

## เภสัชพันธุศาสตร์กับการใช้ยา (Pharmacogenetic and drug utilization)

จันทน์ อธิพานิชพงศ์\*

เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetic) หมายถึงอิทธิพลของพันธุกรรมที่มีผลทำให้การตอบสนองต่อยาแตกต่างกันในกลุ่มชน เช่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงกว่าคนปกติเมื่อได้รับยาขนาดเท่ากันหรืออาจเกิดผลตรงข้าม คือยานั้นไม่สามารถออกฤทธิ์ได้เนื่องจากยาไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็นสารออกฤทธิ์ในร่างกายอันเป็นผลจากการบกพร่องเอ็นไซม์บางชนิด ซึ่งเป็นลักษณะที่สามารถถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรม และ genetic polymorphism ของเอ็นไซม์นับเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้การตอบสนองต่อยาแตกต่างกันไป

การศึกษาวิจัยในปัจจุบันจะมุ่งเน้นที่ผลของ genetic polymorphism ต่อการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายซึ่งจะมีผลต่อกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) เป็นส่วนใหญ่ ส่วนอิทธิพลของพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ยังไม่ค่อยมีข้อมูลการศึกษามากนัก เท่าที่ทราบในปัจจุบันนี้ ได้แก่

- การคือยา warfarin (warfarin resistance) ทำให้ต้องการยา warfarin มากกว่าคนปกติถึง 20 เท่าในการรักษา
- การเกิด malignant hyperthermia ซึ่งเกิด

จากการใช้สารดมสลบ พวก halothane หรือ methoxyfluran

- การเกิด hemolysis ในกลุ่มคนที่ขาดเอ็นไซม์ G-6-PD เมื่อได้รับยาบางชนิด เช่น primaquine, nitrofurantoin เป็นต้น

ส่วนผลของ genetic polymorphism ต่อการเปลี่ยนแปลงยา (drug metabolism) ในร่างกายมาจากการเกิด polymorphism ของเอ็นไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา (polymorphism of drug metabolizing enzyme) เป็นหลัก จึงแบ่งกลุ่มคนได้ตามลักษณะของการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายอย่างน้อยสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงยาช้ากว่าคนปกติ เรียกว่าเป็น poor metabolizer (PM phenotype) และกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงยาเร็วกว่าคนปกติ เรียกว่าเป็น extensive metabolizer (EM phenotype)

ปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายที่มีความสำคัญในแง่ของการรักษา เกิดขึ้นจาก N-acetylation, S-methylation และปฏิกิริยา oxidation ที่ถูกเร่ง (catalysed) โดย cytochrome P 450 ซึ่งปฏิกิริยาเหล่านี้ถูกควบคุมโดยยีนบนโครโมโซมเพียงคู่เดียว (monogenic control)

## N-acetylation polymorphism

ในกลุ่มของ N-acetylation จะเกี่ยวข้องกับ การเปลี่ยนแปลงยา isoniasid (INH), hydralazine และ procainamide เป็นต้น พบว่ามีความแตกต่างใน ความชุก (prevalence) ของ slow acetylator phenotype ในชนชาติต่างๆ เช่น ชาวเอสกิโม และคานาดา จะพบ slow acetylator ราว 5 % ชาวฮิปปี้ 83 % ไทย 30 % กลุ่ม slow acetylator นี้จะมีระดับยาใน เลือดสูงกว่า fast acetylator ดังนั้นกลุ่ม slow acetylator จะมีโอกาสเกิด peripheral neuropathy จากการ ใช้ยา INH มากกว่า fast acetylator ซึ่งสามารถ ป้องกันโดยใช้ pyridoxine และกลุ่ม slow acetylator ยังมีโอกาสเกิด systemic lupus erythematosus (SLE) จากการ ใช้ยา hydralazine และ procainamide ได้มากกว่าพวก fast acetylator โดยพบว่าเอ็นซิม ที่มี polymorphism นั้นคือ N-acetyltransferase (NAT 2) ในกลุ่มของ slow acetylator จะมีปริมาณ เอ็นซิม น้อยกว่าคนปกติ ลักษณะการถ่ายทอดทาง พันธุกรรมของ N-acetylation อยู่ในรูปของ autosomal recessive trait

