

# ความหลากหลายทางพันธุกรรมกับปฏิกิริยาระหว่างยา (Genetics and drug-drug interactions)

อาจารย์ ดร.ภก. อนันต์ชัย อัครเมฆิน

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เป็นที่ทราบกันดีว่าการใช้ยาเพื่อรักษาโรคในผู้ป่วย วยแต่ละรายนั้น แม้ยาชนิดเดียวกันแต่อาจให้ผลการรักษาที่แตกต่างกันอันเกิดจากความแตกต่างของปัจจัยต่างๆ เช่น พยาธิสภาพ สิ่งแวดล้อม พฤติกรรม (เช่น อาหาร การสูบบุหรี่ ฯลฯ) รวมถึงลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วย เช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา (metabolism) หรือความผิดปกติของความไว (sensitivity) ในการตอบสนองต่อยา ซึ่งศาสตร์ที่ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับการตอบสนองต่อยาหรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยานี้ เรียกว่า เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetics หรือ pharmacogenomics) ซึ่งในปัจจุบันเภสัชพันธุศาสตร์เป็นศาสตร์แขนงหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจเป็นอย่างมาก ในการประยุกต์ใช้ข้อมูลสำหรับการเลือกยาและขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วย วยแต่ละรายให้เกิดประโยชน์ในการรักษาสูงสุด รวมถึงการค้นคว้าและพัฒนาาใหม่ที่เหมาะสมเฉพาะกลุ่มประชากรมากขึ้น

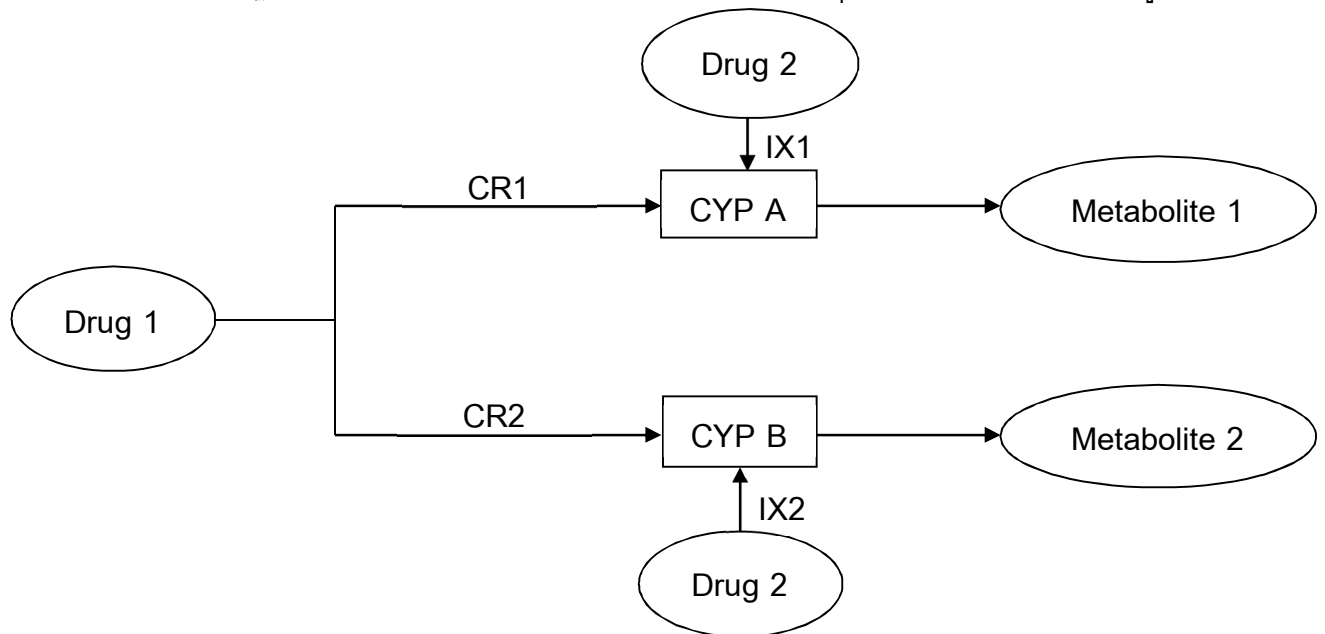
การใช้ยารักษาโรคในเวชปฏิบัติมักต้องได้รับยาหลายชนิดพร้อมๆ กัน ซึ่งการได้รับยาหลายตัวร่วมกันอาจนำไปสู่อาการไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions; DDIs) ซึ่งเป็นสิ่งที่ป้องกันได้จากบทบาทของเภสัชกรในการบริหารผู้ป่วย ที่ต้องค้นหา วิเคราะห์ ประเมินปฏิกิริยาระหว่างยา ความสำคัญของปฏิกิริยาระหว่างยาทำให้องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา กำหนดให้มีการศึกษาข้อมูลของยาใหม่ด้านเมแทบอลิซึมและปฏิกิริยาของยาเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการประเมินความเสี่ยงจากการใช้ยาในการขึ้นทะเบียนยา การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาส่งผลเสียต่อผู้ป่วย และทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายทางสาธารณสุขจำนวนมาก ปฏิกิริยาระหว่างยาเป็นสาเหตุหลักของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบ่งตามลักษณะการเกิดออกเป็น 2 กลุ่มหลักๆ คือ ปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดจากปัจจัยทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic drug-drug interactions; PD-DDIs) และปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดจากปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic drug-drug interactions; PK-DDIs) โดยสาเหตุหลักของการเกิด PK-DDIs มาจาก CYP450 (CYPs) ซึ่งเป็นกลุ่มของเอนไซม์ในร่างกายที่ทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมยา

