



เภสัชพันธุศาสตร์ทางการสัตวแพทย์: Part I

เนาวรัตน์ สุธัณณาทพงษ์^{1,*} และอรรณู พลพรพิสิฐ¹

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนอังรีดูนังต์ แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

บทคัดย่อ: เช่นเดียวกับที่พบในคน ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาจัดเป็นปัญหาสำคัญในการรักษาสัตว์ป่วย เนื่องจากส่งผลทำให้เกิดความไม่แน่นอนทางด้านประสิทธิภาพของยา โดยที่สัตว์ป่วยแต่ละรายอาจตอบสนองต่อยาที่ใช้ในการรักษาได้แตกต่างกัน แม้จะใช้อยาชนิดเดียวกัน และในบางรายอาจเกิดผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงขึ้น แม้ว่าสัตว์ส่วนใหญ่จะทนต่อยาได้ดีก็ตาม ปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่ทำให้เกิดปัญหาดังกล่าวขึ้นคือปัจจัยทางพันธุกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิด genetic polymorphisms ของโปรตีนที่มีบทบาทหน้าที่ที่สำคัญในกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ซึ่งส่งผลทำให้เกิดความแปรปรวนในการตอบสนองของร่างกายต่อยาขึ้น บทความเภสัชพันธุศาสตร์ทางการสัตวแพทย์นี้ ประกอบด้วยสองส่วน โดยบทความส่วนที่หนึ่งมีเนื้อหาเกี่ยวกับความรู้พื้นฐานทางเภสัชพันธุศาสตร์ ได้แก่ ความแปรปรวนในการตอบสนองของร่างกายต่อยาที่พบในรูปแบบต่าง ๆ ความหมายและความสำคัญของเภสัชพันธุศาสตร์ และเภสัชพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับ ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1) transporter ซึ่งเป็นโปรตีนในกลุ่ม ATP-driven drug efflux carriers ที่มีบทบาททำหน้าที่สำคัญในกระบวนการขนส่งยาออกจากเซลล์ บทความส่วนที่สองมีเนื้อหาเกี่ยวกับเภสัชพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ไซโตโครม พี450 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทหน้าที่สำคัญต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา ประโยชน์ของเภสัชพันธุศาสตร์ และการตรวจสอบทางพันธุศาสตร์เพื่อประโยชน์สำหรับสัตวแพทย์ในการใช้ยาและการวางแผนการรักษาสัตว์ป่วย

คำสำคัญ: เภสัชพันธุศาสตร์ สัตวแพทย์ เภสัชจลนศาสตร์ ABCB1 พีไกลโคโปรตีนไซโตโครม P450

*ผู้รับผิดชอบบทความ

สัตวแพทยมหาวิทยาลัย. 2565. 17(1): 181-195.

E-mail address: Nawara.a@chula.ac.th

Pharmacogenetics in Veterinary Medicine: Part I

Naowarat Suthamnatpong^{1,#} and Aranya Ponpornpisit¹

¹Department of Veterinary Pharmacology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University,
Henry Dunant road, Bangkok, Thailand 10330

Abstract: Similar to human being, animal patients vary widely in their responses to medications. Variation in drug response often causes problems in the treatment since it can result in unpredictable and variability of therapeutic efficacy and sometimes serious adverse drug reactions. One of the key factors that contributed to variation in drug responses is the genetic factors, especially genetic polymorphism of the proteins that play an important role in pharmacokinetics and pharmacodynamics. The aim of this article is to provide useful information on veterinary pharmacogenetics. In part I of the series we focused on the basic knowledge in pharmacogenetics, the different forms of variation in drug responses, and the pharmacogenetics of ABCB1 which is a member of ATP-driven drug efflux carriers. In part II of the series, we focused on the cytochrome P450 enzymes which play an important role in pharmacokinetics of drugs commonly used in veterinary medicine and the application of genetic testing in veterinary clinical practice.

Keywords: Pharmacogenetics, Veterinary Medicine, Pharmacokinetics, ABCB1 transporter, P-glycoproteins, Cytochrome P450

#Corresponding author

J. Mahanakorn Vet. Med. 2022 17(1): 181-195.

E-mail address: Nawara.a@chula.ac.th

บทนำ

ในการรักษาสัตว์ป่วย บ่อยครั้งที่สัตวแพทย์พบว่า สัตว์ป่วยแต่ละรายตอบสนองต่อการรักษาโรคแตกต่างกัน แม้ว่าจะป่วยด้วยโรคเดียวกัน ได้รับยาชนิดเดียวกัน ในขนาด (dose) ที่เท่ากัน และโดยวิธีการบริหารยา (route of administration) เข้าสู่ร่างกายวิธีเดียวกัน ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาที่พบได้บ่อยคือ สัตว์ป่วยบางรายอาจไม่ตอบสนองต่อยา ซึ่งหมายความว่าใช้ยาไปแล้วไม่ได้ผลทางการรักษา แม้ยาที่ใช้จะเป็นยาซึ่งได้รับการพิสูจน์แล้วว่าประสิทธิภาพทางการรักษา มี

การนำมาใช้รักษาสัตว์ป่วยจำนวนมากแล้วให้ผลดีก็ตาม แต่สำหรับสัตว์ป่วยบางราย ยาชนิดนั้นกลับใช้แล้วไม่ได้ผล ลักษณะที่สัตว์แต่ละรายตอบสนองต่อยาที่ใช้รักษาแตกต่างกันออกไปนี้ เรียกว่า “ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยา” ซึ่งเรียกในภาษาอังกฤษว่า “variation in drug response” หรือ “variability in drug response” นอกจากความแปรปรวนในแง่ของประสิทธิภาพในการรักษาแล้ว ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยายังเกี่ยวข้องกับผลไม่พึงประสงค์ของยาได้ด้วย เช่น ยาบางชนิด แม้จะได้รับการพิสูจน์แล้วในขั้นตอนต่าง ๆ ของกระบวนการทดสอบยาในสัตว์จำนวน

มากกว่ามีความปลอดภัย และไม่พบความเป็นพิษใด ๆ เกิดขึ้น แต่เมื่อนำมาใช้กับสัตว์ป่วยบางรายอาจพบผลไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้ ซึ่งในบางกรณีอาจรุนแรงถึงกับทำให้เสียชีวิตได้ก็มี แต่เหตุการณ์ดังกล่าวเป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นเฉพาะราย กับสัตว์จำนวนน้อย และไม่ได้เกิดขึ้นบ่อย (Mealey, et al., 2019; Toutain, et al., 2010)

การรักษาสัตว์ป่วยให้ประสบความสำเร็จและปลอดภัย ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยามีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจากความแปรปรวนดังกล่าวทำให้เกิดความไม่แน่นอนขึ้นในการใช้ยารักษาโรค โดยที่นอกจากจะเกิดความเสี่ยงในด้านประสิทธิภาพแล้ว ยังทำให้เกิดความเสี่ยงด้านความปลอดภัยจากการที่ยาอาจทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ขึ้นด้วย ความเสี่ยงเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อเนื้ออย่างกว้างขวางต่อการเลือกใช้ยาทางคลินิก การออกกฎหมายและระเบียบเกี่ยวกับยา การเพิกถอนผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับอนุมัติแล้วบางตัวออกจากตลาด และในการพิจารณาโครงการวิจัยและพัฒนา ยาใหม่ ในปัจจุบันสัตวแพทย์และแพทย์ที่เป็นผู้ใช้ยาทางคลินิก นักวิชาการทางเภสัชวิทยาที่ทำงานวิจัยและเผยแพร่ความรู้เกี่ยวกับยา บุคลากรทั้งทางภาครัฐและภาคเอกชนที่เกี่ยวข้องกับอุตสาหกรรมการผลิตยา ต่างมีความสนใจอย่างมากที่จะค้นหาวิธีการป้องกันและแก้ไขความแปรปรวนของการตอบสนองต่อยา เพื่อให้สามารถผลิตและใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากขึ้น (Wang, et al., 2020; Russell, et al., 2021)

ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยา (variation in drug responses) ทางารสัตวแพทย์

ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาทางารสัตวแพทย์สามารถแบ่งออกเป็นสามประเภทคือ (1) ความแปรปรวนระหว่างสัตว์ที่อยู่ต่างสปีชีส์กัน (inter-species variation) (2) ความแปรปรวนระหว่างสัตว์ที่อยู่สปีชีส์เดียวกัน (intra-species variation) และ (3)

ความแปรปรวนในสัตว์ตัวเดียวกัน (intra-patient variation)

ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาระหว่างสัตว์ที่อยู่ต่างสปีชีส์กัน หมายความว่าสัตว์ที่อยู่ต่างสปีชีส์กัน อาจแสดงปฏิกิริยาตอบสนองต่อยาชนิดเดียวกันได้แตกต่างกัน ภาษาอังกฤษเรียกว่า “inter-species variations in drug responses” หรือ “inter-species differences in drug responses” ตัวอย่างเช่น (1) ยาด้านตัวรับอัลฟาอะดรีเนอจิก (alpha adrenergic receptor antagonists) และยาด้านตัวรับเบตาอะดรีเนอจิก (beta adrenergic receptor antagonists) ซึ่งส่งผลต่อการหลั่งเหงื่อและกระบวนการเมแทบอลิซึมในม้า หนูแร้ท (rats) และสัตว์เคี้ยวเอื้อง ได้แตกต่างกัน (Aithen, 1983) (2) อะโทรปีน (atropine) ซึ่งเป็นยาากลุ่มพาราซิมพาธิกแอนตาโกนิส (parasympathetic antagonists) ที่มีฤทธิ์ขยายรูม่านตาในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม แต่กลับไม่พบฤทธิ์ดังกล่าวในสัตว์ปีก (Pilar, et al., 1987) (3) ซิลาซีน (xylazine) ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการอาเจียน ในแมว โดยกระตุ้นเคโมรีเซพเตอร์ทริกเกอร์โซน (chemoreceptor trigger zone) ในสมองส่วนเมดูลลาออบลองกาตา (medulla oblongata) แต่กลับไม่พบฤทธิ์ดังกล่าวในสัตว์สัตว์เคี้ยวเอื้องและม้าซึ่งเป็นสัตว์ที่ไม่มีปฏิกิริยาสะท้อนที่ทำให้อาเจียน (Toutain, et al., 2010) (4) เฟนทานิล (fentanyl) มีฤทธิ์ยับยั้งพฤติกรรมเคลื่อนไหว (locomotor) ในสุนัข ทำให้สุนัขส่วนใหญ่ที่ได้รับเฟนทานิล นอนนิ่งหรือหมดสติไป สุนัขที่ได้รับเฟนทานิลในขนาดที่สูงขึ้นมักพบภาวะกดทางเดินหายใจ แต่ในทางตรงกันข้ามเฟนทานิลกลับกระตุ้นพฤติกรรมเคลื่อนไหวในแมว ทำให้แมวกระสับกระส่าย ไม่อยู่นิ่งและวิ่งไปรอบ ๆ ห้องทันทีหลังจากที่ได้รับยา (Kamata, et al., 2012) (6) คาร์โพรเฟน (carprofen) ซึ่งเป็นยาต้านอักเสบกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ที่ได้รับการอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนเป็นยาสำหรับใช้ในสุนัข แต่ไม่

แนะนำให้ใช้ยานี้ในแมว เนื่องจากแมวมีความไวต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์จากยานี้มากกว่าสุนัข (McLean & Khan, 2018) และ (7) ไดเฟนไฮโดรามีน (diphenhydramine) ซึ่งเป็นยาต้านฮิสตามีนกลุ่ม H1 antagonists มีฤทธิ์ต้านอาการคลื่นไส้อาเจียนในสุนัข แต่กลับไม่มีผลดังกล่าวในแมว (Dowling, 2015) เป็นต้น

นอกจากสัตว์ที่อยู่ต่างสปีชีส์กัน อาจมีความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาเกิดขึ้นได้แล้ว สัตว์ที่อยู่ในสปีชีส์เดียวกันยังสามารถพบความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาเกิดขึ้นระหว่างกันได้ด้วย (Maitland-van der Zee, et al., 2000) ดังแสดงในภาพที่ 1 ซึ่งในภาษาอังกฤษมีคำเรียกความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาระหว่างสัตว์ที่อยู่สปีชีส์เดียวกันอยู่หลายคำ ได้แก่ “intraspecies variations in drug responses”, “individual variability in drug responses”, “interindividual variability in drug responses”, “intraspecies difference in drug responses” และ “population variability in drug responses” สำหรับความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาในลักษณะดังกล่าวนี้ มีการศึกษาในคนรายงานว่า หลังจากให้ยาชนิดเดียวกันแก่ผู้ป่วย 2 รายซึ่งมีน้ำหนักเท่ากัน แต่ระดับของยาในพลาสมาของผู้ป่วย 2 รายนี้กลับมีความแตกต่างกันได้มากถึงกว่า 1,000 เท่า (Ingelman-Sundberg, 2001) สำหรับในทางสัตวแพทย์ มีการศึกษาพบว่าสัตว์ในสปีชีส์เดียวกันสามารถตอบสนองต่อยาชนิดเดียวกันได้แตกต่างกันอย่างมากเช่นกัน (Mealey, et al., 2019) ตัวอย่างของความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาในสัตว์สปีชีส์เดียวกันในทางสัตวแพทย์ซึ่งเป็นที่รู้จักกันดี คือ (1) ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อไอเวอร์เมคติน (ivermectin) ซึ่งเป็นยาต้านปรสิตที่มีประสิทธิภาพดี และมีความปลอดภัยสำหรับสุนัขส่วนใหญ่ เมื่อให้ในขนาดที่เหมาะสมและภายใต้การดูแลของสัตวแพทย์อย่างเฝ้าระวัง แม้วัวสุนัขโดยทั่วไปทนต่อฤทธิ์ยาได้ดี แต่

สุนัขพันธุ์คอลลี่กลับมีความไวสูงมากต่อผลไม่พึงประสงค์ของยากลุ่มนี้ และมักจะแสดงอาการทางคลินิกในลักษณะของอาการทางระบบประสาทอย่างรุนแรง (Mealey, 2019) (2) ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยากลุ่มไทโอบาร์บิตูเรต (thiobarbiturates) ที่พบในสุนัข โดยพบว่าสุนัขพันธุ์เกรย์ฮาวนด์ (Greyhounds) โดยทั่วไปมักฟื้นจากภาวะสลบได้ช้ากว่าสุนัขพันธุ์อื่น ๆ มาก บางรายใช้เวลานานกว่าถึงแปดชั่วโมง เหตุผลที่ทำให้สุนัขพันธุ์เกรย์ฮาวนด์แตกต่างจากสุนัขพันธุ์อื่น ๆ คือ สุนัขพันธุ์เกรย์ฮาวนด์มีภาวะพร่องของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกระบวนการเมแทบอลิซึมยากลุ่มไทโอบาร์บิตูเรต อีกทั้งเป็นสุนัขสายพันธุ์ที่มีปริมาณไขมันในร่างกายค่อนข้างต่ำ ส่งผลทำให้กระบวนการเมแทบอลิซึมของยาและการฟื้นจากสลบเกิดขึ้นได้ช้า ดังนั้นจึงมีคำแนะนำให้พยายามหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในสุนัขพันธุ์เกรย์ฮาวนด์ (Posner, 2018)

