

# เภสัชวิทยาและปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาของยา clopidogrel

นันทญา นาคคำ<sup>1</sup>, ศิริมาศ กาญจนวาศ<sup>1</sup>, สมนศักดิ์ เทียมเก่า<sup>2</sup>, วิจิตรา ทศนียกุล<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชวิทยา และ <sup>2</sup>ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Pharmacology and Factors Affecting the Therapeutic Efficacy of Clopidogrel

Nontaya Nakkam<sup>1</sup>, Sirimas Kanjanawart<sup>1</sup>, Somsak Tiamkao<sup>2</sup> WichittraTassaneeyakul<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and <sup>2</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, 40002, Thailand

Clopidogrel เป็นยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดโดยยับยั้งการจับของ adenosine diphosphate (ADP) กับ P2Y<sub>12</sub> receptor ที่เกล็ดเลือดอย่างจำเพาะเจาะจง ทำให้ ADP ไม่สามารถกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของ glycoprotein GP IIb/IIIa complex ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

Clopidogrel นิยมใช้ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมอง อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าการใช้ยา clopidogrel ในผู้ป่วยเพื่อการรักษาโรคดังกล่าวยังมีปัญหาสำคัญหลายประการ โดยพบว่าประมาณร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 44 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาจะตอบสนองต่อยาได้ไม่ดีเท่าที่ควร ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นโรคซ้ำ ปัจจุบันพบว่าการตอบสนองต่อยา clopidogrel ของผู้ป่วยจะขึ้นกับลักษณะทางพันธุกรรมของยีนบางชนิด ตัวอย่างเช่น ยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์เอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา clopidogrel (เช่น *CES1*, *CYP2C19* หรือ *PON1*) รวมทั้งลักษณะทางพันธุกรรมของยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์ P2Y<sub>12</sub> receptor ที่ทำหน้าที่จับกับโมเลกุลของยา นอกจากนี้ยังพบว่ายาอื่นๆ ที่ได้รับร่วมกันสามารถเกิดอันตรกิริยาที่อาจส่งผลกระทบต่อ การออกฤทธิ์และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา clopidogrel ได้ด้วย ข้อมูลต่างๆ เหล่านี้มีประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับแพทย์เภสัชกร รวมทั้งผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ในการรักษาโรค ทั้งนี้ถ้าสามารถควบคุมปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ได้จะทำให้การใช้ยา clopidogrel เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

Clopidogrel is an antiplatelet drug that irreversibly binds to the platelet purinergic P2Y<sub>12</sub> receptor and inhibits ADP-induced stimulation of the GPIIb/IIIa receptor complex. It is widely used for management of atherothrombotic disease in patients who have experienced severe vascular events such as stroke or myocardial infarction or with peripheral artery disease. The current data, however, show that about 5% to 44% of patients treated with conventional doses of clopidogrel do not display adequate antiplatelet response and result in a high risk of recurrent atherothrombotic events. There are several factors that can affect clopidogrel response such as genetic polymorphisms of drug metabolizing enzymes (i.e. *CES1*, *CYP2C19*, and *PON1*), genetic polymorphisms of P2Y<sub>12</sub> receptors, drug formulations, and drug-drug interaction. Identification of factors affecting clopidogrel response is needed to improve the antiplatelet effect and reduce risks for cardiovascular events. The purpose of this review is to discuss the contribution of individual factors responsible for variations of action and clopidogrel efficacy. This information will be very useful for physicians, pharmacists, and healthcare personnel for considering and increasing the safety and efficacy of clopidogrel therapy.

**Keywords:** Clopidogrel, antiplatelet effect, platelet aggregation, genetic polymorphisms, formulations, drug interaction

สรินครินทร์เวชสาร 2557; 29 (1): 71-80. ♦ Srinagarind Med J 2014 ;29 (1): 71-80.

\*Corresponding Author: Wichittra Tassaneeyakul, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen Tel./Fax. 043-348397 E-mail: wichitt@kku.ac.th

## บทนำ

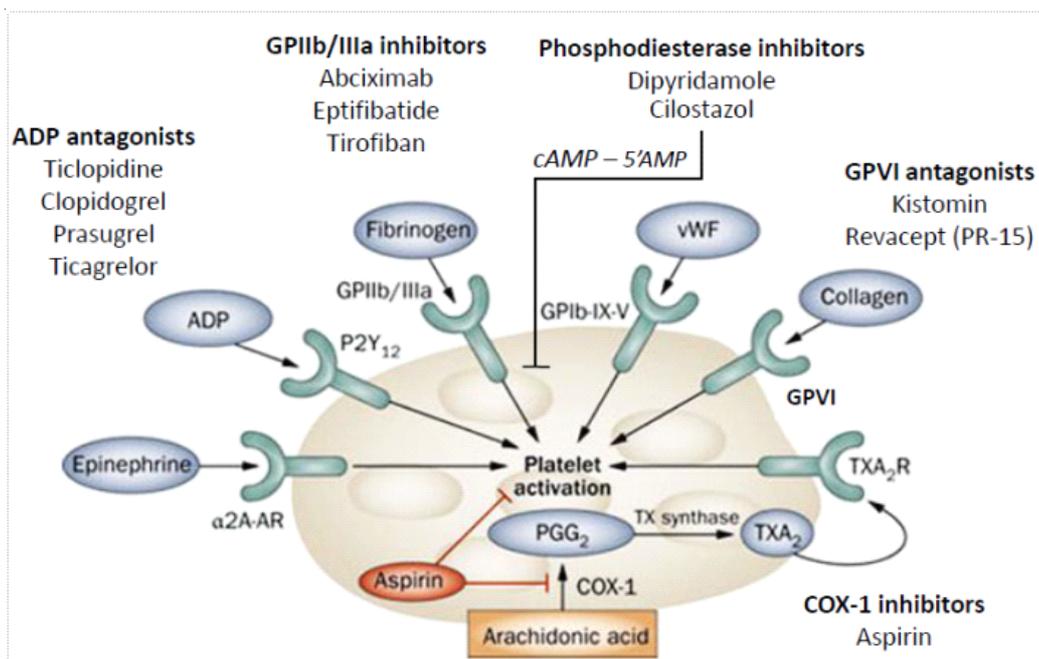
เกล็ดเลือดเป็นเซลล์ขนาดเล็กและไม่มีนิวเคลียสซึ่งเจริญเติบโตจากเซลล์ megakaryocyte ในไขกระดูก เมื่อเกล็ดเลือดออกจากไขกระดูกเข้าสู่กระแสเลือดแล้วจะมีอายุประมาณ 7-10 วัน โดยทั่วไปเกล็ดเลือดจะถูกกระตุ้นให้เกิดการเกาะกลุ่มที่บริเวณแผลเมื่อร่างกายเกิดบาดแผล หลังจากนั้นเกล็ดเลือดจะมีการเกาะกลุ่มมากขึ้นโดยอาศัยตัวกระตุ้นต่างๆ ได้แก่ collagen, thrombin, thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), adenosine diphosphate (ADP), และ epinephrine<sup>1</sup> ยาที่ออกฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเป็นยาจำเป็นที่ต้องใช้ในการรักษาโรคหลายโรค เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โดยยาด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่มีจำหน่ายในปัจจุบันสามารถแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ตามกลไกการออกฤทธิ์ (รูปที่ 1)

