ผลการบริบาลเภสัชกรรมด้วยการตรวจ genetic polymorphism ของ *CYP2D6* และ *CYP2C19* ในกลุ่มพัฒนาการล่าช้าสถาบันราชานุกูล

มาลี ปรีชาพลสิทธิ์ ภ.บ., มัทนา จองกา วท.ม.***

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลของการบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction, ADR) type A ระดับความรุนแรง 5 ขึ้นไปโดยการตรวจ genetic polymorphism ของ *CYP2D6* และ *CYP2C19* และเสนอแนวทางการบริบาลเภสัชกรรมด้วยการตรวจ *CYP2D6* และ *CYP2C19* ของสถาบันราชานุกูล

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่มารับบริการ ณ สถาบันราชานุกูล ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2552 ถึงสิงหาคม 2553 โดยติดตามผู้ป่วยที่เกิดหรือเคยเกิด ADR type A ความรุนแรงระดับ 5 ขึ้นไป และส่งตรวจ genetic polymorphism ของ *CYP2D6* และ *CYP2C19* ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่าง 6 ราย ตามเกณฑ์คัดเลือกแบบเจาะจง วางแผนการบริบาลเภสัชกรรมผู้ป่วยหลังจากได้รับการตรวจ genetic polymorphism และติดตามผลการเกิด ADR การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติพรรณนา

ผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยก่อนการส่งตรวจ genetic polymorphism ของ *CYP2D6* และ *CYP2C19* เกิด ADR type A ระดับความรุนแรง 5 ขึ้นไปดังนี้คือ extrapyramidal symptoms (EPS) 5 รายและ tardive dyskinesia (TD) 1 ราย เกิดจากยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่า (thioridazine, haloperidol) 4 ราย อีก 2 รายเกิดจากยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ (risperidone) หลังการบริบาลเภสัชกรรมพบว่าผู้ป่วย 5 รายได้รับยาในขนาดต่ำหรือในขนาดการรักษา แต่มี 1 รายที่ใช้ยาในขนาดค่อนข้างสูงและเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา risperidone กับ sodium valproate ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยดีขึ้น 5 ราย และอยู่ในระหว่างติดตามผล 1 ราย ผลการตรวจ genetic polymorphism ในผู้ป่วย 5 รายที่ได้รับยาในขนาดต่ำหรือในขนาดการรักษา พบ intermediate metabolism ในยีน *CYP2D6* 2 ราย และ poor metabolism ในยีน *CYP2C19* 1 ราย จากการศึกษาครั้งนี้พบเพิ่มเติมว่าความชุกของ *CYP2C19* แบบ poor metabolism ในผู้ป่วยที่เกิด ADR type A มากเป็น 2 เท่าของประชากรไทยปกติ

สรุป แผนการดูแลผู้ป่วยที่เกิด ADR type A ระดับความรุนแรง 5 ขึ้นไป ด้วยการตรวจ genetic polymorphism ของ *CYP2D6* และ *CYP2C19* สามารถนำมาเป็นแนวทางการบริบาลเภสัชกรรมด้วยการตรวจ genetic polymorphism ของ *CYP2D6* และ *CYP2C19* สถาบันราชานุกูล

คำสำคัญ การบริบาลเภสัชกรรม ADR จากยา *CYP2D6* และ *CYP2C19*

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2554; 56(1): 45-58

* กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันราชานุกูล

** ศูนย์วิจัยพันธุศาสตร์การแพทย์ สถาบันราชานุกูล

Pharmaceutical Care with the Examination of the Genetic Polymorphism in *CYP2D6* and *CYP2C19* for the Retarded Patients at Rajanukul Institute

Malee Preechapolsit B.Sc., Mattana Chongka M.Sc.***

Abstract

Objectives: To study the result of pharmaceutical care of patients' adverse drug reaction (ADR) and to offer guidelines for pharmaceutical care with an examination of the genetic polymorphism in *CYP2D6* and *CYP2C19* at Rajanukul Institute.

Methods: The research methodology employed was a prospective observational design. The study included patients that received treatment at Rajanukul Institute between July 2009 and August 2010, who had or used to have ADRs type A with fifth seventy. Then patients were referred to examine genetic polymorphism of *CYP2D6* and *CYP2C19*. Among 6 patients were examined. After that, they were designed for the pharmaceutical care programme and follow-up patients'drug problem (ADR). The descriptive statistics were used to analyze the data.

Results: Before examining the genetic polymorphism of *CYP2D6* and *CYP2C19*, total ADRs were 5 extrapyramidal symptoms (EPS) and 1 tardive dyskinesia (TD). Four ADRs were caused by typical antipsychotic drugs (thioridazine, haloperidol) and two ADRs were caused by an atypical antipsychotic drug (risperidone). After pharmaceutical care with examination of the genetic polymorphism in *CYP2D6* and *CYP2C19*, the study results were as follows. Five patients were treated with low dose or therapeutic dose, while one had a rather high dose because of a suspected drug interaction by risperidone and sodium valproate. The five remedy patients were improved and one patient was follow-up. The result of examinations of *CYP2D6* and *CYP2C19* genetic polymorphism in five patients that were treated with low dose or therapeutic dose were two intermidiate metabolizers of *CYP2D6* and one poor metabolizer of *CYP2C19*. In addition, this study found that the incidence of poor metabolization of *CYP2C19* in ADRs type A patients were 2 times that in the Thai population.

Conclusion: The patient's treatment planning for the fifth severity ADR type A patients by examination of the genetic polymorphism in *CYP2D6* and *CYP2C19* brings to the Rajanukul Institute's new pharmaceutical care guideline with the examination of the genetic polymorphism in *CYP2D6* and *CYP2C19*.

Keyword: Pharmaceutical care, adverse drug reaction, *CYP2D6* and *CYP2C19*

J Psychiatr Assoc Thailand 2011; 56(1): 45-58

* Pharmacy, Rajanukul Institute.