นอกจากความแปรปรวนระหว่างสิ่งมีชีวิตต่างสปีชีส์กัน และความแปรปรวนระหว่างสิ่งมีชีวิตในสปีชีส์เดียวกันแล้ว ยังพบความแปรปรวนที่เกิดขึ้นในสิ่งมีชีวิตเฉพาะราย เช่น ในสัตว์ตัวเดียวกัน หรือในคนคนเดียวกันอีกด้วย ภาษาอังกฤษเรียกว่า intra-patient variations (IPV) หรือ intra-patient differences (Dorrestein & Miert, 1988) ซึ่งในทางเภสัชจลนศาสตร์ หมายถึงความผันผวนของระดับความเข้มข้นของยาในเลือดระหว่างช่วงเวลาหนึ่ง แม้ว่าขนาดยาที่ให้เข้าสู่ร่างกายยังคงเท่าเดิม ไม่เปลี่ยนแปลง (Gonzales, et al., 2020) ภาวะที่ระดับยาในร่างกายสัตว์มีความแปรปรวนขึ้นลงเช่นนี้ ในบางกรณีอาจส่งผลทำให้การรักษาล้มเหลวและเป็นอันตรายต่อชีวิตสัตว์ป่วยได้ ตัวอย่างเช่น ในรายที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (transplantation) ซึ่งต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น แทโครลิมุส (tacrolimus) เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่ายมา (graft rejection) การที่ร่างกายมีค่า IPV ของยาแปรปรวนมาก จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการ

เกิดปฏิกิริยาปฏิสรรวะอย่างเฉียบพลัน และทำให้มีโอกาที่การปลูกถ่ายอวัยวะจะล้มเหลวได้ในระยะยาว (Kuypers, 2020)

ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาที่ทำให้สิ่งมีชีวิตตอบสนองต่อยาไม่เหมือนกัน และทำให้ผลในการรักษาโรคและผลไม่พึงประสงค์จากยาเกิดขึ้นแตกต่างกันออกไปนี้ เป็นที่รู้จักกันมานานแล้วตั้งแต่มนุษย์เริ่มต้นใช้ยาในการรักษาโรค แต่ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งผลทำให้เกิดความแปรปรวนของการตอบสนองต่อยานั้น เพิ่งจะมีคำอธิบายที่ชัดเจนมากขึ้นเมื่อไม่นานมานี้ โดยพบว่าปัจจัยที่ส่งผลทำให้เกิดความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยานั้นมีหลายปัจจัยและมีความสลับซับซ้อน บางปัจจัยเกี่ยวข้องกับพื้นฐานทางสรีรวิทยาของสิ่งมีชีวิตที่ส่งผลโดยตรงและโดยอ้อมต่อการทำหน้าที่ของเนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ เช่น อายุ เพศ ความอ้วน ภาวะตั้งครรภ์ โรคที่เป็นร่วมด้วย (concomitant illness) และการป่วยเป็นโรคที่ทำให้การทำงานของไตและตับบกพร่อง (ส่งผลต่อกระบวนการเปลี่ยนรูปยาและกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย) เป็นต้น บางปัจจัยเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติทางฟิสิกส์เคมีของยาซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา (drug- drug interactions) อันตรกิริยาระหว่างยากับอาหาร (drug- food interactions) และทำให้เกิดความแปรปรวนของร่างกายในการตอบสนองต่อยาขึ้นมาได้

ในปัจจุบัน ปัจจัยซึ่งได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางว่ามีบทบาทสำคัญอย่างมากในการทำให้เกิดความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาคือปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic factors) โดยมีหลักฐานสนับสนุนอย่างชัดเจนทั้งจากผลงานวิจัยในระดับอนุชีววิทยา ในระดับเซลล์ ในโมเดลสัตว์ทดลองชนิดต่าง ๆ และจากผลการศึกษาผลของยาในสัตว์ป่วยในทางคลินิก (Evans & McLeod, 2003; Ma & Lu, 2011; Ahmed, et al., 2016; Malki & Pearson, 2020) โดยมีการศึกษาที่พบว่าความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาของคนแต่ละคน

หรือสัตว์แต่ละตัวเกิดขึ้นแบบซ้ำ ๆ ได้บ่อยครั้ง (highly reproducible) ซึ่งบ่งบอกถึงอิทธิพลจากปัจจัยทางพันธุกรรม (Drazen, et al., 2000; Evans & McLeod, 2003) และการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาโดยส่วนใหญ่เป็นผลมาจากความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมของยีนซึ่งเกี่ยวข้องกับการควบคุมกระบวนการต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ได้แก่ การดูดซึมยา (absorption) การกระจายตัวของยา (distribution) การเมแทบอลิซึมของยา (metabolism) การกำจัดและขับยาออกจากร่างกาย (excretion) ตัวอย่างเช่น การกลายพันธุ์ (deletion mutation) ของยีน ABCB1 (ABCB1-1Δ) ในสุนัขสายพันธุ์ herding breed เช่น คอลลี (Collies) เชพเพิร์ด (Shepherd) ชิพด็อก (Sheepdog) และคอร์กี (Corgi) ซึ่งส่งผลทำให้เกิดการสูญเสีย ABCB1 genes ทำให้สุนัขสายพันธุ์นี้ไวต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ของยาไอเวอร์เมคติน และแสดงอาการผิดปกติทางระบบประสาทออกมาอย่างรวดเร็ว

ในทางทฤษฎี หากสามารถทำการระบุปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการดูดซึมยา การเปลี่ยนรูปยาและการออกฤทธิ์ของยาในระดับตัวรับได้ ข้อมูลดังกล่าวย่อมเป็นประโยชน์ต่อการจ่ายยาให้เหมาะสมกับการรักษาสัตว์ป่วยเฉพาะราย ซึ่งจะช่วยให้สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยา ลดความเสี่ยงของการเกิดผลไม่พึงประสงค์ของยา (adverse drug reaction หรือ ADR) ช่วยประหยัดค่าใช้จ่าย (เนื่องจากประสิทธิภาพของยาที่เพิ่มขึ้น) และลดอัตราการป่วยและอัตราการเสียชีวิตลงได้เป็นอย่างมาก โดยเป็นผลจากความปลอดภัยของยาที่เพิ่มขึ้นและผลไม่พึงประสงค์ที่ลดลง (Vesell, 1997; Evans & Relling, 1999; Maitland, et al., 2000; Mancinelli, et al., 2000; Wang, et al., 2011; Micaglio, et al., 2021) แม้ว่าผลไม่พึงประสงค์จากยาจำนวนมากที่เกิดขึ้น จัดเป็นปัญหาที่สามารถป้องกันได้ และมีสาเหตุมาจากความผิดพลาดของมนุษย์ (human

errors) แต่บ่อยครั้งที่เป็ผลไม่พึงประสงค์ที่พบเป็นไปในรูปแบบ idiosyncratic ซึ่งเป็นผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในประชากรส่วนน้อย โดยไม่ทราบสาเหตุชัดเจน แต่ไม่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางเภสัชวิทยา และไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดและการตอบสนอง (dose-response relationship) จึงมีความเป็นไปได้สูงที่ผลไม่พึงประสงค์จากยาที่พบ อาจได้รับอิทธิพลจากปัจจัยทางพันธุกรรมเข้ามามีส่วนเกี่ยวข้อง มีการศึกษาผลไม่พึงประสงค์จากยาจำนวน 2,227 เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในคนที่โรงพยาบาลขนาดใหญ่ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของโรงเรียนแพทย์ พบว่าผลไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถระบุสาเหตุได้ มีจำนวนไม่ถึง 50 เปอร์เซ็นต์เท่านั้น และเป็นไปได้ว่าเกินกว่าครึ่งหนึ่งของผลไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดขึ้น อาจเกิดจากความแปรปรวนทางเภสัชพันธุศาสตร์ (Classen, et al., 1997)

