Chulalongkorn Medical Journal

Volume 55
Issue 1 *January 2011*

Article 5

1-1-2011

Clinical application of pharmacogenetic markers for drug dosing

C. Sukasem

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal

Part of the Medicine and Health Sciences Commons

Recommended Citation

Sukasem, C. (2011) "Clinical application of pharmacogenetic markers for drug dosing," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 55: Iss. 1, Article 5.
DOI: 10.58837/CHULA.CMJ.55.1.5
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol55/iss1/5

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

Chula Med J Vol. 55 No. 1 January-February 2011

การประยุกต์ใช้ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ เพื่อการปรับขนาดยาในเวชปฏิบัติ

ชลภัทร สุขเกษม*

Sukasem C. Clinical application of pharmacogenetic markers for drug dosing. Chula Med J 2011 Jan – Feb; 55(1): 39 - 53

Human polymorphic nature has an effect on individual drug response and adverse drug reactions (ADR). These variations include insertions, deletions, copy number variations and single nucleotide polymorphisms (SNPs) that affect gene expression and activity of drug metabolizing enzymes. Currently, there have been extensively studies and well characterized relationships between genetic variations and drug metabolism, and drug toxicity. Consequently, the application of patient genetic background to individualized therapy has been achieved at the practical level. Moreover, information on pharmacogenetics will be a crucial factor in medical practices in the near future. Therefore, the focus of this article will be on recent evidence on pharmacogenetic markers involved in drug response and doses appropriate, clinical application and impact on medical economy. It is expected that a wider understanding of existing evidence by medical profession is essential to increase their utilization.

Keywords: *Pharmacogenetics, genetic variation, individualized therapy, drug dosing, SNP.*

Reprint request: Sukasem C. Labolatory for Pharmacogenomics and Theranostics, Unit of Virology and Molecular Microbiology, Department of Pathology Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital Mahidol University

Received for publication. March 2, 2010.

* ห้องปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยเภสัชพันธุศาสตร์และการรักษาเฉพาะบุคคล, หน่วยไวรัสวิทยาและจุลชีววิทยาโมเลกุล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ชลภัทร สุขเกษม. การประยุกต์ใช้ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการปรับขนาดยาในเวชปฏิบัติ. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2554 ม.ค. – ก.พ.; 55(1): 39 – 53

ความผิดแผกทางพันธุกรรมของมนุษย์ เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญกับการตอบสนองต่อยา โดยส่งผลให้เกิดความแตกต่างในแง่ประสิทธิผลและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในแต่ละบุคคล ซึ่งลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล เช่น ความผิดแผกทางพันธุกรรมบนยีนที่สร้างเอนไซม์สำหรับการย่อยสลายยา (Metabolism) จึงมีความพยายามในการศึกษาหาความสัมพันธ์ของความผิดแผกหรือความหลากหลายทางพันธุกรรม (Single nucleotide polymorphisms; SNPs) กับการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันเพื่อการเลือกใช้ยาและปรับขนาดยาให้เหมาะสมในแต่ละบุคคล (Individualized therapy) โดยมุ่งหวังให้ได้รับประสิทธิผลของยาสูงสุด และลดโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยเหล่านั้นมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามแม้จะได้มีการศึกษาวิจัยมาโดยตลอด แต่การนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ เช่น การตรวจวินิจฉัยตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ก่อนการให้ยา หรือเพื่อช่วยในการปรับขนาดยายังอยู่ในวงจำกัด ในบทความนี้ผู้เขียนได้รวบรวมข้อมูลตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่มีผลกระทบต่อกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของยา และความผิดแผกทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา (Drug metabolizing enzymes) ที่มีการศึกษาวิจัยในระดับคลินิก โดยบางตัวมีการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติแล้ว และอีกหลายตัวมีโอกาสที่จะถูกนำไปใช้ในเวลาอันใกล้ พร้อมทั้งชี้ให้เห็นถึงข้อจำกัดตลอดจนเสนอแนะแนวทางการแก้ไข เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกใช้ในเวชปฏิบัติได้อย่างเหมาะสม

คำสำคัญ: *เภสัชพันธุศาสตร์, ความผิดแผกทางพันธุกรรม, การรักษาเฉพาะบุคคล, การปรับขนาดยา, สนิปส์.*

เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายจะมีกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) เกิดขึ้นในร่างกาย ประกอบด้วยการดูดซึมยา (Absorption) การกระจายยา (Distribution) การย่อยสลายยา (Metabolism) และการขับยาออกจากร่างกาย (Excretion) ซึ่งในขั้นตอนการย่อยสลายยามักเกิดขึ้นที่ตับ เนื่องจากเป็นอวัยวะ ที่มีเอนไซม์ทำหน้าที่ในการย่อยสลายยา (Drug metabolizing enzymes) จำนวนมาก [1, 2] โดยเอนไซม์หลักที่เกี่ยวข้องกับการย่อยสลายยาในร่างกายคือ ไซโตโครม พี 450 (Cytochrome P450; CYP 450) [3, 4] ซึ่งสามารถแบ่งย่อยได้อีกหลายชนิด

ปัจจุบันมีการศึกษาอย่างกว้างขวางถึงผลของความผิดแผกทางพันธุกรรมของยีนกับการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยแต่ละราย และพบว่าความผิดแผกทางพันธุกรรมของยีนต่าง ๆ เช่น ยีนไซโตโครม พี 450 ที่ส่งผลให้เอนไซม์มีความผิดปกติทั้งในเชิงปริมาณ (Quantity) และ/หรือ เชิงคุณภาพ (Quality) เช่น อาจเกิดความพร่องของเอนไซม์ เอนไซม์มีระดับการทำงานเปลี่ยนไป ระดับของเอนไซม์เพิ่มขึ้น/ลดลง [4, 5] จึงสามารถจำแนกประชากรที่มีความผิดแผกทางพันธุกรรมตามความสามารถในการเปลี่ยนแปลงยาได้ 4 กลุ่มประชากร คือ [4-8]

(1) กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้น้อยมากหรือไม่ได้เลย (Poor Metabolizers; PM)

(2) กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้ในระดับปกติหรือใกล้เคียง (Intermediate Metabolizers; IM)

