The mean warfarin daily dose requirement in patients with *CYP2C9**1/*1 was significantly higher than *CYP2C9**1/*3 (4.07 ± 1.67 vs 2.42 ± 0.75 mg, $p = 0.004$). Regarding *VKORC1*, the mean warfarin daily dose was highest in patients with BB haplotype (7.03 ± 1.58 mg) compared with those with the AB haplotype (4.81 ± 1.43 mg) and AA haplotype (3.04 ± 0.94 mg). There were significant differences between warfarin maintenance doses among different groups of *VKORC1* haplotypes ($p < 0.001$). Clinical factors, age, and body weight were significantly correlated with the daily warfarin dose ($p = 0.013$ and $p < 0.001$, respectively). A warfarin dosing formula based on genotypes, age, and body weight was found to explain 60.6 % of the variability in warfarin doses. Subsequently, a warfarin dosing formula was successfully developed and found to have high potential for clinical applications to guide warfarin dosing selection in Thai patients. However, further studies are needed to confirm the clinical utility of such a formula in practice.

KEY WORDS: CYP2C9 / VKORC1 / POLYMORPHISM / GENOTYPE / WARFARIN

113 pages

การพัฒนาสูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟาริน โดยใช้เภสัชพันธุศาสตร์ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกในผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ

DEVELOPMENT OF WARFARIN DOSING FORMULAR BASED ON PHARMACOGENOMICS AND CLINICAL FACTORS IN PATIENTS WITH MECHANICAL HEART VALVE

อัจฉิมา สระภักดี 5036284 PYCP/M

ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : สุรภิจ นาทีสุวรรณ, Pharm.D., BCPS., ปุณณฤกษ์ ทองเจริญ, พ.บ., วว. (ศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก), จุฬาลักษณ์ โกมลตรี, Dr.PH., อรุณรัตน์ ลักษณ์ศิริ, Ph.D.

บทคัดย่อ

วาร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีขนาดยาแตกต่างระหว่างบุคคลมากทำให้การใช้ยาในทางคลินิกเป็นเรื่องยาก รวมทั้งมีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการตอบสนองของยาในแต่ละบุคคล ได้แก่ อายุ การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา การมีโรคร่วม การรับประทานอาหารที่มีวิตามินเค การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ขนาดตัว และเชื้อชาติ ในปัจจุบันพบว่าความผันแปรของยีนมีผลอย่างมากต่อขนาดยาและการตอบสนองของยารวาร์ฟาริน ได้แก่ ยีน cytochrome P450 2C9 (*CYP2C9*) และ vitamin K epoxide reductase complex 1 (*VKORC1*) การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างยีน *CYP2C9*, *VKORC1* และปัจจัยทางคลินิกกับขนาดยารวาร์ฟาริน นำไปสู่การพัฒนาสูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยไทย การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบย้อนหลังในผู้ป่วยเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะ จำนวน 197 ราย จากหน่วยตรวจโรคศัลยกรรมหัวใจและทรวงอก โรงพยาบาลศิริราช โดยมีการใช้ขนาดยารวาร์ฟารินคงที่และมีค่าการแข็งตัวของเลือด (International Normalized Ratio; INR) อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา (2.0-3.0) เลือดของผู้ป่วยจะถูกนำไปสกัดดีเอ็นเอและวิเคราะห์หา ยีน *CYP2C9* และ *VKORC1* จีโนไทป์ ด้วยเครื่อง LightCycler® 480

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 182 ราย (ร้อยละ 92.4) มี *CYP2C9**1/*1 และ 15 ราย (ร้อยละ 7.6) มี *CYP2C9**1/*3 ในส่วนของ *VKORC1* ยีนพบ haplotype AA 114 ราย (ร้อยละ 57.9) haplotype AB 69 ราย (ร้อยละ 35) และ haplotype BB 14 ราย (ร้อยละ 7.1) ขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยที่มี *CYP2C9**1/*1 สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี *CYP2C9**1/*3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 4.07 ± 1.67 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับ 2.42 ± 0.75 มิลลิกรัม ($p = 0.004$) ในส่วนของ *VKORC1* ยีนพบว่า ขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วย haplotype BB มากที่สุดคือ 7.03 ± 1.58 มิลลิกรัม รองลงมาเป็นกลุ่มผู้ป่วย haplotype AB มีขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ย 4.81 ± 1.43 มิลลิกรัม และขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ยน้อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วย haplotype AA คือ 3.04 ± 0.94 มิลลิกรัม ซึ่งทั้งสามกลุ่มมีขนาดยารวาร์ฟารินเฉลี่ยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในส่วนของปัจจัยทางคลินิก พบว่า อายุ และ น้ำหนัก มีความสัมพันธ์กับขนาดยารวาร์ฟารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.013$) และ ($p < 0.001$) ตามลำดับ เมื่อนำปัจจัยทางพันธุศาสตร์และปัจจัยทางคลินิกมาพัฒนาเป็นสูตรในการคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินพบว่าสามารถทำนายขนาดยารวาร์ฟารินได้สูงสุดร้อยละ 60.6 ซึ่งสามารถนำไปใช้ในการเลือกขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยไทย อย่างไรก็ตามการนำสูตรคำนวณขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมไปใช้ประโยชน์ในทางปฏิบัตินั้นควรมีการศึกษาขึ้นต่อไป