ความหมายของเภสัชพันธุศาสตร์

เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetics และ pharmacogenomics) หมายถึงศาสตร์ที่เกี่ยวกับผลของความแปรปรวนทางพันธุกรรม (genetic variation) ที่มีต่อปฏิกิริยาระหว่างร่างกายกับยา ทั้งในทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (Mosher & Court, 2010)

คำว่า เภสัชพันธุศาสตร์ ในภาษาอังกฤษมีคำที่มักใช้แทนกันในความหมายเดียวกัน (interchangeably) คือคำว่า pharmacogenetics และ pharmacogenomics แต่คำสองคำนี้มีความหมายที่แตกต่างกันเล็กน้อย โดยคำว่า pharmacogenetics หมายถึงการศึกษาผลของปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีต่อการตอบสนองของร่างกายต่อยา ซึ่งเกี่ยวข้องกับยีน (genes) ในจำนวนที่จำกัด และโดยส่วนใหญ่เป็นยีนที่มีบทบาทหน้าที่สำคัญในกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น เอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยา โปรตีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการขนส่งยา เป็นต้น

ส่วนคำว่า pharmacogenomics หมายถึงการศึกษาผลของปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีต่อการตอบสนองของร่างกายต่อยาเช่นกัน แต่เป็นการศึกษายีนทั้งหมด (entire set of genes) ของสิ่งมีชีวิต ซึ่งค่อนข้างมีความสลับซับซ้อน

องค์ประกอบทางพันธุกรรมของยีนคือ "จีโนไทป์ (genotype)" ซึ่งส่งผลต่อลักษณะหรือการทำงานของร่างกายที่เรียกว่า "ฟีโนไทป์ (phenotype)" ความแปรปรวนทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นต่ำกว่า 1% ในประชากร เรียกว่าการกลายพันธุ์ (mutation) และความแปรปรวนทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นมากกว่า 1% เรียกว่าภาวะพหุสัณฐานทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) มีรายงานพบว่าการเกิดภาวะพหุสัณฐานที่ยีนของโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา เอนไซม์ซึ่งทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยา ส่งผลกระทบต่อระดับยาในร่างกายและทำให้เกิดความแปรปรวนของร่างกายในการตอบสนองต่อยาขึ้นได้ (van Westrhenen et al., 2020)

เภสัชพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับ ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1) transporter

ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1) transporter มีชื่อเรียกอื่น ๆ อีกว่า permeability glycoprotein (P-glycoprotein หรือ P-gp), multidrug resistance protein 1 (MDR1) และ cluster of differentiation 243 (CD243)

ABCB1 transporters เป็นโปรตีนขนาดใหญ่ในกลุ่ม ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily ซึ่งพบแทรกตัวอยู่ที่ผิวเยื่อหุ้มเซลล์ (transmembrane proteins) ทำหน้าที่ขับสิ่งแปลกปลอม เช่น ยา ออกไปนอกเซลล์ โดยอาศัยพลังงานจาก ATP ทำให้สามารถขับเคลื่อนสารให้ออกจากบริเวณที่มีสารนั้นในระดับความเข้มข้นต่ำไปยังอีก

ด้านหนึ่งที่มีความเข้มข้นของสารในระดับที่สูงกว่าได้ ABCB1 transporters ใช้พลังงานจากการไฮโดรไลซ์ ATP นี้เพื่อผลักดันสารแปลกปลอมที่เข้ามาในเซลล์ให้เคลื่อนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ออกไปด้านนอก หรือพลิก (flip) โมเลกุลของสารดังกล่าวจากด้านในให้ไปอยู่ด้านนอกของเยื่อหุ้มเซลล์ (ATP-driven drug efflux carriers)

ABC transporter superfamily ประกอบด้วยสมาชิกทั้งหมด 49 ชนิด และแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้ 7 กลุ่ม (ABCA ถึง ABCG) ตามโครงสร้างของยีน ลำดับของกรดอะมิโน การจัดโดเมนและความสัมพันธ์ทางพันธุกรรม ABC transporters มีอิทธิพลอย่างสูงต่อการควบคุมระดับความเข้มข้นของสารประเภทต่าง ๆ ภายในเซลล์และอวัยวะทั่วร่างกาย ในบรรดา ABC transporters ทั้งหมด ABCB1 transporters ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางที่สุดเกี่ยวกับกลไกการทำงานที่ผิวเซลล์และผลกระทบที่เกิดจากความแปรปรวนทางพันธุกรรม ABCB1 transporters ถูกค้นพบในปี 1970 โดย Biedler และคณะ ซึ่งรายงานภาวะดื้อยา (multidrug resistance, MDR) ในเซลล์ไลน์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมว่าเกิดจาก ABCB1 transporters ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งสารที่ผิวเซลล์ และในเวลาต่อมา มีการศึกษาจำนวนมากมาย รายงานว่าซับสเตรท (substrate) ของ ABCB1 transporters ประกอบด้วยสารต่าง ๆ หลากหลายชนิด รวมถึงยาที่ใช้กันทั่วไปอย่างกว้างขวางในทางสัตวแพทย์ ซึ่ง ABCB1 transporters ทำหน้าที่ขนส่งยาดังกล่าวออกไปนอกเซลล์

อิทธิพลของ ABCB1 transporters ที่มีต่อการตอบสนองของร่างกายต่อยาในทางสัตวแพทย์ที่เป็นที่รู้จักกันอย่างกว้างขวาง คือ ผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาด้านปรสิต เช่น ไอเวอร์เมคติน รวมทั้งยาในกลุ่มอะเวอร์เมคติน (avermectins) ชนิดต่าง ๆ ในสุนัขพันธุ์คอลลี โดยพบว่าสุนัขพันธุ์คอลลีมีความไวสูงมากต่อผลไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่มนี้ และมักจะแสดงออกทางคลินิกในลักษณะของอาการทางระบบประสาทอย่างรุนแรงให้เห็น

ผลไม่พึงประสงค์ดังกล่าวนี้เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของ ABCB1 gene ในรูปแบบ 4-base-pair deletion (Merola & Eubig, 2018)

มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการแสดงออกของ ABCB1 transporters รวมทั้งบทบาทหน้าที่และคุณสมบัติต่าง ๆ ในสุนัขค่อนข้างมากพอสมควร โดยพบมีการแสดงออกของ ABCB1 transporters ในเซลล์ชนิดต่าง ๆ ที่มีบทบาทในการปกป้องร่างกายจากสิ่งแปลกปลอม เช่น (1) เซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cells) ของหลอดเลือดฝอยซึ่งทำหน้าที่เป็น blood brain barrier ภายในสมอง (2) เซลล์ท่อไต (renal tubular cells) และเซลล์ในท่อน้ำดี (biliary canalicular cells) ซึ่งทำหน้าที่ขับสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกายออกไปพร้อมกับปัสสาวะและน้ำดีตามลำดับ และ (3) เอ็นเทอโรไซต์ (enterocytes) ซึ่งเป็นเซลล์ในระบบทางเดินอาหารที่ป้องกันการดูดซึมสิ่งแปลกปลอม (Ginn, 1996; Martinez, et al., 2008) ดังนั้น ABCB1 genes จึงมีอิทธิพลอย่างมากต่อการดูดซึมยาและการขับยาเข้าหรือออกจากเซลล์ หากเกิดการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ต่อ ABCB1 genes ขึ้น ย่อมส่งผลกระทบต่อการทำงานของ ABCB1 transporters ที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมยา การกระจายตัวของยา การเมแทบอลิซึมและการขับยาออกจากร่างกาย และทำให้เกิดความผิดปกติของร่างกายได้ในที่สุด