ปัจจุบันมีความเข้าใจมากขึ้นเกี่ยวกับเรื่องความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม (polymorphism) ของ cytochrome P450 (CYP450) ที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-gene interactions; DGIs) โดยในคนหนึ่งคนอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยา และปฏิกิริยาระหว่างยากับยีนขึ้นพร้อมกันซึ่งเรียกว่า ปฏิกิริยาระหว่างยากับยาและยีน (drug-drug-gene interactions: DDGIs) บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอแนวคิดดังกล่าวโดยอธิบายผ่านการเกิด DDIs, DGIs และ DDGIs

และจะครอบคลุมเฉพาะปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดจากเมแทบอลิซึมผ่าน phase 1 ซึ่งเป็นกระบวนการหลักโดยไม่รวมเมแทบอลิซึมจาก phase 2 และ Transporter ต่างๆ

### Drug-Drug Interactions; DDIs

หลักการพื้นฐานของ DDIs กรณีไม่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของ CYPs แสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 การเกิด PK-DDIs ที่เกี่ยวข้องกับ CYPs ในระหว่างกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

CR1, CR2 = contribution ratio ที่ยาผ่าน CYP A และ B ตามลำดับ โดยผลรวมของ CR1, CR2 ต้องน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1

CYP A, B = CYP ที่ Drug 1 ถูกเมแทบอลิซึม

IX1, IX2 = ความแรงของตัวยับยั้งหรือตัวกระตุ้น เป็นความสามารถในการยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของ CYPs มีค่าตั้งแต่ -1 ถึง +1 โดยค่าลบแสดงถึงการยับยั้ง ค่าบวกแสดงถึงการเหนี่ยวนำ ค่าเป็นศูนย์คือไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP

จากรูปที่ 1 ยา Drug 1 ในภาวะปกติจะถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP A และ CYP B ได้เป็นผลิตภัณฑ์ 1 (metabolite 1) และผลิตภัณฑ์ 2 (metabolite 2) ซึ่งอัตราส่วนที่ผ่านแต่ละ CYP คือ contribution ratio (CR) โดยผ่าน CYP A ด้วยอัตราส่วน CR1 และผ่าน CYP B ด้วยอัตราส่วน CR2 เมื่อมียาอีก 1 ตัวที่ใช้ร่วม คือ Drug 2 ซึ่งมีผลต่อ CYP โดยอาจยับยั้งหรือเหนี่ยวนำให้ CYP มีความสามารถในการทำงานเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งค่านี้ คือ IX ตัวอย่าง เช่น ยา haloperidol ซึ่งปกติจะถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP2D6 ด้วย CR1 0.5 ได้เป็น metabolite 1 และ CYP3A4 ด้วย CR2 0.3 ได้เป็น metabolite 2 หากใช้ยา fluoxetine ร่วมกับ haloperidol ซึ่ง fluoxetine มีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้งการ

ทำงานของ CYP2D6 ด้วย IX1 -0.93 และยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ด้วย IX2 -0.28 ทำให้ได้ metabolite 1 และ metabolite 2 ลดลง และจะมีระดับยา haloperidol ในเลือดที่สูงขึ้น