สำหรับยา clopidogrel เป็นยาด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมอง อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าการใช้ยา clopidogrel ในผู้ป่วยโรคดังกล่าวยังมีปัญหาสำคัญหลายประการ ตัวอย่างเช่น ร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 44 ของผู้ที่ได้รับยา clopidogrel จะตอบสนองต่อยาได้ไม่ดีเท่าที่ควร ทำให้มีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นโรคซ้ำเพิ่มมากขึ้น<sup>2</sup> นอกจากนี้ยังมีปัจจัยหลายปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา clopidogrel ของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งบทความ

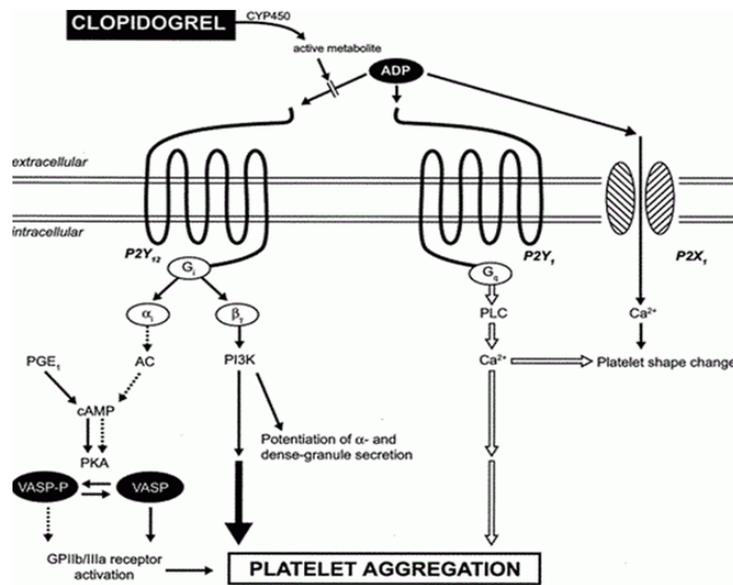
นี้มุ่งเน้นที่จะประมวลองค์ความรู้สำคัญที่เกี่ยวข้องกับเภสัชวิทยาและปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ รวมทั้งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา clopidogrel รวมทั้งวิเคราะห์ข้อมูลเหล่านั้นเพื่อให้แพทย์ เภสัชกร บุคลากรทางการแพทย์ รวมทั้งผู้สนใจ สามารถนำไปใช้ประยุกต์ใช้เพื่อให้การใช้ยา clopidogrel เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

## กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์ของยา clopidogrel

Clopidogrel ออกฤทธิ์โดยการจับกับ P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptor บนเกล็ดเลือดอย่างจำเพาะเจาะจงเป็นผลให้ ADP ไม่สามารถจับกับ P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptor บนเกล็ดเลือดได้ ส่งผลให้ไม่สามารถกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของ glycoprotein GP IIb/IIIa complex ทำให้เกล็ดเลือดไม่สามารถเกาะกลุ่มกันได้<sup>3</sup> (รูปที่ 2) เนื่องการจับของ clopidogrel กับ P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptor บน เกล็ดเลือดเป็นแบบไม่สามารถผันกลับได้ ดังนั้น clopidogrel จะมีผลต่อเกล็ดเลือดที่สัมผัสกับยาตลอดอายุที่เหลือของเกล็ดเลือด และฤทธิ์การยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดจะขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ โดยพบฤทธิ์การยับยั้งได้ตั้งแต่ 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาโดยการรับประทานเพียงครั้งเดียว สำหรับการให้ยา clopidogrel ในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันติดต่อกัน จะพบฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของ เกล็ดเลือดตั้งแต่วันแรกที่ได้รับยา โดยที่ฤทธิ์ในการยับยั้งนี้จะเข้าสู่ภาวะ steady state ระหว่างวันที่ 3-7 และพบว่าระดับ การยับยั้ง



รูปที่ 1 ตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และยาด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ดัดแปลงจาก (Hall, 2011)<sup>1</sup>



รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา clopidogrel ดัดแปลงจาก (Nguyen, 2005)<sup>6</sup>

การเกาะกลุ่มโดยเฉลี่ยที่ภาวะ steady state มีค่า ประมาณ ร้อยละ 40-60 โดยทั่วไปการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และระยะเวลาที่มีเลือดออก (bleeding time) จะกลับสู่ภาวะปกติหลังจากหยุดยาประมาณ 5 วัน<sup>4, 5</sup>

**เภสัชจลนศาสตร์ของยา clopidogrel<sup>4, 5</sup>**

ยานี้จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังจากให้โดยการรับประทาน โดยพบความเข้มข้นสูงสุดของเมแทบอไลต์หลัก (major metabolite) ในพลาสมาที่เวลา 1 ชั่วโมงหลังรับประทาน clopidogrel ในขนาด 75 มิลลิกรัม มีค่าประมาณ 3 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยอาหารไม่มีผลต่อปริมาณยาที่จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด และประมาณร้อยละ 90 ของ clopidogrel และเมแทบอไลต์หลักจะจับกับพลาสมาโปรตีนแบบผันกลับได้ดี หลังจาก clopidogrel ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด พบว่าประมาณร้อยละ 85 ของขนาดยาที่ได้รับจะถูก hydrolysis ให้กลายเป็นอนุพันธ์ carboxylic acid ได้อย่างรวดเร็ว โดยเมแทบอไลต์ที่อยู่ในรูปอนุพันธ์ carboxylic acid นี้ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ส่วนที่เหลือประมาณร้อยละ 15 จะถูกเมแทบอไลซ์ที่ตับให้อยู่ในรูป 2-oxo-clopidogrel (ซึ่งเป็น intermediate metabolite) โดยอาศัย cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) เป็นเอนไซม์หลัก จากนั้น 2-oxo-clopidogrel จะถูกเมแทบอไลซ์ต่อโดยเอนไซม์ paraoxonase-1 (PON1) กลายเป็น thiol metabolite (R 130964) ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (รูปที่ 3)

