

บทบาทของกรรมพันธุ์ต่อการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมี

พ.อ. ทศนัย สุริยจันทร์

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ถนนราชวิถี กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

บทนำ

กระบวนการที่ร่างกายเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมี (xenobiotic metabolism) มีความสำคัญต่อระยะเวลาและความรุนแรงในการออกฤทธิ์หรือความเป็นพิษของยาและสารเคมี มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อกระบวนการดังกล่าว ซึ่งอาจแบ่งเป็น 2 พวกใหญ่ๆ คือ *ปัจจัยภายใน* ได้แก่ ชนิดของสัตว์ กรรมพันธุ์ อายุ เพศ ฮอร์โมน การตั้งครรภ์และการเป็นโรค ส่วน *ปัจจัยภายนอก* ได้แก่ โภชนาการ และสิ่งแวดล้อม⁽¹⁾

บทความนี้จะกล่าวถึงบทบาทของกรรมพันธุ์ต่อการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีต่างๆ ซึ่งจะมีผลต่อผลการรักษาหรือความเป็นพิษของยา รวมทั้ง

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคหรือภาวะผิดปกติบางอย่างในผู้ที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีแตกต่างกัน

ปฏิกิริยาเคมีที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมี

ยาและสารเคมีถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยาเคมีต่างๆ ปฏิกิริยาเหล่านี้ถูกควบคุมโดยเอนไซม์ ซึ่งส่วนใหญ่พบในตับ แต่อาจพบในอวัยวะอื่นๆ ด้วยเช่น ปอด ไต ลำไส้ และผิวหนัง เป็นต้น⁽¹⁾ การเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีแบ่งได้เป็น 2 ระยะ คือระยะที่หนึ่ง (phase I) และระยะที่สอง (phase II) ปฏิกิริยาเคมีที่พบในระยะทั้งสองแสดงในตาราง ที่ 1

ตารางที่ 1 ปฏิกิริยาเคมีที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมี

ระยะที่ 1	ระยะที่ 2
Oxidation	Glucuronidation/glucosidation
Reduction	Sulfation
Hydrolysis	Methylation
Hydration	Acetylation
Dethioacetylation	Amino acid conjugation
Isomerization	Glutathione conjugation

บทบาทของกรรมพันธุ์ต่อการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีในระยะที่หนึ่ง

ปฏิกิริยาเคมีที่มีความสำคัญมากต่อการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีในระยะที่หนึ่ง คือ oxidation ระบบเอนไซม์ที่มีบทบาทในการควบคุมปฏิกิริยานี้ คือ ซัยโตโครม พี450 (cytochrome P450; CYP) ปัจจุบันมีการค้นพบยีนที่ควบคุมการสร้างซัยโตโครม พี450 ถึง 221 ชนิด⁽²⁾ ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ยีนเหล่านี้แบ่งได้เป็น 12 วงศ์

(family) และ 22 วงศ์ย่อย (subfamily) ในคนพบ 17 วงศ์ย่อยของยีนที่ควบคุมการสร้างซัยโตโครม พี450⁽²⁾ นอกจากนี้ในวงศ์ย่อยของซัยโตโครม พี450 หลายชนิด ยังแบ่งเป็นรูปต่างๆ (form) ของซัยโตโครมแต่ละตัว (ตารางที่ 2) ทำให้มีซัยโตโครม พี450 มากมายหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมี โดยเฉพาะสมาชิกของวงศ์ที่ 1-3 สมาชิกในวงศ์อื่นๆ มักทำหน้าที่เกี่ยวกับการสังเคราะห์สารพวกสเตียรอยด์และกรดน้ำดี^(2,3)

ตารางที่ 2 วงศ์ของซัยโตโครม พี450 ในคน

วงศ์	วงศ์ย่อย	รูป	โครโมโซมที่มียีนควบคุมการสร้างซัยโตโครม
CYP1	A	1, 2	15
CYP2	A	6, 7	19
	B	6, 7P	19
	C	8, 9, 17, 18, 19	10
	D	6, 7P, 8P	22
	E	1	10
	F	1	19
CYP3	A	3, 4, 5, 7	7
CYP4	A	9, 11	1
	B	1	1
	F	2, 3	
CYP5			
CYP7			8
CYP11	A	1	15
	B	1, 2	8
CYP17			10
CYP19			15
CYP21	A	1P, 2	6
CYP27			2

การศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของกรรมพันธุ์ต่อการเปลี่ยนแปลงยาโดยปฏิกิริยา oxidation มักทำโดยให้ยาพวก debrisoquine, sparteine หรือ metoprolol ในอาสาสมัคร⁽⁴⁻⁶⁾ แล้วหาค่า metabolic ratio (MR) ในปัสสาวะหลังให้ยาครั้งเดียวไปแล้ว 8 ชม. MR คืออัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของยากับความเข้มข้นของสารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงยานั้น (metabolite) สำหรับ debrisoquine และ metoprolol ผู้ที่มีค่า MR สูงกว่า 12.6 แสดงว่าเปลี่ยนแปลงยาทั้งสองได้น้อย จัดเป็นพวก poor metabolizer (PM) ส่วนผู้ที่มีค่า MR ต่ำกว่า

12.6 เป็น extensive metabolizer (EM) สำหรับ sparteine PM มีค่า MR สูงกว่า 20⁽⁶⁻⁸⁾

ระบบเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาเหล่านี้คือ CYP2D6 ซึ่งถูกควบคุมโดยยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 22⁽⁹⁾ ใน PM พบว่ามีความผิดปกติของยีนดังกล่าว ทำให้ระดับของเอนไซม์ลดลงมาก จึงเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีได้น้อย⁽¹⁰⁾ ความผิดปกตินี้ถ่ายทอดได้ทางกรรมพันธุ์แบบ autosomal recessive พบ PM ประมาณร้อยละ 5-9 ในคนผิวขาว สำหรับชาวตะวันตกพบประมาณร้อยละ 0-2 (ตารางที่ 3)⁽¹¹⁻¹³⁾

ตารางที่ 3 ความผิดปกติในการเปลี่ยนแปลง debrisoquine และ mephenytoin ในคนเชื้อชาติต่างๆ

เชื้อชาติ	ความถี่ของผู้เปลี่ยนแปลงยาได้น้อย (%)	
	Debrisoquine	Mephenytoin
<i>คนตะวันตก</i>		
จีน	1	17
ญี่ปุ่น	0	18-23
ไทย	1.2	-
มาเลเซีย	2.1	-
<i>คนผิวขาว</i>		
แคนาดา	7.5	4
เดนมาร์ก	7	3
ฝรั่งเศส	7.6	6
สวีเดน	5.4	3
สหรัฐอเมริกา	7	3
อังกฤษ	9	4

จาก (11-13)

มียาอื่นๆ อีกประมาณ 30 ชนิด ที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2D6⁽¹⁴⁾ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นยาระบบหัวใจและหลอดเลือด และยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (ตารางที่ 4) ยาดังกล่าวมีความสำคัญทางคลินิก

ผู้ที่ เป็น PM ของ debrisoquine หรือ metoprolol จะเปลี่ยนแปลงยาดังกล่าวได้น้อยด้วย จึงอาจมีผลต่อผลการรักษาและอาการอันไม่พึงประสงค์ของยา ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

ตารางที่ 4 ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2D6

ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด

Antiarrhythmics

Encaïnide

Flecainide

Mexiletine

Propafenone

N-propylajmaline

Sparteine

Beta blockers

Bufuralol

Metoprolol

Propranolol

Timolol

Antihypertensives

Debrisoquine

Guanoxan

Indoramin

ยาออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท

Neuroleptics

Fluphenazine

Perphenazine

Thioridazine

Trifluoperidol

Tricyclic anti-depressants & related agents

Amitriptyline

Clomipramine

Desipramine

Imipramine

Nortriptyline

Tomoxetine

MAO inhibitors

Amiflamine

Methoxyphenamine

ยาอื่นๆ

Codeine

Dextromethorphan

Methoxyamphetamine

Perhexilene

Phenformin

จาก (14)