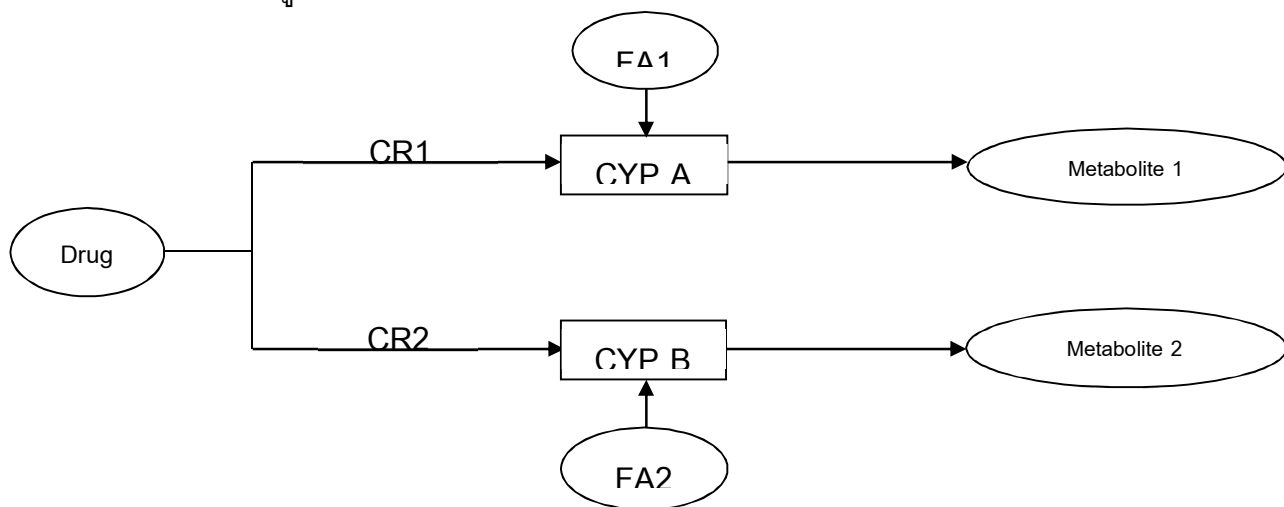
การศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยาส่วนใหญ่ เป็นการศึกษาเชิงเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อย เนื่องจากเป็นเรื่องยากที่จะค้นหาและติดตามเพื่อประเมินการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นจริงในกลุ่มตัวอย่างจำนวนมาก การประเมิน DI จึงทำได้เพียงทบทวนรายการยาของผู้ป่วยแต่ละคน และค้นหาคู่ยาที่มีแนวโน้มจะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (potential drug-drug interactions; pDDIs) โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์หรือแหล่งอ้างอิงปฏิกิริยาระหว่างยาหรือข้อมูลจากองค์กรต่าง ๆ ที่ติดตามความปลอดภัยของยา การรายงานอุบัติการณ์ของ pDDIs จะมีความแตกต่างกันตามกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ขึ้นอยู่กับวิธีการศึกษาและสถานที่ที่ทำการศึกษา โดยพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด pDDIs มีความแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 6 ถึงร้อยละ 89 และมักพบในกลุ่มผู้ป่วย วัยสูงอายุที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือผู้ป่วย วัยสูงอายุที่ได้รับยาเป็นเวลานานและ pDDIs ทุก pDDIs ไม่จำเป็นจะต้องเกิดเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจริง (actual drug-drug interactions; aDDIs) และไม่ใช่ทุก aDDIs จะนำไปสู่การเกิด ADRs ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

### **Drug-Gene Interactions; DGIs**

นอกจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาแล้ว ยังพบว่าเอนไซม์ CYPs มีความสามารถในการเมแทบอลิซึมแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคลที่เกิดมาจากการหลากหลายทางพันธุกรรม ได้แก่ CYP2D6, CYP2C9 และ CYP2C19 จากการตรวจสอบยีนทำให้สามารถอธิบายได้ว่าการเกิดปฏิกิริยาสามารถเกิดขึ้นจาก drug-gene interactions (DGIs) และ drug-drug-gene interactions (DDGIs) ได้ด้วย การตอบสนองของยาต่อลักษณะทางพันธุศาสตร์ของ CYPs ที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล ทั้งแบบที่ทำงานเพิ่มขึ้นหรือลดลงส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับยาจนเกิดความเป็นพิษ หรืออาจส่งผลในทางตรงกันข้ามคือทำให้ระดับยาลดต่ำลงจนล้มเหลวในการรักษาได้ เรียกการเกิดปฏิกิริยาที่เกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมของ CYPs รวมตัวว่า drug-gene interactions (DGIs) โดยการเกิด DGIs ส่วนใหญ่มักจะสัมพันธ์กับ CYP 3 ชนิด ได้แก่ CYP2D6 CYP2C9 และ CYP2C19 เนื่องจากมีหน้าที่เปลี่ยนสภาพยาสูงถึงประมาณร้อยละ 40 และ มีความหลากหลายทางพันธุกรรมสูง (highly polymorphism)