** Center for Medical Genetics Research, Rajanukul Institute.

บทนำ

การบริบาลทางเภสัชกรรม (pharmaceutical care) คือ การให้การดูแลเกี่ยวกับยาของผู้ป่วย เป็นความรับผิดชอบโดยตรงของเภสัชกร โดยมีวัตถุประสงค์ให้บรรลุผลในการรักษา และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ซึ่งประกอบด้วย กระบวนการค้นหาปัญหา ป้องกันการเกิดปัญหา และแก้ไขปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาหรือ drug-related problems (DRPs)[1] ปัญหาจากการใช้ยาที่พบมาก 3 อันดับแรก ได้แก่ ADRจากการใช้ยา (adverse drug reaction, ADR) ปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) และความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย[2]

จากการติดตามผลของการรักษาด้วยยาพบว่า การให้ยาชนิดเดียวกันในขนาดการรักษาเท่ากัน ผู้ป่วยมีผลในการรักษาที่แตกต่างกัน ผู้ป่วยบางรายตอบสนองต่อการรักษาเป็นที่น่าพอใจ แต่บางรายตอบสนองต่อการรักษาน้อยมาก และบางรายมี ADR ต่อการรักษาที่รุนแรง ความแตกต่างในการรักษาเหล่านี้อาจเกิดจากความแตกต่างของพันธุกรรม (genetic) และปัจจัยสิ่งแวดล้อมอื่นๆ ที่มีผลต่ออัตราการเปลี่ยนแปลงยา ทำให้ปริมาณยาในร่างกายไม่อยู่ในระดับที่ควรจะเป็น ซึ่งแบ่งเป็น 4 ระดับ[3] คือ 1) poor metabolism (PM) มีการเปลี่ยนแปลงยาในระดับต่ำ ทำให้ปริมาณยาสะสมค่อนข้างสูง เมื่อได้รับยาครั้งต่อไปก็จะเกิดผลข้างเคียง 2) intermediate metabolism (IM) มีการเปลี่ยนแปลงยาในระดับค่อนข้างต่ำแต่สูงกว่าระดับ poor ทำให้ปริมาณยาสะสมมากกว่าปกติ เสี่ยงต่อการเกิดพิษของยา 3) extensive metabolism (EM) มีการเปลี่ยนแปลงยาในระดับปกติ ปริมาณยาในร่างกายไม่มากเกินไป เกิดผลข้างเคียงจากยาได้น้อยและให้ผลในการรักษาที่ดี 4) ultra-rapid metabolism (UM) มีการเปลี่ยนแปลงยาอย่างรวดเร็ว ปริมาณยาในร่างกายต่ำมาก ไม่เกิดผลในการรักษา

โรงพยาบาลทั่วไปส่วนใหญ่ที่มีการบริบาลทางเภสัชกรรมด้วยการตรวจ genetic polymorphism มีจุดประสงค์เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพคือ ได้ผลการรักษาจากการตอบสนองต่อยาและไม่เกิด ADR ของผู้ป่วย จะส่งตรวจในกรณีที่มีปัญหาจากการรักษาด้วยยาคือ ไม่เกิดการตอบสนองต่อการรักษา หรือเกิดเป็นพิษเนื่องจากยา แต่การตรวจมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง ประมาณ 35,000 บาทต่อราย[4] จึงยังไม่มีแนวทางปฏิบัติในการบริบาลทางเภสัชกรรมด้วยการตรวจ genetic polymorphism ที่ชัดเจน การส่งตรวจมักทำเพื่องานวิจัย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการตรวจ genetic polymorphism ในยีนที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยาในโรคทางกาย เช่น ยาต้านมะเร็ง ยาต้านไวรัส ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

สถาบันราชานุกูลเป็นโรงพยาบาลเฉพาะทางสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ให้การดูแลรักษาและบริการแก่ผู้มีความบกพร่องด้านพัฒนาการและสติปัญญา ผู้ป่วยที่มีปัญหาสุขภาพจิตและจิตเวชเด็กและวัยรุ่น นอกจากนี้ยังมีโรคอื่นร่วม (comorbidity disease) เช่น autism, ADHD, sleep disorders, epilepsy และ cerebral palsy ทำให้ต้องให้การรักษาด้วยยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน บางรายต้องรับประทานยาในเวลาเดียวกันหลายชนิด ซึ่งส่วนใหญ่ได้รับยารักษาโรคจิตหรือยากันชัก เป็นเหตุให้บุคคลปัญญาอ่อนมีแนวโน้มเสี่ยงต่ออันตรายจากการใช้ยาในด้านต่างๆ เช่น การเกิด ADR ปฏิกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกัน ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาปัญหาการใช้ยาในผู้ป่วยที่เกิด ADR type A (augmented) และความรุนแรงระดับ 5 ขึ้นไป ซึ่งหมายถึง ADR จากการใช้ยาที่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา[5] และ ADR นั้นเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือแก้ไขเพิ่มเติม[6] โดยติดตาม ADR จากการใช้ยาต่อเนื่องจากการศึกษาเรื่องอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาความเสี่ยงสูงและยาจิตเวช เพื่อค้นหาปัญหา (การเกิด ADR) และส่งตรวจ genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* และ *CYP2C19* ชนิด

ที่ทำให้เกิด PM หรือ IM ของยา ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเมแทตะบอไลท์ของยารักษาโรคจิต และเนื่องจากค่าใช้จ่ายในการตรวจ genetic polymorphism ของสถาบันราชานุกูลนี้ค่อนข้างถูกเมื่อเทียบกับโรงพยาบาลอื่นคือ 5,000 บาทต่อราย จึงเป็นการรักษาที่คุ้มค่าโดยการตรวจ genetic polymorphism ในการวิเคราะห์หาสาเหตุ และให้คำแนะนำปรึกษาด้านยา ป้องกันการเกิด ADR ซ้ำ แก้ไขปัญหาที่เกิดจาก ADR ตามแนวทางการบริบาลทางเภสัชกรรมและศึกษาผลหลังการบริบาลทางเภสัชกรรม เพื่อประโยชน์ในการจัดทำแนวทางการบริบาลเภสัชกรรมด้วยการตรวจ genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* และ *CYP2C19* ต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาผลของการให้การบริบาลเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยที่เกิด ADR type A ความรุนแรงระดับ 5 ขึ้นไป จากการตรวจ *CYP2D6* และ *CYP2C19*

2. เพื่อเสนอแนวทางการบริบาลเภสัชกรรมด้วยการตรวจ *CYP2D6* และ *CYP2C19* ในกลุ่มพัฒนาการล่าช้าของสถาบันราชานุกูล