ยาอีกชนิดหนึ่งที่นิยมใช้ในการศึกษาอิทธิพลของกรรมพันธุ์ต่อการเปลี่ยนแปลงยา คือ mephenytoin ซึ่งเป็นยาระงับชัก มีสูตรโครงสร้างคล้าย phenytoin แต่ยานี้ไม่ค่อยได้รับความนิยม เพราะให้ผลในการรักษาไม่แน่นอนและทำให้เกิดอาการพิษบางอย่าง เช่น ความผิดปกติของระบบเลือดได้บ่อย

กว่า phenytoin^(11,15) mephenytoin ที่ใช้เป็นส่วนผสมของ S- และ R-enantiomer รูปแบบทั้งสองของยาถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยา p-hydroxylation และ N-demethylation⁽¹⁶⁾ แต่ S-enantiomer ถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยา p-hydroxylation เป็นส่วนใหญ่ โดยมีไซโครมในกลุ่ม 2C เป็นตัว

ควบคุม คุณสมบัติของยีนโครโมโซมนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด จึงยังไม่ได้กำหนดว่าเป็นรูปใด* สำหรับ R-enantiomer ถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยา N-demethylation เป็นสำคัญ การเปลี่ยนแปลง mephenytoin มี stereoselective กล่าวคือ EM จะเปลี่ยนแปลง S-enantiomer ได้ อย่างรวดเร็ว และสมบูรณ์ แต่จะเปลี่ยนแปลง R-enantiomer ได้ช้า ใน PM การเปลี่ยนแปลง S-enantiomer โดยปฏิกิริยา p-hydroxylation เกิดขึ้นน้อยมาก ทั้ง S- และ R-enantiomer ถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยา N-demethylation ได้พอๆกัน จึงมีความเข้มข้นในเลือดของยาทั้ง 2 รูปแบบใกล้เคียงกัน⁽¹⁶⁾ จากข้อมูลดังกล่าว จึงได้นำมาใช้ในการกำหนดลักษณะปรากฏ (phenotype) ของการเปลี่ยนแปลง mephenytoin โดยหาอัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของ S- และ R-enantiomer ในปัสสาวะของอาสาสมัครหลังให้ยาทางปากไปแล้ว 8 ชม. ใน PM อัตราส่วนนี้มีค่าประมาณ 1 ใน EM มีค่าน้อยกว่า 1 พบ PM ในชาวตะวันออกประมาณร้อยละ 20 ในคนผิวขาวพบประมาณร้อยละ 4 (ตารางที่ 3)

ความสำคัญทางคลินิกของความแตกต่างกันในการเปลี่ยนแปลง mephenytoin ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เป็นที่น่าสังเกตว่านอกจาก mephenytoin แล้ว ยังมียาอีกหลายชนิดที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยระบบเอนไซม์เดียวกัน ตัวอย่างเช่น hexobarbital, mephobarbital, omeprazole, diazepam, imipramine และ proguanil⁽¹⁷⁾ การใช้ยาดังกล่าวใน PM อาจมีปัญหาเกี่ยวกับการออกฤทธิ์และพิษของยา ความผิดปกติในการเปลี่ยนแปลง

mephenytoin ถ่ายทอดได้ทางกรรมพันธุ์แบบ autosomal recessive เช่นเดียวกับ debrisoquine^(18,19) ยีนที่ควบคุมการสร้างยีนโครโมโซมที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลง mephenytoin อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 10 (ตารางที่ 2)

บทบาทของกรรมพันธุ์ต่อการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีในระยะที่สอง

การเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีในระยะที่สอง เกี่ยวข้องกับการเติมสารบางอย่างเข้าในโมเลกุลของยาและสารเคมีนั้นๆ หรือ metabolite ที่เกิดจากปฏิกิริยาในระยะที่หนึ่ง สารที่ได้จะมีน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มขึ้น มี polarity สูงขึ้น ถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะหรือน้ำดีได้มากขึ้น ปฏิกิริยาที่มีการเติมสารเข้าในโมเลกุลของยาและสารเคมี เรียกรวมๆ กันว่า conjugation ซึ่งมีหลายชนิดเช่น glucuronidation, sulfation, acetylation เป็นต้น⁽¹⁾