ความผิดปกติทางพันธุกรรมของ CYPs สามารถแบ่งได้เป็น 5 ประเภท ตามประสิทธิภาพในการทำงาน ได้แก่ poor metabolizers (PMs), intermediate metabolizers (IMs), extensive metabolizers (EMs), rapid metabolizers (RMs) และ ultrarapid metabolizers (UMs) โดย PMs หมายถึงผู้ที่มี 2 alleles ของ CYP เป็นชนิดที่ไม่ทำงาน โดยจะมีระดับของยาดั้งเดิม (substrate drug) สูงกว่าปกติ จึงอาจเพิ่มประสิทธิภาพยา และ/หรือ อาจเพิ่มผลข้างเคียงของยา บุคคลที่อยู่ในกลุ่มนี้สามารถเกิดการตอบสนองต่อยาในขนาดยาที่ต่ำกว่าปกติ นอกจากนี้ในกรณีผู้ป่วย ได้รับยาที่เป็น prodrugs คือยาตั้งต้นไม่ออกฤทธิ์ จะออกฤทธิ์ ได้เมื่อถูกเมแทบอลิซึมเป็นสารที่ออกฤทธิ์ (active metabolite) อาจส่งผลให้ active metabolite ลดลง ทำให้ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาลดลง ดังนั้นผู้ที่ PMs อาจต้องได้รับยาเหล่านี้ในขนาดที่สูงกว่าปกติหรืออาจต้องเปลี่ยนไปใช้ยาที่ไม่ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม

สำหรับ IMs พบว่ามี alleles หลากหลายรูปแบบ ทั้งประเภทที่มี alleles ที่ทำงาน 1 ตัว หรือ มี alleles ที่ทำงานบางส่วน กับที่ไม่ทำงานอย่างละตัว หรือแบบ partially active ทั้ง 2 ตัว ซึ่งการเกิด IMs จะมีระดับของยาตั้งต้นเพิ่มขึ้นจากปกติเล็กน้อย อาจพิจารณาปรับขนาดยาลดลงเป็นรายบุคคล ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาเป็น prodrugs อาจส่งผลให้ระดับของเมแทบอไลต์ของยาในรูปที่มีฤทธิ์ลดลง อาจพิจารณาให้เพิ่มขนาดหรือความถี่ของการบริหารยาหรืออาจต้องเปลี่ยนไปใช้ยาที่ไม่ผ่านกระบวนการเมแทบอไลต์ ส่วน RMs พบว่ามี alleles หนึ่งตัวที่ทำงานมากกว่าปกติโดยการเมแทบอไลต์ยาตั้งต้นที่รวดเร็วและมากกว่าปกติ ทำให้ระดับยาในรูปที่ออกฤทธิ์ลดลงจากปกติจนอาจนำไปสู่การลดลงของทั้งประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจพิจารณาปรับเพิ่มขนาดยา ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาเป็น prodrugs อาจส่งผลให้ระดับของเมแทบอไลต์ของยาในรูปที่มีฤทธิ์เพิ่มขึ้น ดังนั้นเพื่อลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงอาจพิจารณาให้เพิ่มขนาดหรือความถี่ของการให้ยาหรืออาจต้องเปลี่ยนไปใช้ยาที่อยู่ในรูปที่พร้อมที่จะออกฤทธิ์ได้ สำหรับ UMs พบว่ามี active alleles มากกว่า 3 ตัว หรือมี 2 alleles ที่ทำงานมากกว่าปกติ และ มีการผลิตเอนไซม์ CYP ที่มากกว่าปกติ โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการเมแทบอไลต์ยาตั้งต้นที่เร็วที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่น ดังนั้นอาจต้องพิจารณาปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาเป็น prodrugs อาจทำให้ระดับของเมแทบอไลต์ของยาในรูปที่มีฤทธิ์เพิ่มขึ้น อาจพิจารณาปรับลดขนาดยาหรืออาจต้องเปลี่ยนไปใช้ยาที่ไม่ผ่านกระบวนการเมแทบอไลต์ ซึ่งการเกิด DGIs ดังกล่าวสามารถแสดงในรูปที่ 2



