

การรักษาที่เหมาะสมเป็นรายบุคคล และการทดสอบทางเภสัชพันธุศาสตร์ Individualized Therapy and Pharmacogenetic Test

วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์*

Veerapol Kukongviriyapan*

บทคัดย่อ

ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาและอาการ/พิษข้างเคียงเป็นสาเหตุสำคัญของความล้มเหลวในการรักษา ความแปรปรวนของลักษณะทางพันธุกรรมที่ควบคุมเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ จีนของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา และจีนที่เกี่ยวข้องรีเซพเตอร์หรือเอนไซม์ที่ยาออกฤทธิ์ มีส่วนสำคัญที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพในการรักษา การตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์จะทำให้เลือกยาที่เหมาะสมตั้งแต่เริ่มต้น สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่อาจก่ออาการข้างเคียงรุนแรง และทำให้สามารถเลือกยาตัวอื่นที่เหมาะสมกว่า ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดความเจ็บป่วย

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2552; 5(2): 91-98

Abstract

Variability of drug response and toxic adverse effects are primarily responsible for the failure of drug therapy. Individual variation in genetic composition in regulating pharmacokinetic and pharmacodynamic processes, such as genes of drug metabolizing enzymes and genes of receptor or enzyme of drug response is critically important in determining drug efficacy. Pharmacogenetic testing will enable selection of appropriate drugs from the beginning, avoiding the drugs that could cause serious adverse events and assortment of alternative drugs to enhance therapeutic efficacy and minimize the illness.

UJPS 2009; 5(2): 91-98

บทนำ

ยาที่ใช้รักษาหรือป้องกันโรคในปัจจุบันมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยแปรปรวนค่อนข้างมาก ตั้งแต่ร้อยละ 20-75 จากรายงาน meta-analysis ที่ทำการรวบรวมรายงานการศึกษาผู้ป่วย (Spear et al., 2001) ประสิทธิภาพของยาจึงยังห่างไกลจากยาในอุดมคติอยู่มาก ยาที่มีผลการรักษาโดยทั่วไปที่มีประสิทธิภาพสูงสุด คือ กลุ่มยา NSAIDs คือ รวร้อยละ 80 ในขณะที่ยากลุ่มที่ได้ผลต่ำที่สุด คือ ยาเคมีบำบัด ซึ่งมีร้อยละ 25 ยารักษา

Alzheimer's ร้อยละ 30 โดยยาส่วนใหญ่จะมีอัตรา การตอบสนองอยู่ที่ราวร้อยละ 50-70 ตัวอย่างเหล่านี้ ได้แก่ ยารักษาโรคจิตชนิดซึมเศร้า จิตเภท และยารักษา อาการหอบหืด เป็นต้น นอกจากประสิทธิภาพของยา แล้ว ความปลอดภัยของยาเป็นประเด็นสำคัญเกี่ยวข้องกับการใช้ให้มีประสิทธิผล ความสำคัญในการรักษาผู้ป่วย อยู่ที่เลือกใช้ชนิดยาที่ต้องใช้ในวิธีและขนาดที่เหมาะสม ขนาดยาที่ไม่ต่ำเกินไปจนยาไม่ได้ผลรักษา แต่ไม่สูงเกินไปจน มีพิษที่ทนไม่ได้ การศึกษาวิเคราะห์รายงานการศึกษาไป ข้างหน้าจำนวน 39 รายงานในโรงพยาบาลในสหรัฐอเมริกา

* Ph.D. รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

* Ph.D., Associate Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University 40002

Tel. / Fax. +66 43 348397 E-mail: veerapol@kku.ac.th

พบว่าผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาในโรงพยาบาลราวร้อยละ 6.7 เป็นเพราะเกิดผลข้างเคียงชนิดรุนแรงจากยา และราวร้อยละ 0.32 ของผู้ป่วยถึงแก่ชีวิต โดยคิดเป็นประชาชนราว 76,000–137,000 คนต่อปี และจัดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในระหว่างราวอันดับ 4 ถึง อันดับ 6 ในประเทศสหรัฐอเมริกา อัตรานี้จะป็นรองแต่โรคหัวใจ มะเร็ง สโตรก และโรคปอด (Lazarou et al., 1998) ดังนั้นจะเป็นการดีมากที่แพทย์จะสามารถตรวจหรือทดสอบผู้ป่วยและคาดการณ์ล่วงหน้าว่าผู้ป่วยแต่ละรายจะมีโอกาสตอบสนองต่อยานิดหนึ่งๆ ที่ใช้รักษาเพียงใด และผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดพิษหรือผลข้างเคียงจากยาลักษณะใด และความรุนแรงเท่าไร เช่นนี้แล้วแพทย์จะมีโอกาสเลือกใช้ยาที่เหมาะสม มีเหตุผลมากในผู้ป่วยแต่ละรายที่สุดซึ่งทำให้สามารถลดความเจ็บป่วยเบื้องต้นได้ในเวลาอันสั้น และลดค่าใช้จ่ายสำหรับการรักษาที่ไม่ได้ผล และค่าใช้จ่ายในการรักษาอาการพิษจากยา