กรรมพันธุ์มีบทบาทต่อการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีในระยะที่สอง ปฏิกิริยาที่ได้รับความสนใจและมีการศึกษาอย่างกว้างขวางคือ acetylation ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีพวก hydrazines และ arylamines รวมทั้งยาที่ถูกเปลี่ยนเป็นสารพวก amines เช่น sulfasalazine, nitrazepam และ caffeine เป็นต้น (ตารางที่ 5)⁽²⁰⁻²²⁾ ปฏิกิริยานี้ถูกควบคุมโดยเอนไซม์ N-acetyltransferase (NAT) ในไซโตซอลของเซลล์ตับ ซึ่งในคนมีสองรูป คือ NAT1 และ NAT2 ความแตกต่างกันในการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีโดยปฏิกิริยา acetylation พบเฉพาะในเอนไซม์ NAT2^(23,24)

* พบในภายหลังว่าเป็น CYP2C19 (39)

ตารางที่ 5 ยาและสารเคมีที่กรรมพันธุ์มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยา acetylation

Arylamines	Hydrazines
Dapsone	Acetylhydrazine
Procainamide	Hydralazine
Sulfamethazine	Isoniazid
Sulfapyridine	Phenelzine
Carcinogenic arylamines	Drugs metabolized to amines
4-Aminobiphenyl	Acebutolol
2-Aminofluorene	Caffeine
Benzidine	Clonazepam
Methylene bis-chloroaniline	Nitrazepam
2-Naphthylamine	Sulfasalazine

จาก (11, 20)

ผู้ที่เปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีได้ช้าโดยปฏิกิริยา acetylation เรียกว่า slow acetylator (SA) ผู้ที่เปลี่ยนแปลงได้เร็วเรียกว่า fast หรือ rapid acetylator (RA) พบ SA ร้อยละ 49-70 ในคนผิวขาว แต่พบร้อยละ 7-34 ในชาวตะวันออก (ตารางที่ 6) ใน SA พบว่ามีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นในยีนที่ควบคุมการสร้าง NAT2 ซึ่งอยู่บนโครโมโซม

คู่ที่ 8 ทำให้ประสิทธิภาพของเอนไซม์นี้ลดลงมาก^(23, 24) ความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีโดยปฏิกิริยา acetylation มีความสำคัญต่อผลการรักษาและอาการอันไม่พึงประสงค์ของยารวมทั้งการเกิดโรคและภาวะผิดปกติบางอย่างจากสารเคมี ดังจะได้อธิบายต่อไป

ตารางที่ 6 ความถี่ของ slow acetylator ในคนเชื้อชาติต่างๆ

คนตะวันออก	%	คนผิวขาว	%
เกาหลี	11	แคนาดา	59-70
จีนแผ่นดินใหญ่	13	เซโกสโลวะเกีย	60
จีนในไต้หวัน	22	ฝรั่งเศส	59
จีนในไทย	34	ฟินแลนด์	61-64
จีนในสิงคโปร์	22	เยอรมนี	57
ญี่ปุ่น	7-12	สวีเดน	51-68
ไทย	18	สหรัฐอเมริกา	52-57
ฟิลิปปินส์	28	อังกฤษ	53-62

จาก (12)

ความสำคัญทางคลินิก

ความผิดปกติในการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีซึ่งเป็นผลจากการแปรผันทางกรรมพันธุ์มีความสำคัญทางคลินิกเป็น 3 ลักษณะ คือ 1) ผลการรักษาและอาการอันไม่พึงประสงค์ของยา 2) ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา และ 3) ความเป็นพิษจากสารเคมี

ในลักษณะแรก PM หรือ SA จะมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ความเข้มข้นของยาในเลือด ค่าครึ่งชีวิต และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลามากกว่า EM หรือ RA เมื่อให้ยาดด้วยขนาดเท่ากัน เป็นผลให้ยาออกฤทธิ์ได้รุนแรงหรือนานกว่า นอกจากนี้ PM หรือ SA มีโอกาสได้รับพิษจากยามากกว่า EM หรือ RA อีกด้วย^(12, 25) ยกเว้นกรณีที่สารออกฤทธิ์เป็น metabolite (s) ของยาที่ตัวมันเองไม่มีฤทธิ์

