

ความหลากหลายทางพันธุกรรมกับปฏิกิริยาระหว่างยา (Genetics and drug-drug interactions)

อาจารย์ ดร.ภก. อหันทชัย อัสวเมธิน

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

จากคำกล่าวที่ว่า "There is no one size fits all" หรือ "ลางเนื้อชอบลางยา" แม้เป็นยาชนิดเดียวกันแต่อาจให้ผลการรักษาที่แตกต่างกันอันเกิดจากความผันแปรของหลายปัจจัย อาทิเช่น พยาธิสภาพ สิ่งแวดล้อม พฤติกรรม (เช่น อาหาร การสูบบุหรี่ ฯลฯ) รวมถึงลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วย เช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา (metabolism) หรือความผิดปกติของความไว (sensitivity) ในการตอบสนองต่อยา ซึ่งศาสตร์ที่ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับการตอบสนองต่อยาหรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยานี้ เรียกว่า เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetics หรือ pharmacogenomics) ซึ่งในปัจจุบัน เภสัชพันธุศาสตร์เป็นศาสตร์แขนงหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจเป็นอย่างมาก ในการประยุกต์ใช้ข้อมูลสำหรับการเลือกยาและขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้เพื่อให้เกิดประโยชน์ในการรักษาสูงสุด ในขณะที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยที่สุด รวมถึงใช้ประโยชน์เพื่อการค้นคว้าและพัฒนาาใหม่ที่เหมาะสมเฉพาะกลุ่มประชากรมากขึ้น

การใช้ยารักษาโรคในเวชปฏิบัติอาจจำเป็นต้องได้รับยาหลายชนิดพร้อมๆ กัน ซึ่งการได้รับยาหลายตัวร่วมกันอาจนำไปสู่อาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อกันหรือปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions; DDIs) การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาส่งผลเสียต่อผู้ป่วยและทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายทางสาธารณสุขจำนวนมาก

ปฏิกิริยาระหว่างยาเป็นสาเหตุหลักของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา แบ่งตามลักษณะการเกิดออกเป็น 2 กลุ่มหลักๆ คือ

- ปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดจากปัจจัยทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics drug-drug interactions; PD-DDIs) ซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา
- ปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดจากปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics drug-drug interactions; PK-DDIs) ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการแปรสภาพยาในร่างกาย โดยปัจจัยสำคัญที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิดPK-DDIs มาจากการเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพในการทำงานของ cytochrome P450 (CYPs) ซึ่งเป็นกลุ่มของเอนไซม์ในร่างกายที่ทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมยา

ปัจจุบันมีความเข้าใจมากขึ้นเกี่ยวกับเรื่องความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม (polymorphism) ของ cytochrome P450 (CYP450) ที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา drug-gene

interactions; DGIs) โดยในคนหนึ่งคนอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยา พร้อมกันกับปฏิกิริยาระหว่างยากับยีน ซึ่งเรียกว่าปฏิกิริยาระหว่างยากับยาและยีน (drug-drug-gene interactions: DDGIs) DDGIs

Drug-Drug Interactions; DDIs

หลักการพื้นฐานในการพิจารณาความสำคัญของ DDIs กรณีไม่มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของ cytochrome คือ ยาตัวที่ 1 ในภาวะปกติเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยเอนไซม์หลายชนิดเช่นใช้ cytochrome A และ cytochrome B เปลี่ยนยาได้เป็นผลิตภัณฑ์ที่ 1 (metabolite 1) และผลิตภัณฑ์ที่ 2 (metabolite 2) ซึ่งอัตราส่วนที่ผ่านการทำงานของแต่ละ cytochrome เรียกว่า contribution ratio (CR) เช่นผ่าน cytochrome A ด้วยอัตราส่วน CR1 และผ่าน cytochrome B ด้วยอัตราส่วน CR2 เมื่อมียาอีก 1 ตัวที่ต้องใช้ร่วมกัน คือ ยาตัวที่ 2 จะทำให้การทำงานของ cytochrome เปลี่ยนแปลงไป ค่า CR1 และ CR2 ของยาตัวที่ 1 จะเปลี่ยนแปลงโดย cytochrome อาจถูกยับยั้งหรือทำงานมากขึ้น ซึ่งค่าการเปลี่ยนแปลงนี้เรียกว่า IX ดังนั้นในการพิจารณาถึงความสำคัญทางคลินิก อาจจะต้องใช้ค่าต่างๆ เหล่านี้เพื่อประเมินปฏิกิริยาระหว่างยาเพิ่มเติมจากการดูรายงานการเกิดปฏิกิริยาระหว่างคู่ยาดัง