**รูปที่ 2** การเกิด drug–gene interactions; DGIs ของยา

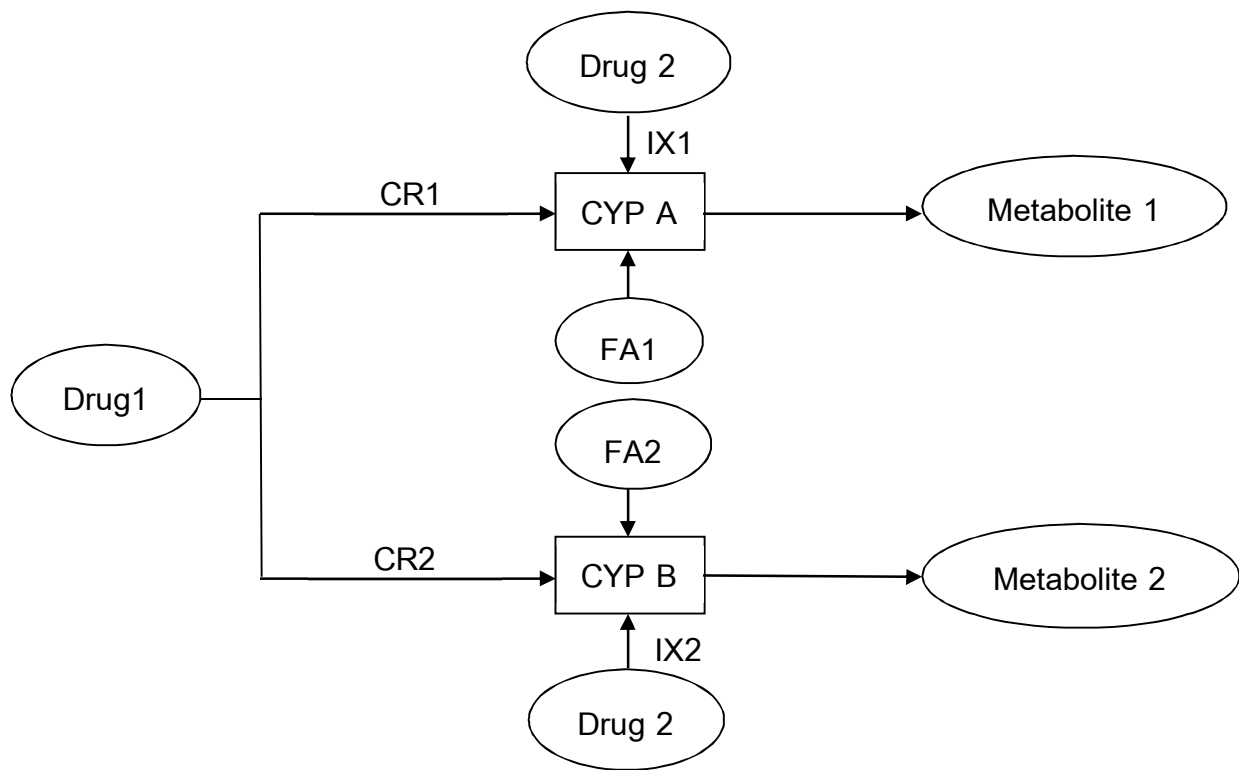
FA = fractional activity คือ ค่าที่บ่งบอกความสามารถในการทำงานของ CYP จากผลของลักษณะทางพันธุกรรมที่ผิดปกติ

จากรูปที่ 2 ยา Drug 1 ในภาวะปกติจะถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดย CYP A และ CYP B ได้เป็นผลิตภัณฑ์ 1 (metabolite 1) และผลิตภัณฑ์ 2 (metabolite 2) ซึ่งอัตราส่วนการเปลี่ยนแปลงสภาพที่ผ่านแต่ละ CYP คือ contribution ratio (CR) โดยผ่าน CYP A ด้วยอัตราส่วน CR1 และผ่าน CYP B ด้วยอัตราส่วน CR2 เมื่อมี CYP ตัวใดตัวหนึ่งหรือทั้งสองตัวเกิดมีลักษณะทางพันธุกรรมที่ผิดปกติ ทำให้ความสามารถ

ในเมแทบอลิซึมยาเปลี่ยนแปลงไป โดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นจะถูกบ่งบอกโดยค่า fractional activity (FA) หากค่า FA มีค่าน้อยกว่า 1 จะพบว่า CYP มีการทำงานที่น้อยลง (IMs, PMs), หากค่า FA เท่ากับ 1 จะพบว่า CYP มีการทำงานปกติ (EMs) และหากค่า FA ค่ามากกว่า 1 CYP จะมีการทำงานที่สูงขึ้น (RMs, UMs) ตัวอย่าง เช่น ยา haloperidol ถูกเปลี่ยนสภาพโดย CYP3A4 และ CYP2D6 แต่มีเพียง CYP2D6 ที่มักพบการเปลี่ยนแปลงของ CYP อันเนื่องมาจากความหลากหลายทางพันธุกรรมจึงพบผู้ป่วยที่มีค่า FA ที่น้อยกว่า 1 แสดงว่า CYP มีการทำงานที่แย่ง (IMs, PMs) ส่งผลให้ได้ metabolite 1 ลดลงและจะมีระดับยา haloperidol ในเลือดที่สูงขึ้น