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective descriptive design) โดยติดตามผู้ป่วยที่เกิดหรือมีประวัติการเกิด ADR type A ความรุนแรงระดับ 5 ขึ้นไปต่อเนื่องจากการศึกษาเรื่องอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาความเสี่ยงสูงและยาจิตเวช ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยนอกที่มารับบริการในสถาบันราชานุกูลตั้งแต่เดือนมกราคม-มีนาคม 2551 และมีการใช้ยาความเสี่ยงสูง ยาจิตเวช แล้วเกิด ADR type A ความรุนแรงระดับ 5 ขึ้นไปจำนวน 14 ราย รวมถึงผู้ป่วยใหม่ที่เกิด ADR type A ระดับ 5 ขึ้นไปที่มารับบริการระหว่างเดือนกรกฎาคม 2552 ถึงสิงหาคม 2553 จำนวน 7 ราย ให้การบริบาลทางเภสัชกรรมตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2552 ถึงสิงหาคม 2553

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

1. เป็นผู้ป่วยที่มี ADR type A ระดับ 5 ขึ้นไป

2. เป็นผู้ป่วยที่มารับบริการต่อเนื่องซึ่งสามารถติดตามผลได้

3. เป็น ADR ที่เกิดเนื่องจากยา โดยไม่มีสาเหตุอื่นเช่น จากโรคร่วม

4. มีผลการตรวจ *CYP2C19* และ *CYP2D6*

ผู้วิจัยได้ทำการทบทวนประวัติการได้รับยา การเกิด ADR การปรับเปลี่ยนยา แล้วให้ความรู้เรื่องสรรพคุณยา วิธีบริหารยา และให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการเกิด ADR จากยาที่ผู้ป่วยได้รับแก่ผู้ป่วยและญาติ จากนั้นขอความยินยอมเพื่อส่งตรวจ genetic polymorphism ของ *CYP2D6* และ *CYP2C19* โดยนำเลือดของผู้ป่วยมาทำการสกัดดีเอ็นเอ จากนั้นนำไปเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอด้วยวิธี polymerse chain reaction (PCR) แล้วส่งไปทำ bidirectional sequencing นำผลที่ได้ไปวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Sequencher แล้วทำการเทียบกับฐานข้อมูลของยีนทั้งสองยีนข้างต้น แล้วจึงนำรายงานผลการตรวจ มาใช้ผลในการวางแผนการใช้ยาของผู้ป่วย เพื่อเลือกการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และติดตามผลการบริบาลทางเภสัชกรรมหลังผลการตรวจ *CYP2D6* และ *CYP2C19* วิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติพรรณนา

ผลการศึกษา

1. ลักษณะกลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยที่เกิด ADR type A ระดับความรุนแรง 5 ขึ้นไป (ตารางที่ 1) ประกอบด้วย extrapyramidal symptom (EPS) 5 ราย มีอาการดังนี้คือ การเคลื่อนไหวผิดปกติ เกร็ง เดินซอยเท้า หน้ากระตุก ปากกระตุก ปากเบี้ยว มือสั่น คอเอียง ปากเกร็ง ลิ้นแข็ง และ tardive dyskinesia (TD) 1 ราย มีอาการดังนี้คือ

เคี้ยวปาก ซึ่ง ADR ทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์แล้ว โดยทั้ง 6 รายนี้เกิดจากยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่า (thioridazine, haloperidol) 4 ราย อีก 2 รายเกิดจากยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ (risperidone)

2. ผลการตรวจ genetic polymorphism ของยีน *CYP2D6* และ *CYP2C19* พบว่าผู้ป่วย 6 รายมี IM ในยีน *CYP2D6* 3 ราย และพบ PM ในยีน *CYP2C19* 1 ราย ดังตารางที่ 2

3. ผลการบริบาลทางเภสัชกรรมหลังการตรวจ genetic polymorphism ของ *CYP2D6* และ *CY2C19* หลังจากได้ผลการตรวจ genetic polymorphism ของยีน *CYP2D6* และ *CY2C19* ได้นำผลการตรวจมาวางแผนเปลี่ยนกลุ่ม/ขนาดยา และติดตามผลการรักษา ต่อพบว่า ผู้ป่วย 5 รายได้รับยาในขนาดต่ำหรือในขนาดการรักษา และอีก 1 รายใช้ยาในขนาดค่อนข้างสูงและเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา risperidone กับ sodium valproate ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยดีขึ้น (ไม่เกิด ADR ภายใน 3 เดือน) 5 ราย และอยู่ในระหว่างติดตามผล 1 ราย (เกิด ADR บ้าง) รายละเอียดดังรายงาน case study และตารางที่ 3

ตารางที่ 1 ลักษณะประชากรของผู้ป่วยที่เกิด ADR type A ระดับความรุนแรง 5 ขึ้นไป

ลักษณะประชากร	จำนวน
เพศ	
ชาย	4
หญิง	2
อายุ	
9 - 15	2
มากกว่า 20	4
โรค	
moderate mental retardation ร่วมกับ cerebral palsy	2
Severe mental retardation ร่วมกับ epilepsy	1
moderate mental retardation ร่วมกับ ADHD	1
severe mental retardation ร่วมกับ other nonorganic psychotic disorder	1
autistic	
เกิด ADR	
EPS	5
TD	1
เกิด ADR ซ้ำ(หลังจากเปลี่ยนยา)	
TD	2
ยาที่เป็นสาเหตุการเกิด ADR	
haloperidol ร่วมกับ thioridazine	4
risperidone	2
ยาที่เป็นสาเหตุการเกิด ADR ซ้ำ	
clozapine	1
risperidone	1

ตารางที่ 2 ตำแหน่งการตรวจ genetic polymorphism ในยีน *CYP2C19, CYP2D6* รูปแบบของ Genotype ที่ตรวจพบ และการทำนายระดับการทำงานของเอ็นไซม์ (metabolic activity) ที่มีผลต่อคนไข้ที่เกิด ADR

CYP2C19					CYP2D6								
No.	ตำแหน่ง		*genotype	Metabolic	ตำแหน่ง							* genotype	Metabolic
	19154	17948		activity	1426	100	1023	1039	1661	2850	4180	activity	
1	A/G	G/G	*1/*2	E	T/T	T/T	A/C	C/T	C/C	C/C	C/C	*10/*10	I
2	A/G	A/G	*2/*3	P	C/C	T/T	A/C	C/C	G/G	C/C	G/G	*1/*4	E
3	G/G	G/G	*1/*1	E	C/T	C/T	A/C	C/T	C/C	C/T	C/C	*2/*10	E
4	G/G	G/G	*1/*1	E	C/T	T/T	A/C	C/T	C/C	C/T	C/C	*2/*10	E
5	A/G	G/G	*1/*2	E	T/T	T/T	A/C	C/T	C/C	C/C	C/C	*10/*10	I
6	A/G	G/G	*1/*2	E	T/T	T/T	A/C	C/T	C/C	C/C	C/C	*10/*10	I