ปัจจัยเกี่ยวกับความล้มเหลว

ความเสี่ยงต่อความล้มเหลวในการรักษาประกอบจากหลายปัจจัย ตั้งแต่ ทำให้เลือกใช้ยาไม่เหมาะสมกับโรค ขนาด วิธีการใช้ไม่เหมาะสม ความร่วมมือผู้ป่วย ปัจจัยอื่นแทรกซ้อน โรคหรือพยาธิสภาพที่มีร่วม เกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา สารจากสิ่งแวดล้อม หรือเกิดพิษจากยามากเกินไป เหตุเหล่านี้สามารถจัดกลุ่มได้แก่

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับตัวยา ได้แก่ ประสิทธิภาพของตัวยา ความแรงของยาในการออกฤทธิ์ ดังที่ยาที่มีประสิทธิภาพสูงแม้จะเข้าถึงเนื้อเยื่อออกฤทธิ์เพียงเล็กน้อยก็สามารถรักษาได้ผล เช่น ยา cephalosporin รุ่นที่ 3 สามารถรักษาการติดเชื้อในระบบประสาทกลาง แม้จะเข้าสมองไม่มากนัก นอกจากนี้คุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของโมเลกุลจะเกี่ยวข้องความสามารถในการเข้าถึงตำแหน่งที่อาจจะออกฤทธิ์ และความเข้มข้นในตำแหน่งนั้น การเป็นซับสเตรทของโปรตีนลำเลียง (transporter) ต่างๆ ในเซลล์เป้าหมายหรือเซลล์อื่นๆ ที่มีผลให้ลดความเข้มข้นของยา

ปัจจัยเกี่ยวกับรูปแบบและวิธีการใช้ยา ได้แก่ รูปแบบยาเตรียมเภสัชตำรับ การละลาย การถูกดูดซึม bioavailability ตลอดจนข้อกำหนดการใช้ยาและขนาดยา (dosage regimen) ที่มีความสำคัญต่อระดับยาในร่างกาย

ปัจจัยเกี่ยวกับตัวผู้ป่วย อายุ เพศ พยาธิสภาพที่มีอยู่ และรูปแบบการใช้ชีวิต ประการหลังสุด คือ รูปแบบ

การใช้ชีวิตอาจมีผลอย่างมาก และอาจเกิดโดยไม่คาดคิด เช่น การสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ อาหารบางชนิด โดยการเกิดปฏิกิริยาต่อกัน ทำให้มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ของยา ความเจ็บป่วย เช่น โรคตับ หัวใจล้มเหลว โรคไต ภาวะทุโภชนาการล้วนทราบกันดีว่ามีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา โดยอาจมีผลเปลี่ยนแปลงปริมาณการกระจายตัวของยา โปรตีนที่จับกับยา หรือการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 ความแตกต่างกันของจลนศาสตร์ของยาระหว่างเพศมักมีผลจากอิทธิพลของฮอร์โมนเพศ เช่น ผู้ชายมีการทำงานของ CYP1A2, CYP2C18, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 และ UGT มากกว่าผู้หญิง (Tanaka, 1999)

ปัจจัยทางพันธุกรรม ลักษณะทางพันธุกรรมมีผลต่อกระบวนการเภสัชจลนศาสตร์ หรือเภสัชพลศาสตร์ ทำให้ตอบสนองแตกต่างกันระหว่างบุคคล

เภสัชพันธุศาสตร์

หลังการประกาศความสำเร็จของลำดับเบสของจีโนมมนุษย์ ได้มีการกล่าวขวัญถึงเภสัชพันธุศาสตร์กันอย่างกว้างขวางโดยมีความหวังที่จะใช้ลักษณะทางพันธุกรรมของแต่ละบุคคลเพื่อเลือกหรือปรับการใช้ยาให้มีประสิทธิภาพสูงสุด ความหมายของเภสัชพันธุศาสตร์ที่กล่าวถึงคือ pharmacogenetics และ pharmacogenomics แต่ภาษาไทยยังไม่มีการแปลที่จำเพาะต่อคำภาษาอังกฤษทั้ง 2 แต่ใช้เภสัชพันธุศาสตร์ซึ่งมีความหมายรวมๆ กันไป คำว่า pharmacogenetics เป็นคำที่ใช้มานานกว่า 40 ปี และคำแปลที่ตรงไปตรงมาคือเภสัชพันธุศาสตร์นั่นเอง คำว่า pharmacogenetics ความหมายดั้งเดิม หมายถึงการศึกษาถึงความหลากหลาย (polymorphism) ในส่วนของจีนและอัลลีลในบุคคลที่เรียกว่าลักษณะของจีน (genotype) เพื่อหาความสัมพันธ์กับลักษณะที่ปรากฏให้เห็น (phenotype) ที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ยาหรือพิษของยา รวมทั้งการทดสอบลักษณะของจีน เพื่อหวังถึงการทำนายขนาดยาที่เหมาะสม ในปัจจุบันการศึกษาได้ขยายขอบเขตเข้าสู่การศึกษาความแปรปรวนทั้งจีโนมและการแสดงออกของจีน ซึ่งคือ การศึกษาความแปรปรวนทั้ง DNA และ RNA ดังนั้นจึงเรียกการศึกษานี้ใหม่ว่า pharmacogenomics ดังนั้น pharmacogenetics จึงเป็นส่วนหนึ่งของ pharmacogenomics แต่อย่างไรก็ตามศัพท์ทั้ง 2 มักใช้ปะปนกันเสมือนหนึ่งมีความหมายเดียวกัน

