

อิทธิพลของภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรม
ของยีน CYP2C19 ต่อการตอบสนอง
และอาการอันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโรคหัวใจ
และหลอดเลือดที่ได้รับยา Clopidogrel

นางสาววชิรญาณ์ กลีบบัว

นายวรพงศ์ คงสุจริต

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2560

INFLUENCE OF GENETIC VARIATION IN *CYP2C19*
GENE ON DRUG RESPONSIVENESS AND
ADVERSE OF DRUG REACTIONS IN PATIENT
RECEIVING CLOPIDOGREL

MISS WACHIRAYA KLEEBUA
MR. WORAPONG KHONGSUJARIT

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

2017

โครงการพิเศษ

เรื่อง อิทธิพลของภาวะพหุสัญญาณทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19
ต่อการตอบสนองและอาการอันไม่พึงประสงค์
ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับยา Clopidogrel

ลายเซ็น

.....
(นางสาววิจิตรณัฐ กสิณบัว)

ลายเซ็น

.....
(นายวรพงศ์ คงสุจริต)

ลายเซ็น

.....
(ผศ.ดร.ภญ.จิระพรรณ จิตติคุณ)

อาจารย์ที่ปรึกษา

ลายเซ็น

.....
(รศ.ดร.ภญ.อุษา ฉายเกตุแก้ว)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ
อิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19
ต่อการตอบสนองและอาการอันไม่พึงประสงค์
ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับยา Clopidogrel

วชิรญาณม์ กลีบบัว, วรพงศ์ คงสุจริต

อาจารย์ที่ปรึกษา : จิระพรรณ จิตติคุณ*, อุษา นายเกิ้ลด์แก้ว**

* ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

** ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : Clopidogrel, Genetic polymorphism, Systematic review, Meta-analysis

ยา clopidogrel เป็น prodrug ที่ถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์โดยอาศัยเอนไซม์ CYP2C19 ทั้งนี้ภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP2C19 ส่งผลต่อความสามารถในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมหลักฐานทางวิชาการและประเมินอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 ต่อการตอบสนองและอาการอันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับยา Clopidogrel โดยจำแนกเชื้อชาติ สืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์คือ Pubmed และ Scopus และรวบรวมการศึกษาที่ตีพิมพ์ระหว่าง พ.ศ. 2556-2560 ประเภทการศึกษาแบบ cohort, case-control และ RCT โดยกำหนดผลลัพธ์เป็น Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) และ Stent thrombosis ใช้ค่า Odd Ratio (OR) ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม extensive metabolizer (EM), กลุ่ม poor metabolizer (PM) และกลุ่ม intermediate metabolizer (IM) พบงานวิจัยที่เข้าเกณฑ์ 7 งานวิจัย (จำนวนผู้ป่วย = 1478 คน) ผลการวิเคราะห์พบว่าความเสี่ยงการเกิด MACE พบในกลุ่ม PM มากกว่า EM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 4.54, 95%CI: 2.38-8.68) และเมื่อแยกตามเชื้อชาติโดยเปรียบเทียบกลุ่ม PM กับ EM ในชาวคอเคเซียนมีความเสี่ยงมากกว่าชาวเอเชีย (OR = 8.96, 95%CI: 2.72-29.53 และ OR = 3.98, 95%CI: 1.93-8.23 ตามลำดับ) สำหรับผลลัพธ์ Stent thrombosis (จำนวนผู้ป่วย = 634 คน) ผลการวิเคราะห์เมื่อไม่ได้แยกตามเชื้อชาติ พบว่ากลุ่ม PM และ IM มีความเสี่ยงมากกว่า EM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 6.41, 95%CI: 1.74-23.57) ดังนั้นสรุปได้ว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP2C19 มีผลต่อการตอบสนองและอาการอันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับยา Clopidogrel จึงควรตรวจยีน CYP2C19 เพื่อจำแนกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่ม PM IM หรือ EM ก่อนที่จะได้รับยา

Abstract

Influence of genetic variation in *CYP2C19* gene on drug responsiveness and adverse of drug reactions in patient receiving clopidogrel

Wachiraya Kleepbua, Worapong Khongsujarit

Project advisors: Jiraphun Jittikoon*, Usa Chaikledkaew**

*Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

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

Keyword : Clopidogrel, Genetic polymorphism, Systematic review, Meta-analysis

Clopidogrel is a pro- drug activated by CYP2C19. Genetic polymorphism of *CYP2C19* is associated with clopidogrel's active metabolite, diminished platelet inhibition. This study aimed to review evidences and evaluate the influence of genetic variation of *CYP2C19* gene on drug responsiveness and adverse of drug reactions in patient receiving clopidogrel. Pubmed and Scopus databases were searched from 2013 to 2017 and we included cohort, case-control and RCT studies. Clinical outcomes included Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and Stent Thrombosis. Odds ratios (OR) of patients with poor metabolizer (PM), those with intermediate metabolizer (IM) and those with extensive metabolizer (EM) were compared. It was found that seven studies investigated MACE (1478 patients) and MACE seemed more likely to be found in patients with PM over EM significantly (OR = 4.54, 95%CI: 2.38-8.68). Comparing between ethnic group, MACE in patients with PM compared to EM seemed to be found in Caucasian more than that in Asians (OR = 8.96, 95%CI: 2.72-29.53 and OR = 3.98, 95%CI: 1.93-8.23 in Caucasian and Asian respectively). Furthermore, Stent thrombosis (634 patients) also found in patients with PM and IM over EM significantly (OR = 6.41, 95%CI: 1.74-23.57). In conclusion, *CYP2C19* gene variations have an influence on drug responsiveness and adverse events in patient receiving clopidogrel. Patients should be investigated their *CYP2C19* genetic polymorphism before prescribing clopidogrel.