มีการศึกษาในสุนัขหลากหลายสายพันธุ์ พบการเกิดภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism) ของ ABCB1 genes ซึ่งทำให้เกิดการกลายพันธุ์ที่คู่เบสขาดหายไป 4 คู่เบส ทำให้ reading frame เปลี่ยนไปแบบ nonsense frame-shift mutation และทำให้เกิด premature stop codons ขึ้นใหม่หลายตำแหน่ง ส่งผลทำให้สุนัขที่มีการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes ทำการสังเคราะห์โปรตีน ABCB1 transporters ได้ในปริมาณต่ำผิดปกติ (ไม่ถึง 10%ของระดับการสังเคราะห์โปรตีนในสุนัขที่มียีนปกติ) เนื่องจากการกลายพันธุ์ดังกล่าวส่งผลทำให้การ

สังเคราะห์ ABCB1 transporters ถูกยับยั้ง (Mealey, et al., 2001) สำหรับสุนัขที่มียีนกลายพันธุ์สองอัลลีล (alleles) จะแสดงฟีโนไทป์แบบ Null P-gp เหมือนกับหนูทดลองกลุ่ม *mdr1* ($-/-$) knockout mice ที่ถูกตัดยีนออกไป โดยสูญเสียโปรตีนที่ encode โดย ABCB1 genes ทั้งหมดและร่างกายจะไม่มี ABCB1 transporters ทำงานเลย

สุนัขสายพันธุ์ที่พบการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes และมีการแสดงออกของ ABCB1 transporters ในระดับต่ำผิดปกติ ส่วนใหญ่เป็นสุนัขพันธุ์ herding breeds ตัวอย่างเช่น พันธุ์คอลลี ซึ่งพบการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes ได้ค่อนข้างมาก มีรายงานว่าประมาณ 75% ของสุนัขพันธุ์คอลลีในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศต่าง ๆ ในทวีปยุโรปและออสเตรเลีย มีการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes อย่างน้อยหนึ่งอัลลีล (Mealey & Meurs, 2008; Neff, et al., 2004; Firdova, et al., 2016)

สุนัขพันธุ์ที่มีการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes ได้บ่อย พบว่ามีไม่ต่ำกว่า 12 สายพันธุ์ ได้แก่ สมูทคอลลี (Smooth Collie) ราฟ คอลลี (Rough Collie) ออสเตรเลียเชพเพิร์ด (Australian Shepherds) เซตแลนด์ชีพดีด็อก (Shetland Sheepdogs) ซิลเคนวินด์ฮาวด์ (Silken Windhounds) วินด์สไพร์ท (Windsprite)

ซึ่งชื่อเดิมคือลองแฮร์วีพเพ็ตส์ (Longhaired Whippets) ไวท์สวิสเชพเพิร์ด (White Swiss Shepherds) อิงลิชเชพเพิร์ด (English Shepherds) โอลด์อิงลิชชีพดีด็อก (Old English Sheepdogs) บอร์เดอร์คอลลี (Border Collies) เยอรมันเชพเพิร์ด (German Shepherds) ชินุก (Chinook) และแมคแนบส์ (McNabs) (Marelli, et al., 2020) ดังที่แสดงในตารางที่ 1 สุนัขสายพันธุ์ดังกล่าวเหล่านี้ มักเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกิน (hypersensitivity) ขึ้น หลังจากได้รับยาบางชนิด เช่น (1) ยาต้านปรสิตในกลุ่มแมโครไซคลิกแลคโตน (macrocyclic lactones) เช่น ไอเวอร์เมคติน อะบาเมคติน (abamectin) โดลาเมคติน (doramectin) เซลาเมคติน (selamectin) อีพริโนเมคติน (eprinomectin) และมิลเบมัยซิน (milbemycins) เป็นต้น (2) ยาต้านมะเร็ง เช่น วินคริสทีน (vincristine) ด็อกโซรูบิซิน (doxorubicin) เป็นต้น (3) ยาแก้ท้องเสีย (antidiarrheal agents) เช่น โลเพอราไมด์ (loperamide) เป็นต้น (Firdova, et al., 2016)

สำหรับบทบาทของ ABCB1 transporters ในสมองนั้น จากการศึกษาสุนัขที่มีการกลายพันธุ์แบบ homozygous (ABCB1 mutant/mutant) ซึ่งพบว่าสุนัขเหล่านี้มีความไวต่อผลไม่พึงประสงค์ของไอเวอร์เมคตินสูงมาก โดยแสดงอาการทางระบบประสาทออกมาอย่าง

ตารางที่ 1 พันธุ์ของสุนัขและความถี่ (frequency) ที่พบการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes (WSU Veterinary Clinical Pharmacology Laboratory, 2021)

พันธุ์สุนัข	ความถี่ (%)	พันธุ์สุนัข	ความถี่ (%)
คอลลี	70	เซตแลนด์ชีพดีด็อก	15
วินด์สไพร์ท	65	เยอรมันเชพเพิร์ด	10
ออสเตรเลียเชพเพิร์ด (ทุกขนาด)	50	พันธุ์ผสมกับสายพันธุ์ Herding breed	10
แมคแนบส์	30	พันธุ์ผสม	5
ซิลเคนวินด์ฮาวด์	30	โอลด์อิงลิชชีพดีด็อก	5
ชินุก	25	บอร์เดอร์ คอลลี	<5
อิงลิชเชพเพิร์ด	15		

รวดเร็ว เช่น รัมานตาขยาย เติบโต และซึม หลังจากได้รับไอเวอร์เมคตินเพียงครั้งเดียว ในขนาด 120 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม (Paul, et al., 1987; Tranquilli, et al., 1987) ซึ่งต่ำกว่าขนาดของไอเวอร์เมคตินที่แนะนำให้ใช้เพื่อต้านไร (manges) ในสุนัข คือที่ 300–600 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม แต่สำหรับสุนัขที่มีการกลายพันธุ์ของยีนแบบ ABCB1 mutant/mutant ขนาดยาดังกล่าวนี้อาจเป็นอันตรายที่ทำให้เสียชีวิตได้ สำหรับสุนัขที่มีการกลายพันธุ์แบบ heterozygous (wildtype/mutant) หรือสุนัขที่มี ABCB1 genes ในรูปแบบ homozygous wildtype จะค่อนข้างทนทานต่อยาไอเวอร์เมคตินในขนาด 120 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม และส่วนใหญ่จะไม่มีอาการแสดงอาการทางระบบประสาทออกมา (Pulliam & Preston, 1989) อย่างไรก็ตาม หากให้ไอเวอร์เมคตินในขนาดที่สูงกว่า 300 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากให้ยาทุกวัน เช่น ในโปรโตคอลสำหรับการรักษาโรคซีเรื้อนเปียก (demodicosis) แก่สุนัขที่มีการกลายพันธุ์แบบ ABCB1 heterozygous สุนัขเหล่านี้อาจแสดงอาการทางระบบประสาทออกมาได้ ซึ่งเปรียบเทียบกับสุนัขที่มี wildtype allele ในรูปแบบ ABCB1 homozygous แล้ว สุนัขเหล่านี้จะทนต่อไอเวอร์เมคตินได้ดีกว่ามาก โดยสามารถรับยาในขนาด 2,000 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ในหนึ่งครั้งได้ โดยไม่มีการแสดงอาการของความเป็นพิษออกมา และสามารถรับยาในขนาด 600 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ต่อเนื่องเป็นระยะเวลาหลายเดือนได้โดยไม่มีการแสดงอาการของความเป็นพิษออกมา