เนื่องจากจีนมีบทบาทในการควบคุมการแสดงออกของลักษณะปรากฏ เช่น การเปลี่ยนแปลงเมแทบอลิซึมยา การตอบสนองต่อยาของรีเซพเตอร์ หรือเอนไซม์สำคัญในกระบวนการภายในเซลล์ที่นำไปสู่การแสดงผล ลักษณะเหล่านี้ถูกควบคุมด้วยจีนต่างๆ จำนวนมาก ซึ่งแต่ละจีนอาจมีอัลลีลหลายแบบที่มีความสามารถในการทำงานที่แตกต่างกัน ตั้งแต่อัลลีลที่ไม่สร้างโปรตีนที่ใช้งานได้เลย (non-functional allele เช่น เกิดจาก frame shift mutation, gene deletion หรือ non-synonymous mutation ที่มีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนที่ตำแหน่งสำคัญ) ทำงานได้น้อยลง ทำงานตามปกติ หรือทำงานมากกว่าปกติ (ซึ่งเกิดจากการเพิ่มจำนวนสำเนาของจีนนั้นๆ มากขึ้น) ดังนั้นในประชากรจึงประกอบด้วยคนถึงแม้จะมีจีนเหมือนๆ กันแต่จีโนมก็ประกอบอัลลีลแตกต่างกันไป ทำให้มีผลต่อกระบวนการทั้งเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์เมื่อรับยาเข้าไป นอกจากความแตกต่างของอัลลีลแล้ว สิ่งแวดล้อม อาหาร และกิจกรรมของแต่บุคคลยังมีผลกระทบต่อตอบสนองต่อยาด้วย

ดังนั้นความแปรปรวนทางพันธุกรรมจึงมีผลให้ขนาดยาที่กำหนดเป็น “มาตรฐาน” นั้นอาจไม่ได้ผลกับคนทุกคน เช่น ยา codeine ที่ใช้ในคนผิวขาว มีร้อยละราว 10 ที่ไม่ได้ผลแก้ปวด หรือยากดภูมิคุ้มกัน azathioprine มีคนไข้จำนวนหนึ่งน้อยกลุ่มหนึ่งที่เกิดพิษกดไขกระดูกอย่างรุนแรง

การตรวจทดสอบทางพันธุกรรมและเภสัชพันธุศาสตร์

นักวิทยาศาสตร์กำลังพยายามวิเคราะห์ให้ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ของบุคคลเพื่อให้เป็นประโยชน์ในทางปฏิบัติแก่แพทย์ในการให้การรักษาแก่คนไข้เป็นรายบุคคล โดยหวังว่าจะใช้ข้อมูลทางพันธุกรรมจะใช้เพื่อกำหนดขนาดยาและการเลือกชนิดยา การใช้ประโยชน์ที่มีการดำเนินการ ได้แก่ การทดสอบทางพันธุศาสตร์และการทดสอบทางเภสัชพันธุศาสตร์

การทดสอบทางพันธุกรรม (genetic test) ปัจจุบันมีมากมาย กว่า 1000 ชนิด โดยมีวัตถุประสงค์ต่างๆ เช่น ผู้ทดสอบอยากทราบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคบางอย่างทางพันธุกรรม หรือเพื่อยืนยันสถานะสุขภาพสุขภาพ การตรวจทารกในครรภ์ และการตรวจทางในงานนิติวิทยาศาสตร์ เช่น การตรวจโรคเลือดจางธาลัสซีเมีย cystic fibrosis หรือ Down syndrome ในทารก ผลการตรวจ

จะบ่งถึงลักษณะทางพันธุกรรมว่ามีลักษณะทางพันธุกรรมเป็นแบบใด เป็นแบบปกติ เป็นตัวพาหะ (carrier หรือมีความผิดปกติของอัลลีล 1 อัน เป็น heterozygous) หรือเป็นแบบผิดปกติของจีนทั้ง 2 ชุด ส่วนใหญ่ผลการตรวจจะเสนออธิบายในรูปแบบของความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น

ในขณะที่การตรวจหรือทดสอบทางเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetic test) เป็นการตรวจลักษณะของจีนหรือการแสดงออกของจีนโดยข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์เพื่อการรักษา เพื่อการเลือกใช้ยา หรือปรับขนาดยาให้เหมาะสม มีเป้าหมายยังกลุ่มประชากรที่จะอาจได้ประโยชน์จากรักษา ในปัจจุบันมีการตรวจอยู่จำนวนหนึ่งเช่นกัน โดยส่วนใหญ่จะตรวจลักษณะอัลลีลของจีนของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงยา หรือจีนของ HLA (human leukocyte antigen) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของยา

ตัวอย่างการตรวจสอบเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับยา

5-Fluorouracil: เป็นยาเคมีบำบัดกลุ่ม pyrimidine analog ที่เรียกว่า antimetabolite เป็นยาที่ถือว่าเป็นกระดูกสันหลังของยาที่ใช้รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) นอกจากนี้ยังใช้รักษามะเร็งตับอ่อน เต้านม และมะเร็ง head and neck ยา 5-FU ถูกเปลี่ยนแปลงหลายขั้นตอนได้ FdUMP (fluorodeoxyuridine monophosphate) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ thymidylate synthase (TS) เอนไซม์สำคัญในการสังเคราะห์ thymidine triphosphate (TTP) การยับยั้งมีผลให้หยุดการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ ทำให้เซลล์ตาย ในวิธีการทำลายยา 5-FU ถูกทำลายให้หมดฤทธิ์ด้วย dihydropyridine dehydrogenase (DPYD) ดังนั้นความผิดปกติของจีนสำหรับเอนไซม์ DPYD ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยนยา ทำให้เกิดพิษรุนแรงถึงชีวิต (van Kuilenburg, 2006) คนผิวขาวมีมีการทำงาน DPYD ต่ำผิดปกติราวร้อยละ 1.8-3.5 ในคนผิวดำมีร้อยละ 4-12 (Mattison et al., 2006) อย่างไรก็ตาม *DPYD*2A*, *3 และ 812delT ซึ่งเป็นอัลลีลที่ผิดปกติรุนแรงที่ intron-exon junction ที่ intron 14 ทำให้ได้ truncated protein หรือใน 2 แบบหลังเกิด frame shift mutation ไม่พบในชาวญี่ปุ่นหรือคนจีน (Hsiao et al., 2004; Maekawa et al., 2007) ความสอดคล้องของลักษณะพันธุกรรมกับการทำงานของเอนไซม์ที่มีไม่สูงมาก ทำให้การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของ DPYD เพื่อทำนายการใช้ยายังมีปัญหาและโดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนเอเชีย

ในอีกด้านหนึ่งเอนไซม์ TS ซึ่งเป็นเป้าหมายของยา ตำแหน่ง ปลาย 5'promoter enhancer region ของจีน TS (TSER) พบการผ่าเหล่าโดยเปลี่ยนแปลงจำนวนของ tandem repeat ของคู่เบส 28 คู่ได้ *TSER**2, *3, *4, *5 และ *9 (Luo et al., 2002) โดยแบบ *TSER**2 และ *3 มีความชุกสูงมากในคนจีน และประชากรอื่นๆ (ร้อยละ 18 และ 81 ตามลำดับ) การมีจำนวน tandem repeat เพิ่มขึ้น (*TSER**3) จะสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการแสดงออกของจีนและโปรตีน TS การที่จำนวนเป้าหมายเพิ่มขึ้นทำให้ยาทำงานได้ลดลง โดยผู้ที่มีลักษณะทางพันธุกรรม *TSER**2 แบบ homozygous จะตอบสนองต่อ 5-FU ต่ำกว่าผู้ที่มีลักษณะ *TSER**3 (Luo et al., 2002; Iacopetta et al., 2001) นอกจากนี้ยา capecitabine ที่เป็นยารับประทานซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงในที่สุดเป็น 5-FU ก็พบความสัมพันธ์ในทางเดียวกัน (Park et al., 2002) ดังนั้นลักษณะทางพันธุกรรมของ *TSER* จึงอาจทำนายการตอบสนองของยาเคมีบำบัดที่มี 5-FU เป็นองค์ประกอบพื้นฐานได้

Abacavir (ABC): ยาต้าน retrovirus ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อ HIV เป็นยาในกลุ่ม nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NRTI) มีชื่อการค้าว่า Ziagen® เป็นยาที่ใช้ร่วมกับยาด้าน HIV อื่นๆ โดยทั่วไปผู้ป่วยจะสามารถทนยาได้ดี แต่มีอาการข้างเคียงที่เกิดอาการแพ้รุนแรงถึงชีวิตในประชากรคนยุโรปกลุ่มราวร้อยละ 5-7 มีอาการปรากฏ เช่น ไข้ ผื่นผิวหนัง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ปวดท้อง การศึกษาพบว่าอุบัติการณ์แพ้มีความสัมพันธ์อย่างสูงกับลักษณะพันธุกรรมของ *HLA-B*5701* โดยความชุกของลักษณะทางพันธุกรรมแบบนี้ (Mallal et al., 2008) มีในคนเอเชียต่ำมากราวร้อยละ 1 ในขณะที่คนอินเดียมีสูงกว่าร้อยละ 20 (Sun et al., 2007; Zucman et al., 2007) การตรวจ *HLA-B*5701* จึงได้รับการแนะนำจากสำนักงานอาหารและยา สหรัฐว่ามีประโยชน์เพื่อลดอุบัติการณ์เกิดการแพ้รุนแรงและต้องยุติการใช้ยานี้ โดยผู้ที่มีอัลลีลดังกล่าวควรเลือกใช้ยาตัวอื่นแทน

Imatinib: ยาที่เสมือนเป็นจุดเริ่มต้นของตำนานยาด้านมะเร็งที่กำหนดเป้าหมายมีชื่อการค้าว่า Gleevec® Imatinib มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ BCR-Abl ซึ่งเอนไซม์ถูกผสมอยู่ในตระกูล tyrosine protein kinase เกิดจาก