ยาที่ได้มีการศึกษาอย่างกว้างขวางเป็นยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2D6 (ตารางที่ 4) ตัวอย่างเช่น การให้ metoprolol ซึ่งเป็นยารักษาโรคความดันโลหิตสูง และอาการปวดเค้นอก (angina pectoris) ออกฤทธิ์สัปดาห์อย่างเฉพาะเจาะจงต่อ beta1 receptor ด้วยขนาด 200 มก. PM จะมีค่าเฉลี่ย ของพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือด กับเวลาและค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 และ 3 เท่าของ EM ตามลำดับ⁽²⁶⁾ การใช้ยานี้วันละครั้งน่าจะเพียงพอในการควบคุมอาการปวดเค้นอกใน PM ใน EM อาจต้องให้วันละ 2-3 ครั้ง⁽²⁶⁾ ทำนองเดียวกันอาจลดขนาดของ metoprolol เหลือเพียงครึ่งหนึ่งของขนาดมาตรฐาน (100 มก./วัน) เมื่อใช้ใน PM ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง⁽²⁷⁾ โดยทั่วไป metoprolol ใช้ได้ในผู้ป่วยโรคหอบหืด เพราะยาไม่ผลค่อนข้างเฉพาะเจาะจงต่อ beta 1 receptor แต่ที่ความเข้มข้นในเลือดสูงๆ ยาจจะมีผลต่อ beta 2 ด้วย ดังนั้นการใช้ยานี้ใน PM ซึ่งเป็นโรคหอบหืด อาจทำให้เกิดอันตรายได้⁽²⁶⁾

ยาที่ออกฤทธิ์สัปดาห์กัน beta receptor อีกตัวหนึ่งที่นิยมใช้กันมากคือ propranolol การเปลี่ยนแปลงยานี้โดยปฏิกิริยา hydroxylation มีความแตกต่างกันใน PM และ EM แต่เนื่องจากปฏิกิริยาดังกล่าวมีส่วนน้อยมากต่อการเปลี่ยนแปลงยานี้ ดังนั้นโดยภาพรวมจึงไม่มีความผิดปกติในการเปลี่ยนแปลง propranolol ใน PM และ EM⁽²⁷⁾

อีกตัวอย่างหนึ่งคือผลเสียจากการใช้ desipramine ซึ่งเป็นยารักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วย ที่เป็น PM ของ debrisoquine ขนาดที่ใช้ในระยะแรก คือ 50 มก./วัน แล้วค่อยๆเพิ่มเป็น 250 มก./วัน ภายใน 1 เดือน พบอาการปวดหน้าอกขณะพัก หายใจขัดจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเนื่องจากการหดเกร็งของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ หลังได้รับยาไปแล้ว 45 วัน⁽²⁸⁾ จากการวัดระดับของ desipramine ในซีรัม พบว่าผู้ป่วยรายนี้มีระดับยาสูงกว่าค่าเฉลี่ยเมื่อให้ด้วยขนาดใกล้เคียงกันในผู้ป่วยรายอื่นๆ ประมาณ 4 เท่า จึงเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ดังกล่าว เนื่องจาก desipramine เป็น metabolite ของ imipramine⁽²⁷⁾ ดังนั้น PM ที่ได้รับ imipramine ก็อาจเกิดผลเสียได้เช่นเดียวกัน ด้วยเหตุนี้การใช้ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2D6 และเป็นยาอันตราย เช่น ยาแก้ไอภาวะหัวใจเสียจังหวะพวก encainide, flecainide และ mexiletine จึงต้องระมัดระวัง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคตับและ/หรือโรคไตร่วมด้วย⁽¹⁴⁾

ความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงยาโดยปฏิกิริยา acetylation ส่วนใหญ่มีผลต่อการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา อาการที่พบมีเช่น peripheral neuropathy จาก isoniazid (INH) และ hydralazine, lupus-like syndrome จาก hydralazine และ procainamide ความผิดปกติเหล่านี้พบใน SA บ่อยกว่าใน RA^(20, 29) ชาวยุโรปและสหรัฐอเมริกา จึงมีโอกาสได้รับอันตรายจากยาเหล่านี้มากกว่าชาวเอเชีย เพราะมีประชากรที่เป็น SA มากกว่า (ตารางที่ 6) มีรายงานว่า INH ทำให้