หมายเหตุ P คือ Poor metabolism I คือ Intermediate metabolism E คือ Extensive metabolism

ตารางที่ 3 สรุปผลของการบริบาลเภสัชกรรมในผู้ป่วยที่เกิด ADR type A ระดับ 5 ขึ้นไป

รายที่	DRP เกิด ADR	วิเคราะห์สาเหตุ	วิธีแก้ไขและข้อแนะนำ
1	EPS	- ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดสูง - drug interaction	- หยุดยา ลดขนาดยา - ให้ยา trihexyphenidyl แก้ ADR
2	EPS, TD	- การเผาผลาญยาต่ำ (ผล *CYP2C19* เป็น PM) - drug interaction	- เลี่ยงการใช้ยาที่เมทตะบอไลท์ผ่าน CYP2C19 เป็นหลัก - ปรับขนาดยาลดลง - เฝ้าระวัง drug interaction ปรับเวลาการบริหารยา
3	EPS	- drug interaction - การเผาผลาญยาโดย CYP อื่นอาจผิดปกติ (ผล *CYP2C19* และ *CYP2D9* เป็น EM)	- ปรับขนาดยาลดลง - เฝ้าระวัง drug interaction - วางแผนตรวจ genetic polymorphism ในยีน CYP อื่นเพิ่มเติม
4	EPS	- การเผาผลาญยาปกติ (EM) มีผลให้เพิ่มระดับ 9-hydroxy-risperidone ทำให้เพิ่มการตอบสนองต่อการรักษา	- ปรับขนาดยาลดลง - ให้ยา trihexyphenidyl แก้ ADR
5	TD	- drug interaction - การเผาผลาญยาค่อนข้างต่ำ (ผล *CYP2D6* เป็น IM)	- เปลี่ยนยา - เฝ้าระวัง drug interaction จากการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดที่เมแทบอไลท์ผ่าน CYP2D6 - วางแผนตรวจ genetic polymorphism ในยีน CYP อื่นเพิ่มเติม
6	EPS	- drug interaction - การเผาผลาญยาค่อนข้างต่ำ (ผล *CYP2D6* เป็น IM)	- เปลี่ยนยา - เฝ้าระวัง drug interaction จากการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดที่เมแทบอไลท์ผ่าน CYP2D6 - วางแผนตรวจ genetic polymorphism ในยีน CYP อื่นเพิ่มเติม

Case study

ผู้ป่วยรายที่ 1 คือ เด็กอายุ 10 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น moderate mental retardation ร่วมกับ ADHD มีน้ำหนัก 23 กิโลกรัม ได้รับยา risperidone 3 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ methylphenidate 20 มิลลิกรัมต่อวัน เกิด ADR คือ ลิ้นแข็งปากเบี้ยว และหลังจากเพิ่มยา trihexyphenidyl 1 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าไม่เกิด ADR ต่อมาได้รับยา risperidone 3 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ sodium valproate 200 มิลลิกรัมต่อวันและ trihexyphenidyl 2 มิลลิกรัมต่อวัน เกิด ADR ซ้ำคือ EPS หลังจากปรับขนาดยาโดยหยุดยา sodium valproate และเพิ่มขนาดยา trihexyphenidyl เป็น 4 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยไม่เกิด ADR อีก ผลการตรวจ genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* และ *CY2C19* ไม่พบ genotype ชนิดที่ทำให้เกิด PM ของยา แต่พบ IM ของ *CYP2D6* เภสัชกรได้ให้คำแนะนำในการปรับขนาดยา และให้ความรู้เรื่องยา risperidone การเกิด ปฏิกิริยาระหว่างยาแก่บุคลากรทางการแพทย์และญาติผู้ป่วยดังสรุปผลการบริบาลเภสัชกรรมตามตารางที่ 3

ผู้ป่วยรายที่ 2 อายุ 47 ปีได้รับการวินิจฉัยเป็น severe mental retardation ร่วมกับ other nonorganic psychotic disorder มีน้ำหนัก 69 กิโลกรัม ได้รับยา thioridazine 50 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ haloperidol 10 มิลลิกรัมต่อวัน และ trihexyphenidyl 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลามากกว่า 10 ปีเกิด ADR คือ EPS หลังจากปรับเปลี่ยนยาเป็น clozapine 100 มิลลิกรัมต่อวันประมาณ 1 ปีกว่า ผู้ป่วยไม่เกิด ADR คือ EPS อีก แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการหงุดหงิดจึงเพิ่มขนาดยา clozapine เป็น 200 มิลลิกรัมให้ร่วมกับ sodium valproate 400 มิลลิกรัมและ trihexyphenidyl 4 มิลลิกรัมต่อวัน ประมาณครึ่งปี ผู้ป่วยเกิด TD ผลการตรวจ genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* และ *CY2C19* พบ genotype ชนิดที่ทำให้เกิด PM ของยีน *CYP2C19*

เภสัชกรร่วมวางแผนการรักษา เฝ้าระวังป้องกันการเกิด ADR ได้ให้คำแนะนำในการปรับขนาดยา การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา และวิธีกินยา clozapine และ sodium valproate ในเวชระเบียน บุคลากรทางการแพทย์ให้ความร่วมมือและทำงานร่วมกัน มีการส่งต่อข้อมูลให้ความรู้เรื่อง ADR และการสังเกต ADR แก่ญาติผู้ป่วย ขณะนี้ยังไม่เกิด ADR แต่ยังคงต้องติดตาม ADR ต่อเนื่อง เนื่องจากบางครั้งพบ ADR แต่ไม่รุนแรงดังสรุปผลการบริบาลเภสัชกรรมตามตารางที่ 3

ผู้ป่วยรายที่ 3 อายุ 32 ปีได้รับการวินิจฉัยเป็น severe mental retardation ร่วมกับ epilepsy มีน้ำหนัก 44 กิโลกรัม ได้รับยา thioridazine 250 มิลลิกรัมร่วมกับ haloperidol 4 มิลลิกรัมและ trihexyphenidyl 4 มิลลิกรัมต่อวัน หลังกินยา 1 เดือนเกิด ADR คือ EPS หลังจากปรับขนาดยาเป็น thioridazine 150 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ haloperidol 1 มิลลิกรัมต่อวันและ trihexyphenidyl 5 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยไม่เกิด EPS เภสัชกรได้ให้ความรู้เรื่องยาทางจิตเวชและการเกิด ADR แก่ญาติผู้ป่วย ผลการตรวจ genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* และ *CYP2C19* ไม่พบ genotype ชนิดที่ทำให้เกิด PM ขนาดยาปัจจุบันให้ผลในการรักษาที่ดีคือ thioridazine 100 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ haloperidol 1 มิลลิกรัมต่อวันและ trihexyphenidyl 4 มิลลิกรัมต่อวัน ดังสรุปผลการบริบาลเภสัชกรรมตามตารางที่ 3