จากการศึกษาโดยการให้ C-labeled clopidogrel ในมนุษย์ พบว่าร้อยละ 50 ของขนาดยาที่ได้รับจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 50 จะถูกขับออกทางอุจจาระ โดยมีค่าครึ่งชีวิตของเมแทบอไลต์หลักประมาณ 8 ชั่วโมง ประมาณร้อยละ 2 ของ C-labeled clopidogrel ที่ให้เข้าสู่ร่างกายจะจับกับเกล็ดเลือดโดยพันธะแบบโควาเลนต์ ซึ่งค่าครึ่งชีวิตของยาที่จับกับเกล็ดเลือดนี้มีค่าประมาณ 11 วัน<sup>4, 5</sup>

**ข้อบ่งใช้และขนาดยาของยา clopidogrel**

สำหรับขนาดยาเพื่อลดการอุดตันของหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) มักนิยมให้ในขนาด 300 มก. ครั้งเดียว จากนั้นจึงตามด้วยการให้ยาขนาด 75 มก. ต่อวัน ส่วนในกรณีที่ใช้ยาเพื่อต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากการอุดตันทำให้ขาดเลือด (ischemic stroke) และผู้ป่วยที่มีการอุดตันที่หลอดเลือดแดงส่วนปลาย (established peripheral arterial disease) นิยมให้ยาในขนาดยา 75 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>4</sup>

**ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาของยา clopidogrel**

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองของยา clopidogrel ที่สำคัญมีดังต่อไปนี้

### 1. ปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์

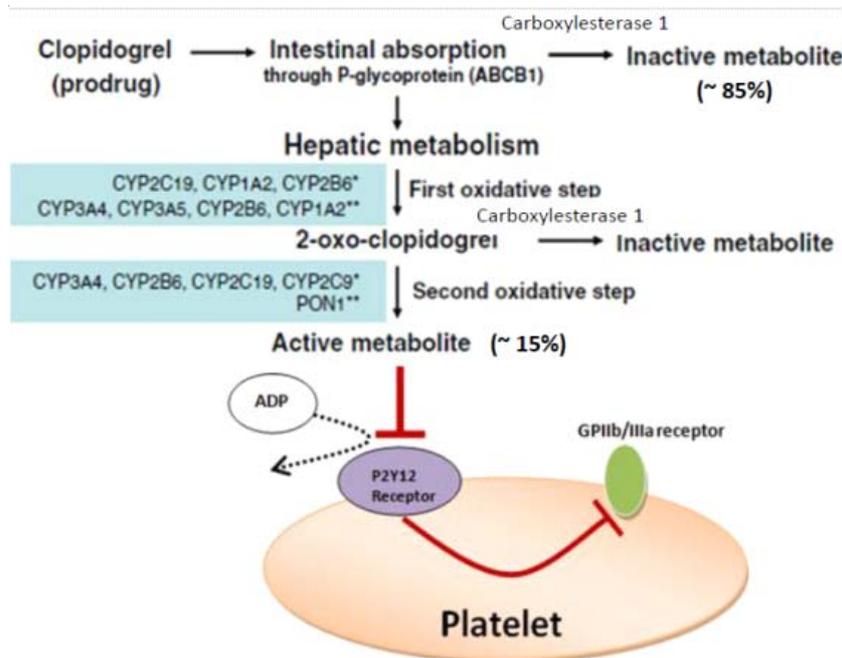
เนื่องจากยา clopidogrel ถูกเมแทบอลิซึมในร่างกาย โดยอาศัยเอนไซม์หลายชนิด ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่ายีนที่ควบคุมการสังเคราะห์เอนไซม์เหล่านั้นมีความแตกต่างทางพันธุกรรมในผู้ป่วยแต่ละราย ปัจจุบันมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยา clopidogrel กับความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์เอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมของยา clopidogrel หลายการศึกษา ซึ่งจะขอสรุปผลการศึกษที่สำคัญดังต่อไปนี้

#### 1.1 ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน carboxylesterase1 (CES1)

carboxylesterase1 (CES1) เป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยา hydrolysis ของสาร carboxylic ester หลายชนิด (ทั้งที่พบภายในร่างกายและได้รับจากภายนอก) ให้เป็น alcohol และ carboxylic acid โดยยีน CES1 ที่ทำหน้าที่ควบคุมการสังเคราะห์เอนไซม์ CES1 พบบนโครโมโซมของมนุษย์

คู่ที่ 16q22 ปัจจุบันพบความหลากหลายทางพันธุกรรมหลายชนิดที่ส่งผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CES1 ตัวอย่างเช่น ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CES1 แบบ CES1 G143E ที่มี การแทนที่ของ glycine (G) ด้วย glutamic acid (E) (GGG>GAG) ที่ลำดับกรดอะมิโนที่ 143 บน exon 4 และลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CES1 แบบ CES1 D260fs ซึ่งมีการหายไปของเบส T (GAT/GA-G) ที่ลำดับกรดอะมิโนที่ 260 บน exon 6 ทำให้เปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนจาก aspartic acid เป็น glutamic acid ส่งผลให้เอนไซม์ CES มีขนาดสั้นลง เป็นผลให้ความสามารถในการทำงานของ เอนไซม์นี้ลดลง<sup>8</sup>

ประมาณร้อยละ 85 ของ ขนาดยา clopidogrel ที่ได้รับจะถูก hydrolysis โดยเอนไซม์ CES1 ให้กลายเป็นอนุพันธ์ carboxylic acid อย่างรวดเร็ว โดยเมแทบอลิต์ในรูป carboxylic acid นี้จะไม่มีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด นอกจากนี้เอนไซม์ CES1 ยังทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึม 2-oxo-clopidogrel (ซึ่งเป็น intermediate metabolite ที่จะถูก



รูปที่ 3 กระบวนการเมแทบอลิซึมและกลไกการออกฤทธิ์ clopidogrel ดัดแปลงจาก (Yin and Miyata, 2011)<sup>7</sup>

ตารางที่ 1 CYP2C19 แอลลีลที่สำคัญและคุณสมบัติของเอนไซม์

แอลลีล	มิวเทชัน	ผลลัพธ์จากมิวเทชัน/ ลำดับกรดอะมิโนที่ผิดปกติ	ความสามารถในการทำงานของเอนไซม์
CYP2C19*1	Wild-type	ปกติ	ปกติ
CYP2C19*2	681G>A	เกิดการ splicing ผิดปกติ	ทำงานลดลง
CYP2C19*3	636G>A	W212X	ทำงานลดลง