การแตกหักและต่อกันของใหม่ (translocation) ของโครโมโซมคู่ที่ 9 และคู่ที่ 22 เกิดโครโมโซมใหม่ที่เรียกว่า Philadelphia chromosome อันเป็น biomarker สำคัญของโรคมะเร็งเม็ดเลือด chronic myelogenous leukemia (CML) การแตกต่อใหม่ของโครโมโซมทั้ง 2 ทำให้ได้จีนลูกผสม *BCR-Abl* ที่มีการทำงานมากผิดปกติ ซึ่งเป็นตัวขับเคลื่อนให้เซลล์เป็นมะเร็ง (Kurzrock et al., 2003) เนื่องจากจีนลูกผสมดังกล่าวไวมากต่อการยับยั้งด้วยยา imatinib รวมทั้งยายับยั้ง tyrosine kinase ใหม่ๆ เช่น dasatinib และ nilotinib ดังนั้นการวินิจฉัยโรค CML โดยอาศัยการปรากฏ *BRC-Abl* จะทำให้มั่นใจว่าโรคจะตอบสนองต่อยา ทำให้ปัจจุบันยา imatinib เป็นยาเลือกอันดับแรกที่จะใช้ใน CML โดยการตรวจ อาจตรวจทาง cytology เพื่อหา Philadelphia chromosome ในเซลล์เม็ดเลือดหรือใช้เทคนิค PCR ตรวจหาจีน *BCR-Abl* ซึ่งวิธีหลังจะมีความไวสูงกว่า

Irinotecan: ยาเคมีบำบัดชนิดใหม่มีกลไกการออกฤทธิ์ด้วยการยับยั้ง topoisomerase 1 ยับยั้งการคลายเกลียวของดีเอ็นเอ ใช้ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยอยู่ในสูตรเคมีบำบัด FOLFIRI (5-FU, leucovorin และ irinotecan) ยาเป็น prodrug จะถูกเปลี่ยนเป็นยาที่ออกฤทธิ์คือ SN-38 ในขณะที่ SN-38 จะเปลี่ยนแปลงให้หมดฤทธิ์โดยการ glucuronide conjugation หลักๆ ด้วย uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 จีน *UGT1A1* มีลักษณะผ่าเหล่าหลายแบบ ทั้งที่เกิดขึ้นที่บริเวณ coding region และที่ promoter โดยประการหลังจะเกี่ยวข้องกับจำนวน tandem repeat “TA” คนปกติจะมีจำนวน TA 6 ชุด (TA)₆ ในผู้ที่ผิดปกติจะมีจำนวน TA 7 ชุด (TA)₇ ซึ่งเรียกลักษณะทางพันธุกรรมนี้ว่า *UGT1A1**28 มีผลทำให้มีเอนไซม์ที่ทำงานลดลง ผู้ที่มี *UGT1A1**28/*28 มีโอกาสเกิด leucopenia รุนแรงเพิ่มขึ้น 7 เท่า และอาการท้องเดินรุนแรง เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติที่มี (TA)₆ (Innocenti et al., 2004) การตรวจหา *UGT1A1**28 ในผู้ป่วยถ้าพบว่าเป็น homozygous ของอัลลีลชนิดนี้ทางเลือกคือการลดขนาดยา ตามที่ผู้ผลิตยาแนะนำไว้ แต่จะเป็นปัญหาโดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาที่หวังผลสูงสุดเพราะขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงประสิทธิภาพเมื่อใช้ขนาดต่ำในประชากรกลุ่มนี้ ทางเลือก คือ การหายาเคมีบำบัดอื่นใช้แทน เช่น oxaliplatin ชุดตรวจที่มีจำหน่ายแล้วคือ Invader

UGT1A1 assay® โดยเป็นการตรวจด้วยเทคนิค real-time PCR ที่ประกอบด้วย primer ที่จำเพาะและติดฉลากสารเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์

Azathioprine และ 6-mercaptopurine: ยาทั้ง 2 มีฤทธิ์รบกวนการสังเคราะห์ purine เป็นยาในกลุ่ม antimetabolite ยา azathioprine จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 6-mercaptopurine (6-MP) ยาทั้ง 2 มีฤทธิ์คล้ายคลึงกัน มักใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะป้องกันการปฏิเสธเนื้อเยื่อที่ปลูกใหม่ และยังใช้ในโรคที่เกิดจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) ยาจะถูกทำลายฤทธิ์ด้วยเอนไซม์ thiopurine methyltransferase (TPMT) และ xanthine oxidase โดยมีวิถีแรกเป็นหลัก TPMT มีลักษณะแปรปรวนทางพันธุกรรม ทำให้อัลลีลบางชนิดไม่ได้เอนไซม์ที่ทำงานเลย ทำให้เกิดพิษจากยารุนแรงเกิด leucopenia จนถึงขั้นเสียชีวิต อัลลีลปกติคือ *TPMT*1/*1* อัลลีลที่บกพร่องสำคัญคือ *TPMT*2*, *TPMT*3A* และ *TPMT*3C* (Evans et al., 2001) ความชุกของอัลลีลผิดปกติมีความแตกต่างระหว่างเชื้อชาติ ในคนไทยจะพบเฉพาะ *TPMT*1* และ **3C* (ความชุกราวอัลลีลผิดปกติร้อยละ 5) (Srimartpirom et al., 2004) คล้ายคลึงกันกับคนเอเชียอื่นซึ่งไม่พบ *TPMT*2* และ **3A* แต่อัลลีลทั้ง 4 แบบพบในคนผิวขาว ปัจจุบันมีการตรวจหาความผิดปกติของเอนไซม์สามารถทำการตรวจหาอัลลีลผิดปกติเหล่านี้หรืออาจทำการตรวจการทำงานของเอนไซม์ที่พบในเม็ดเลือดแดง การปรับขนาดยาเริ่มต้นจึงมีความสำคัญ ร่วมกับการตรวจเม็ดเลือดขาวเป็นระยะๆ ปัจจุบันมีบริการตรวจทั้ง 2 แบบที่คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Trastuzumab: ยามะเร็งที่กำหนดเป้าหมาย (targeted therapy) มีชื่อการค้าว่า ยา Herceptin® เป็น monoclonal antibody ที่สามารถไปจับและชักนำให้ทำลายเซลล์มะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของรีเซพเตอร์โปรตีน Her2 หรือจีน *Her2* มากผิดปกติ จีน *Her2* เป็นจีนในตระกูล epidermal growth factor receptor (EGFR) ซึ่งเป็น tyrosine protein kinase receptor การกระตุ้น Her2 จะส่งสัญญาณภายในเซลล์จนนำไปสู่การอยู่รอดและแบ่งเซลล์ มีรายงานพบว่ามีการเพิ่มการทำงานของรีเซพเตอร์เหล่านี้ในมะเร็งจำนวนมาก เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งท่อน้ำดี เป็นต้น (Sebastian et al., 2006;