ผู้ป่วยรายที่ 4 คือเด็กอายุ 9 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น autistic น้ำหนัก 30 กิโลกรัม ได้รับยา risperidone 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากได้รับยามีอาการปากเบี้ยวเป็นๆ หายๆ จึงให้ยา trihexyphenidyl 2 มิลลิกรัมต่อวัน และปรับขนาดยาเป็น risperidone 0.4 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น และยังคงอยู่ในระหว่างติดตามผล เนื่องจากส่งต่อไปรับการรักษาที่สถานพยาบาลอื่น ผลการตรวจ genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* และ *CYP2C19* ไม่พบ genotype ชนิดที่ทำให้เกิด PM หรือ IM ของยาสรุปผลการบริบาลเภสัชกรรม (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยรายที่ 5 อายุ 42 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น moderate mental retardation ร่วมกับ cerebral palsy น้ำหนัก 50 กิโลกรัม ได้รับยา thioridazine 50 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ haloperidol 1 มิลลิกรัมต่อวันและ trihexyphenidyl 2 มิลลิกรัมต่อวัน เกิด ADR คือ TD หลังจากหยุดยา thioridazine และ haloperidol ผู้ป่วยไม่เกิดอาการ TD แต่เมื่อได้รับยา risperidone 0.5 มิลลิกรัมต่อวันและ trihexyphenidyl 2 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยเกิด dyskinesia แพทย์จึงสั่งหยุดยา ผลการตรวจ genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* และ *CYP2C19* ไม่พบ genotype ชนิดที่ทำให้เกิด PM แต่พบ IM ของ *CYP2D6* สรุปผลการบริบาลเภสัชกรรม (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยรายที่ 6 อายุ 42 ปีได้รับการวินิจฉัยเป็น moderate mental retardation ร่วมกับ cerebral palsy น้ำหนัก 48 กิโลกรัม ได้รับยา thioridazine 25 มิลลิกรัม ร่วมกับ phenobarbital 120 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 1 ปี หลังจากนั้นกินยา thioridazine 25 มิลลิกรัมต่อวัน 1 เดือน เกิด ADR คือ EPS หลังจากเปลี่ยนยาเป็น sodium valproate 700 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยไม่เกิดอาการ EPS อีก แต่มีอาการเดินเซบ้าง จึงปรับลดขนาดยาเป็น sodium valproate 500 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการตรวจ genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* และ *CYP2C19* ไม่พบ genotype ชนิดที่ทำให้เกิด PM ของยา แต่พบ IM ของ *CYP2D6* สรุปผลการบริบาลเภสัชกรรม (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายที่ 1 เด็กอายุ 10 ปี มีน้ำหนัก 23 กิโลกรัม ได้รับการรักษาด้วยยา risperidone เฉลี่ย 3 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ methylphenidate 20 มิลลิกรัมต่อวันต่อ 23 กิโลกรัม เกิด ADR คือ EPS และเกิด EPS ซ้ำหลังจากได้รับยา risperidone 3 มิลลิกรัม trihexyphenidyl 2 มิลลิกรัม ร่วมกับ sodium valproate 200 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดยา risperidone 3 มิลลิกรัมต่อวันต่อ 23 กิโลกรัม เป็นขนาดยาค่อนข้างสูง เนื่องจากขนาดยา risperidone ในผู้ป่วยเด็กออทิสซึมที่มีน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 20 กิโลกรัมแต่ไม่เกิน 45 กิโลกรัม ไม่ควรเกิน 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งสอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมของ Crismon และคณะ[7] พบว่ายารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ ได้แก่ risperidone จะปิดกั้น 5-HT_{2A} receptor สูง ในขณะที่ปิดกั้น D_2 receptor ปานกลางถึงสูง โดยยา risperidone ขนาดต่ำ (2 ถึง 5 มิลลิกรัม/วัน) จะออกฤทธิ์ปิดกั้น D_2 receptor ร้อยละ 60-79 แต่ถ้าให้ในขนาดที่สูงกว่า 6 มิลลิกรัม จะปิดกั้น D_2 receptor ถึงร้อยละ 77 จึงเป็นเหตุผลว่าเมื่อให้ยา risperidone ขนาดสูงกว่า 6 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิด extrapyramidal side effects ขณะที่ขนาดยานี้ 2 มิลลิกรัมจะปิดกั้น 5-HT_{2A} receptor มากกว่าร้อยละ 70 เมื่อให้ยาขนาด 4 มิลลิกรัม จะปิดกั้น 5-HT_{2A} receptor เกือบร้อยเปอร์เซนต์ และเนื่องจากผู้ป่วยเป็นเด็กมีน้ำหนัก 23 กิโลกรัม จึงควรได้รับยาไม่เกิน 3 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนขนาดยา sodium valproate ในเด็กปกติให้วันละ 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และเมื่อผู้ป่วยได้รับยา risperidone 3 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ sodium valproate 200 มิลลิกรัมต่อวันแล้วเกิด EPS อาจเนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา risperidone กับ sodium valproate ซึ่ง sodium valproate มีคุณสมบัติยับยั้ง enzyme และพบผลการตรวจ genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* เป็น IM ทำให้มีการสะสมของยาในร่างกาย และจากการทบทวนวรรณกรรมของ David[8] พบว่าเมื่อให้ยา risperidone ร่วมกับยา sodium valproate อาจทำให้ระดับยา sodium valproate ในเลือดเพิ่มขึ้นจึงต้องระวังผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิด ADR เนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

ผู้ป่วยรายที่ 2 ผู้ป่วยได้รับยา thioridazine, haloperidol และ trihexyphenidyl ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน, 10 มิลลิกรัมต่อวันและ10 มิลลิกรัมต่อวัน

ตามลำดับ เกิด ADR คือ EPS และหลังจากเปลี่ยนยาเป็น clozapine 200 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ sodium valproate 400 มิลลิกรัมต่อวัน และ trihexyphenidyl 4 มิลลิกรัมต่อวัน เกิด TD