(3) กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้รวดเร็วมาก (Extensive Metabolizers; EM)

(4) กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้รวดเร็วมากที่สุด (Ultrarapid Metabolizers; UM)

ยกตัวอย่างกรณีกลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้น้อยมากหรือไม่ได้เลย (PM) เมื่อได้รับยาในรูปที่ออกฤทธิ์ (Active form) ในขนาดทั่วไปที่ใช้ในการรักษา จะส่งผลให้มีอัตราการสลายยาในร่างกายน้อยลง จนเกิดการสะสมของยาในกระแสเลือดมากกว่าปกติ แม้ว่าจะได้รับยาในขนาดเท่ากับกลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้ในระดับปกติหรือใกล้เคียง (IM) จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษ หรืออาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาในขนาดปกติได้ ในทางตรงกันข้ามหากกลุ่มคนเหล่านี้ได้รับยา ซึ่งอยู่ในรูปที่ต้องอาศัยกระบวนการสลายยาในร่างกายเพื่อให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา (Prodrug form) จะส่งผลให้ระดับตัวเมแทบอไลต์ (metabolite) ของยาต่ำกว่าระดับการรักษา (Minimum Inhibitory Concentration; MIC) ทำให้ไม่ได้รับประสิทธิผลของยาหรืออาจได้รับประสิทธิผลน้อยกว่ากลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้ในระดับปกติหรือใกล้เคียง (IM) เป็นต้น [9-12]

แม้ว่าการทำ Therapeutic drug monitoring (TDM) โดยการวัดระดับยาในกระแสเลือดเพื่อการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยเลือกชนิดของยาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการ ใช้ยา เช่น กลุ่มยาที่มีช่วงการรักษาที่แคบ (Narrow Therapeutic window) หมายถึงกลุ่มยาที่มีระดับของยาเพื่อการรักษา (Therapeutic level) [13-15] ใกล้เคียงกับระดับที่อาจก่อให้เกิดพิษ (Toxic level) เช่น Warfarin และ Digoxin เป็นต้น ซึ่งสามารถปรับขนาดยาและลดโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบบ ที่สามารถคาดการณ์ได้เพียงบางส่วนเท่านั้น เพราะการปรับขนาดยาด้วยวิธีนี้จะเป็นการคำนวณขนาดยาจากปัจจัยพื้นฐาน เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก หลังจากนั้นทำการวัดระดับยาในกระแสเลือดแล้วจึงปรับระดับยาเพิ่มขึ้นหรือลดลงให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยอาจต้องทำการวัดระดับยาในกระแสเลือดของผู้ป่วยหลายครั้ง ซึ่งผู้ป่วยจะต้องเสียค่าใช้จ่ายในการทำ TDM และในระหว่างการปรับขนาดยาผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ก่อนการให้ยา เพื่อช่วยในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย (Individualized therapy) [9] เป็นการตรวจยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย ซึ่งมักเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถคาดการณ์ได้ (Type A) เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ลักษณะนี้จะมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัช

วิทยาของยา [16-20]

1. ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์บนยีนไซโตโครม พี 450 (Cytochromes P 450; CYP)

ยีนไซโตโครม พี 450 ทำหน้าที่ในการสร้างเอนไซม์ มีบทบาทที่สำคัญในขั้นตอนการย่อยสลายยา (Drug metabolizing enzymes) ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญหนึ่งของกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ดังนั้นความผิดแผกทางพันธุกรรมของยีนเหล่านี้ จะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการย่อยสลายยา และระดับของเอนไซม์ ซึ่งจะส่งผลโดยตรงต่อระดับของยาและตัวเมแทบอไลต์ (metabolite) และมีผลกับการตอบสนองต่อยาทางคลินิก เช่น ประสิทธิผลของยา (Drug efficacy) และความเป็นพิษของยา (Drug toxicity) [2-8]

จากการศึกษาวิจัยพบความสัมพันธ์ระหว่างความผิดแผกทางพันธุกรรมและระดับยาในพลาสม่า (plasma drug concentration) ทำให้ทราบถึงตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ต่อยาชนิดต่าง ๆ และมีแนวโน้มที่จะนำมาใช้ตรวจวินิจฉัยเพื่อการปรับขนาดยาในคลินิก [21, 22] มีดังนี้

1.1 ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์บนยีน *CYP 2B6*

ยีน *CYP2B6* อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 19 (19q13.2) [23] ทำหน้าที่สร้างเป็นเอนไซม์ CYP 2B6 [24] ที่มีบทบาทในการย่อยสลายยาหลายชนิดเช่น Nevirapine Efavirenz Bupropion Ifosphamide Propofol และ Cyclophosphamide [25-28] โดยมีความผิดแผกทางพันธุกรรมในหลายรูปแบบ เช่น *CYP2B6*1 (516G/785A/1459C), CYP2B6*2 (C64T), CYP2B6 *3 (C777A), CYP2B6*4 (785G), CYP2B6*5 (1459T), CYP2B6*6 (516T/785G)* และ *CYP2B6*7 (516T/785G/1459T)* [24-29] เป็นต้น จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า คนที่มีความผิดแผกทางพันธุกรรมแบบ *CYP2B6*6 CYP2B6*16* และ *CYP2B6*18* จะมีความสามารถในการย่อยสลายยาได้น้อยลง [30-32] ในคนไทยมีรายงานการพบความผิดแผกทางพันธุกรรมแบบ *CYP2B6*6* ทั้งที่เป็น heterozygous (G/T) และ homozygous (T/T) มากกว่าครึ่งหนึ่งของกลุ่มประชากรที่ศึกษา [27] และพบความสัมพันธ์ระหว่างความผิดแผกทางพันธุกรรมของ CYP2B6 กับระดับยา Efavirenz ในกระแสเลือดสูงเกินกว่าปกติ ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์กับระบบประสาทส่วนกลางในผู้ป่วยเอชไอวี เช่น มึนงง นอนไม่หลับ และมีอาการฝันร้าย [33, 34] เป็นเหตุให้ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ จนเกิดปัญหาการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในเวลาต่อมา ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์บนยีน *CYP2B6* ก่อนการให้การรักษาด้วยยา Efavirenz ในคนไทย อาจช่วยลดโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานี้ ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยสามารถรับประทานยาอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ ลดโอกาสเกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัส ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้