เมแทบอลิซึมต่อไปเป็น thiol metabolite) ให้เป็นเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ด้วย (รูปที่ 3)

จากการศึกษาเมื่อต้นปี ค.ศ. 2013 ของ Lewis และคณะ ในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 566 ราย ที่ได้รับยา clopidogrel ขนาด 300 มก. ครั้งเดียว ตามด้วยการรับประทานยาแบบต่อเนื่องทุกวัน 75 มก. ต่อวัน ติดต่อกัน 6 วัน พบว่าอาสาสมัครที่มียีน *CES1* แบบ *143E-allele* จะมีระดับ thiol metabolite ของยา clopidogrel สูงกว่า และสามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ดีกว่าอาสาสมัครที่มียีน *CES1* แบบ *homozygotes 143G* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้นักวิจัยกลุ่มนี้ยังได้ศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ จำนวน 350 ราย ที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin พบว่าประสิทธิภาพของยา clopidogrel ในการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของผู้ป่วยที่มียีน *CES1* แบบ *143E-allele* สูงกว่าผู้ป่วยที่มียีน *CES1* แบบ *homozygotes 143G* นอกจากนี้จากการติดตามผลการรักษาของยา clopidogrel เป็นเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยที่มียีน *CES1* แบบ *homozygotes 143G* จะมีอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจ ประมาณร้อยละ 13.7 แต่ไม่พบอุบัติการณ์นี้ในผู้ป่วยที่มียีน *CES1* แบบ *143E-allele*<sup>9</sup> ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษา ของ Zhu และคณะที่ได้ทำการศึกษาผลของเอนไซม์ *CES1* ต่อระดับ thiol metabolite ของยา clopidogrel ในหลอดทดลองที่พบว่าเมื่อให้ bis (4-nitrophenyl) phosphate ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ *CES1* จะส่งผลให้ปริมาณของ thiol metabolite เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 100 นอกจากนี้ ยังพบว่า ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CES1* แบบ *G143E* มีผลลด อัตราเร็วของกระบวนการ hydrolysis ของ clopidogrel และ 2-oxo-clopidogrel เป็นผลทำให้มีระดับ thiol metabolite ของยา clopidogrel เพิ่มขึ้น<sup>10</sup>

## 1.2 ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน cytochrome P450 2C19 (*CYP2C19*) และ paraoxonase-1 (*PON1*)

*CYP2C19* เป็นเอนไซม์สำคัญที่เร่งปฏิกิริยา oxidation ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาหรือสารเคมีที่ได้รับจากภายนอก ร่างกาย ยีน *CYP2C19* ที่ควบคุมการสังเคราะห์เอนไซม์ *CYP2C19* พบบนโครโมโซมของมนุษย์ คู่ที่ 10q24 จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C19* เท่าที่มีรายงานในปัจจุบันมีไม่น้อยกว่า 26 แอลลีล โดยคุณสมบัติของ *CYP2C19* แอลลีลที่สำคัญที่พบในประเทศไทย (ตารางที่ 1)<sup>11</sup>

เมื่อถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดพบว่าประมาณร้อยละ 15 ของขนาดยา clopidogrel ที่ได้รับจะถูกเมแทบอลิซึมที่ตับ โดยในขั้นตอนแรก clopidogrel จะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป

2-oxo-clopidogrel (ซึ่งเป็น intermediate metabolite) โดยอาศัยเอนไซม์ *CYP2C19* จากนั้นเอนไซม์ *PON1* จะทำการเปลี่ยน 2-oxo-clopidogrel ให้เป็น thiol metabolite ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (รูปที่ 3)

จากรายงานการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 429 ราย ที่ได้รับยา clopidogrel ขนาด 300 มก. ครั้งเดียว ตามด้วยการรับประทานยาแบบต่อเนื่องทุกวัน 75 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 6 วัน พบว่าอาสาสมัครที่มียีน *CYP2C9* แบบ *CYP2C9\*2* อย่างน้อย 1 แอลลีล จะมีการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดสูงกว่าอาสาสมัครที่มียีน *CYP2C9* แบบ *homozygous CYP2C9\*1*<sup>12</sup> นอกจากนี้ผู้วิจัยคณะนี้ยังได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีการรักษาผ่านสายสวน (percutaneous coronary intervention) ที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin พบว่าอุบัติการณ์ของการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือด หัวใจหลังจากการใช้ยา clopidogrel ในผู้ป่วยที่มียีน *CYP2C19\*2* อย่างน้อย 1 แอลลีล จะสูงกว่าผู้ป่วยที่มียีน *CYP2C19* แบบ *homozygous CYP2C19\*1* มากกว่า 2 เท่า (hazard ratio = 2.42; 95% CI, 1.18-4.99)<sup>12</sup> ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Sibbing และคณะ ที่ทำการศึกษาความแตกต่างทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C19* และ *PON1* ต่อการออกฤทธิ์ของยา clopidogrel และผลต่ออัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดค้ำยัน (stent thrombosis) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการรักษาผ่านสายสวนจำนวน 1,524 ราย พบว่าประสิทธิภาพของยา clopidogrel ในการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่มียีน *CYP2C19* ทั้งแบบ *heterozygous* และ *homozygous CYP2C19\*2* จะลดลง เป็นผลให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดสูงถึง 1.51 เท่า (95%CI, 1.04–2.18) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่มียีนเป็นแบบ *homozygous CYP2C19\*1*<sup>13</sup> เป็นที่น่าสังเกตว่าผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kreutz และคณะ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับยา clopidogrel ร่วมกับ aspirin เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค จำนวน 151 ราย พบว่าประสิทธิภาพของยา clopidogrel ในผู้ป่วยที่มียีน *CYP2C19* แบบ *CYP2C19\*2* จะต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมแบบ *CYP2C19\*1* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>14</sup>

สำหรับ paraoxonase-1 (*PON1*) เป็นที่อยู่บนโครโมโซมของมนุษย์คู่ที่ 7q21 ปัจจุบันพบว่ายีน *PON1* มีความหลากหลายทางพันธุกรรมหลายแบบ ตัวอย่างเช่น *L55M* ซึ่งมีการแทนที่ของ leucine (L) ด้วย methionine (M) (*T163A*) ที่ลำดับกรดอะมิโนที่ 55 และ *Q192R* ซึ่งมีการแทนที่ของ glutamine (Q) ด้วย arginine (R) (*A575G*) ที่ลำดับกรดอะมิโนที่ 192 ซึ่งลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *PON1* แบบ

R192 จะมีผลทำให้ความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ PON1 เพิ่มขึ้น<sup>15</sup>

จากการศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้ พบว่าผู้ป่วยที่มียีนแบบ CYP2C19\*2 จะทำให้ประสิทธิภาพในการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา clopidogrel อย่างไม่พียงลักษณะทางพันธุกรรมของยีน PON1 แบบ Q192R มีผลต่อประสิทธิภาพการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา clopidogrel<sup>13, 14</sup> ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Bouman และคณะ ที่พบว่าผู้ป่วยที่มียีน PON1 แบบ QQ192 จะมีระดับของ thiol metabolite ในเลือด และประสิทธิภาพในการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดต่ำกว่า ผู้ที่มียีน PON1 แบบ RR192 รวมทั้งพบว่าผู้ป่วยที่มียีน PON1 แบบ QQ192 จะมีความเสี่ยงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำสูงกว่าผู้ป่วยที่มียีนเป็นแบบ RR192<sup>15</sup> จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดเฉียบพลันที่ได้ การรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจผ่านสายสวนที่ได้รับยา clopidogrel เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค พบว่าผู้ป่วยที่มียีน PON1 แบบ QQ192 จะมีค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet reactivity index (PRI)) สูงกว่า ผู้ป่วยที่มียีน PON1 แบบ Q192R และ RR192 ซึ่งบ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่มียีน PON1 แบบ QQ192 จะมีการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดมากขึ้น และอาจเกิด ความเสี่ยงที่จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจ<sup>16</sup>

กล่าวโดยสรุปลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 แบบ CYP2C19\*2 จะทำให้ประสิทธิภาพของยา clopidogrel ในการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดลดลง แต่เป็นที่น่าสังเกตว่าการศึกษาดังกล่าวเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน PON1 แบบ Q192R ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา clopidogrel ยังไม่มีความชัดเจนมากเท่าใดนัก

จากข้อมูลการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 ในประชากรไทย พบว่าความชุกของผู้ที่การทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 บกพร่อง (poor metabolizer) มีค่าสูงกว่าชาวยุโรป (ร้อยละ 9.2 vs ร้อยละ 2-5)<sup>17</sup> และ ความชุกของผู้ที่มียีน CYP2C19 แบบ CYP2C19\*2 หรือ

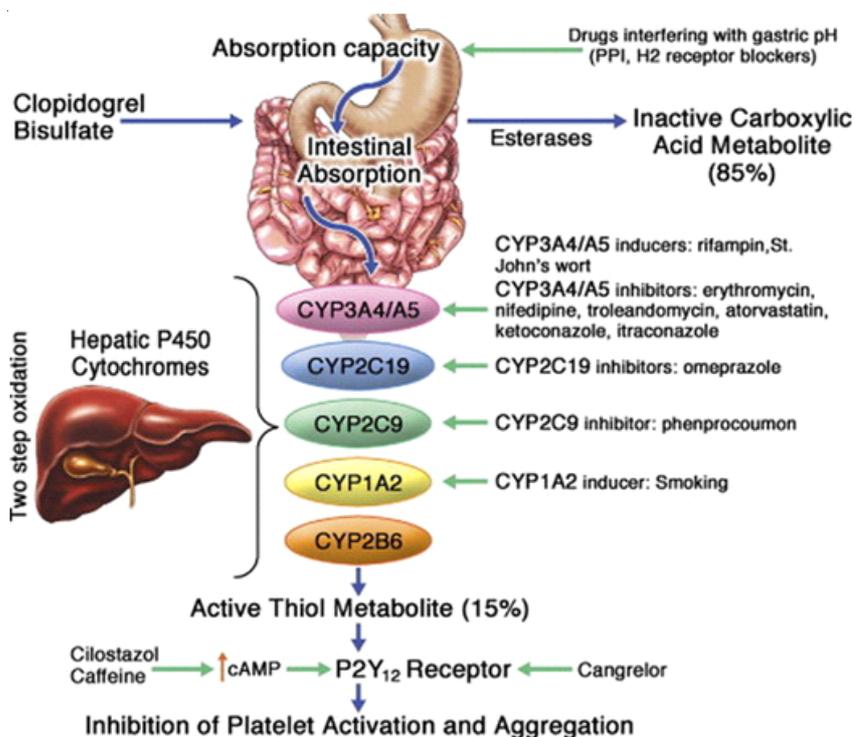
CYP2C19\*3 อย่างน้อย 1 แอลลีล มีค่าประมาณร้อยละ 55.5<sup>17</sup> ส่วนความชุก ของยีน PON1 แบบ QQ192, QR192 และ RR192 ในประชากรไทยมีค่าประมาณร้อยละ 50.0, 42.1 และ 7.9 ตามลำดับ<sup>18</sup> จากข้อมูลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าผู้ที่มียีนแบบ CYP2C19\*2 หรือ CYP2C19\*3 อย่างน้อย 1 แอลลีล และ มีความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน PON1 แบบ Q192R มีความชุกมากกว่าครึ่งหนึ่งของประชากรไทยทั้งหมด ซึ่งอาจส่งผลต่อการตอบสนองของเกล็ดเลือดต่อยา clopidogrel ในการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจได้ ดังนั้น การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 และ PON1 กับฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา clopidogrel เพื่อประเมินว่ายีนเหล่านี้สามารถนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรม เพื่อทำนายการตอบสนองของยา clopidogrel ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือด หัวใจชาวไทยได้หรือไม่จึงมีความสำคัญ เนื่องจากข้อมูล ดังกล่าวจะมีประโยชน์อย่างยิ่งที่จะช่วยให้แพทย์สามารถ นำไปใช้ประกอบการพิจารณาการใช้ยา clopidogrel ในผู้ป่วย แต่ละรายได้อย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค

### 1.3 ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ P2Y12 receptor

P2Y12 receptor เป็น receptor ที่อยู่บนเกล็ดเลือดซึ่งจะถูกกระตุ้นได้ด้วย ADP ส่งผลให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าลักษณะทางพันธุกรรมของ P2Y12 receptor ของผู้ป่วยอาจส่งผลให้การตอบสนองของยา clopidogrel<sup>19</sup> จากการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของยีน P2Y12 ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่ามีถึง 5 แบบ (ตารางที่ 2) โดยจัดเป็น major haplotypes (H1) (ประกอบด้วย 139C, 774T, 52G และไม่พบ i-ins801A ที่ตำแหน่ง intron) และ minor haplotypes (H2) (ประกอบด้วย 139T, 774C, 52T และ i-ins801A) และ พบว่าอาสาสมัคร ที่มียีน P2Y12 แบบ H2/H2 haplotypes จะมีค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเมื่อถูกกระตุ้นด้วย ADP สูงกว่าผู้ป่วยที่มียีน P2Y12 แบบอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>19</sup> นอกจากนี้ยังพบว่ามีผู้ป่วยที่มียีน P2Y12 แบบ H2/H2 haplotypes มีความ