Yoshikawa et al., 2008) ทำให้มีความพยายามที่จะยับยั้งเอนไซม์ tyrosine protein kinase เหล่านี้โดยเป็น monoclonal antibody ยับยั้ง เช่น trastuzumab ที่จำเพาะต่อ Her2 ในขณะที่ cituximab (Erbix®) ยับยั้ง EGFR (Her1) หรือใช้ยาโมเลกุลขนาดเล็กยับยั้ง catalytic หรือ ATP binding site ของเอนไซม์ เช่น gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®) ต่อ EGFR หรือ lapatinib ยับยั้งทั้ง Her1 และ Her2 (Harari et al., 2007; Sequist et al., 2007) ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการทำงานของ Her2 มากผิดปกติมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์ของโรคที่แย่ มีการลุกลาม และมีชีวิตอยู่สั้น (Mass et al., 2005) การใช้ยา trastuzumab ในผู้ที่มีการทำงาน Her2 มากผิดปกติ จะมีการตอบสนอง เพิ่มระยะเวลาการอยู่รอดเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีเพิ่มของ Her2 การตรวจ Her2 สามารถทำได้ด้วยวิธี fluorescent in situ hybridization (FISH) (Mass et al., 2005) โดยที่ถ้าพบสำเนาจีน *HER2* มากกว่า 6 สำเนาต่อนิวเคลียส หรือสำเนา *HER2* ต่อโครโมโซมที่ 17 (ซึ่งใช้เป็นฐานการคำนวณ เพราะไม่มีการเพิ่มจำนวนโครโมโซมนี้) เฉลี่ยแล้วมากกว่า 2.2 การใช้ยาจึงจะได้ประโยชน์ (Wolff et al., 2007) นอกจาก FISH การตรวจการเพิ่มโปรตีน Her2 เป็นอีกวิธีที่ยอมรับกัน สามารถตรวจโดยการย้อมหา Her2 ด้วย antibody ต่อ Her2 ที่ติดบนผิวเซลล์เมมเบรนจากชิ้นเนื้อที่ตัดออกมาโดยวิธี immunohistochemistry (IHC) ผู้ป่วยที่มี Her2 เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 3+ (มีระดับตั้งแต่ 0-3 ค่า 3+ หมายความว่าวัดการย้อมติดสม่ำเสมอที่ผิวเซลล์เมมเบรนของแต่ละเซลล์และติดเซลล์มะเร็งมากกว่าร้อยละ 30) จึงจะแนะนำการรักษาด้วย trastuzumab ปัจจุบันมีชุดตรวจจำหน่ายมากมายที่ FDA รับรองทั้งวิธี IHC (Hercep Test®, Pathway®) และ FISH (PathVysion Her2 DNA Probe kit®, INFORM HER2/neu Probe®) รายงานจำนวนมากยืนยันถึงความสัมพันธ์การตรวจทั้ง 2 แบบกับการตอบสนองจากยา ผู้ที่มีการแสดงออกของ Her ต่ำกว่าที่ระบุไว้แทบไม่ได้ประโยชน์อะไรจากยา

Warfarin: ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่มีใช้มานาน ยามีกลไกการออกฤทธิ์ด้วยการยับยั้งเอนไซม์ vitamin epoxide reductase (VKOR) ที่ทำหน้าที่ recycle วิตามิน K ในรูปออกซิไดซ์ให้กลับเป็น รูปรีดิวซ์ หลังจากที่มีไขมันทำหน้าที่ carboxylation ต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ห้ามเลือด เช่น prothrombin และ factor VII Warfarin

ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์หลายชนิดในหลายวิถีทาง เช่น R-warfarin ซึ่งมีฤทธิ์อ่อนกว่าถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4 และอื่นๆ ในขณะที่ S-warfarin ซึ่งมีฤทธิ์สูงกว่าถูกเปลี่ยนแปลงหลักๆ ด้วย CYP2C9 ได้ 7-hydroxycoumarin เนื่องจากการควบคุมการออกฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดในผู้ใช้ warfarin มักมีความแปรปรวนสูง ผู้ป่วยเกิดอันตรายจากยาได้ง่าย เพราะมีปัจจัยจำนวนมากที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยา เช่น ลักษณะทางพันธุกรรม อาหาร ปฏิกริยาต่อกันกับสารต่างๆ ความแปรปรวนของการควบคุมการแข็งตัวของเลือดสามารถอธิบายได้ส่วนหนึ่งจากความแปรปรวนทางพันธุกรรมของ CYP2C9 และ VKOR, complex 1 (VKORC1) ความแปรปรวนของขนาดยา warfarin ที่ maintenance dose ในผู้ป่วยแต่ละรายสามารถอธิบายได้ด้วยลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP2C9 ไร้อยู่ละ 12 ด้วยลักษณะทางพันธุกรรมของ VKORC1 ไร้อยู่ละ 27 และด้วยลักษณะทางพันธุกรรมของทั้ง 2 จีนร่วมกัน ไร้อยู่ละ 50 (Meckley et al., 2008) จะเห็นว่าการทราบลักษณะทางพันธุกรรมจะลดความเสี่ยงการใช้ยาเกินขนาดหรือต่ำกว่าขนาดได้พอสมควรโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเริ่มใช้ยา

จีน CYP2C9 มี variant allele ที่สำคัญและสังเคราะห์เอนไซม์ที่ไม่ทำงาน คือ CYP2C9*2 และ *3 โดยคนเอเชียพบ CYP2C9*3 ไร้อยู่ละ 2-3 และแทบไม่พบ CYP2C9*2 เลย ในขณะที่คนผิวขาวมี ไร้อยู่ละ 10-15 และ ไร้อยู่ละ 5-7 ตามลำดับ (Bae et al., 2005; Bravo-Villalta et al., 2005) ทำให้ warfarin clearance ในคนญี่ปุ่นและคาดว่าคนเอเชียอื่นด้วยมีค่าสูงกว่าคนผิวขาวมาก แต่ในทางตรงข้ามคนเอเชียโดยทั่วไปกลับใช้ขนาดยา warfarin ขนาดต่ำกว่าคนผิวขาว (Takahashi et al., 2003) ดังนั้นความแปรปรวนในขนาดยานี้จึงต้องอธิบายด้วยปัจจัยอื่น

ความแปรปรวนทางพันธุกรรมของ VKORC1 มีความหลากหลายมากกว่าเนื่องจากมี single nucleotide polymorphism (SNP) อยู่หลายตำแหน่ง การศึกษาได้พิจารณาหาแบบแผนของ SNP (SNP haplotype) ที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ (Rieder et al., 2005) ปัจจุบันการตรวจหา SNP 3673 ที่ตำแหน่ง -1639 G>A ที่อยู่เหนือ start codon นิยมใช้กันและที่ตำแหน่งนี้มี linkage disequilibrium กับที่ VKORC1 1173 T และ 6853 C allele โดยผู้ที่ มี genotype AA ของ SNP 3673

จะไวต่อยาและใช้ขนาดยาต่ำกว่า genotype อื่นคือแบบ AG และ GG เป็นแบบที่ไวต่อ warfarin มากที่สุด (Zhu et al., 2007) คนเอเชียมีความชุกของลักษณะพันธุกรรมแบบ A สูงถึงร้อยละ 90 ในขณะที่คนผิวขาวมีเพียงร้อยละ 38 เท่านั้น (Rieder et al., 2005) ดังนั้นจึงอาจอธิบายว่าทำไมคนเอเชียจึงใช้ขนาดต่ำกว่าคนผิวขาวทั้งที่เปลี่ยนแปลงยาได้เร็วกว่า การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP2C9 และ VKORC1 ปัจจุบันมีให้บริการที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นแล้ว

บทส่งท้าย

ปัจจุบันสำนักงานอาหารและยาสหรัฐได้แนะนำการใช้การตรวจสอบลักษณะทางพันธุกรรมก่อนการใช้ยา ดังที่แสดงตัวอย่างอธิบายไว้ข้างต้น การแนะนำให้ตรวจแต่ไม่ใช่การบังคับนอกจากนี้ยังกำหนดมาตรฐานของการตรวจของชุดตรวจเพื่อให้มีความแน่นอนในผลรายงาน ความสำคัญของการตรวจพันธุกรรมจึงตกไปอยู่การแปลผลตรวจ (ซึ่งไม่ยากสำหรับแพทย์หรือนักวิทยาศาสตร์ที่เข้าใจในเรื่อง) การแปลความหมายและการนำไปใช้ตามที่มุ่งหวังไว้ ซึ่งจะเป็นสิ่งที่ท้าทายมากกว่า การทราบผลตรวจเภสัชพันธุศาสตร์ของผู้ป่วยแล้วจะนำผลไปใช้อย่างไรในผู้ป่วยแต่ละรายจึงมักเป็นปัญหาใหญ่ เนื่องจากขาดหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุน (evidence-based) การที่จะนำไปใช้ อย่างเช่น ผลการตรวจ UGT1A1*28 กับการใช้ irinotecan การลดขนาดยายังขาดหลักฐานถึงประสิทธิภาพการรักษา ดังนั้นการตรวจ UGT1A1*28, HLA-B*5701 หรือ TPMT เป็นประโยชน์ในการหลีกเลี่ยงยาที่เกี่ยวข้อง อาจไม่ใช่การพยายามลดขนาดยา การตรวจ TSER และ DYPD ในการใช้ยา 5-FU ก็มีหลักฐานจำกัดมากในการเป็น prognostic biomarker ที่ดีเพราะการดื้อยาสามารถเกิดจากกลไกอื่นๆ อีกมากมาย อย่างไรก็ตามปัจจุบันการตรวจ HER2 หรือ BCR-Abl กลายเป็นมาตรฐานประกอบการใช้ยา herceptin หรือ imatinib เพราะสามารถบ่งชี้การตอบสนองต่อยาได้ดีพอสมควร แม้ยา trastuzumab เองไม่สามารถยืดเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยได้อย่างมีความหมาย อย่างไรก็ตามการตรวจทางพันธุศาสตร์นี้ไม่สามารถทดแทนการใช้ยาอย่างมีการเฝ้าระวังที่ดีและการมีปฏิสัมพันธ์ที่ตระหว่งผู้ป่วยกับแพทย์หรือที่มงานให้การรักษา โดยสรุป การตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์แสดงให้เห็นถึงความก้าวหน้าในการรักษา โดยใช้ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ที่ก้าวหน้า โดยทำให้ผลการ