1.2 ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์บนยีน CYP 2D6

ยีน *CYP2D6* ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างและการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 22 (22q13.2) มีขนาด 4.4 kb ประกอบด้วย 9 exons และ 8 introns [35] ยีน *CYP2D6* มีรูปแบบความหลากหลายมาก [36, 37] เนื่องจากการเกิดความผิดแผก การเพิ่มจำนวนของยีนโดยเกิดรหัสพันธุกรรมซ้ำ (gene duplication) [38] การแทรกของยีน (gene insertion) และการขาดหายไปของยีน (gene deletion) จึงส่งผลต่อประสิทธิภาพการทำงานและปริมาณของเอ็นไซม์ที่สร้างขึ้น ซึ่งเอนไซม์นี้มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงยา เช่น ยาต้านการซึมเศร้า (Antidepressants; เช่น amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline) ยาทางจิตเวช (Antipsychotics; เช่น haloperidol, zuclopenthixol) ยาต้านความดันโลหิตสูง (Antihypertention; เช่น metoprolol, timolol) เป็นต้น [36, 37] ปัจจุบันมีการรายงานพบความหลากหลายทางพันธุกรรมในระดับยีนมากกว่า 100 ชนิด และสามารถแบ่งการแสดงออกของลักษณะฟีโนทัยท์ในการย่อยสลายยาได้เป็น 4 กลุ่มประชากร คือ

(1) กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้น้อยมากหรือไม่ได้เลย (Poor Metabolizers; PM) (2) กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้ในระดับปกติหรือใกล้เคียง (Intermediate Metabolizers; IM) (3) กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้รวดเร็วมาก (Extensive Metabolizers; EM) และ (4) กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้รวดเร็วมากที่สุด (Ultrarapid Metabolizers; UM) [36, 37, 39, 40-42] โดยคนที่มีการย่อยสลายยาได้น้อยมากหรือไม่ได้เลย (PM) จะเกิดจากความผิดแผกหรือขาดหายบางส่วน (Deletion) ของสายพันธุกรรม [41] ทำให้เอ็นไซม์ที่ถูกสร้างมีความบกพร่องในการทำงานหรือมีจำนวนเอนไซม์น้อยลง เป็นเหตุให้เมื่อรับประทานยาที่อาศัยเอนไซม์นี้ในการย่อยสลายมีการสะสมและมีระดับยาเกินขนาด ทำให้มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามากกว่าคนปกติ (IM)ได้ ในทางตรงกันข้ามในคนที่มีการย่อยสลายยาได้รวดเร็วมากที่สุด (UM) มักเกิดจากการเพิ่มจำนวนของยีนโดยเกิดรหัสพันธุกรรมซ้ำ ทำให้มีสร้างเอ็นไซม์ย่อยสลายยาในปริมาณมากขึ้น หรือมีการทำงานของเอนไซม์สูงกว่าปกติ ดังนั้นเมื่อรับประทานยาในขนาดเท่ากับคนปกติ ระดับยาในกระแสเลือดจะไม่ถึงระดับการรักษา (Therapeutic level) ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยีนนี้ก่อนการให้ยา จึงมีประโยชน์ต่อการเลือกปรับขนาดยาให้เหมาะสมในแต่ละบุคคล (personalized medicine) ตัวอย่างเช่น *CYP2D6*3 CYP2D6*4 CYP2D6*5* ซึ่งพบมากในชาวตะวันตกราว (ร้อยละ 5 ถึง10 ของประชากร) ทำให้คนเหล่านี้มีการย่อยสลายยาได้น้อยมากหรือไม่ได้เลย ส่วนชาวเอเชีย ซึ่งรวมทั้งคนไทยจะพบได้น้อย (ร้อยละ 1 ถึง 2 ของประชากร) [41-43]

1.3 ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์บนยีน CYP2C9

ยีน *CYP2C9* ประกอบด้วย 9 exon อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 10 ทำหน้าควบคุมการสร้างเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งมีบทบาทในการย่อยสลายยาที่ใช้ทางคลินิกหลายชนิด [44] เช่น ยากันชัก (Antiepilectic drugs เช่น phenytoin) ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulants เช่น S-warfarin) ยาต้านการอักเสบแบบไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs เช่น celecoxib, diclofenac, ibuprofen, mefenamic acid, meloxicam, naproxen, piroxicam) เป็นต้น โดยพบว่า *CYP2C9* มีความผิดแผกในระดับพันธุกรรมหลายแบบ [45-48] เช่น *CYP2C9*1A (reference allele) CYP2C9*2 (430C>T) CYP2C9*3 (1075A>C) CYP2C9*4 (1076T>C) CYP2C9 *5 (1080C>G) และ CYP2C9*6 (818delA)* เป็นต้น *โดย CYP2C9*2* และ *CYP2C9*3* จะมีการทำงานของเอนไซม์พร่องไป [45, 46] มีการรายงานว่าความผิดแผกแบบ *CYP2C9 *2* มักพบได้เฉพาะชาวตะวันตกแต่อาจไม่พบในชาวเอเชียเลย ส่วน *CYP2C9 *3* จะพบได้ทั้งในชาวตะวันตกและเอเชีย [47, 48] และสามารถแบ่งการแสดงออกของลักษณะฟีโนทัยท์ในการย่อยสลายยาได้เป็น 3 กลุ่มประชากรเท่านั้น คือ (1) กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้น้อยมากหรือไม่ได้เลย (Poor Metabolizers; PM) (2) กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้ในระดับปกติหรือใกล้เคียง (Intermediate Metabolizers; IM) (3) กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้รวดเร็วมาก (Extensive Metabolizers; EM) [49]