เกิดด้อยกเสบใน RA ได้บ่อยกว่าใน SA แต่มีหลักฐานหลายอย่างที่ยืนยันกับรายงานดังกล่าว⁽²⁹⁾

ความสำคัญทางคลินิกอีกลักษณะหนึ่งของความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงยา คือ ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา มียาหลายชนิดทั้งที่เป็นและมิได้เป็น substrate ของ CYP2D6 สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ได้ ตัวอย่างเช่น propafenone และ quinidine ยาทั้งสองชนิดขัดขวางการเปลี่ยนแปลงยาอื่นๆ โดย CYP2D6 เมื่อให้ร่วมกันทำให้ระดับของยาดังกล่าวสูงขึ้นจนอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้^(25, 30) จึงควรระมัดระวังเมื่อใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับยาอื่นๆ ที่แสดงในตารางที่ 4

EM จะถูกเปลี่ยนเป็น PM เมื่อได้รับยาที่ยับยั้งการทำงานของ CYP2D6 หรือ เอนไซม์อื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า phenocopying⁽²⁷⁾ ซึ่งจะส่งผลต่อการออกฤทธิ์และความเป็นพิษของยาเมื่อให้ร่วมกัน ดังได้กล่าวมาแล้ว เป็นที่น่าสังเกตว่า ยาที่เป็นตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ เช่น phenobarbital หรือ rifampicin ไม่มีผลต่อการทำงานของ CYP2D6⁽³¹⁾

ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยาอีกคู่หนึ่งที่น่าสนใจ คือ การขัดขวางการเปลี่ยนแปลง phenytoin โดย INH เป็นผลให้ระดับของ phenytoin ในเลือดสูงขึ้นจนอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพวกที่เป็น SA ซึ่งเปลี่ยนแปลง INH ได้ช้า⁽³²⁾ พบปรากฏการณ์ทำนองเดียวกันเมื่อใช้ INH ร่วมกับ carbamazepine⁽³³⁾

โรคหรือภาวะผิดปกติบางอย่างมักพบในผู้ที่เปลี่ยนแปลงยาได้มากหรือน้อยอย่างใดอย่างหนึ่ง ตัวอย่างเช่น มะเร็งปอดในผู้ที่สูบบุหรี่ มักพบใน EM ของ debrisoquine บ่อยกว่าใน PM⁽³⁴⁾ ปรากฏการณ์นี้ยังไม่มีความอธิบายที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าอาจเกิดจากการที่ EM เปลี่ยนแปลงสารบางอย่างในบุหรี่ให้กลายเป็นสารก่อมะเร็งได้ดีกว่า PM มาก⁽³⁴⁾

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคพาร์กินสันในผู้ที่มียาการเปลี่ยนแปลงยาต่างกันยังเป็นที่ถกเถียงกันมาก มีผู้พบว่า PM ของ debrisoquine มีโอกาสเป็นโรคพาร์กินสันได้มากกว่า EM⁽³⁵⁾ และได้ตั้งสมมุติฐานว่า PM เปลี่ยนแปลงสารบางอย่างที่มีพิษต่อสมอง ซึ่งทำให้เกิดอาการคล้ายกับผู้ที่เป็นโรคพาร์กินสันได้น้อยกว่า EM สารดังกล่าว คือ 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) ซึ่งใช้ในอุตสาหกรรมเคมีบางอย่าง และได้มีการนำมาใช้ในทางที่ผิด เช่น ใช้เป็นสารเสพติด^(36, 37) สารนี้ถูกเปลี่ยนเป็น 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺) โดยเอนไซม์ MAO ในสมอง MPP⁺ มีพิษเฉพาะเจาะจงต่อเซลล์สมอง บริเวณ substantia nigra ทำให้เกิดอาการคล้ายโรคพาร์กินสัน⁽³⁵⁻³⁷⁾ ทั้ง MPTP และ MPP⁺ จับกับ CYP2D6 และอาจถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ต่อไป ดังนั้นใน PM ซึ่งการทำงานของ CYP2D6 ลดลงมากจึงมีโอกาเป็นโรคพาร์กินสันจากการได้รับ MPTP มากกว่า EM อย่างไรก็ตาม สมมุติฐานข้างต้นยังจะต้องมีการพิสูจน์กันต่อไป