ตารางที่ 2 ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน P2Y12

ตำแหน่ง	มิวเทชัน	ลำดับกรดอะมิโนที่ผิดแผก	%ความถี่ของแอลลีล (ชนิดของแอลลีล)	
Intron	i-C139T	-	86.2 (C)	13.8 (T)
Intron	i-T744C	-	86.2 (T)	13.8 (C)
Intron	i-ins801A	-	13.8 (Insertion of an A)	
Exon2	G52T	G/G	86.2 (G)	13.8 (T)
Exon2	C34T	N/N	72.5 (C)	27.5 (T)



รูปที่ 4 กลุ่มยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา clopidogrel (Clopidogrel-drug interaction) ดัดแปลงจาก (Bates, 2011)<sup>30</sup>

สัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease)<sup>20</sup> และมีค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่มียีนแบบ H1<sup>21</sup> อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้ยังไม่สามารถสรุปบทบาทของลักษณะทางพันธุกรรมของ P2Y12 receptor กับการตอบสนองต่อยา clopidogrel ของผู้ป่วย จำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม<sup>22,23</sup>

## 2. ปัจจัยของความแตกต่างของสูตรตำรับยา clopidogrel ระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

Plavix<sup>®</sup> เป็นยาต้นตำรับของ clopidogrel ที่วางจำหน่ายในท้องตลาดโดยบริษัท Sanofi-Aventis โดยตัวยาสำคัญ clopidogrel ที่อยู่ใน Plavix<sup>®</sup> จะอยู่ในรูปเกลือ bisulfate และมีรูปผลึกแบบ “Form I” ต่อมาในปี ค.ศ. 2003 บริษัท Sanofi-Aventis ได้ทำการพัฒนา clopidogrel bisulfate ในรูปผลึกชนิดใหม่ที่เรียกว่า “Form II” ออกมาวางตลาดแทนรูปแบบ Form I ซึ่งเป็นรูปผลึกแบบเดิมที่ใกล้เคียงกับตัวรับ แต่ยังคงจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า “Plavix<sup>®</sup>” เช่นเดิม โดย clopidogrel รูปผลึกทั้งสองมีคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ดังต่อไปนี้

*Clopidogrel bisulfate form I* เป็น monoclinic space group ที่ประกอบด้วย 2 crystallographically independent ion pairs อยู่ในลักษณะที่ไม่สมมาตรกัน มีจุดหลอมเหลวอยู่

ที่ 184 องศาเซลเซียส<sup>24, 25</sup>

*Clopidogrel bisulfate form II* เป็น orthorhombic space group ที่ประกอบด้วย 1 ion pair อยู่ในลักษณะที่ไม่สมมาตรกัน มีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 176 องศาเซลเซียสและมีการละลายน้อยกว่า form I ปรบงบอกว่า form II มีความคงตัวที่อุณหภูมิศาสตร์ (thermodynamic stability) ดีกว่า form I<sup>24,25</sup> นอกจากนี้การจับตัวกันของอนุภาคของแข็ง (bulk solid) ของ clopidogrel bisulfate form II จะกระชับและจับตัวกันแน่นกว่า clopidogrel bisulfate form I ทำให้ clopidogrel bisulfate form II มีค่า electrostatic น้อยกว่า ซึ่งจะส่งผลให้ clopidogrel bisulfate form II มีความพร้อมที่จะสามารถผ่านกระบวนการผลิตทางเภสัชกรรมได้ง่ายและมีความคงตัวที่ดีกว่า

เมื่อสิทธิบัตรของยา clopidogrel bisulfate form I ได้หมดอายุลง ทำให้มีบริษัทผลิตยาสามัญหลายบริษัททั้งในประเทศและต่างประเทศ ทำการผลิตและขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาสามัญ clopidogrel โดยมีตัวยาสำคัญคือ clopidogrel bisulfate ซึ่งมีรูปผลึกเป็นแบบ form I ปัจจุบัน ผลิตภัณฑ์ยาสามัญ clopidogrel ที่วางจำหน่ายในประเทศไทย มีอยู่ 4 ตราสินค้า ได้แก่ Apolets<sup>®</sup>, Clopidogrel tablets GPO, Pidogen<sup>®</sup> และ Ceruvin<sup>®</sup>

โดยทั่วไปตามเกณฑ์ของคณะกรรมการอาหารและยา สำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา และสำนักงาน

อาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย<sup>26</sup> กำหนดว่ายาที่มีลักษณะผลิตภัณฑ์แตกต่างกันจัดเป็น "pharmaceutical alternative" ไม่ใช่ "ยาใหม่ (new drug)" ซึ่งในขั้นตอนของการขึ้นทะเบียนยาที่เป็น pharmaceutical alternative นั้น บริษัทผู้ผลิตไม่จำเป็นต้องทำการทดสอบทางคลินิก เพื่อแสดงความเท่าเทียมกันในการรักษา (therapeutic equivalence study) ทั้งนี้ เนื่องจากโมเลกุลยาที่เป็นตัวออกฤทธิ์เป็นชนิดเดียวกันกับยาต้นแบบ เพียงแต่แสดงข้อมูลความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม (pharmaceutical equivalence study) และข้อมูลการศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence study) เท่านั้น รวมทั้งต้องแสดงหลักฐานของกระบวนการผลิตยาว่าเป็นไปตามหลักการของ Good Manufacturing Practice (GMP)<sup>24,27</sup> ซึ่งตั้งแต่ พ.ศ. 2543 เป็นต้นมา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขกำหนดว่าผลิตภัณฑ์ยาสามัญทุกตำรับที่จะขอขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยจะต้องแสดงข้อมูลการศึกษาความเท่าเทียมทางเภสัชกรรม (pharmaceutical equivalence study) และความเท่าเทียมทางเภสัชจลนศาสตร์ ที่เรียกว่าการศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence study)