## S-methylation

โดยปกติแล้ว ยาในกลุ่ม purine analog จะ ถูกเปลี่ยนแปลงในเซลล์ เป็น 5 phosphate ribonucleotide โดยเอ็นซิม hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) จึงจะสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเอ็นซิมในขั้นตอนต่างๆ ของ การสังเคราะห์ purine ทำให้การสังเคราะห์ purine หยุดชะงัก สำหรับ 6-mercaptapurine เมื่อเปลี่ยนไป เป็น 6-mercaptapurine ribose phosphate (6-MPRP) แล้วจะออกฤทธิ์ต่อเซลล์ดังกล่าว การ เปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย เกิดขึ้นได้ 2 วิธี วิธีแรกผ่าน เอ็นซิม xanthine oxidase ส่วนวิธีที่สองผ่านเอ็นซิม methyltransferase ซึ่งเป็นเอ็นซิมที่มีหลายรูปแบบ (polymorphic enzyme) และผ่านปฏิกิริยา S-methylation กลุ่มของ slow methylator จะเกิดอาการ

ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้มากกว่าคนปกติ ได้แก่ การกดไขกระดูกทำให้เกิดภาวะ leucopenia ได้เมื่อใช้ ยาในขนาดน้อย ในขณะที่พวก intermediate methylator จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวในขนาดปกติ ในทาง ตรงข้ามพวก rapid metabolizer จะมีระดับของ active metabolite (5-phosphate ribonucleotide) ต่ำ ทำให้การรักษาไม่ได้ผลเป็นต้น ลักษณะการถ่ายทอด ทางพันธุกรรมอยู่ในรูปของ autosomal recessive trait

## Oxidation polymorphism

การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายที่มีความสำคัญ ในแง่ของการใช้ยาอีกชนิดหนึ่งคือปฏิกิริยา oxidation ซึ่งปฏิกิริยาจะถูกเร่งโดย cytochrome P 450 isozyme ชนิดต่างๆ oxidation polymorphism ที่สำคัญมีสอง ลักษณะดังนี้

1. debrisoquine และ sparteine polymorphism
2. S-mephenytion polymorphism

## Debrisoquine และ sparteine polymorphism

ปฏิกิริยา debrisoquine/sparteine polymorphism จะถูกเร่งโดยเอ็นซิม cytochrome P450 II D6 (CYP 2D6) พบผู้ที่เป็น poor metabolizer (PM) ร้อยละ 5 - 9 ในกลุ่มคนผิวขาว และน้อยกว่าร้อยละหนึ่งในกลุ่มคนเอเชีย การถ่ายทอดทางพันธุกรรม เป็นลักษณะของ autosomal recessive trait

Oxidation polymorphism ของ debrisoquine และ sparteine จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา มากกว่า 30 ชนิด โดยเป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ ประสาทส่วนกลาง (CNS drugs) และยาที่มีผลต่อ ระบบไหลเวียนของเลือด (CVS drugs) เป็นส่วนใหญ่ ตัวอย่างของ debrisoquine/sparteine polymorphism ได้แก่ การใช้ยา antidepressant (TCA) เช่น amitriptylline, desipramine ในกลุ่ม PM จะมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า EM เนื่องจาก ระดับยาในพลาสมาสูงเมื่อรับประทานยาในขนาดปกติ

June 1996

ส่วนกลุ่ม EM อาจจะไม่ตอบสนองต่อยา เนื่องจากระดับยาในเลือดต่ำมาก แม้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจะไม่รุนแรงในกลุ่มของ PM แต่จะทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบาย และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนี้อาจนำไปสู่ความเข้าใจผิดว่าเกิดภาวะซึมเศร้า (depression) และให้ยาเพิ่มขึ้นอีกจนก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ที่น่าสนใจอีกประการหนึ่งคือการเกิดปฏิกิริยาสัมพันธ์ระหว่างยาในกลุ่มของ neuroleptic drugs ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP 2D6 กับยาอื่น ๆ เช่น quinidine หรือ cimetidine ซึ่งยาล่านี้สามารถยับยั้งการทำงานของ CYP 2D6 ทำให้การกำจัดยา neuroleptic drugs เช่น imipramine และ desipramine ลดลงมีระดับยาในเลือดสูงขึ้นในกลุ่มของ EM แม้ว่าความสำคัญของการค้นพบนี้จะยังไม่ทราบชัดเจน