สารพวก arylamines เช่น benzydine, 2-naphthylamine, 4-aminobiphenyl และ methylene bis-chloroaniline ซึ่งใช้ในอุตสาหกรรมสีและพลาสติก ทำให้เกิดมะเร็งของกระเพาะปัสสาวะในคนงานที่สัมผัสกับสารเหล่านี้เป็นประจำ (ตารางที่ 5) คนงานที่เป็น SA มีโอกาสเป็นมะเร็งดังกล่าวได้บ่อยกว่า RA^(20, 24) ทั้งนี้เนื่องจากคนงานพวกนี้ขาดเอนไซม์ NAT2 ในกระเพาะปัสสาวะที่จะกำจัดสารก่อมะเร็งดังกล่าว ในทางตรงข้ามพบว่า RA มียาต้านมะเร็งต่อการเป็นมะเร็งของลำไส้ใหญ่และทวารหนักสูงกว่า SA⁽³⁸⁾ ซึ่งยังไม่ทราบเหตุผลที่แน่ชัด

จากที่กล่าวมาแล้วจะเห็นได้ว่าความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมี ซึ่งเกิดจากความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ เป็นปัจจัยสำคัญ

ประการหนึ่งต่อการออกฤทธิ์และความเป็นพิษของยา และสารเคมี ความแตกต่างดังกล่าวยังอาจสัมพันธ์กับการเกิดโรคบางอย่างด้วย แต่ปัจจัยนี้มักถูกมองข้ามไป อาจเนื่องจากการที่มีข้อมูลค่อนข้างจำกัด โดยเฉพาะของชาวเอเชีย การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับลักษณะปรากฏและลักษณะยีนที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยาและสารเคมีในคนเชื้อชาติต่างๆ จะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนายา และทำให้การใช้ยามีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นทั้งยาที่ใช้มานานแล้วและยาใหม่ รวมทั้งแนวทางในการป้องกันและแก้ไขอันตรายที่อาจเกิดจากสารเคมีต่างๆ อีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Gibson GG, Skett P. Introduction to Drug Metabolism. London : Chapman & Hall, 1992.
2. Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ et al. The P450 superfamily : update on new sequences, gene mapping, accession, numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. DNA Cell Biol 1993;12:1-51.
3. Gonzalez FJ. Human cytochrome P450 : problems and prospects. Trends Pharmacol Sci 1992;13:346-52.
4. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. Lancet 1977;1:584-6.
5. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler HJ. Defective oxidation of sparteine in man. A new pharmacogenetic defect. Eur J Clin Pharmacol 1979;16: 183-7.
6. McGourty JC, Silas JH, Lennard MS, Tucker GT, Woods HF. Metoprolol metabolism and debrisoquine oxidation polymorphism - population and family studies. Br J Clin Pharmacol 1985;20: 555-66.
7. Evans DAP, Mahgoub A, Sloan TP, Idle JR, Smith RL. A family and population study of genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. J Med Genet 1980;17:102-5.
8. Eichelbaum M, Bertilsson L, Sawe J, Zekorn C. Polymorphic oxidation of sparteine and debrisoquine : Related pharmacogenetic entities. Clin Pharmacol Ther 1982;31:184-6.
9. Eichelbaum M, Baur MP, Dengler HJ et al. Chromosomal assignment of human cytochrome P-450 (debrisoquine/sparteine type) to chromosome 22. Br J Clin Pharmacol 1987;23:455-8.
10. Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. Nature 1988;331:442-6.
11. Lou YC. Differences in drug metabolism polymorphism between Orientals and Caucasians. Drug Metab Rev 1990; 22:451-75.
12. Ishizaki T. Genetically determined N-acetylation and oxidation polymorphisms : their clinical implications in Far Eastern Oriental populations. Asia Pacific J Pharmacol 1991;6:187-99.