นอกจากไอเวอร์เมคตินแล้ว สุนัขที่มีการกลายพันธุ์ในรูปแบบ ABCB1 mutant/mutant มีความไวต่อผลไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทของยาประเภทอะเวอร์เมคติน (avermectins) ชนิดอื่น ๆ เช่น อะบาเมคติน โดลาเมคติน เซลาเมคติน อีพริโนเมคติน รวมทั้งมิลเบมายซิน ออกไซม์ (milbemycin oxime) และม็อกซิเดคติน (moxidectin) สุนัขที่มีการกลายพันธุ์ในรูปแบบ mutant/mutant มีระดับการแสดงออกของ ABCB1

transporters ต่ำมาก ทำให้ blood brain barrier ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ซึ่งส่งผลทำให้สุนัขเหล่านี้มีความไวมากต่อโลเพอราไมด์ ซึ่งเป็นยาแก้ท้องเสียชนิดหนึ่ง โลเพอราไมด์เป็นยาในกลุ่มโอปิออยด์ (opioid) ที่ไม่สามารถผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ในสุนัขปกติ เนื่องจากมี ABCB1 transporters ใน blood brain barrier คอยทำหน้าที่คัดกรองสิ่งแปลกปลอมออกไปจากสมอง (Wandel, et al., 2002)

ในสุนัขพันธุ์คอลลี มีรายงานการเกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทของโลเพอราไมด์ หลังให้ยาทางการกิน ในขนาด 0.14 มก/กก ซึ่งเป็นขนาดที่แนะนำให้ใช้โดยทั่วไป มีรายงานการศึกษาผลของโลเพอราไมด์ ในสุนัขที่มีการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes ในรูปแบบ mutant/mutant พบว่าหลังจากให้โลเพอราไมด์ สุนัขแสดงอาการพิษทางระบบประสาท เช่น มึนงง เดินเซ ฯลฯ ในขณะที่สุนัขซึ่งมี ABCB1 genes เป็นปกติ (wildtype) ไม่แสดงอาการทางระบบประสาทแต่อย่างใด และแม้จะได้รับโลเพอราไมด์ในขนาดสูงกว่า สุนัขซึ่งเป็น homozygous wildtype ก็ยังคงไม่แสดงอาการทางระบบประสาทใด ๆ ออกมา บ่งชี้ว่า ABCB1 transporters มีบทบาทสำคัญต่อการกระจายตัวของยา เช่น โลเพอราไมด์ ภายในสมองของสุนัข (Sartor, et al., 2004)

ในสุนัขมีการศึกษาเกี่ยวกับอิทธิพลของ ABCB1 transporters ต่อการควบคุมผ่านเข้าออกของสารที่ blood brain barrier ในสมอง โดยใช้โมเดลสุนัขซึ่งทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes แบบ mutant/mutant โดยวิธีการทางพันธุวิศวกรรมศาสตร์ (canine ABCB1 knockout model) คณะผู้วิจัยทำการฉีดสาร ^{99m}Tc-sestamibi ซึ่งเป็นซัสเซรตของ ABCB1 transporters ที่ติดฉลากด้วยวัตถุกัมมันตรังสี ให้แก่สุนัขกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีน MDR1 และสุนัขกลุ่ม ABCB1 wildtype หลังจากนั้น 1 ชั่วโมง ทำการถ่ายภาพสมองสุนัขด้วยเทคนิค nuclear scintigraphic imaging ผลการทดลองแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า ABCB1

transporters มีอิทธิพลต่อการควบคุมผ่านเข้าออกของสารที่ blood brain barrier ในสมอง โดยในสมองของสุนัขกลุ่ม ABCB1 wildtype มีระดับ 99mTc-sestamibi uptake ต่ำมาก ในขณะที่สมองของสุนัขที่มีการกลายพันธุ์ของยีน ABCB1 มีระดับของ 99mTc-sestamibi uptake ที่สูงกว่า เนื่องจากไม่มี ABCB1 transporters คอยคัดกรองสารที่บริเวณ blood brain barrier ทำให้ 99mTc-sestamibi ผ่านเข้าสู่ภายในสมองได้ในปริมาณสูงกว่าสุนัขกลุ่ม ABCB1 wildtype (Mealey, et al., 2008) และนอกจากสมองแล้ว ABCB1 transporters ยังมีบทบาทสำคัญในการควบคุมขับสารออกจากร่างกายที่ไตและน้ำดีอีกด้วย โดยมีผลการศึกษาทั้งในสัตว์และในมนุษย์จำนวนมากที่สนับสนุนแนวคิดดังกล่าว ตัวอย่างเช่น ในสุนัข มีการทดลองเกี่ยวกับอิทธิพลของ ABCB1 transporters ต่อการขับออกของยาซึ่งเป็นซับสเตรทของ ABCB1 ทางน้ำดี โดยทำการฉีด 99mTc-sestamibi ให้แก่สุนัขกลุ่ม ABCB1 mutant/mutant และสุนัขที่เป็น wildtype แล้วทำการถ่ายภาพบริเวณท้องของสุนัขด้วย nuclear scintographic imaging หลังจากฉีด 2 ชั่วโมง เพื่อเปรียบเทียบระดับการขับออกทางน้ำดีของทั้งสองกลุ่ม ผลการทดลองพบว่าสุนัขที่เป็น ABCB1 mutant/mutant มีระดับการขับออกทางน้ำดีลดลงอย่างมากเมื่อเทียบกับสุนัขที่มี ABCB1 genes เป็นแบบ wildtype โดยจากภาพถ่ายแสดงให้เห็นถึงระดับของ ABCB1 substrate (radiolabeled sestamibi) ภายในถุงน้ำดีที่เข้มข้นมากกว่าอย่างชัดเจน ซึ่งบ่งบอกถึงการมี functional ABCB1 transporters ที่ทำงานอย่าง active ในการขับ 99mTc-sestamibi ให้เข้าไปในถุงน้ำดี ในขณะที่สุนัขที่มีการกลายพันธุ์ของ MDR1 gene มีระดับการแสดงออกของ ABCB1 transporters น้อย จึงไม่สามารถขับ 99mTcsestamibi ออกไปในน้ำดีได้ (Coelho, et al., 2009)

นอกจากสุนัขแล้ว ยังมีการศึกษาในหนูแร้ท ซึ่งคณะผู้วิจัยได้ทดลองโดยทำการฉีดยาดีออกโซรูบิซินและอี

รีโทรมัยซิน แล็คโตไบโอติกแอซิด (erythromycin lactobionic acid) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ ABCB1 transporters ให้แก่หนู หลังจากฉีดสารทั้งสองชนิดแล้ว 1 ชั่วโมง จึงวัดระดับการขับออกของดีออกโซรูบิซิน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับดีออกโซรูบิซินอย่างเดียว ผลการทดลองพบว่าหนูกลุ่มที่ได้สารต้าน ABCB1 ขับดีออกโซรูบิซินออกจากร่างกายทางน้ำดีและไตได้ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยยะสำคัญ (Song, et al., 1999; Kiso, et al., 2000) อย่างไรก็ตามอิทธิพลของ ABCB1 transporters ต่อการขับยาต่างชนิดกันอาจแตกต่างกันได้ โดยมีข้อมูลแสดงถึงความแตกต่างดังกล่าวในหนูแร้ท ซึ่งคณะผู้วิจัยได้ศึกษา ABCB1 transporters และการขับยาออกจากร่างกายทางน้ำดีและไต โดยใช้วินคริสทีน (vincristine) ซึ่งเป็นยาด้านมะเร็งและดิจ็อกซิน (digoxin) ซึ่งเป็นยากระตุ้นหัวใจและใช้ PSC 833 ซึ่งเป็นสารต้าน ABCB1 transporters ผลการทดลองพบว่า PSC 833 ที่ความเข้มข้น 0.1 มก/กก ลดระดับการขับดิจ็อกซินออกทางน้ำดีได้ จาก 3.0 เหลือ 0.5 มล/นาทีก/กก ในขณะที่หนูกลุ่มที่ได้รับวินคริสทีน ต้องใช้ PSC 833 ที่ความเข้มข้นสูงกว่าในการลดระดับการขับวินคริสทีนออกทางน้ำดี คือที่ 3 มก/กก (ลดจาก 36 เหลือ 9 มล/นาทีก/กก) สำหรับการขับออกทางไต PSC 833 ที่ความเข้มข้น 3 มก/กก ยังยับยั้งการขับวินคริสทีนออกทางน้ำดีได้อย่างมีนัยสำคัญ (30%) แต่ไม่ส่งผลต่อการขับดิจ็อกซิน สันนิษฐานว่า PSC 833 ส่งผลต่อการขับออกของวินคริสทีนและดิจ็อกซินทางน้ำดีและไตได้แตกต่างกัน ซึ่งอาจเกิดจาก ABCB1 transporters มีส่วนร่วมในการขับออกของวินคริสทีนและดิจ็อกซินในระดับที่ต่างกัน (Song, et al., 1999)