ตัวอย่างยาที่มีการย่อยสลายโดยอาศัยเอนไซม์ CYP2C9 เช่น วาฟาริน (Warfarin) ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกลุ่ม vitamin K antagonist ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase ที่จะเปลี่ยนวิตามินเคในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ (vitamin K epoxide) เป็นวิตามินเคที่พร้อมออกฤทธิ์ (Vitamin KH2 ซึ่งวิตามินเคที่พร้อมออกฤทธิ์จะเป็นตัวการสำคัญในการสร้างแฟคเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด (Coaglulation factors) ชนิด II,VII,IX,X ซึ่งการทำงานของเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase จะถูกควบคุมโดยยีน vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 *(VKORC1)* [50] เนื่องจากยานี้มีช่วงการรักษาที่แคบ การควบคุมระดับยาให้พอดีเป็นสิ่งสำคัญและทำได้ยาก โดยปริมาณยาที่มากเกินไปจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือภาวะเลือดออก (Bleeding) และปริมาณยาที่น้อยเกินไปจะส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษา จึงจำเป็นต้องติดตามและตรวจวัดระดับยาในกระแสเลือด

ของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด จากการศึกษาพบว่าคนที่มียีน *แบบ CYP2C9 *1* จะมีอัตราการย่อยสลายยาวาฟารินในระดับปกติ แต่ถ้ายีนเป็นแบบ *CYP2C9 *2* และ *CYP2C9 *3* จะมีอัตราการย่อยสลายยาลดลงประมาณร้อยละ 30 และ 90 ตามลำดับ [51, 52] นอกจากนี้ยังพบว่าความผิดแผกทางพันธุกรรมของยีน *VKORC1* [52, 53] ก็มีส่วนต่อการย่อยสลายยาวาฟารินด้วย ซึ่งจากการศึกษาพบว่าการนำ อายุ น้ำหนักและผลจีโนทัยป์ของ CYP2C9 และ VKORC1 มาใช้ในการกำหนดขนาดของยาวาฟารินจะทำให้การควบคุมระดับยามีความเหมาะสมและปลอดภัยมากขึ้น [51] อย่างไรก็ตามการคำนวณขนาดยาวาฟารินยังต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่น ๆ [54-56] เช่น ยาที่รับประทานร่วมด้วยพยาธิสภาพของตับและไตผู้ป่วย เป็นต้น

1.4 ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์บนยีน CYP2C19

ยีน *CYP 2C19* ประกอบด้วย 9 exon และ 8 intron มีขนาด 90Kb อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 10 (10q23.33) [35] มีหน้าที่ควบคุมการสร้างและการทำงานของเอนไซม์ CYP 2C19 ซึ่งมีบทบาทในการย่อยสลายยาหลายประเภท เช่น ยากันชัก (Antiepileptic agent เช่น Mephenytoin) ยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร (Proton pump inhibitors เช่น omeprazole) ยาต้านการซึมเศร้า (Antidepressants) และยาจิตเวชบางกลุ่ม (SSRI เช่น Sertraline) และยาต้านการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด (Anti-platelet aggregation เช่น Clopidogrel) [35] เป็นต้น จากการศึกษาพบว่ายีน *CYP 2C19* มีความผิดแผกได้มากถึง 15 แบบ เช่น *CYP2C19 *1, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*4, CYP2C19*5* และ *CYP2C19*17* เป็นต้น ซึ่งความผิดแผกแต่ละแบบจะมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP 2C19 ที่แตกต่างกันด้วย [57] กล่าวคือในกลุ่มคนที่มีความผิดแผกในระดับยีน จะทำให้ปริมาณของเอนไซม์เปลี่ยนแปลงไป และมีความสามารถในการย่อยสลายยาได้น้อยลง โดยสามารถแบ่งกลุ่มประชากรตามลักษณะการทำงานของเอนไซม์ (Phenotype; ฟีโนทัยป์) ในการย่อยสลายยาได้ 3 กลุ่มประชากร เช่นเดียวกับยีน *CYP2C9* [57, 58]

จากการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่าง *CYP 2C19* กับประสิทธิผลของยากลุ่ม Proton Pump Inhibitors ซึ่งเป็นยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารและใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะในการกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* เพื่อรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ พบว่าในชาวญี่ปุ่นประมาณร้อยละ 20 เป็นกลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้น้อยมากหรือไม่ได้เลย (Poor Metabolizers: PM) โดยพบรูปแบบความผิดแผกของยีนแบบ *CYP2C19*2* และ *CYP2C19*3* ทำให้อัตราการกำจัดเชื้อ *H. Pylori* ในกลุ่มคนเหล่านี้จะสูงกว่ากลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้ในระดับปกติหรือใกล้เคียง (Intermediate Metabolizers: IM) และ กลุ่มคนซึ่งมีการย่อยสลายยาได้รวดเร็วมาก (Extensive Metabolizers: EM) [35, 59]

ปัจจุบันพบความสัมพันธ์ระหว่างความผิดแผกทางพันธุกรรมแบบ *CYP2C19 *2* กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลพิโดเกรล (Clopidogrel) [60-65] ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเกล็ดเลือด ใช้ในการรักษา myocardial infarction (MI), การทำ coronary revascularization และ stent thrombosis โดยยาอยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ (prodrug) และต้องอาศัยเอนไซม์ CYP2C19 ในการเปลี่ยนแปลงยาให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ (active form) เพื่อยับยั้งการรวมตัวของ ADP กับ P2Y12 ADP receptor บนเกล็ดเลือด ทำให้ ADP ไม่สามารถกระตุ้นการแข็งตัวของเกล็ดเลือดได้ แม้ว่าในปัจจุบันจะยังไม่มีแนวทางการรักษาใดแนะนำให้มีการตรวจวินิจฉัยตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ก่อนการให้ยา Clopidogrel แต่จากการศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการตรวจหาตัวบ่งชี้นี้เพื่อการปรับขนาดยา ดังนั้นจึงเริ่มมีการตรวจวินิจฉัยตัวบ่งชี้ชนิด *CYP2C19*2* และ *CYP2C19*3* ในเวชปฏิบัติเพื่อการปรับขนาดยา Clopidogrel แล้ว [60, 66, 67] ซึ่งการตรวจพบตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ทั้งสองชนิด จะสามารถคาดการณ์ได้ว่าผู้ป่วยมีการทำงานของเอนไซม์นี้ลดลง ทำให้การเปลี่ยนแปลงยาไปอยู่ในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้น้อยลง ส่งผลให้ผู้ป่วย