13. Alvan G, Bechtel P, Iselius L, Gundert-Remy U. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:533-7.
14. Cholerton S, Daly AK, Idle JR. The role of individual human cytochromes P450 in drug metabolism and clinical response. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:434-9.
15. Boyd JR. Drug Facts and Comparisons. 1985 ed. Philadelphia : J.B. Lippincott, 1985.
16. Wedlund PJ, Asianian WS, McAllister CB, Wilkinson GR, Branch RA. Mephenytoin hydroxylation deficiency in Caucasians : Frequency of a new oxidative drug metabolism polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:773-80.
17. Daly AK, Cholerton S, Gregory W, Idle JR. Metabolic polymorphisms. *Pharmacol Ther* 1993;57:129-60.
18. Inaba T, Jurima M, Kalow W. Family studies of mephenytoin hydroxylation deficiency. *Am J Hum Genet* 1986;38:768-72.
19. Ward SA, Goto F, Nakamura K et al. S-mephenytoin 4-hydroxylase is inherited as an autosomal recessive trait in Japanese families. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:96-9.
20. Weber WW, Hein DW. N-Acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol Rev* 1985;37:25-79.
21. Horai Y, Ishizaki T. Pharmacogenetics and its clinical implications : N-Acetylation polymorphism. *Rat Drug Ther* 1987;21:1-7.
22. Evans DAP. N-Acetyltransferase. *Pharmacol Ther* 1989;42:157-234.
23. Blum M, Grant DM, McBride W, Heim M, Meyer UA. Human arylamine N-acetyltransferase genes : isolation, chromosomal localisation and functional expression. *DNA Cell Biol* 1990;9:193-203.
24. Blum M, Demierre A, Grant DM, Heim M, Meyer UA. Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1991;88:5237-41.
25. Caporaso NE, Shaw GL. Clinical implications of the competitive inhibition of the debrisoquin-metabolizing isozyme by quinidine. *Arch Intern Med* 1991;151:1985-92.
26. Lennard MS, Silas JH, Freestone S, Ramsay LE, Tucker GT, Woods HF. Oxidation phenotype-- A major determinant of metoprolol metabolism and response. *N Engl J Med* 1982;307:1558-60.
27. Eichelbaum M, Gross AS. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism -clinical aspects. *Pharmacol Ther* 1990;46:377-94.
28. Bluhm RE, Wilkinson GR, Shelton R, Branch RA. Genetically determined drug-metabolizing activity and desipramine-associated cardiotoxicity: A case report. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:89-95.

29. Clark DWJ. Genetically determined variability in acetylation and oxidation. *Drugs* 1985;29:342-75.
30. Steiner E, Dumant E, Spina E, Dahlqvist R. Inhibition of desipramine 2-hydroxylation by quinidine and quinine. *Clin Pharmacol Ther* 1987;43:577-81.
31. Eichelbaum M, Mineshita S, Ohnhaus EE, Zekorn C. The influence of enzyme induction on polymorphic sparteine oxidation. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:49-53.
32. Kutt H, Brennan R, Dehejia H, Verebely K. Diphenylhydantoin intoxication. A complication of isoniazid therapy. *Am Rev Respir Dis* 1970;101:377-84.
33. Valsalan VC, Cooper GL. Carbamazepine intoxication caused by interaction with isoniazid. *Br Med J* 1982;285:261-2.
34. Agundez JAG, Martinez C, Ladero JM et al. Debrisoquine oxidation genotype and susceptibility to lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:10-4.
35. Smith CAD, Gough AC, Leigh PN et al. Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease. *Lancet* 1992;339:1375-7.
36. Barbeau A, Roy M, Langston JW. Neurological consequence of industrial exposure to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Lancet* 1985;1:747.
37. Ballard P, Langston JW, Tetud J, Burns RS. Chemically induced chronic Parkinsonism in young adults: clinical and neuropharmacologic aspects. *Neurology* 1983;33 (suppl 2):90.
38. Wohlleb JC, Hunter CF, Blass B, Kadlubar FF, Chu DZJ, Lang NP. Aromatic amine acetyltransferase as a marker for colorectal cancer: environmental and demographic association. *Int J Cancer* 1990;46:22-30.
39. Goldstein JA, Faletto MB, Romkes-Spark M et al. Evidence that CYP2C19 is the major S-mephenytoin 4-hydroxylase in humans. *Biochemistry* (in press).