ในทางคลินิก การที่ยาถูกขับออกทางน้ำดีได้น้อยลงนี้ อาจทำให้สัตว์ที่ได้รับยาซึ่งเป็นซับสเตรทของ ABCB1 transporters และต้องอาศัยการขับออกทางทางเดินน้ำดี เช่น วินคริสทีนและดิจ็อกซิน มีความไวที่เพิ่มขึ้นต่อพิษของยาเหล่านี้ โดยมีผลงานวิจัยที่สนับสนุน

ประเด็นนี้ ซึ่งศึกษาในสุนัขที่มีการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes ทั้งแบบ heterozygous (mutant/wildtype) หรือ homozygous (mutant/mutant) พบว่า หลังจากรักษาด้วยวินคริสทีน สุนัขที่มีการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes เกิดพิษต่อเม็ดเลือดได้มากกว่าสุนัขที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของ ABCB1 genes (ABCB1 wildtype) โดยเฉพาะอย่างยิ่งพิษที่ทำให้นิวโทรฟิลในเลือดต่ำผิดปกติ และพิษที่ทำให้เกล็ดเลือดต่ำผิดปกติ (Mealey, et al., 2008) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาที่ใช้ดอกโซรูบิซินซึ่งเป็นยาต้านมะเร็งและเป็นยับยั้งของ ABCB1 transporters ที่ขับออกทางน้ำดีเช่นเดียวกับวินคริสทีน ผลลัพธ์ที่ได้คล้ายคลึงกัน (Gustafson & Thamm, 2010) ดังนั้นสำหรับสุนัขที่ป่วยด้วยโรคมะเร็ง หากสถานพยาบาลมีอุปกรณ์เครื่องมือเอื้อให้ทำได้ สัตวแพทย์ควรทำการประเมินจีโนไทป์ (genotype) ของ ABCB1 genes ก่อนให้การรักษายาต้านมะเร็ง เพื่อให้ทราบสมรรถภาพของสัตว์ป่วยในการขับยาออกจากร่างกาย และช่วยให้สัตวแพทย์สามารถปรับลดขนาดยาลงก่อนเพื่อป้องกันความเป็นพิษจากยาและป้องกันความล่าช้าในการรักษาที่อาจเกิดขึ้นได้จากการที่ต้องหยุดยา หากเกิดความเป็นพิษจากยา เช่น ภาวะนิวโทรฟิลในเลือดต่ำหรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันขึ้น ในปัจจุบัน ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา การตรวจสอบข้อมูลทางพันธุกรรมเพื่อประเมินจีโนไทป์ของ ABCB1 genes สามารถทำได้ทั้งในสุนัขและแมว (Viviano, 2019)

สรุป

ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาส่งผลทำให้ประสิทธิภาพและผลไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดขึ้นในสัตว์ป่วยแต่ละรายแตกต่างกันออกไป ความแปรปรวนในการตอบสนองต่อยาจึงมีความสำคัญต่อการเลือกใช้ยาและการวางแผนการรักษาโรคให้ประสบความสำเร็จ ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมของยีนซึ่งเกี่ยวข้องกับการควบคุมกระบวนการต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ จัดเป็น

ปัจจัยสำคัญที่มีอิทธิพลต่อการตอบสนองของร่างกายต่อยา รวมทั้งการเกิดผลไม่พึงประสงค์จากยา ตัวอย่างเช่น ABCB1 transporters ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยาออกจากเซลล์ สุนัขที่มีการกลายพันธุ์ของ ABCB1 transporters โดยมากมักมีความไวต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทของยาที่ใช้อย่างกว้างขวางในทางสัตวแพทย์หลายชนิด อาทิ ยาด้านปรสิต เช่น ไอเวอร์เมคติน และยาในกลุ่มอะเวอร์เมคตินชนิดอื่น ๆ นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของ ABCB1 transporters ยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะดีซ่านของยาด้านมะเร็ง เช่น ดอกโซรูบิซินและวินคริสทีน โดยการปั๊มยาออกไปนอกเซลล์มากเกินไป ทำให้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ในร่างกายของยามีระดับต่ำ และทำให้ฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งของยาลดลง การประเมินจีโนไทป์ของ ABCB1 genes ก่อนให้การรักษาช่วยให้สัตวแพทย์สามารถจ่ายยาให้เหมาะสมกับการรักษาสัตว์ป่วยเฉพาะราย และจะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดผลไม่พึงประสงค์ของยาลงได้

เอกสารอ้างอิง

- Ahmed, S., Z. Zhou, J. Zhou, and S. Q. Chen. 2016. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine. Genomics, proteomics, & bioinformatics. 14: 298-313.
- Aithen, M. M. 1983. Species differences in pharmacodynamics: some examples. Vet. Res. Commun. 7: 313-324.
- Coelho, J. C., R. Tucker, J. Mattoon, G. Roberts, D. K. Waiting, and K. L. Mealey. 2009. Biliary excretion of technetium-99m-sestamibi in wild-type dogs and in dogs with intrinsic (ABCB1-1Delta mutation) and

- extrinsic (ketoconazole treated) P-glycoprotein deficiency. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 32: 417-421.
- Dorrestein, G. M. and v. A. S. J. P. A. M. Miert. 1988. Pharmacotherapeutic aspects of medication of birds. *J. vet Pharmacol Therap.* 11: 33-44.
- Dowling, P. M. 2015 (cited 3 November 2021) Drugs to control or stimulate vomiting (monogastric). Available from: <https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/systemic-pharmacotherapeutics-of-the-digestive-system/drugs-to-control-or-stimulate-vomiting-monogastric>.
- Drazen, J. M., E. K. Silverman, and T. H. Lee. 2000. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br. Med. Bull.* 56(4): 1054-1067.
- Evans, W. E. and J. A. Johnson. 2001. Pharmacogenomics: The Inherited Basis for Interindividual Differences in Drug Response. *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.* 2: 9-39.
- Evans, W. E. and H. L. McLeod. 2003. Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med.* 348(6): 538-549.
- Evans, W. E. and M. V. Relling. 1999. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science.* 286(5439): 487-499.
- Firdova, Z., E. Turnova, M. Bielikova, J. Turna, and A. Dudas. 2016. The prevalence of ABCB1: c.227_230delATAG mutation in affected dog breeds from European countries. *Res. Vet. Sci.* 106: 89-92.
- Ginn, P. E. 1996. Immunohistochemical detection of P-glycoprotein in formalin-fixed and paraffin-embedded normal and neoplastic canine tissues. *Vet. Pathol.* 33(5): 533-541.
- Gonzales, H. M., J. W. McGillicuddy, V. Rohan, J. L. Chandler, S. N. Nadig, D. A. Dubay, and D. J. Taber. 2020. A comprehensive review of the impact of tacrolimus inpatient variability on clinical outcomes in kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 20(8): 1969-1983.
- Gustafson, D. L. and D. H. Thamm. 2010. Pharmacokinetic modeling of doxorubicin pharmacokinetics in dogs deficient in ABCB1 drug transporters. *J. Vet. Intern. Med.* 24(3): 579-586.
- Ingelman-Sundberg, M. 2001. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J. Intern. Med.* 250(3): 186-198.
- Kamata, M., S. Nagahama, K. Kakishima, N. Sasaki, and R. Nishimura. 2012. Comparison of Behavioral Effects of Morphine and Fentanyl in Dogs and Cats. *J. Vet. Med. Sci.* 74(2): 231-234.
- Kiso, S., S. H. Cai, K. Kitaichi, N. Furui, K. Takagi, K. Takagi, T. Nabeshima, T. Hasegawa, and S. Kiso. 2000. Inhibitory effect of erythromycin on P-glycoprotein mediated biliary excretion of doxorubicin in rats. *Anticancer Res.* 20: 2827-2834.