### **Drug-Drug Gene Interactions; DDGIs**

จากพื้นฐานความรู้ในเรื่องการเกิด DDIs และ DGIs ซึ่งพบว่าการเกิดปฏิกิริยามีปัจจัยแวดล้อมหลายอย่าง ที่เข้ามามีบทบาทรวมทั้งปัจจัยทางด้านสภาพแวดล้อม (external factors) เช่น อาหาร อายุ โรคร่วม และที่สำคัญ คือยาที่ใช้ร่วม ที่เป็นปัจจัยที่เราทราบและส่วนใหญ่สามารถควบคุมปัจจัยเหล่านี้ได้ และปัจจัยทางพันธุกรรม (internal factors) ซึ่งแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิด ความรุนแรงของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้ เช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา หรือความผิดปกติของความไว (sensitivity) ในการตอบสนองต่อยา จึงมีการเสนอหลักการปฏิกิริยาระหว่างยากับยาและยีน drug-drug-gene interactions : DDGIs) ขึ้น โดย DDGIs จะเกิดขึ้นได้เมื่อมีการรับประทานยาที่ถูกเมแทบอลิซึม โดยผ่าน CYPs 2 ชนิด และรับประทานยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปที่สามารถยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงสภาพยาอีกชนิดหนึ่ง ผ่านทาง CYP เพียงหนึ่งชนิด ขณะเดียวกันก็มีการเปลี่ยนแปลงด้านพันธุกรรมของ CYP ชนิดที่เหลือ โดยความรุนแรงของการเกิดปฏิกิริยขึ้นอยู่กับการประมาณสัดส่วนของยาที่เป็นยาดั้งเดิมว่าผ่าน CYP ไตมากกว่ากัน (ดูจาก CR) การเกิด DDGIs แสดงดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 การเกิด DDGIs

จากรูปที่ 3 ยา Drug 1 ในภาวะปกติจะถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYPs 2 ชนิดคือ CYP A และ CYP B ได้เป็นผลิตภัณฑ์ 1 (metabolite 1) และผลิตภัณฑ์ 2 (metabolite 2) ซึ่งอัตราส่วนที่ผ่านแต่ละ CYP คือ contribution ratio (CR) โดยผ่าน CYP A ด้วยอัตราส่วน CR1 และผ่าน CYP B ด้วยอัตราส่วน CR2 เมื่อมียาอีก 1 ตัวที่ใช้ร่วม คือ Drug 2 ซึ่ง Drug 2 มีผลต่อ CYP โดยอาจยับยั้งหรือเหนี่ยวนำให้ CYP มีความสามารถในการทำงานเปลี่ยนแปลงไป ในขณะเดียวกันก็มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของ CYP ทำให้ความสามารถในการทำงานของ CYP เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งความสามารถในการทำงานที่เปลี่ยนแปลงไปนี้ ขึ้นอยู่กับความสามารถของ Drug 2 ที่จะยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP (IX) และค่า FA ของ CYP เช่น ยา haloperidol ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP2D6 ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ CYP2D6 เป็น PMs ได้เป็น metabolite 1 มี CR1 0.5 และ CYP3A4 ด้วย CR2 0.3 ได้เป็น metabolite 2 หากใช้ยา fluoxetine ร่วมกับ haloperidol ซึ่ง fluoxetine มีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้งการทำงานของ CYP2D6 ด้วย IX1 -0.93 และยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ด้วย IX2 -0.28 และความผิดปกติของยีนยังทำให้ระดับยาสูงขึ้น โดย CYP2D6 แบบ PMs มีค่า FA 0.1 ซึ่งการทำงานของ CYP จะลดลงกว่าปกติ ส่งผลให้ได้ metabolite 1 และ metabolite 2 ลดลง พร้อมกับระดับ haloperidol ในเลือดที่สูงขึ้นมาก