ขนาดยาปกติของยา thioridazine, haloperidol, clozapine และ sodium valproate คือ 100-800 มิลลิกรัมต่อวัน 2-20 มิลลิกรัมต่อวัน 50-600 มิลลิกรัมต่อวัน และ 500-3,000 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ ฉะนั้นผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ต่ำ แต่ยังเกิด ADR เนื่องจากผลการตรวจยีน พบว่าเป็น poor metabolism ของ *CYP2C19* จึงทำให้มีการเปลี่ยนแปลงยาในระดับต่ำ ทำให้ปริมาณยาสะสมค่อนข้างสูงจนเกิด ADR ซึ่ง thioridazine และ haloperidol มีเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงยาที่มีความสำคัญทางคลินิกคือ CYP2D6[9] นอกจากนี้ haloperidol ยังมีเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงยาโดยยีน *CYP1A2* และ *CYP3A4* ส่วน thioridazine ยังถูกเมทตะบอไลท์ด้วย *CYP2C19*[9] clozapine มีเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงยาที่มีความสำคัญทางคลินิก[9] คือ *CYP1A2* และ *CYP3A4* นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์อื่นอีกที่เปลี่ยนแปลงยา เช่น *CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19* และ *CYP2D6* ส่วน sodium valproate มีเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงยาที่มีความสำคัญทางคลินิกหลายชนิด[9-11] คือ *CYP3A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19* และ *CYP2E1* นอกจากนี้ยังเป็น enzyme inhibitor จะยับยั้ง *CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6* และ *CYP3A4*

เนื่องจากยาทุกชนิดคือ thioridazine, haloperidol, clozapine และ sodium valproate มีการ metabolite โดย *CYP2C19* ทั้งสิ้น แต่จะต่างกันที่บางชนิดเป็น major หรือ minor และผู้ป่วยมี genetic polymorphism ของ *CYP2C19* เป็น PM ฉะนั้นควรระวังขนาดยาที่ใช้และการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา แม้ว่าจะเปลี่ยนยาแล้วผู้ป่วยยังคงเกิด ADR อีก แต่อาการไม่รุนแรงเท่าเดิมเนื่องจาก clozapine ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP1A2 เป็นหลัก ADR ดีขึ้นหลังจากปรับขนาดยา clozapine ลดลง ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Jaquenoud และคณะ[12] พบว่าความเข้มข้นของ clozapine ในเลือดของผู้ป่วยที่มี genetic polymorphism ของ *CYP2C19* แบบ PM มากกว่าผู้ป่วยที่เป็น EM มีข้อควรระวังคือ sodium valproate เป็น enzyme inhibitor และเมแทบอไลท์ผ่านหลายทางโด *CYP* หลายชนิด จึงอาจมีปฏิกิริยาระหว่างยากับ clozapine ทำให้ระดับยา clozapine สูงขึ้นได้[8] แต่เนื่องจากขนาดยาที่ใช้เป็นขนาดที่ต่ำทั้ง 2 ชนิดจึงยังไม่พบ ADR และต้องติดตามเฝ้าระวัง ADR อย่างต่อเนื่อง แพทย์ได้ปรับวิธีกินยาของผู้ป่วยตามที่เภสัชกรแนะนำโดยเปลี่ยนเวลากินยา ให้กิน clozapine และ sodium valproate ที่เวลาต่างกัน

ผู้ป่วยรายที่ 3 ผู้ป่วยได้รับยา thioridazine 250 มิลลิกรัม ร่วมกับ haloperidol 4 มิลลิกรัม และ trihexyphenidyl 4 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นขนาดยาปกติที่ไม่เกินขนาดยาสูงสุดในการรักษา แต่เกิด ADR คือ EPS ในขณะที่ผลการตรวจ genetic polymorphism ของ *CYP2D6* และ *CYP2C19* เป็นปกติคือ EM อาจเนื่องจากปัจจัยอื่น และเนื่องจาก haloperidol ถูกเมทตะบอไลท์โดย *CYP3A4* และ *CYP2D6* เป็นหลัก[9] จึงควรศึกษา genetic polymorphism ของ *CYP3A4* เพิ่มเติม และ haloperidol ถูกเมทตะบอไลท์โดยผ่านทาง CYP3A4 ได้ reduced haloperidol[13] (เป็น CYP2D6 inhibitor) ซึ่งจะถูกออกซิเดชั่นกลับเป็น parent compoundได้ หรือเนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของ thioridazine และ haloperidol โดยที่ทั้ง thioridazine และ haloperidol ยับยั้งการเมทตะบอไลท์เอ็นไซม์ของ CYP2D6 ทำให้ระดับยาของ haloperidol หรือ thioridazine เพิ่มขึ้น

ขนาดยาที่ให้ผลการรักษาดีในปัจจุบันคือ thioridazine 100 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ haloperidol 1 มิลลิกรัมต่อวันและ trihexyphenidyl 4 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นขนาดยาที่ต่ำเมื่อเทียบกับน้ำหนัก

ผู้ป่วยรายที่ 4 ผู้ป่วยได้รับยา risperidone 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากได้รับยามีอาการปากเบี้ยวเป็นๆ หายๆ จึงให้ยา trihexyphenidyl 2 มิลลิกรัมต่อวัน และปรับขนาดยาเป็น risperidone 0.4 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น และยังคงอยู่ในระหว่างติดตามผล ผลการตรวจ genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* และ *CYP2C19* เป็นปกติคือ EM อาจเนื่องจาก risperidone ถูกเมแทบอไลท์ ด้วยเอนไซม์ CYP2D6 เป็น 9-hydroxy-risperidone ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้ายกับ risperidone รวมกันขึ้นเป็น fraction ที่ออกฤทธิ์ ต้านอาการทางจิต วิถีเมแทบอลิซึมอีกทางหนึ่งของ risperidone ได้แก่ N-dealkylation หลังจากผู้ป่วย รับประทานยา risperidone จะถูกขับออกจากร่างกายโดยมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 3 ชั่วโมง ครึ่งชีวิตของการขจัด 9-hydroxy-risperidone และ fraction ออกจากร่างกายมีค่าประมาณ 24 ชั่วโมง จะเห็นว่า 9-hydroxy-risperidone มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่าตัว risperidone เอง จึงทำให้มีระดับยาอยู่ในร่างกายนานขึ้น ส่งผลให้เกิดการสะสมของยามากขึ้น จนเกิด ADR ฉะนั้นผู้ป่วยที่เป็น EM หรือ UM ของ *CYP2D6* มีโอกาสเกิด ADR เนื่องจากยา risperidone ได้มากกว่าผู้ป่วยที่มี metabolic activity อื่นๆ ของ *CYP2D6* ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น EM หรือ UM ของ *CYP2D6* จึงควรลดขนาดยาของ risperidone ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Novalbos และคณะ[14] ที่พบว่า area under the curve และ half-life ของ risperidone ในกลุ่มตัวอย่าง PMs และ IMs สูงกว่าและยาวกว่า EMs และ UMs แต่ area under the curve ของ 9-hydroxyrisperidone ในกลุ่มตัวอย่าง PMs และ IMs ต่ำกว่า EMs และ UMs นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์การเกิด ADR ในผู้ป่วย PMs ต่ำกว่ากลุ่มตัวอย่างที่มี metabolic activity อื่น