ไม่ได้รับประสิทธิผลจากการใช้ยาอย่างเต็มที่ หากต้องการให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาที่ดีขึ้น ต้องทำการปรับขนาดยาให้เพิ่มขึ้น

2. ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์บนยีน DPYD (Dihydro-pyrimidine dehydrogenase; DPYD)

ยีน *DPYD* เป็นยีนที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการย่อยสลายยากลุ่ม pyrimidine base analog เช่น 5-Fluorouracil (5-FU) [68] ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม fluorinated pyrimidine analogue ซึ่งมักใช้ในรูปแบบยาร่วมหลายชนิด (combination chemotherapy regimens) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม, มะเร็งลำไส้, มะเร็งปอด มะเร็งของศีรษะและลำคอ มะเร็งหลังโพรงจมูก มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งปากมดลูก เป็นต้น เนื่องจาก DPD เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญในกระบวนการย่อยสลายยา 5-FU ดังนั้นผู้ป่วยที่เกิดภาวะพร่องเอนไซม์ดีพีดี (DPD deficiency) จะมีการขับยาออกจากร่างกายได้ช้าลง เป็นผลให้ยามีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น เกิดการสะสมจนทำให้เกิดพิษจากการได้รับยาชนิดนี้ได้ ซึ่งการสูญเสียหน้าที่บางส่วนหรือทั้งหมดของเอนไซม์ดีพีดี มักเกิดจากความผิดแผกทางพันธุกรรมบนยีน *DPYD* [68-71] โดยพบได้มากถึง 13 แบบ แต่จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดแผกของยีนแบบ *DPYD*2* จะเกิดภาวะพร่องเอนไซม์ DPD อย่างมาก (DPD Deficiency) มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 5-FU เช่น เกิดภาวะ leukocytopenia stomatitis, diarrhea, Nausea, Vomiting และ cerebellum disorder ซึ่งมีรายงานว่าพบได้ในผู้ป่วยมะเร็งบางรายที่เกิดผลข้างเคียงอย่างรุนแรงหลังได้รับยา 5-FU [69-71]

จากการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์พบว่าความผิดแผกของยีน *DPYP* ในกลุ่มประชากรชาวตะวันตกและเอเชียมีความแตกต่างไม่สอดคล้องกัน [72-74] และยังไม่มีการศึกษาความผิดแผกของยีน *DPYP* กับ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม 5-FU ในผู้ป่วยชาวไทยเลย ทำให้การตรวจหาตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ *DPYD*2* ของชาวตะวันตก ไม่สามารถนำมาใช้ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 5-FU ในผู้ป่วยชาวไทยได้ แต่มีการใช้เทคนิคที่เรียกว่า denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) เพื่อหาปริมาณของ DPD mRNA จาก peripheral blood mononuclear cells (PBMC) ของผู้ป่วย ซึ่งอาจพิจารณาทำคู่ไปกับการตรวจหาความผิดแผกทางพันธุกรรมของยีน DPYD ในผู้ป่วยได้ [75]

3. ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์บนยีนทีพีเอ็มที (Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)

ยีน *TPMT* ที่ประกอบด้วย 10 exon และ 9 intron ขนาด 34Kb อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 (6p22.3) [76] ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ Thiopurine methyltransferase (TPMT) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นปฏิกิริยา S-Methylation ของสารประกอบ aromatic และ heterocyclic sulfydryl เช่น 6-mercaptopurine, 6-thioguanine และ azathioprine [77] ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรค leukemia, ลดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย SLE, ป้องกันการปฏิเสธอวัยวะปลูกถ่าย เป็นต้น[78] จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของเอนไซม์ TPMT ลดลง จะมีโอกาสเกิดภาวะกดการทำงานของไขกระดูกที่รุนแรง ซึ่งในทางกลับกัน หากผู้ป่วยมีการทำงานของเอนไซม์นี้มากกว่าปกติ จะส่งผลให้ระดับยาไม่ถึงขนาดของการรักษา เป็นเหตุให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง [78, 79]

มีรายงานว่ายีน *TPMT* สามารถพบความผิดแผกทางพันธุกรรมได้มากถึง 23 แบบ [80] และมีการศึกษาพบว่าชาวตะวันตกที่เป็น Acute myeloid leukemia ซึ่งมียีน *TPMT*2 TPMT*3A TPMT*3B TPMT*3C* จะมีระดับการทำงานของเอนไซม์ TPMT ต่ำลงหรือเกิดการพร่องของเอนไซม์ ทำให้มีระดับยา 6-mercaptoprine ในเซลล์เม็ดเลือดแดงสูง จึงมีโอกาสเกิดภาวะกดการทำงานของไขกระดูกที่รุนแรงได้ สำหรับในผู้ป่วยชาวไทยมีการศึกษา

อย่างต่อเนื่อง [81-85] และมีรายงานพบความถี่ของการเกิดความผิดแผกทางพันธุกรรมบนยีน *TPMT* ระหว่างประชากรชาวตะวันตกและเอเชียที่ไม่สอดคล้องกัน [81, 83] อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยชาวไทยสามารถพบความผิดแผกทางพันธุกรรมที่มีผลให้การทำงานของเอนไซม์พร่องไป [81-85] ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์จะช่วยให้แพทย์ทราบข้อมูลการแสดงออกทางพันธุกรรมของยีน TPMT และ ระดับการทำงานของเอมไซม์ TPMT ในผู้ป่วย ซึ่งแพทย์สามารถใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการเลือกขนาดยาให้เหมาะสมเพื่อลดอัตราการเกิดพิษและเพิ่มประสิทธิผลของยา [86-89]