ส่วนยาในกลุ่มของ selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) บางชนิด เช่นยา fluoxetine สามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ CYP 2D6 ภายนอกร่างกายได้ ดังนั้นการให้ยาในกลุ่ม SSRI ร่วมกับ TCA จะต้องระมัดระวังเป็นพิเศษโดยเฉพาะในกรณีของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ TCA ไม่เพียงพอ และต้องให้ SSRI ร่วมด้วย ซึ่งจะมีผลทำให้ระดับยา TCA ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น จนเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก TCA ได้ในกลุ่ม EM ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วยในกรณีดังกล่าวคือ ควรลดขนาดของยา TCA ให้เหลือร้อยละ 75 ของขนาดปกติเมื่อให้ fluoxetine ร่วมด้วย

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular drugs) ที่พบ oxidation polymorphism ได้แก่ ยาที่ใช้รักษาโรคที่มีการเต้นของหัวใจผิดปกติ (antiarrhythmic drugs) ยากลุ่มนี้มี therapeutic index ต่ำ และทำนายผลการตอบสนองต่อยาได้ยาก การเปลี่ยนแปลงยาในกลุ่ม antiarrhythmic drugs หลายชนิดผ่านทาง debrisoquine oxidation พบว่าในขนาดของยาที่ใช้ในการรักษากลุ่ม PM จะมีระดับยาในพลาสมาสูงกว่ากลุ่ม EM 2-5 เท่า โดยจะขึ้นกับชนิดของยาและยิ่งไปกว่านั้นยังพบปฏิกิริยาต่อกันของยาในแง่ของเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic interac-

tion) ใน EM โดยยากลุ่มนี้ (เช่น quinidine, propafenone, haloperidol, paroxithine) ไปยับยั้งการทำงานของ CYP 2D6 ซึ่งจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยาในกลุ่ม antidepressants (TCA) เช่นกัน ทำให้ระดับยา TCA ในเลือดสูงขึ้นจนเกิดอาการพิษได้

นอกจากนี้พบว่ามียาในกลุ่มของ  $\beta$ -adrenergic drugs จำนวนมากที่มี debrisoquine oxidation polymorphism พบว่ามีความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงยา metoprolol และ timolol ระหว่าง PM และ EM คือ PM phenotype จะมีระดับยาในพลาสมาสูงขึ้น ค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้น ทำให้  $\beta$ -adrenergic blocking effect ยาวนานขึ้น แม้ว่ายาในกลุ่มนี้จะมี therapeutic ratio สูงก็ยังมีผลทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากต้องหยุดการใช้ยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ สำหรับ propranolol ปฏิกิริยา oxidation ได้แก่ 4-hydroxylation นั้นเป็นเพียงวิถีรอง (minor pathway) ของการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย จึงไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม PM และ EM

### Mephenytoin oxidation

genetic polymorphism ของ cytochrome P450 อีกชนิดหนึ่ง คือ การขาด P450 2C isozyme ทำให้การเกิด 4-hydroxylation ของ S-enantiomer ของ mephenytoin ซึ่งเป็นยาระงับชักเกิดขึ้นได้น้อย การถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมเป็นลักษณะของ autosomal recessive trait พบความชุกของ PM phenotype ในชนผิวขาวประมาณร้อยละ 3-5 และร้อยละ 20 ในคนเอเชีย ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับ debrisoquine oxidation polymorphism ซึ่งมีผลกระทบต่อเปลี่ยนแปลงยาจำนวนมากแล้ว mephenytoin oxidation phenotype จะมีความสำคัญน้อยกว่า เนื่องจากจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยาไม่กี่ชนิด ได้แก่ diazepam ซึ่งพบว่าความจำเพาะ (specificity) ของเอ็นไซม์ CYP 2C จะมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ มีผลให้ชาวจีนมีความต้องการยา diazepam ในการรักษาต่ำกว่าชนผิวขาว เป็นต้น

โดยสรุปความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงยาที่เกิดขึ้นจากอิทธิพลของพันธุกรรมจะมีผลให้เกิดความแตกต่างในการตอบสนองต่อยา ซึ่งคนที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมเหล่านี้สามารถถ่ายทอดไปสู่ลูกหลานได้ในลักษณะต่างๆ อย่างไรก็ตามก็ผู้คนเหล่านี้จะมีชีวิตอยู่อย่างปกติจนกว่าจะได้รับยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย polymorphic enzyme ต่างๆ นี้ และเกิดการตอบสนองต่อยาแตกต่างกันไป การเกิด genetic polymorphism ที่มีความสำคัญต่อการรักษาคือ N-acetylation, S-methylation และ oxidation ดังได้กล่าวมาแล้ว ปฏิกริยาที่สำคัญคือ debrisoquine oxidation polymorphism ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายมากมายหลายชนิด ซึ่งผลที่เกิดตามมาจาก genetic polymorphism ต่อการเปลี่ยนแปลงยา คือ

1. ถ้ายานั้นสามารถออกฤทธิ์ได้ด้วยตัวเองพวก PM มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเนื่องจากระดับยาในเลือดสูง

2. ถ้ายานั้นต้องเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ในร่างกายก่อน พวก PM จะมีโอกาสเกิดความล้มเหลวจากการใช้ยาในการรักษา

3. ถ้า metabolic product ที่เกิดขึ้นเป็นตัวการที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์กลุ่ม EM จะมีโอกาสเกิดไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า PM

4. เกิดปฏิกริยาสัมพันธ์ต่อการใช้ยาหลายชนิด เพื่อการรักษาโดยเฉพาะยาที่จะยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 จะมีผลกระทบต่อมาโดยเฉพาะ EM ซึ่งปัจจุบันนี้งานวิจัยที่จะมาสนับสนุนข้อมูลต่างๆ ทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์ยังมีความต้องการอีกมาก ส่วนการทำ phenotyping หรือ genotyping ในผู้ป่วยทุกรายก่อนการรักษาด้วยยา คงจะไม่มีเหตุผลสนับสนุนเพียงพอในขณะนี้ อย่างไรก็ตามก็การใช้ยาที่พบว่ามีความผิดปกติต่อการเปลี่ยนแปลงยา ไม่ว่าจะใช้ยาเดี่ยว

หรือการใช้ยาร่วมกับยาอื่นๆ คงจะต้องมีการปรับขนาดของยาให้เหมาะสม หรือในบางกรณีอาจจะเลือกใช้ยาชนิดอื่น เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ที่จะเกิดขึ้นได้ดังกล่าว

### อ้างอิง

1. Lennard MS. Genetically determined adverse drug reactions involving metabolism. *Drug Safty* 1993 Jul;9 (1): 60-77
2. Meyer UA. Drugs in special patient groups: Clinical important of genetics in drug effects. In: Melmon KL. Morrelli HF. Hoffman BB. Nierenberg DW. eds. *Clinical Pharmacology*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1992: 875-94
3. Nebert DW. Weber WW. Pharmacogenetics. In: Pratt WB. Taylor P. eds. *Principle of Drug Action. The Basis of Pharmacology*. 3<sup>rd</sup> ed New York: Churchill Livingstone, 1990: 469-531
4. Weinshilboum RM. Methylation pharmacogenetics: thiopurine methyltransferase as a model system. *Xenobiotica* 1992 Sep-Oct; 22(9-10):1055-71
5. Eichelbaum M. Clinical implication of pharmacogenetic differences in drug action and disposition. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. VI World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Buenos Aires - Argentina. August 4-6, 1966:7