ผู้ป่วยรายที่ 5 ผู้ป่วยได้รับยา thioridazine 50 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ haloperidol 1 มิลลิกรัมต่อวัน และ trihexyphenidyl 2 มิลลิกรัมต่อวัน เกิด ADR คือ TD ขนาดยาที่ได้รับเป็นขนาดที่ต่ำมากแต่ยังเกิด ADR เนื่องจาก genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* เป็น IM ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิด ADR อยู่แล้ว และการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของ thioridazine กับ haloperidol ทำให้ระดับยาของ haloperidol เพิ่มขึ้น แต่เมื่อได้รับยา risperidone 0.5 มิลลิกรัมต่อวันและ trihexyphenidyl 2 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยเกิด dyskinesia อีก เพราะ risperidone มีการเมทตะบอไลท์ผ่าน CYP2D6 และ CYP3A4 จึงอาจมีการสะสมของยา risperidone ทำให้เกิด ADR แต่เนื่องจากเป็นขนาดยาที่ใช้ในการรักษาค่อนข้างต่ำอาจต้องศึกษา genetic polymorphism เพิ่มเติมใน *CYP* อื่นๆ หรือค้นหาสาเหตุอื่นต่อไป เช่น การบริหารยา

ผู้ป่วยรายที่ 6 ผู้ป่วยได้รับยา thioridazine 25 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดยาที่ต่ำ แต่เกิด ADR คือ EPS เนื่องจากผู้ป่วยมี genetic polymorphism ในยีน *CYP2D6* เป็น IM ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิด ADR และ thioridazine เมแทบอไลท์ผ่าน CYP2D6 เป็นหลัก จึงต้องลดขนาดยาลง เมื่อเปลี่ยนยาเป็น sodium valproate 700 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยไม่เกิดอาการ EPS อีก แต่มีอาการเดินเซบ้าง จึงปรับลดขนาดยาเป็น sodium valproate 500 มิลลิกรัมต่อวัน เนื่องจาก sodium valproate ไม่ถูกเมแทบอไลท์ผ่าน CYP2D6 เป็นหลัก และเป็นยาเดี่ยวจึงไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ซึ่ง sodium valproate เป็น weak inhibitor ในการเมทตะบอไลท์ผ่าน CYP2D6

ผลการตรวจ genetic polymorphism ของ *CYP2D6* และ *CYP2C19* ในผู้ป่วย 5 รายที่ได้รับยาในขนาดต่ำหรือในขนาดการรักษา พบ IM ในยีน *CYP2D6* 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 40 และพบ PM ในยีน *CYP2C19* 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 ไม่พบ PM ในยีน *CYP2D6* ซึ่งต่างจากการทบทวนวรรณกรรมของวิจิตรา ทัศนียกุล[15] คือ พบ PM ของ *CYP2C19* polymorphism ในประชากรไทย

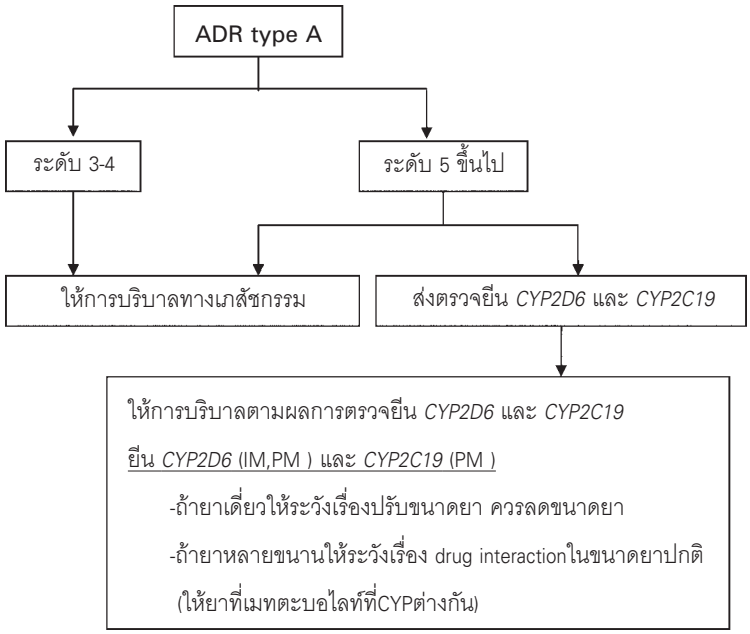
ร้อยละ 7-10 และพบ PM ของ *CYP2D6* polymorphism ในประชากรไทยร้อยละ 1 ผลของการศึกษาความชุก PM ของ *CYP2C19* polymorphism ในผู้ป่วยที่เกิด ADR type A ระดับ 5 ขึ้นไปของสถาบันราชานุกูลพบมากเป็น 2 เท่า ของการศึกษาของวิจิตรา ทัศนียกุล เนื่องจากในการศึกษานี้เก็บตัวอย่างเฉพาะผู้ป่วยที่เกิด ADR ชนิด Type A ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีปัญหาจากการใช้ยาที่ขึ้นอยู่กับขนาดยา จึงมีโอกาสพบความเสี่ยงจากการเกิด ADR เนื่องจากสาเหตุจาก PM มากกว่า และไม่พบ PM ของ *CYP2D6* อาจเนื่องจากมีตัวอย่างน้อย และมีโอกาสเกิดเพียงร้อยละ 1 แต่พบ IM ของ *CYP2D6* เพียงร้อยละ 40 ซึ่งต่างจากการสำรวจลักษณะพันธุกรรมในประชากรไทยที่พบว่ามีดีเอ็นเอของยีน *CYP2D6* ที่เป็นแบบ IM ร้อยละ 70-80[3] อาจเนื่องจากมีตัวอย่างน้อยและกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่เกิด ADR นอกจากนี้ยังขึ้นกับชนิดของยาที่ทำให้เกิด ADR ถ้าผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone เป็น EM หรือ UM มีโอกาสเกิด ADR ได้มากกว่า IM หรือ PM ซึ่งต่างจากยารักษาโรคจิตชนิดอื่น จึงทำให้ผลการศึกษาความชุกนี้ต่างจากที่พบจริงในประชากรไทย