สรุป

การปรับขนาดยา (Dosage adjustment) ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายด้านเช่น ขนาด (Dose) ของยา ความแตกต่างของยีนในแต่ละบุคคล ยาที่ใช้ร่วมด้วย อาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน อายุ เพศ น้ำหนัก พยาธิสภาพของตับและไต และโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ เป็นต้น แม้ว่าการปรับขนาดยา โดยอาศัยการตรวจหาตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ จะมีประโยชน์ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย แต่การตรวจหาตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์เพียงอย่างเดียวอาจไม่สามารถลดหรือป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ทั้งหมด [9-12] ดังนั้นหากมีการตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ก่อนการจ่ายยา ร่วมกับการตรวจวัดระดับยาหรือการตรวจลักษณะทางฟีโนทัยป์ (Pharmacogenetic drug monitoring; PDM) จะทำให้สามารถวางแผนการบริหารและการปรับขนาดยาได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ช่วยลดระยะเวลาและจำนวนครั้งของการทำ TDM ให้น้อยลง ช่วยให้แพทย์และเภสัชกรสามารถคาดการณ์ถึงประสิทธิผลของยา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย และสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หรือการขาดประสิทธิภาพในการรักษาจากยา ซึ่งการพิจารณาปรับขนาดยาจากผลการตรวจยีนร่วมกับค่าทางคลินิกอื่น ๆ ของผู้ป่วย จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา และลดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งเป็นเป้าหมายสูงสุดในการรักษาผู้ป่วย [16-20]

อ้างอิง

1. Bauer LA. Clinical Pharmacokinetics Handbook. New York: McGraw-Hill, 2006.
2. Frantz SW, Beatty PW, English JC, Hundley SG, Wilson AGE. The Use of Pharmacokinetics as an interpretive and predictive tool in chemical toxicology testing and risk assessment: A position paper on the appropriate use of pharmacokinetics in chemical toxicology. Regul Toxicol Pharmacol 1994 Jun;19(3):317-37
3. Guengerich FP. Cytochromes P450, drugs, and diseases. Mol Interv 2003 Jun;3(4):194-204
4. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med 2006 Feb;57:119-37
5. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 1999 Oct 15; 286(5439): 487-91
6. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM. Pharmacogenetics goes genomic. Nat Rev Genet Nat Rev Genet 2003 Dec;4(12): 937-47
7. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. Pharmacol Ther 2007 Dec; 116(3):496-526
8. Bert RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo

data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin Pharmacokinet 1997 Mar;32(3):210-58

9. Linder MW, Looney S, Adams JE, Johnson N, Antonino-Green D, Lacefield N, Bukaveckas BL, Valdes R Jr. Warfarin dose adjustments based on CYP2C9 genetic polymorphisms. J Thromb Thrombolysis 2002 Dec;14(3): 227-32
10. Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. Genetic analysis of the human Cytochrome P450 CYP2C9 locus. Pharmacogenetics 1996 Oct;6(5):429-39
11. Pitarque M, von Richter O, Oke B, Berkkan H, Oscarson M, Ingelman-Sundberg M. Identification of a single nucleotide polymorphism in the tata box of the cyp2A6 gene: impairment of its promoter activity. BiochemBiophys Res Commun 2001 Jun 8; 284(2):455-60
12. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. BMJ 1998 Apr 25;316(7140):1295-8
13. U.S. National Archives & Records Administration. 21 CFR Part 320. Bioavailability and bioequivalence requirements. §320.33. Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems. April 1, 2003
14. Lieberman R, Nelson R. Dose-response and concentration-response relationships: clinical and regulatory perspectives. Ther Drug Monit 1993 Dec;15(6):498-502
15. Destache CJ. Use of therapeutic drug monitoring in pharmacoeconomics. Ther Drug Monit 1993 Dec;15(6):608-10
16. Freeman BD, McLeod HL. Challenges of implementing pharmacogenetics in the critical care environment. Nat Rev Drug Discov 2004 Jan;3(1):88-93
17. Banahan BF 3rd, Bonnarens JK, Bentley JP. Generic substitution of NTI drugs: issues for formularycommittee considerations. Formulary 1998;33:1082–96
18. Bonny L. Bukaveckas. Adding pharmaco-genetics to the clinical laboratory narrow therapeutic index medications as a place to start. Arch Pathol Lab Med 2004 Dec;128(12): 1330-3
19. Chen G, Dong JH. Individualized immuno-suppression: new strategies from pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenomics. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2005 Aug;4(3):332-8
20. Jaquenoud SE, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. Drug Saf 2006; 29(9):735-68
21. Grossman I. ADME pharmacogenetics: current practices and future outlook. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009 May;5(5):449-62
22. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. Anal Bioanal Chem 2008 Nov;392(6):1093-108
23. Saarikoski ST, Rivera SP, Hankinson O, Husgafvel-Pursiainen K. CYP2S1: a short review. Toxicol Appl Pharmacol 2005 Sep 1;207:62-9

24. Lang T, Klein K, Fischer J, N üssler AK, Neuhaus P, Hofmann U, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. Pharmacogenetics 2001 Jul;11(5):399-415
25. Zanger UM, Klein K, Saussele T, Blievernicht J, Hofmann MH, Schwab M. Polymorphic CYP2B6: molecular mechanisms and emerging clinical significance. Pharmacogenomics 2007 Jul;8(7):743-59
26. Hesse LM, He P, Krishnaswamy S, Hao Q, Hogan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ, Court MH. Pharmacogenetic determinants of interindividual variability in bupropion hydroxylation by cytochrome P450 2B6 in human liver microsomes. Pharmacogenetics 2004 Apr;14(4):225-38
27. Chantarangsu S, Cressey T, Mahasirimongkol S, Tawon Y, Ngo-Giang-Huong N, Jourdain G, Lallemant M, Chantratita W. Comparison of the TaqMan and LightCycler systems in evaluation of CYP2B6 516G>T polymorphism. Mol Cell Probes 2007 Oct-Dec;21(5-6):408-11
28. Owen A, Pirmohamed M, Khoo SH, Back DJ. Pharmacogenetics of HIV therapy. Pharmacogenetics and Genomics 2006 Oct;16(10): 693-703
29. Mo SL, Liu YH, Duan W, Wei MQ, Kanwar JR, Zhou SF. Substrate Specificity, Regulation, and Polymorphism of Human Cytochrome P450 2B6. Curr Drug Metab 2009 Sep 1: PMID: 19702527
30. Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Ohno A, Makino Y, Matsushima E, Hanioka N, Ando M. Functional characterization of cytochrome P450 2B6 allelic variants. Drug Metab Dispos 2003 Apr;31(4):398-403
31. Xie HJ, Yasar U, Lundgren S, Griskevicius L, Terelius Y, Hassan M, Rane A.Role of polymorphic human CYP2B6 in cyclophosphamide bioactivation. Pharmacogenomics J 2003;3(1):53-61
32. Blievernicht JK, Schaeffeler E, Klein K, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM. MALDI-TOF mass spectrometry for multiplex genotyping of CYP2B6 single-nucleotide polymorphisms. Clin Chem 2007 Jan;53(1):24-33
33. Haas DW, Ribaudo HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Hulgan T, Marzolini C, Acosta EP. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. AIDS 2004 Dec 3;18(18): 2391-400
34. Puthanakit T, Tanpaiboon P, Aurpibul L, Cressey TR, Sirisanthana V. Plasma efavirenz concentrations and the association with CYP2B6-516G >T polymorphism in HIV-in fected Thai children. Antivir Ther 2009;14(3): 315-20
35. Juran BD, Egan LJ, Lazaridis KN. The AmpliChip CYP450 Test: Principles, Challenges, and Future Clinical Utility in Digestive Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 Jul;4(7): 822-30
36. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and

