

การอภิวเคราะห์อิทธิพลของภาวะพหุสัญญาณ
ทางพันธุกรรมของยีนCYP2C19 และ
การเกิดอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา
clopidogrel และ proton pump inhibitors
ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

นางสาวดวงกมล กฤษณพิพัฒน์
นางสาวพิมพ์สิริ เจริญพร

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2556

A META-ANALYSIS OF GENETIC VARIATION
IN CYP2C19 GENE ON DRUG INTERACTION
BETWEEN CLOPIDOGREL AND PROTON PUMP
INHIBITORS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR
DISEASES

MISS DUANGKAMON KRITSANAPIPAT
MISS PIMSIRI JAROENPORN

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

2013

โครงการพิเศษ

เรื่อง การอภิเคราะห์อิทธิพลของภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีน
CYP2C19 และการเกิดอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา clopidogrel
และ proton pump inhibitors ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

.....
(นางสาวดวงกมล กฤษณพิพัฒน์)

.....
(นางสาวพิมพ์สิริ เจริญพร)

.....
(รศ.ดร.ภญ. อุษษา ฉายเกตุแก้ว)
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(อ.ดร.ภญ. จิระพรรณ จิตติคุณ)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....
(ผศ.ดร.ภก. ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การวิเคราะห์อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 และการเกิดอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา clopidogrel และ proton pump inhibitors ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

ดวงกมล กฤษณพิพัฒน์, พิมสิริ เจริญพร

อาจารย์ที่ปรึกษา: อูษา ฉายเกตุแก้ว*, จิระพรรณ จิตติคุณ**, ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ*

*ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: Clopidogrel, Proton pump inhibitor, Genetic polymorphism, Systematic review, Meta-analysis

ยา clopidogrel เป็นยาที่อยู่ในรูปโปรดรักโดยเปลี่ยนให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์โดยอาศัยเอนไซม์ CYP2C19 ทั้งนี้ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ CYP2C19 ส่งผลต่อระดับของเม-แทบอลไลต์ของยา clopidogrel โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ร่วมกับยา proton pump inhibitors (PPIs) ส่งผลให้ความสามารถในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดลดลงได้ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมหลักฐานทางวิชาการและประเมิน อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา clopidogrel และ PPIs โดยการสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์คือ Pubmed และ Scopus ระหว่าง ค.ศ.2003 - 2013 ในการศึกษาประเภท cohort, case-control และ randomized controlled trial กำหนดผลลัพธ์เป็น cardiocerebral events และ % ADP induced platelet aggregation (% ADP-Ag) ใช้ค่า odds ratio (OR) และ pooled mean difference (MD) ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม extensive metabolizer (EM) และกลุ่ม poor metabolizer/intermediate metabolizer (PM/IM) โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ทางสถิติคือ Revman 5.2 งานวิจัยที่สืบค้นได้และเข้าเกณฑ์สำหรับผลลัพธ์ cardiocerebral events 2 งานวิจัย (จำนวนผู้ป่วย = 811 คน) และผลลัพธ์ % ADP-Ag 2 งานวิจัย (จำนวนผู้ป่วย = 162 คน) ผลการวิเคราะห์พบว่า cardiocerebral events พบในกลุ่ม PM/IM มากกว่ากลุ่ม EM อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR =1.46, 95%CI: 0.79 -2.70) ในขณะที่ผลในการยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด ในกลุ่ม PM/IM นั้นต่ำกว่ากลุ่ม EM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD ของ % ADP-Ag = -7.50 [-11.91,-3.09])

Abstract

A META-ANALYSIS OF GENETIC VARIATION IN CYP2C19 GENE ON DRUG INTERACTION BETWEEN CLOPIDOGREL AND PROTON PUMP INHIBITORS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Duangkamon Kritsanapipat, Pimsiri Jaroenporn

Project advisor: Usa Chaikledkaew*, Jiraphun Jittikoon**, Pramote Tragulpiankit*

*Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keywords: Clopidogrel, Proton pump inhibitor, Genetic polymorphism, Systematic review, Meta-analysis

Clopidogrel is a pro-drug activated by CYP2C19. Genetic polymorphisms of CYP2C19 and concomitant use with proton pump inhibitors (PPIs) are associated with clopidogrel's active metabolite, diminished platelet inhibition. This study aimed to review evidences and evaluate the influence of genetic variation in CYP2C19 gene on drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. Pubmed and Scopus databases were searched from 2003 to August 2013. We included cohort, case-control and randomized controlled trial studies investigating CYP2C19 genetic polymorphism. Outcomes included cardiocerebral events and % ADP induced platelet aggregation (%ADP-Ag). Odds ratio (OR) and pooled mean difference (MD) were compared between patients with poor/intermediate metabolizer (PM/IM) and those with extensive metabolizer (EM) using the Revman 5.2 software. It was found that two studies investigated cardiocerebral events (811 patients) and the other two studies evaluated % ADP-Ag (162 patients). Cardiocerebral events seemed more likely to be found in patients with PM/IM, but there was no statistically significant difference from those with EM (OR = 1.46, 95%CI: 0.79 to 2.70). Moreover, there was statistically significant diminished platelet inhibition in patients with PM/IM (mean difference in % ADP-Ag = -7.50 [-11.91,-3.09]) compared with those with EM.