สำหรับข้อมูลรายงานการศึกษาที่ศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์การต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดระหว่างยา clopidogrel bisulfate ที่เป็นยาต้นแบบกับผลิตภัณฑ์ยาสามัญเท่าที่มีรายงานมีเพียง 2 รายงาน ได้แก่ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา clopidogrel bisulfate ที่เป็นยาต้นแบบกับยาสามัญ โดย Ungprasert และคณะ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจชาวไทย จำนวน 74 ราย โดยให้ยา clopidogrel bisulfate ที่เป็นยาต้นแบบโดยการให้ยาแบบต่อเนื่องมาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ จากนั้นปรับเปลี่ยนยาให้เป็นผลิตภัณฑ์ยาสามัญ โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม แต่ละกลุ่มได้รับผลิตภัณฑ์ยาสามัญ Apolets<sup>®</sup> และ Clopidogrel GPO โดยให้รับประทานต่อเนื่องทุกวันเป็นระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดทั้งก่อนและหลังปรับเปลี่ยนยี่ห้อไม่แตกต่างกัน และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผลิตภัณฑ์ยาสามัญทั้งสองยี่ห้อพบว่าค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดไม่แตกต่างกัน บ่งชี้ว่าประสิทธิภาพในการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยาทั้งสามชนิดใกล้เคียงกัน<sup>28</sup> ซึ่งการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานการศึกษาของ Srimahachota และคณะ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ต้องได้รับการสวนหัวใจ จำนวน 49 ราย โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับยา clopidogrel bisulfate ที่เป็นยาต้นแบบหรือผลิตภัณฑ์ยาสามัญ Apolets<sup>®</sup> แบบครั้งเดียว ในขนาด 600 มก. พบว่ายาทั้งสองยี่ห้อ มีประสิทธิภาพในการ

ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดไม่ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>29</sup>

### 3. ปัจจัยทางด้านอันตรกิริยาระหว่างยา (Drug-drug interaction)

Clopidogrel จะถูกเมแทบอลิซึมให้กลายเป็น thiol metabolite ซึ่งมีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดโดยอาศัยเอนไซม์ CYP หลายชนิด (รูปที่ 4) ดังนั้นการให้ยา clopidogrel ร่วมกับยาอื่นที่มีผลรบกวนกระบวนการเมแทบอลิซึมของ clopidogrel อาจส่งผลต่อระดับ thiol metabolite และฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามียาหลายชนิดที่อาจส่งผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา clopidogrel และผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับยา clopidogrel ร่วมกับยารักษาโรคกลุ่มอื่น เช่น ยากลุ่ม statin เพื่อลดไขมันในหลอดเลือด ยากลุ่ม calcium channel blockers เพื่อลดความดันเลือด หรือ ยากลุ่ม proton pump inhibitors เพื่อลดกรดป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร ดังนั้นจึงมีโอกาสสูงที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา clopidogrel กับยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย

สำหรับยาลดระดับ cholesterol ในเลือดกลุ่ม statin โดยเฉพาะ lovastatin, simvastatin, atorvastatin จะถูกเมแทบอลิซึมในร่างกายโดยเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้นหากให้ยากลุ่มนี้ ร่วมกับ clopidogrel จะมีผลยับยั้ง CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในวิถีการเมแทบอลิซึมของยา clopidogrel จากการศึกษาผลของการให้ยา clopidogrel ร่วมกับ atorvastatin ในหลอดทดลอง พบว่า atorvastatin สามารถยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา clopidogrel ได้มากกว่าร้อยละ 90<sup>30</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า atorvastatin และ simvastatin สามารถลดฤทธิ์การต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของ clopidogrel ในหลอดทดลองได้ดี<sup>32</sup> อย่างไรก็ตามผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา clopidogrel กับยากลุ่ม statin ในทางคลินิกยังไม่ชัดเจนเท่าใดนัก<sup>32</sup>

ยากลุ่ม proton pump inhibitor (PPIs) จะถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP2C19 เป็นหลัก ซึ่งหากมีการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 จะส่งผลให้ระดับ thiol metabolite ของ clopidogrel ลดลง ดังนั้นผู้ป่วยจึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการอุดตันของหลอดเลือด<sup>30</sup> จากรายงานการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า lansoprazole สามารถยับยั้งการเมแทบอลิซึมของยา clopidogrel ได้ แต่ omeprazole ไม่มีผลดังกล่าว<sup>32</sup> นอกจากนี้ยังมีจากรายงานการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา clopidogrel 75 มก. ต่อวันร่วมกับยากลุ่ม PPIs แต่ละชนิด (omeprazole, lansoprazole,

rabeprazole) พบว่ายาในกลุ่ม PPIs แต่ละชนิดไม่มีผลต่อประสิทธิภาพในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของยา clopidogrel<sup>37</sup> ส่วนผลการศึกษาด้านคลินิกในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา clopidogrel กับยาในกลุ่ม PPIs ยังไม่ชัดเจนเท่าใดนัก<sup>30,34</sup> แต่อย่างไรก็ตามเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ในเอกสารกำกับยา clopidogrel จึงยังคงมีข้อแนะนำว่าไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C19 เช่น omeprazole

สำหรับยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) จะถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม CCBs ร่วมกับ clopidogrel จึงอาจส่งผลต่อการเมแทบอลิซึมของยา clopidogrel เป็นผลทำให้ระดับ thiol metabolite และประสิทธิภาพในการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดลดลงได้<sup>35</sup> จากรายงานการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีการรักษาผ่านสายสวนพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา clopidogrel ร่วมกับยาในกลุ่ม CCBs จะมีค่าการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาในกลุ่ม CCBs อย่างไรก็ตามผลดังกล่าวขัดแย้งกับรายงานการศึกษาของ Li และคณะ ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด จำนวน 98 ราย ที่ได้รับยา clopidogrel และ aspirin มาอย่างต่อเนื่อง ที่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา clopidogrel และ aspirin ร่วมกับ amlodipine ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพในการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด<sup>36</sup>

อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา clopidogrel กับยาอื่นๆ ยังไม่มีความชัดเจนเท่าใดนัก แต่เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยจึงควรต้องมีการติดตามผลการรักษาอย่างสม่ำเสมอสำหรับผู้ป่วยที่มีการใช้ยาอื่นๆ ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดอันตรกิริยากับยา clopidogrel และควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้รักษาอย่างใกล้ชิด

### สรุป

จากที่กล่าวมาทั้งหมด จะเห็นได้ว่ามีปัจจัยหลายปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาของยา clopidogrel ทั้งปัจจัยด้านความหลากหลายของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมยา รวมถึงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา อย่างไรก็ตาม จากหลักฐานการวิจัยชี้ให้เห็นว่าสูตรตำรับของผลิตภัณฑ์ยา clopidogrel ที่มีรูปผลึกต่างกัน ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาของยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งข้อมูลต่างๆ ที่รวบรวมและวิเคราะห์ในบทความนี้น่าจะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ เภสัชกร บุคลากรทางการแพทย์ รวมทั้งผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ สามารถนำความรู้เหล่านี้มาประยุกต์ใช้เพื่อให้การใช้ยา clopidogrel เป็นไปอย่างมี

ประสิทธิผลและมีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจมากยิ่งขึ้น

### กิตติกรรมประกาศ

ผลงานนี้ได้รับการสนับสนุนจากโครงการส่งเสริมการวิจัยในอุดมศึกษาและ การพัฒนามหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ ของสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา ผ่านศูนย์ความเป็นเลิศทางการวิจัยด้านสุขภาพที่จำเพาะของประชากรในประเทศอนุภูมิภาคลุ่มน้ำโขง มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### เอกสารอ้างอิง

- Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg* 2011; 112:292-318.
- Uchiyama S. Clopidogrel resistance: identifying and overcoming a barrier to effective antiplatelet treatment. *Cardiovasc Ther* 2011; 29:100-11.
- Mani H, Toennes SW, Linnemann B, Urbanek DA, Schwonberg J, Kauert GF, et al. Determination of clopidogrel main metabolite in plasma: a useful tool for monitoring therapy? *Ther Drug Monit* 2008; 30:84-9.
- Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug information handbook international 20<sup>th</sup> edition. Ohio: Lexi-Comp Inc, 2011.
- Kastrup E, Wickersham R, Schweain S, Walsh J. Drug facts and comparisons. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health Inc, 2010
- Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1157-64.
- Yin T, Miyata T. Pharmacogenomics of clopidogrel: evidence and perspectives. *Thromb Res* 2011; 128:307-16.
- Zhu HJ, Patrick KS, Yuan HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *Am J Hum Genet* 2008; 82:1241-8.
- Lewis JP, Horenstein RB, Ryan K, O'Connell JR, Gibson Q, Mitchell BD, et al. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23:1-8.
- Zhu HJ, Wang X, Gawronski B, Brinda B, Angiolillo D, Markowitz J. Carboxylesterase 1 as a determinant of clopidogrel metabolism and activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344:665-72.
- วิจิตรา ทศนียกุล. การเมแทบอลิซึมยาในมนุษย์: จากพื้นฐานระดับยีนสู่การประยุกต์ใช้ทางคลินิก. กรุงเทพฯ: บิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2554.
- Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K,

- Horenstein RB, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009; 302:849-57.
13. Sibbing D, Koch W, Massberg S, Byrne RA, Mehilli J, Schulz S, et al. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2011; 32:1605-13.
  14. Kreutz RP, Nystrom P, Kreutz Y, Miao J, Desta Z, Breall JA, et al. Influence of paraoxonase-1 Q192R and cytochrome P450 2C19 polymorphisms on clopidogrel response. *Clin Pharmacol* 2012; 4:13-20.
  15. Bouman HJ, Schomig E, van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhauser C, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med* 2011; 17:110-6.
  16. Tselepis AD, Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Tellis CC, Goudevenos IA. Influence of high-density lipoprotein and paraoxonase-1 on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes receiving clopidogrel therapy. *J Thromb Haemost* 2011; 9:2371-8.
  17. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, Na-Bangchang K, Tawalee A, Krikreangsak N, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006; 21:286-90.
  18. Phuntuwate W, Suthisisang C, Koanantakul B, Mackness MI, Mackness B. Paraoxonase 1 status in the Thai population. *J Hum Genet* 2005; 50:293-300.
  19. Fontana P, Dupont A, Gandrille S, Bachelot-Loza C, Reny JL, Aiach M, et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects. *Circulation* 2003; 108:989-95.
  20. Cavallari U, Trabetti E, Malerba G, Biscuola M, Girelli D, Olivieri O, et al. Gene sequence variations of the platelet P2Y12 receptor are associated with coronary artery disease. *BMC Med Genet* 2007; 8:59.
  21. Staritz P, Kurz K, Stoll M, Giannitsis E, Katus HA, Ivandic BT. Platelet reactivity and clopidogrel resistance are associated with the H2 haplotype of the P2Y12-ADP receptor gene. *Int J Cardiol* 2009; 133:341-5.
  22. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Cavallari U, Trabetti E, et al. Lack of association between the P2Y12 receptor gene polymorphism and platelet response to clopidogrel in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2005; 116:491-7.
  23. Bonello L, Bonello-Palot N, Armero S, Bonello C, Mokhtar OA, Arques S, et al. Impact of P2Y12-ADP receptor polymorphism on the efficacy of clopidogrel dose-adjustment according to platelet reactivity monitoring in coronary artery disease patients. *Thromb Res* 2010; 125:167-70.
  24. Setiawati A. The importance of bioequivalence study: focus on clopidogrel. *Med J Indones* 2011; 20:149-53.
  25. Bousquet A, Castro B, Saint-Germain J. Polymorphic form of clopidogrel hydrogen sulphate. USA: US Patent 6504030; 2003.
  26. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluation 33<sup>rd</sup> edition, 2013. Approved under section 505 of The Federal Food, Drug, and Cosmetic ACT, 2013: U.S. Department of Health and Human Services/ Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>
  27. Raw AS, Furness MS, Gill DS, Adams RC, Holcombe FO, Jr., Yu LX. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56:397-414.
  28. Ungprasert J, Wongvipaporn C, Ariyapim N. Efficacy of Clopidogrel on Platelet Function Test in Cardiovascular Disease Patients at Khon Kaen University. *Thai Heart J* 2011; 24:54-61.
  29. Srimahachota S, Rojnuckarin P, Jirapatthamrong S. Efficacy of original and generic clopidogrel 600 mg loading dose in coronary artery diseases. *J Med Assoc Thai* 2012; 95:1495-500.
  30. Bates ER, Lau WC, Angiolillo DJ. Clopidogrel-drug interactions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1251-63.
  31. Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L. *Pharmacotherapy: A Pathophysiology Approach* 8<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2010.
  32. Zahno A, Brecht K, Bodmer M, Bur D, Tsakiris DA, Krahenbuhl S. Effects of drug interactions on biotransformation and antiplatelet effect of clopidogrel in vitro. *Br J Pharmacol* 2010 Sep; 161:393-404.
  33. Schmidt M, Johansen MB, Maeng M, Kalsoff A, Jensen LO, Tilsted HH, et al. Concomitant use of clopidogrel and statins and risk of major adverse cardiovascular events following coronary stent implantation. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74:161-70.
  34. Douglas IJ, Evans SJ, Hingorani AD, Grosso AM, Timmis A, Hemingway H, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ* 2012; 345:4388.
  35. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition. *Heart* 2010; 96:186-9.
  36. Li AY, Ng FH, Chan FK, Tunggal P, Chan K, Lau YK. Effect of amlodipine on platelet inhibition by clopidogrel in patients with ischaemic heart disease: a randomised, controlled trial. *Heart* 2013; 99:468-73.
  37. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70:383-92.