functional diversity. Pharmacogenom J 2005; 5(1):6-13

37. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004 Jan;369(1):23-37

38. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultra-rapid metabolism of debrisoquine. Proc Natl Acad Sci U S A 1993 Dec 15;90(24): 11825-9

39. González I, Peñas-Lledó EM, Pérez B, Dorado P, Alvarez M, L lerena A. Relation between CYP2D6 phenotype and genotype and personality in healthy volunteers. Pharmacogenomics 2008 Jul;9(7):833-40

40. Rebsamen MC, Desmeules J, Daali Y, Chiappe A, Diemand A, Rey C, Chabert J, Dayer P, Hochstrasser D, Rossier MF. The AmpliChip CYP450 test: cytochrome P450 2D6 genotype assessment and phenotype prediction. Pharmacogenomics J 2009 Feb; 9(1):34-41

41. Wilkinson GR, Drug metabolism and variability among patients in drug response, N Engl J Med 2005 May 26;352(21):2211-21

42. Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Aberg-Wistedt A, Humble M, Johansson I, Lundqvist E, Ingelman-Sundberg M. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine, Lancet 1993 Jan 2;341(8836):63

43. Kitada M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes in Asian populations: focus on CYP2D6. Int J Clin Pharmacol Res 2003; 23(1):31-5

44. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. Br J Clin Pharmacol 1998 Jun; 45(6):525-38

45. Kirchheiner J, Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P4502C9 polymorphisms. Clin Pharmacol Ther 2005 Jan;77(1):1-16

46. Lima MV, Ribeiro GS, Mesquita ET, Victer PR, Vianna-Jorge R. CYP2C9 genotypes and the quality of anticoagulation control with warfarin therapy among Brazilian patients. Eur J Clin Pharmacol 2008 Jan;64(1):9-15

47. Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. Adv Drug Deliv Rev 2002 Nov 18;54(10):1257-70

48. Yang JQ, Morin S, Verstuyft C, Fan LA, Zhang Y, Xu CD, Barbu V, Funck-Brentano C, Jaillon P, Becquemont L. Frequency of cytochrome P450 2C9 allelic variants in the Chinese and French populations. Fundam Clin Pharmacol 2003 Jun;17(3):373-6

49. Sheffield LJ, Phillimore HE. Clinical Use of Pharmacogenomic Tests in 2009. Clin Biochem Rev 2009 May;30(2):55-65

50. Garcia AA, Reitsma PH. VKORC1 and the vitamin K cycle. Vitam Horm 2008;78:23-33

51. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, Rettie AE.Association between CYP2C9 genetic

variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA 2002 Apr 3;287(13):1690-8

52. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, Blough DK, Thummel KE, Veenstra DL, Rettie AE. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose N Engl J Med 2005 Jun 2; 352(22):2285-93
53. Geisen C, Watzka M, Sittinger K, Steffens M, Daugela L, Seifried E, Muller CR, Wienker TF, Oldenburg J. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and interethnical variability of oral anticoagulation. Thromb Haemost 2005 Oct;94(4):773-9
54. Ing CR, Porche-Sorbet RM, Gage BF, Ridker PM, Renaud Y, Phillips MS, Eby C. Performance of commercial platforms for rapid genotyping of polymorphisms affecting warfarin dose. Am J Clin Pathol 2008 Jun;129(6):876-83
55. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, Milligan PE, Grice G, Lenzini P, Rettie AE, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. Clin Pharmacol Ther 2008 Sep;84(3):326-31
56. Flockhart DA, O'Kane D, Williams MS, Watson MS, Flockhart DA, Gage B, Gandolfi R, King R, Lyon E, Nussbaum R, et al. Pharmacogenetic Testing of CYP2C9, VKORC1 Alleles for Warfarin Use. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. Genet Med Genet Med 2008 Feb;10(2):139-50
57. Ibeanu GC, Blaisdell J, Ghanayem BI, Beyeler C, Benhamou S, Bouchardy C, Wilkinson GR, Dayer P, Daly AK, Goldstein JA. An additional defective allele, CYP2C19*5, contributes to the S-mephenytoin poor metabolizer phenotype in Caucasians. Pharmacogenetics 1998 Apr;8(2):129-35
58. Kamali F. Pirmohamed M. The future prospects of pharmacogenetics in oral anticoagulation therapy. Br J Clin Pharmacol 2006 Jun;61(6): 746-51
59. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. Pharmacotherapy 2003 Apr;23(4):460-71
60. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. N Engl J Med 2009 Jan 22; 360(4):354-62
61. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, Ikeda T, Kurihara A. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. Drug Metab Dispos 2010 Jan;38(1):92-9
62. Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, Heim JB, Kasper SC, Kurihara A, Wrighton SA, Ring BJ. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. Drug Metab Dispos 2006 Apr;34(4):600-7
63. Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS 2nd, Brandt JT, Darstein C, Jakubowski JA, Salazar DE. Cytochrome P450 3A

inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and Pharmacodynamics differently. Clin Pharmacol Ther 2007 May;81(5):735-41

64. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS 2nd, Lachno DR, Salazar D, Winters KJ. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrelbut not prasugrel. J Thromb Haemost 2007 Dec; 5(12):2429-36
65. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and Pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. Clin Pharmacol Ther 2008 Aug;84(2):236-42
66. Tomalik-Scharte D, Lazar A, Fuhr U, Kirchheiner J. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. Pharmacogenomics J 2008 Feb;8(1):4-15
67. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. Trends Pharmacol Sci 2004 Apr;25(4): 193-200
68. van Kuilenburg AB. Dihydropyrimidine dehydrogenase and efficacy and toxicity of 5 - fluorouracil. Eur J Cancer 2004 May; 40(7): 939-50
69. Kralovánszky J, Adleff V, Hitre E, Pap E, Réti A, Komlósi V, Budai B. Pharmacogenetic studies on the prediction of efficacy and toxicity of fluoropyrimidine-based adjuvant therapy in colorectal cancer. Magy Onkol 2007;51(2):113-25
70. Saif MW, Mattison L, Carollo T, Ezzeldin H, Diasio RB. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in an Indian population. Cancer Chemother Pharmacol 2006 Sep;58(3): 396-401
71. Gross E, Ullrich T, Seck K, Mueller V, de Wit M, von Schilling C, Meindl A, Schmitt M, Kiechle M. Detailed analysis of five mutations in dihydropyrimidine dehydrogenase detected in cancer patients with 5-fluorouracil-related side effects. Hum Mutat 2003 Dec;22(6):498
72. Maekawa K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Kawamoto M, Kamatani N, Kato K, Hamaguchi T, et al. Genetic variations and haplotype structures of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese and their ethnic differences. J Hum Genet 2007 Sep;52(10): 804-19
73. Uzunkoy A, Dilmec F, Ozgonul A, van Kuilenburg AB, Akkafa F. Investigation of IVS14+ 1G > A polymorphism of DPYD gene in a group of Turkish patients with colorectal cancer. Anticancer Res 2007 Nov-Dec;27(6B): 3899-902
74. Cho HJ, Park YS, Kang WK, Kim JW, Lee SY. Thymidylate synthase (TYMS) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) polymorphisms in the Korean population for prediction of 5-fluorouracil-associated toxicity. Ther Drug Monit 2007 Apr;29(2): 190-6
75. Thomas HR, Ezzeldin HH, Guarcello V, Mattison LK, Fridley BL, Diasio RB. Genetic regulation

of beta-ureidopropionase and its possible implication in altered uracil catabolism. Pharmacogenet Genomics 2008 Jan;18(1): 25-35

76. Szumlanski C, Otterness D, Her C, Lee D, Brandriff B, Kelsell D, Spurr N, Lennard L, Wieben E, Weinshilboum R. Thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: human gene cloning and characterization of a common polymorphism. DNA Cell Biol 1996 Jan;15(1):17-30
77. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am J Hum Genet 1980 Sep;32(5): 651-62
78. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, Kalwinsky D, Keller F, Khatib Z, Margolin J, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. J Clin Oncol 2001 Apr 15;19(8):2293-301
79. Krynetski EY, Tai HL, Yates CR, Fessing MY, Loennechen T, Schuetz JD, Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanisms. Pharmacogenetics 1996 Aug;6(4):279-90
80. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Reinisch W, Zanger UM, Schwab M (2006) Three novel thiopurine S-methyltransferase allelic variants (TPMT*20, *21, *22) – association with decreased enzyme function. Hum Mutat 2006 Sep;27(9):976
81. Hongeng S, Sasanakul W, Chuansumrit A, Pakakasama S, Chattananon A, Hathirat P. Frequency of thiopurine S-methyltransferase genetic variation in Thai children with acute leukemia. Med Pediatr Oncol 2000 Oct;35(4): 410-4
82. Chang JG, Lee LS, Chen CM, Shih MC, Wu MC, Tsai FJ, Liang DC. Molecular analysis of thiopurine S-methyltransferase alleles in South-east Asian populations. Pharmacogenetics 2002 Apr;12(3):191-5
83. Srimartpirom S, Tassaneeyakul W, Kukongviriyapan V, Tassaneeyakul W. Thiopurine S-methyltransferase genetic polymorphism in the Thai population. Br J Clin Pharmacol 2004 Jul;58(1):66-70
84. Vannaprasaht S, Angsuthum S, Avihingsanon Y, Sirivongs D, Pongskul C, Makarawate P, Praditpornsilpa K, Tassaneeyakul W, Tassaneeyakul W. Impact of the heterozygous TPMT*1/*3C genotype on azathioprine-induced myelosuppression in kidney transplant recipients in Thailand. Clin Ther 2009 Jul;31(7):1524-33
85. Feng Q, Vannaprasaht S, Peng Y, Angsuthum S, Avihingsanon Y, Yee VC, Tassaneeyakul W, Weinshilboum RM. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: functional characterization of a novel rapidly degraded variant allozyme. Biochem Pharmacol 2010 Apr 1;79(7):1053-61
86. Hawwa AF, Millership JS, Collier PS, Vandenbroeck K, McCarthy A, Dempsey S, Cairns C, Collins J, Rodgers C, McElnay JC. Pharmacogenomic studies of the anticancer

and immunosuppressive thiopurines mercaptopurine and azathioprine. Br J Clin Pharmacol 2008 Oct;66(4):517-28

87. Fakhoury M, Andreu-Gallien J, Mahr A, Medard Y, Azougagh S, Vilmer E, Jacqz-Aigrain E. Should TPMT genotype and activity be used to monitor 6-mercaptopurine treatment in children with acute lymphoblastic leukaemia? J Clin Pharm Ther 2007 Dec;32(6):633-9

88. Fujita K, Sasaki Y. Pharmacogenomics in drug-metabolizing enzymes catalyzing anticancer drugs for personalized cancer chemotherapy. Curr Drug Metab 2007 Aug;8(6):554-62

89. Jones TS, Yang W, Evans WE, Relling MV. Using HapMap tools in pharmacogenomic discovery: the thiopurine methyltransferase polymorphism. Clin Pharmacol Ther 2007 May;81(5):729-34