

อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน  
CYP2C19 ต่อผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์  
ในผู้ที่ได้รับยา Proton Pump Inhibitors

นางสาวภนิตา สุขอยู่  
นางสาวศิริพรรณ พงษ์จินดาทิพย์

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ. 2557

INFLUENCE OF GENETIC VARIATION IN *CYP2C19*  
GENE ON DRUG RESPONSIVENESS AND  
ADVERSE DRUG REACTION IN PEOPLE  
RECEIVING PROTON PUMP INHIBITORS

MISS PHANITA SUKYOO  
MISS SIRIPAN PONGJINDATHIP

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

2014

โครงการพิเศษ

เรื่อง อิทธิพลของภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 ต่อ  
ผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ได้รับยา Proton Pump Inhibitors

.....  
(นางสาวภนิดา สุขอยู่)

.....  
(นางสาวศิริพรรณ พงษ์จินดาทิพย์)

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

.....  
(รศ.ดร.ภญ. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว)  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## บทคัดย่อ

# อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 ต่อ ผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ ในผู้ที่ได้รับยา Proton Pump Inhibitors

ภนิดา สุขอยู่, ศิริพรรณ พงษ์จินดาทิพย์

อาจารย์ที่ปรึกษา: จิระพรรณ จิตติคุณ\*, อุษา ฉายเกล็ดแก้ว\*\*

\*ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

\*\*ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

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

ยาในกลุ่ม Proton pump inhibitors (PPIs) เป็นยาที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคในระบบทางเดินทางอาหาร โดยยาถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP2C19 เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของ CYP2C19 ส่งผลต่อระดับเมแทบอลิซึมของยา PPIs การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมหลักฐานทางวิชาการและประเมินอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 ต่อผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ได้รับ PPIs โดยการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์คือ Pubmed และ Scopus ซึ่งกำหนดผลลัพธ์เป็น mean intragastric pH และ cure rate ใช้ค่า Relative risk (RR) และ pooled mean difference (MD) ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม homogenous extensive metabolizer (HomEM หรือ EM), heterogenous extensive metabolizer (HetEM หรือ IM) และ poor metabolizer (PM) ซึ่งใช้โปรแกรมในการวิเคราะห์ทางสถิติคือ Revman 5.3 โดยแบ่งผลอภิวิเคราะห์เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่ได้รับยา PPIs และกลุ่มที่สองได้รับยา PPIs ร่วมกับยาปฏิชีวนะ ซึ่งผลในกลุ่มแรก พบว่า mean intragastric pH ของกลุ่ม PM มีค่าสูงกว่ากลุ่ม HomEM และกลุ่ม HomEM+HetEM (IM) โดยมี mean intragastric pH เท่ากับ 1.62 (95%CI[0.91,2.33]) และ 1.33 (95%CI[0.74,1.92]) ตามลำดับ แต่เมื่อพิจารณา cure rate พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับผลลัพธ์ของกลุ่มที่สองทั้ง Intention to treat และ Per-protocol ซึ่งพบว่า cure rate ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน นอกจากนี้ในงานวิจัยพบอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ เวียนหัว ท้องเสีย และผื่นที่ผิวหนัง เป็นต้น

## Abstract

### Influence of genetic variation in *CYP2C19* gene on drug responsiveness and adverse drug reaction in people receiving proton pump inhibitors

Phanita Sukyoo, Siripan Pongjindathip

**Project advisor:** Jiraphun Jittikoon\*, Usa Chaikledkaew

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

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

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

Proton pump inhibitors (PPIs) are extensively used for the treatment of gastrointestinal tract diseases, which mainly metabolized by *CYP2C19* enzyme. Thereby, genetic polymorphisms of *CYP2C19* effect to the metabolism of PPIs. This study aimed to review evidences and evaluate the influence of genetic variation in *CYP2C19* gene on drug responsiveness and adverse drug reaction in people receiving PPIs. This study was identified by searching Pubmed and Scopus. Mean intragastric pH (mean pH) and cure rate were collected outcomes. Relative risk (RR) and pooled mean difference (MD) were compared between the people with homozygous extensive metabolizer (HomEM or EM), heterogenous extensive metabolizer (HetEM or IM) and poor metabolizer (PM) using the Revman 5.3 software. There were two major subgroup analysis. The first group was received PPIs. Although mean pH of PM was higher than HomEM (MD=1.62, 95%CI:0.91,2.33) and HomEM+HetEM (IM) (MD=1.33,95%CI:0.74,1.92) but there was no statistically significant in cure rate. The second group was received both PPIs together with antibiotics. The results indicated that intention to treat and per protocol were no statistically significant in cure rate too. Moreover, this study illustrated mild adverse effect such as headache, nausea, dizziness, diarrhea and skin rash.