อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* ต่อผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

นางสาวกุลกัลยา หมื่นโฮ้ง
นางสาวจิตตา หิรัญกาญจน์

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2558

INFLUENCE OF GENETIC VARIATION IN *CYP2C9* GENE ON DRUG RESPONSIVENESS AND ADVERSE DRUG REACTION IN PEOPLE RECEIVING NSAIDs

MISS KUNKANLAYA MUENHONG
MISS JITTA HIRANKARN

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY
2015

โครงการพิเศษ

เรื่อง อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* ต่อผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

.....

(นางสาวกุลกัลยา หมื่นโฮ้ง)

.....

(นางสาวจิตตา หิรัญกาญจน์)

.....

(ผศ.ดร.ภญ. จิระพรรณ จิตติคุณ)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....

(รศ.ดร.ภญ. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* ต่อผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ที่ใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

กุลกัลยา หมื่นโฮ้ง, จิตตา หิรัญกาญจน์

อาจารย์ที่ปรึกษา: จิระพรรณ จิตติคุณ*, อุษา ฉายเกล็ดแก้ว**

*ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: NSAIDs, CYP2C9, ภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม, ผลข้างเคียง, การรักษา, การอภิวิเคราะห์

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) มีการใช้กันอย่างแพร่หลายเพื่อลดอาการอักเสบ อาการปวด และอื่นๆ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงยา NSAIDs หลายตัวอาศัยเอนไซม์ *CYP2C9* ดังนั้นภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* จะส่งผลต่อการเมทาบอลิซึมของยา NSAIDs การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมหลักฐานทางวิชาการอย่างเป็นระบบและประเมินอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* ต่อผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs โดยการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์คือ Pubmed และ Scopus ซึ่งกำหนดผลลัพธ์เป็นระดับยาในกระแสเลือดโดยเฉลี่ย อัตราการเกิด gastropathy และ gastrointestinal bleeding รวมถึงอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งหรือเนื้องอกบริเวณ colorectal โดยใช้ค่า pooled mean difference (MD) และ Odds ratio (OR) ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *CYP2C9* แบบ wild-type (allele *1/*1) และ variants (การมี *2 และ/หรือ *3 $\geq$ 1 allele) ซึ่งใช้โปรแกรมในการวิเคราะห์ทางสถิติคือ Revman 5.3 ผลอภิวิเคราะห์คือระดับยาในกระแสเลือดโดยเฉลี่ย อัตราการเกิด gastropathy และ gastrointestinal bleeding ในผู้ที่ได้รับยา NSAIDS พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณาอัตราการเกิด gastrointestinal bleeding ในผู้ที่ได้รับเฉพาะยา NSAIDs ที่ไม่ใช่ aspirin จะแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MD = 0.30, p = 0.004, 95%CI [0.13, 0.67]) ส่วนอัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งหรือเนื้องอกบริเวณ colorectal ในผู้ที่ได้รับยา NSAIDs จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณาแยกเป็นเฉพาะกลุ่มที่ได้รับยา aspirin (OR = 0.71, p = 0.05, 95%CI [0.51, 0.99]) และกลุ่มที่ได้รับยา NSAIDs ที่ไม่ใช่ aspirin จะแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 1.95, p = 0.02, 95%CI [1.10, 3.46])

Abstract

Influence of genetic variation in *CYP2C9* gene on drug responsiveness and adverse drug reaction in people receiving NSAIDs

Kunkanlaya Meunhong, Jitta Hirankarn

Project advisor : Jiraphun Jittikoon*, Usa Chaikledkeaw**

*Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

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

Keyword: NSAIDs, CYP2C9, Genetic polymorphism, Side effect, Treatment, Meta-analysis

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are extensively used in Thailand for relieving inflammation, pain and many more. Many of NSAIDs are metabolized by *CYP2C9*, thus *CYP2C9*'s genetic polymorphisms will affect the metabolism of NSAIDs. This study aimed to gather and review academic evidences and evaluate the influence of genetic variation in *CYP2C9* gene on drug responsiveness and adverse drug reaction in people receiving NSAIDs. Studies were searched by electronic data bases i.e., Pubmed and Scopus. Evaluated outcomes which were mean area under the curve (mean AUC), occurrence rates of gastropathy and gastrointestinal bleeding and recurrence rate of colorectal cancer/adenoma. Pooled mean difference (MD) and odds ratio (OR) were compared between the people with wild-type (allele *1/*1) and variants (at least one allele of *2 and/or *3) *CYP2C9* gene using Revman 5.3 software. No statistically significant in mean AUC and occurrence rates of gastropathy and gastrointestinal bleeding in patients receiving NSAIDs was found. However, there was statistically significant in occurrence rates of gastrointestinal bleeding in those receiving only non-aspirin NSAIDs was statistically significant (MD = 0.30, p = 0.004, 95% CI [0.13, 0.67]). Recurrence rates of colorectal cancer/adenoma in patients receiving only aspirin (OR = 0.71, p = 0.05, 95% CI [0.51, 0.99]) and was statistically significant difference compared with those receiving only non-aspirin NSAIDs (OR = 1.95, p = 0.02, 95%CI [1.10, 3.46]).