รักษามีความแปรปรวนน้อยลง ลดความเจ็บป่วยให้สั้นเข้า ป้องกันอาการพิษจากยาและประหยัดค่าใช้จ่ายที่อาจต้องใช้ในการรักษาที่ไม่ได้ผลหรือการรักษาอาการพิษจากยา แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจเหล่านี้ยังมีราคาสูง ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ยังต้องวิเคราะห์กันต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Bae JW, Kim HK, Kim JH, Yang SI, Kim MJ, Jang CG, et al. Allele and genotype frequencies of CYP2C9 in a Korean population. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 418-422.
- Bravo-Villalta HV, Yamamoto K, Nakamura K, Baya A, Okada Y, Horiuchi R. Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: an investigative and comparative study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 179-184.
- Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2293-2301.
- Harari PM, Allen GW, Bonner JA. Biology of interactions: antiepidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4057-4065.
- Hsiao HH, Yang MY, Chang JG, Liu YC, Liu TC, Chang CS, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in the Taiwanese population. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53: 445-451.
- Iacopetta B, Grieu F, Joseph D, Elsaleh H. A polymorphism in the enhancer region of the thymidylate synthase promoter influences the survival of colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 2001; 85: 827-830.
- Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1382-1388.
- Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003; 138: 819-830.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.
- Luo HR, Lu XM, Yao YG, Horie N, Takeishi K, Jorde LB, et al. Length polymorphism of thymidylate synthase regulatory region in Chinese populations and evolution of the novel alleles. *Biochem Genet* 2002; 40: 41-51.
- Maekawa K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, et al. Genetic variations and haplotype structures of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese and their ethnic differences. *J Hum Genet* 2007; 52: 804-819.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-579.
- Mass RD, Press MF, Anderson S, Cobleigh MA, Vogel CL, Dybdal N, et al. Evaluation of clinical outcomes according to HER2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 240-246.
- Mattison LK, Fourie J, Desmond RA, Modak A, Saif MW, Diasio RB. Increased prevalence of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in African-Americans compared with Caucasians. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5491-5495.

- Meckley LM, Wittkowsky AK, Rieder MJ, Rettie AE, Veenstra DL. An analysis of the relative effects of VKORC1 and CYP2C9 variants on anticoagulation related outcomes in warfarin-treated patients. *Thromb Haemost* 2008; 100: 229–239.
- Park DJ, Stoecklacher J, Zhang W, Tsao-Wei D, Groshen S, Lenz HJ. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts response to capecitabine in advanced colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 46–49.
- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285–2293.
- Sebastian S, Settleman J, Reshkin SJ, Azzariti A, Bellizzi A, Paradiso A. The complexity of targeting EGFR signalling in cancer: from expression to turnover. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1766: 120–139.
- Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 587–595.
- Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001; 7: 201–204.
- Srimartpirom S, Tassaneeyakul W, Kukongviriyapan V. Thiopurine S-methyltransferase genetic polymorphism in the Thai population. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 66–70.
- Sun HY, Hung CC, Lin PH, Chang SF, Yang CY, Chang SY, et al. Incidence of abacavir hypersensitivity and its relationship with HLA-B*5701 in HIV-infected patients in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 599–604.
- Takahashi H, Wilkinson GR, Caraco Y, Muszkat M, Kim RB, Kashima T, et al. Population differences in S-warfarin metabolism between CYP2C9 genotype-matched Caucasian and Japanese patients. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 253–263.
- Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 339–346.
- van Kuilenburg AB. Screening for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: to do or not to do, that's the question. *Cancer Invest* 2006; 24: 215–217.
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118–145.
- Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, Hiraoka N, Kosuge T, Kasai S, et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2008; 98: 418–425.
- Zhu Y, Shennan M, Reynolds KK, Johnson NA, Herrnberger MR, Valdes R, Jr., et al. Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (–1639 G>A) and CYP2C9 genotypes. *Clin Chem* 2007; 53: 1199–1205.
- Zucman D, Truchis P, Majerholc C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 1–3.