

อิทธิพลของภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีน
SLCO1B1 ต่อผลการรักษาและอาการข้างเคียงใน
ประชากรที่ใช้ยาลดไขมันกลุ่ม Statins

นางสาวเบ็ญญา แสงใส
นางสาวลลิตภัทร อักษรโกวิท

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2558

INFLUENCE OF GENETIC VARIATION IN *SLCO1B1*
GENE ON DRUG RESPONSIVENESS AND
ADVERSE EVENTS IN PEOPLE RECEIVING
STATINS

MISS BENYA SEANGSAI
MISS LALEPHAT AKSORNKOVIT

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 อิทธิพลของภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีน *SLCO1B1* ต่อ
ผลการรักษาและอาการข้างเคียงในประชากรที่ใช้ยาลดไขมันกลุ่ม Statins

.....
(นางสาวเบญญา แสงใส)

.....
(นางสาวลลิตภัทร อักษรโกวิท)

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

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

บทคัดย่อ

อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *SLCO1B1* ต่อผลการรักษา และอาการข้างเคียงในประชากรที่ใช้ยาลดไขมันกลุ่ม Statins

เบญญา แสงใส, ลลิตภัทร อักษรโกวิท

อาจารย์ที่ปรึกษา: อูษา ฉายเกล็ดแก้ว*, จิระพรรณ จิตติคุณ**

*ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: ยาลดไขมันกลุ่ม statins, พหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *SLCO1B1*, วิเคราะห์อภิมาน

ยากกลุ่ม Statins เป็นยาลดไขมันที่ใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยยาจะเข้าสู่ตับผ่านทาง OATP1B1 ซึ่งถอดรหัสมาจากยีน *SLCO1B1* การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมหลักฐานทางวิชาการและประเมินอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *SLCO1B1* 521T>C, SNP rs4149056 และ 388A>G, SNP rs2306283 ต่อผลการรักษาและอาการข้างเคียงในผู้ใช้ยากกลุ่ม statins โดยสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์คือ Pubmed และ Scopus และทำการวิเคราะห์อภิมานโดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ Revman 5.3 ผลการศึกษาพบว่า มีทั้งหมด 16 งานวิจัย ซึ่งมีประชากรจำนวน 11,662 คน สำหรับผู้ใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statins และมียีน *SLCO1B1* 521T>C เมื่อวัดการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมัน low-density lipoprotein cholesterol เฉลี่ยที่ลดลงมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างแบบ intermediate function (TC) เปรียบเทียบกับแบบ normal function (TT) [mean difference (MD)= 0.96, 95%CI[-4.50, -1.63], $p=0.005^*$], ระหว่างแบบ reduced function (CC) เปรียบเทียบกับ normal function (TT) [MD= 4.58, 95%CI[2.32, 6.83], $p<0.0001^*$] ขณะที่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของยีน 388A>G เมื่อวัดการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมัน total cholesterol เฉลี่ยที่ลดลงมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของยีน *SLCO1B1* 521T>C ระหว่างแบบ CC เปรียบเทียบกับ TT [MD= 5.34, 95%CI[3.44, 7.24], $p<0.00001^*$], *SLCO1B1* 388A>G ระหว่างแบบ AG เปรียบเทียบกับ AA [MD= -5.95, 95%CI[-6.75, -5.18], $p<0.00001^*$] อย่างไรก็ตามทั้ง 2 ยีนไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไขมัน triglyceride, HDL-C และต่ออาการข้างเคียงจากการใช้ยา statins ดังนั้นภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน *SLCO1B1* 521T>C มีอิทธิพลต่อประสิทธิภาพการรักษา แต่ไม่ส่งผลต่ออาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้ใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statins

Abstract

Influence of genetic variation in *SLCO1B1* gene on drug responsiveness and adverse events in people receiving statins

Benya Seangsai, Lalephat Aksornkovit

Project advisor: UsaChaikledkaew*, JiraphunJittikoon**

*Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

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

Keywords: Statins, Genetic polymorphism, *SLCO1B1*, Meta-analysis

Statins are cholesterol-lowering drugs used for cardiovascular diseases which are mainly transported by OATP1B1 to liver for action. The OATP1B1 is encoded by *SLCO1B1*. This study aimed to review evidences and evaluate the influence of genetic variation in *SLCO1B1* gene on drug responsiveness and adverse events in people receiving statins. We searched from electronic databases i.e., Pubmed and Scopus, performed meta-analysis, using the Revman 5.3 program. There were a total of 16 studies including 11,662 participants. There was statistically significant association of the *SLCO1B1* 521T>C polymorphism on lowering the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in participants receiving statins compared intermediate function (TC) with normal function (TT) [mean difference (MD) = 0.96, 95%CI[-4.50, -1.63], $p=0.005^*$], reduced functions (CC) with normal function (TT) [MD=4.58, 95%CI[2.32, 6.83], $p<0.0001^*$], whereas no statistically significant difference was found in *SLCO1B1* 388A>G polymorphism. There was statistically significant association of *SLCO1B1* 521T>C polymorphism on lowering the total cholesterol in participants receiving compared reduced function (CC) with normal function (TT) [MD= 5.34, 95%CI [3.44, 7.24], $p<0.00001^*$], *SLCO1B1* 388A>G polymorphism compared intermediate function (AG) with normal function (AA) [MD= -5.95, 95%CI [-6.75, -5.18], $p<0.00001^*$]. No statistically significant difference in triglyceride, HDL-C and adverse events due to statins was found. Therefore, there was an Influence of genetic variation in *SLCO1B1* 521T>C on drug responsiveness, but not adverse events in people receiving statins.