การนำไปประยุกต์ใช้

ในการรักษาโรคด้วยยาผู้ป่วยมักจะจะต้องได้รับยาหลายชนิดที่อาจมีผลเหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำงานของ CYPs ซึ่งสำคัญต่อเมแทบอลิซึมของยาที่ใช้อยู่เดิม ทำให้ยาไม่ได้ผล หรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา และอาจมีความผิดปกติของยีนของ CYPs ที่มีบทบาทสำคัญในการเมแทบอลิซึมของยาเดิมร่วมด้วย จะเห็นได้ว่าทั้งปัจจัยภายนอก คือ ยาที่มีผลต่อการทำงานของ CYPs และปัจจัยภายใน คือ ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ CYPs ซึ่งกำหนดประสิทธิภาพการทำงานของ CYPs ปัจจัยทั้งสองปัจจัยนี้เป็นสิ่งที่สามารถเกิดขึ้นได้พร้อมกัน โดยจะส่งผลต่อระดับยาตั้งแต่ต้นทำให้เกิดผลกระทบต่อการรักษา รวมถึงการเกิดผลข้างเคียง ดังนั้นแนวคิดเรื่อง DDGIs จึงถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้จากผลการศึกษาถึงความสำคัญและอุบัติการณ์การเกิด DDIs, DGIs, และ DDGIs ของ Verburgt และคณะ ในปี 2014 โดยทำการค้นหาผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์หรือแหล่งอ้างอิงปฏิกิริยาระหว่างยาและลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วย พบความสัมพันธ์การเกิดปฏิกิริยาที่ 3 แบบคือ DDIs, DGIs และ DDGIs ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 66.6, 14.7 และ 19.2 ของปฏิกิริยาทั้งหมด ตามลำดับ และพบว่า DGIs คิดเป็นร้อยละ 51.3 ของ DDIs ซึ่งการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญทางคลินิกของอุบัติการณ์การเกิด DGIs และ DDGIs ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่มีโอกาสพบได้บ่อยมาก การประยุกต์ใช้ความรู้เกี่ยวกับ DGIs และ DDGIs สำหรับประเทศไทยนั้นต้องมีข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาร่วมกันของผู้ป่วยซึ่งมีแบบแผนไม่แตกต่างกับข้อมูลในต่างประเทศ ส่วนที่น่าจะแตกต่างกันคือความแปรปรวนทางพันธุกรรมของ CYPs ต่างๆ (ตารางที่ 2) ซึ่งพบว่าการศึกษาความแปรปรวนทางพันธุกรรมของ CYPs ในคนไทยส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเพียง CYPs เดียวเท่านั้น ยังไม่มีการศึกษาความแปรปรวนทางพันธุกรรมของหลาย CYPs ร่วมกัน จึงอาจต้องมีการศึกษาในประชากรไทยต่อไป

ตารางที่ 2 ความแปรปรวนทางพันธุกรรมของ CYP ในประชากรไทย

| Allele Frequency         |          |                          |          |                           |          |
|--------------------------|----------|--------------------------|----------|---------------------------|----------|
| <b>CYP2D6<br/>allele</b> | <b>%</b> | <b>CYP2C9<br/>allele</b> | <b>%</b> | <b>CYP2C19<br/>allele</b> | <b>%</b> |
| CYP2D6*2x<br>n           | 3.6      | *2                       | 0        | *1                        | 68       |
| *4                       | 1.8      | *3                       | 4.6      | *2                        | 29       |
| *5                       | 5.4      | *4                       | ?        | *3                        | 3        |
| *10                      | 37.8     | *5                       | ?        |                           |          |
| *17                      | 0.01     | *6                       | ?        |                           |          |
|                          |          | *11                      | ?        |                           |          |

หมายเหตุ การเรียกชื่อความหลากหลายทางพันธุกรรมของ CYP นั้นอ้างอิงจาก The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database ซึ่งสามารถสืบค้นได้จาก <http://www.cypalleles.ki.se/> และ ? ในตารางคือ ยังไม่ทราบข้อมูล

## บทสรุป

DGIs เป็นหลักการที่มีความสำคัญต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต่อผู้ป่วย แสดงให้เห็นถึงผลกระทบจากทั้งปัจจัยภายนอก คือ การได้รับยาร่วมที่มีผลต่อเมแทบอลิซึมของยาที่ใช้ และปัจจัยภายใน คือ ลักษณะทางพันธุกรรมที่มีความหลากหลายในแต่ละบุคคล ดังนั้นจึงสามารถนำความรู้ DGIs ไปใช้ เพื่อช่วยป้องกันความเสี่ยงหรือจัดการผลข้างเคียงที่เกิดจากยา โดยเฉพาะในผู้ป่วย กลุ่มที่มีลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างไปจากกลุ่มคนทั่วไป อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดผลข้างเคียงของยาที่รุนแรง หรือล้มเหลวในการรักษา โดยไม่สามารถอธิบายสาเหตุจากปัจจัยอื่นๆ ได้อาจพิจารณาถึงลักษณะทางพันธุกรรมและผลของยาอื่นที่ได้รับร่วมกันตามแนวคิด DGIs มาใช้พิจารณาเพื่อหาแนวทางที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยต่อไป เช่น การเลือกยา การปรับขนาดยา เป็นต้น