- Kuypers D. R. 2020. Intra-patient variability of tacrolimus exposure in solid organ transplantation: a novel marker for clinical outcome. *Clin. Pharmacol. Ther.* 107(2): 347-358.
- Maitland, v. d. Z. A., A. de Boer, and H. Leufkens. 2000. The interface between pharmacoepidemiology and pharmacogenetics. *Eur. J. Pharmacol.* 410(2): 121-134.
- Malki, M. A., and E. R. Pearson. 2020. Drug-drug-gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J.* 20: 355-366.
- Mancinelli, L., M. Cronin, and W. Sadée. 2000. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS Pharm. Sci.* 2(1): 4-9.
- Marelli, S. P., M. Polli, S. Frattini, M. Cortellari, R. Rizzi, and P. Crepaldi. 2020. Genotypic and allelic frequencies of MDR1 gene in dogs in Italy. *Vet. Rec. Open.* 7(1):e000375.
- Martinez, M., S. Modric, M. Sharkey, L. Troutman, L. Walker, and K. Mealey. 2008. The pharmacogenomics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 31: 285-300.
- McLean, M. K. and S. A. Khan. 2018. Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. An update. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 48(6): 969-984.
- Mealey, K. L., S. A. Bentjen, J. M. Gay, and G. H. Cantor. 2001. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics J.* 11: 727-733.
- Mealey, K. L., J. Fidel, J.M. Gay, J.A. Impellizeri, C.A. Clifford, and P.J. Bergman. 2008. ABCB1-1Delta polymorphism can predict hematologic toxicity in dogs treated with vincristine. *J. Vet. Intern. Med.* 22: 996-1000.
- Mealey, K. L., S. Greene, R. Bagley, J. Gay, R. Tucker, P. Gavin, K. Schmidt, and F. Nelson. 2008. P-glycoprotein contributes to the blood-brain, but not blood-cerebrospinal fluid, barrier in a spontaneous canine p-glycoprotein knockout model. *Drug Metab. Dispos.* 36(6): 1073-1079.
- Mealey, K. L., S. E. Martinez, N. F. Villarino, and M. H. Court. 2019. Personalized medicine: going to the dogs? *Hum. Genet.* 138: 467-481.
- Mealey, K. L. and K. M. Meurs. 2008. Breed distribution of the ABCB1-1Delta (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 233: 921-924.
- Merola, V. M. and P. A. Eubig. 2018. Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocyclic lactones) and the role of P-glycoprotein in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 48(6): 991-1012.

- Micaglio, E., E. T. Locati, M. M. Monasky, F. Romani, F. Heilbron, and C. Pappone. 2021. Role of pharmacogenetics in adverse drug reactions: an update towards personalized medicine. *Front. Pharmacol.* 12: 1-17.
- Mosher, C. M. and M. H. Court. 2010. Pharmacogenomics. In: Cunningham F., J. Elliott, P. Lees. editors. *Comparative and veterinary pharmacology (handbook of experimental pharmacology 199) 2010th ed.* Springer, New York. p49-77.
- Neff, M. W., K. R. Robertson, A. K. Wong, N. Safra, K. W. Broman, M. Slatkin, K. L. Mealey, and N. C. Pedersen. 2004. Breed distribution and history of canine *mdr1-1Delta*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101(32): 11725-11730.
- Paul, A. J., W. J. Tranquilli, R. L. Seward, K. S. Jr. Todd, and J. A. DiPietro. 1987. Clinical observations in collies given ivermectin orally. *Am. J. Vet. Res.* 48(4): 684-685.
- Pilar, G., R. Nunez, I. McLennan, and S. D. Meriney. 1987. Muscarinic and nicotinic synaptic activation of the developing chicken iris. *J. Neurosci.* 7: 3813-3826.
- Posner, L. P. 2018. Anesthetics and analgesics, and drugs acting on the central nervous system. In: J. E. Riviere & M. G. Papich, editors, *Veterinary pharmacology and therapeutics.* 10th ed. Wiley-Blackwell, New York. p. 253-276
- Pulliam J. D. and J. M. Preston. 1989. Safety of ivermectin in target animals. In: W. A. Campbell, editor. *Ivermectin and Abamectin.* 1st ed. Springer, New York. P. 149-161.
- Russell, L. E., Y. Zhou, A. A. Almousa, J. K. Sodhi, C. K. Nwabufo, and V. M. Lauschke. 2021. Pharmacogenomics in the era of next generation sequencing – from byte to bedside. *Drug Metab. Rev.* 53(2): 253-278.
- Sartor L. L., S. A. Bentjen, L. Trepanier, and K. L. Mealey. 2004. Loperamide toxicity in a collie with the *MDR1* mutation associated with ivermectin sensitivity. *J. Vet. Intern. Med.* 18(1): 117-118.
- Song, S., H. Suzuki, R. Kawai, and Y. Sugiyama. 1999. Effect of PSC 833, a P-glycoprotein modulator, on the disposition of vincristine and digoxin in rats. *Drug Metab. Dispos.* 27: 689-694.
- Toutain, P. L., A. Ferran, and A. Bousquet-Mélou. 2010. Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: F. Cunningham, J. Elliott and P. Lees, editors, *Comparative and Veterinary Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology.* Springer, Berlin, Heidelberg. p. 199-257.
- Tranquilli W. J., A. J. Paul, R. L. Seward, K. S. Todd, and J. A. DiPietro. 1987. Response to physostigmine administration in collie dogs exhibiting ivermectin toxicosis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 10(1): 96-100.

- Vesell, E. S. 1997. Therapeutic lessons from pharmacogenetics. *Ann. Intern. Med.* 126(8): 653-665.
- Viviano, K. R. 2019. Pharmacotherapeutics of cancer. In: K. L. Mealey, editor, *Pharmacotherapeutics for veterinary dispensing*, 1st ed. John Wiley & Sons Inc, New Jersey, P. 453-469.
- Wandel, C., R. Kim, M. Wood, and A. Wood. 2002. Interaction of morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, and loperamide with the efflux drug transporter P-glycoprotein. *Anesthesiology*. 96: 913-920.
- Wang, L., H. L. McLeod, and R. M. Weinshilboum. 2011. Genomics and drug response. *N. Engl. J. Med.* 364(12):1144-1153.
- Wang, Y. T., M. Y. Merl, J. Yang, Z. X. Zhu, and G. H. Li. 2020. Opportunities for pharmacists to integrate pharmacogenomics into clinical practice. *Pharmacogenomics J.* 20: 169-178.
- WSU Veterinary Clinical Pharmacology Laboratory, 2021. (cited 13 November 2021) Affected Breeds. Available from: <https://vcpl.vetmed.wsu.edu/affected-breeds>.