Drug-Gene Interactions; DGIs

นอกจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยตังกล่าวข้างต้นแล้วยังพบว่า cytochrome ในแต่ละบุคคลมีความสามารถในการเมแทบอลิซึมยาแตกต่างกันซึ่งเกิดมาจากความหลากหลายทางพันธุกรรมของ cytochrome นั้นเองเรียกว่า drug-gene interactions (DGIs) โดยการเกิด DGIs ส่วนใหญ่มักจะสัมพันธ์กับ cytochrome 3 ชนิด ได้แก่ CYP2D6 CYP2C9 และ CYP2C19 เนื่องจากมีหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาสูงถึงประมาณร้อยละ 40 และ มีความหลากหลายทางพันธุกรรมสูง (highly polymorphism) หรือมีความแตกต่างในแต่ละบุคคลสูง ดังนั้นอาจต้องพิจารณาปรับขนาดยาเพิ่มหรือลดขึ้นอยู่กับความหลากหลายทางพันธุกรรมของแต่ละคน

Drug-Drug Gene Interactions; DDGIs

จากพื้นฐานความรู้ในเรื่องการเกิด DDIs และ DGIs ซึ่งพบว่าการเกิดปฏิกิริยามีปัจจัยแวดล้อมหลายอย่าง ที่เข้ามามีบทบาทรวมทั้งปัจจัยทางด้านสภาพแวดล้อม (external factors) เช่น อาหาร อายุ โรคกรรม และที่สำคัญ คือยาที่ใช้ร่วม ที่เป็นปัจจัยที่เราทราบและส่วนใหญ่สามารถควบคุมปัจจัยเหล่านี้ได้ และปัจจัยทางพันธุกรรม (internal factors) ซึ่งแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดความรุนแรงของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้ เช่น ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา หรือความผิดปกติของความไว (sensitivity) ในการตอบสนองต่อยา จึงมีการเสนอหลักการปฏิกิริยาระหว่างยากับยาและยีน (drug-drug-gene interactions : DDGIs) ขึ้น โดย DDGIs จะเกิดขึ้นได้เมื่อมีการรับประทานยาที่ถูกเมแทบอลิซึมโดยผ่าน cytochrome 2 ชนิด และรับประทานยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปที่สามารถยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงสภาพยาอีกชนิดหนึ่งได้ ผ่านทาง cytochrome เพียงหนึ่งชนิด ขณะเดียวกันก็มีการเปลี่ยนแปลงด้านพันธุกรรมของ cytochrome ชนิดที่

เหลือ โดยความรุนแรงของการเกิดปฏิกิริยาขึ้นอยู่กับปริมาณสัดส่วนของยาที่เป็นยาตั้งต้นว่าผ่าน cytochrome ไตมากกว่ากัน

หลักการนี้มีความสำคัญในการอธิบายและทำนายผลของประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่แตกต่างกันในผู้ป่วย วยแต่ละราย แสดงให้เห็นถึงผลกระทบจากทั้งปัจจัยภายนอก คือ การได้รับยาร่วมที่มีผลต่อเมแทบอลิซึมของยาที่ใช้ และปัจจัยภายใน คือ ลักษณะทางพันธุกรรมที่มีความหลากหลายในแต่ละบุคคล ดังนั้นจึงสามารถนำความรู้DDGIs ไปใช้ เพื่อช่วยลดความเสี่ยงหรือจัดการผลข้างเคียงที่เกิดจากยา โดยเฉพาะในผู้ป่วย วยกลุ่มที่มีลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างไปจากกลุ่มคนทั่วไป อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรง หรือล้มเหลวในการรักษา โดยไม่สามารถอธิบายสาเหตุจากปัจจัยอื่น ๆ ได้ อาจพิจารณาถึงลักษณะทางพันธุกรรมและผลของยาอื่นที่ได้รับร่วมกันตามแนวคิดDGIs มาใช้พิจารณาเพื่อหาแนวทางที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วย วยต่อไปเช่น การเลือกยา การปรับขนาดยา เป็นต้น