## เอกสารอ้างอิง

1. US FDA. Guidance for Industry: drug metabolism/drug interactions in the drug development process: studies in vitro. 1997. Available from: [www.fda.gov/cder/guidance/clin3.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/clin3.pdf) [accessed 27 November 2014]
2. US FDA. Guidance for Industry: in vivo metabolism/drug interaction: study design, data analysis and recommendation for dosing and labeling. 1999. Available from: [www.fda.gov/cder/guidance/2635fnl.pdf](http://www.fda.gov/cder/guidance/2635fnl.pdf) [accessed 27 November 2014]
3. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug–drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol. Ther.* 2010;125(2): 230–48.
4. Sanchez Munoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010;66(12): 1257–64.
5. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(4): 193–200.
6. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug–drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using *in vivo* information. *Pharmacol Ther* 2010;125(2): 230–48.
7. Sanchez Munoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2010;66:1257–64.
8. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug–drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol. Ther* 2010;125(2): 230–48

9. Sanchez Munoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2010;66(12): 1257–64.
10. Ancrenaz V, Daali Y, Fontana P, Besson M, Samer C, Dayer P, et al. Impact of genetic polymorphisms and drug-drug interactions on clopidogrel and prasugrel response variability. *Current drug metabolism*. 2010;11(8) :667-77.
11. Tulner LR, Frankfort SV, Gijzen GJ, Van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH. Drug–drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging* 2008; 25(4): 343–55.
12. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug–drug interactions in the Swiss HIV Cohort study. *Antivir. Ther* 2010;15(3): 413–23.
13. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug–drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Saf* 2010;33(10): 879–88.
14. Mino-Leon D, Galvan-Plata ME, Doubova SV, Flores-Hernandez S, Reyes-Morales H. A pharmacoepidemiological study of potential drug interactions and their determinant factors in hospitalized patients. *Rev. Invest. Clin* 2011; 63(2): 170–8.
15. Lamy PP. The elderly and drug interactions. *J. Am. Geriatr. Soc* 1986;34(8): 586–92.
16. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug–drug interactions. *Expert Opin. Drug Saf* 2012;11(1): 83–94.
17. Glintborg B, Andersen S, Dalhoff K. Drug–drug interactions among recently hospitalised patients – frequent but mostly clinically insignificant. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2005;61(9): 675–81.
18. Obreli-Neto PR, Nobili A, De Oliveira Baldoni A et al. Adverse drug reactions caused by drug–drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2012;68(12): 1667–76 .
19. Kurfees JF, Dotson RL. Drug interactions in the elderly. *J. Fam. Pract* 1987;25(5): 477–88.
20. Kubica A, Kozinski M, Grzesk G, Fabiszak T, Navarese E, Goch A. Genetic determinants of platelet response to clopidogrel. *J. Thromb. Thrombolysis* 2011;32(4): 459–66.
21. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286(18): 2270–9.
22. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernstein CB. Pharmaceutical care of the elderly in europe research G: drug–drug interactions in the elderly. *Ann. Pharmacother* 2002;36(11): 1675–81.

23. Mikus G, Schowel V, Drzewinska M et al. Potent cytochrome P450 2C19 genotype-related interaction between voriconazole and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin. Pharmacol. Ther* 2006;80(2): 126–35.
24. Gschwind L, Rollason V, Boehlen F et al. Impact of CYP2C9 polymorphisms on the vulnerability to pharmacokinetic drug–drug interactions during acenocoumarol treatment. *Pharmacogenomics* 2013;14(7): 745–53.
25. Verbeurgt P, Mamiya T, Oesterheld J. How common are drug and gene interactions? Prevalence in a sample of 1143 patients with CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genotyping. *Pharmacogenomics*. 2014;15(5): 655-65.
26. Villagra D, Goethe J, Schwartz HI et al. Novel drug metabolism indices for pharmacogenetic functional status based on combinatory genotyping of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes. *Biomarkers* 2011;5(4): 427–38.
27. Tod M, Nkoud-Mongo C, Gueyffier F. Impact of genetic polymorphism on drug–drug interactions mediated by cytochromes: a general approach. *AAPS J* 2013; 15(4):1242–52.