การศึกษาการตรวจ genetic polymorphism ของ *CYP2D6* และ *CYP2C19* ในผู้ป่วย 5 รายนี้เป็นกลุ่มตัวอย่างที่น้อย ซึ่งยังอยู่ในระหว่างการรอผลการศึกษาต่ออีก 6 ราย อาจทำการสรุปผลรวมของความชุกของการเกิด PM ในการศึกษาต่อไป

ระบบการบริบาลทางเภสัชกรรมของสถาบันราชานุกูลเดิมมีดังนี้คือ ในกรณีที่พบผู้ป่วยมี ADR เกิดขึ้น ถ้าเป็น ADR type A ระดับ 5 ขึ้นไป หรือ type B หรือสงสัยว่าผู้ป่วยมี ADR จากยา หรือเคยมีประวัติแพ้ยาแต่ไม่ทราบชนิดของยา พยาบาลจะแจ้งเภสัชกรและแพทย์ เพื่อประเมิน ADR เนื่องจากยา และลงข้อมูลในเวชระเบียน เภสัชกรจะลงข้อมูลเพิ่มใน drug profile ของกลุ่มงานเภสัชกรรม และออกบัตรแพ้ยาในผู้ป่วยที่แพ้ยาหรือเกิด ADR ที่รุนแรง

แนวทางใหม่ในการบริบาลทางเภสัชกรรมด้วยการตรวจยีน *CYP2D6* และ *CYP2C19* ในสถาบันราชานุกูลนี้ มีค่าใช้จ่ายค่อนข้างถูกกว่าสถานบริการอื่น[16] ประกอบกับผู้มีความบกพร่องด้านพัฒนาการและสติปัญญาในสถาบันราชานุกูลมักมีโรคอื่นร่วม ทำให้ต้องให้การรักษาด้วยยาหลายชนิดในเวลาเดียวกันอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน ซึ่งส่วนใหญ่ได้รับยารักษาโรคจิตหรือยากันชักเป็นเหตุให้ผู้ป่วยมีแนวโน้มเสี่ยงต่ออันตรายจากการใช้ยา การตรวจ *CYP2D6* และ *CYP2C19* จึงให้ผลคุ้มค่าเป็นประโยชน์ในการเลือกใช้ยาไปตลอดชีวิตในการวางแผนการรักษาได้ทุกครั้ง จึงขอเสนอแนวทางการบริบาลทางเภสัชกรรมด้วยการตรวจ *CYP2D6* และ *CYP2C19* ดังนี้ เมื่อแพทย์หรือเภสัชกรพบ ADR type A ระดับ 4 ให้เฝ้าระวังอาการ และในรายที่พบ ADR ระดับ 5 ขึ้นไปให้ส่งตรวจยีน *CYP2D6* และ *CYP2C19* (รูปที่ 1)

นอกจากนี้การศึกษานี้ให้ข้อค้นพบที่สนับสนุนให้มีการตรวจยีน เพื่อทำนาย metabolic activity ของ enzyme ที่เกี่ยวข้องกับ เมแทบอลิซึม ของยาในรายที่มีปัญหาจากการใช้ยา เช่น เกิด ADR type A ขึ้นถึงแม้จะมีการใช้ยาในขนาดต่ำ หรือมีการปรับเปลี่ยนยาหลายชนิดแล้วแต่ยังเกิด ADR เนื่องจากผลการตรวจ *CYP2D6* และ *CYP2C19* ช่วยทำให้การบริบาลทางเภสัชกรรมมีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยช่วยในการตัดสินใจในการปรับขนาดยา เลือกใช้ยาที่ใช้ร่วมกัน และหาสาเหตุของการเกิดอาการADR



รูปที่ 1 Flow chart แนวทางการบริบาลเภสัชกรรมด้วยการส่งตรวจยีน CYP2D6 และCYP2C19

สรุป

การศึกษานี้เภสัชกรมีบทบาทในการติดตามผลการรักษาจากการใช้ยา มีส่วนร่วมกับแพทย์ในการวางแผนการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยติดตามผลเฝ้าระวัง ADR ที่เกิดจากยา และใช้ข้อมูลทางด้านพันธุกรรมในการร่วมแก้ไขปัญหา ซึ่งทำให้เกิดผลที่ดีสำหรับการบำบัดรักษา และเพิ่มคุณภาพการบริการผู้ป่วยเรื่องยา ส่งผลทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ซึ่งแสดงให้เห็นถึงผลดีของการทำงานในรูปแบบสหวิชาชีพที่เน้นผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง

ประโยชน์ของการนำผลการตรวจ CYP ไปใช้ในการบริบาลผู้ป่วย

ช่วยในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับแต่ละบุคคล เนื่องจากทราบรายละเอียดลงไปถึงระดับโครงสร้างยีน (gene structure) ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์และการเมแทบอไลท์ของยา สามารถทำนายการเกิด ADR ที่แตกต่างกันจากฤทธิ์ของตัวยาชนิดเดียวกันที่คนหนึ่งได้ผลในการรักษาดี แต่กับอีกคนกลับเกิด ADR จนถึงแก่ชีวิตได้ การเกิดภาวะพร่องเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่กำจัดและเปลี่ยนรูปตัวยาต่างๆ มีผลให้เกิดการสะสมในร่างกายเกินขนาด โดยไม่มีการกำจัดออกนอกร่างกาย จนทำให้เกิดการเสียชีวิต วิธีนี้จึงช่วยลดค่าใช้จ่ายในการดูแลสุขภาพ โดยที่จะไปลดการเกิด ADR ที่อาจรุนแรงมากหรือเกิด ADR ซ้ำและเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

ข้อเสนอแนะ

1. ควรศึกษาในกลุ่มตัวอย่างมากขึ้นเพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่แม่นยำ

2. ควรทำการศึกษาการบริบาลทางเภสัชกรรมด้วยการตรวจ *CYP2D6* และ *CYP2C19* นี้ต่อในรายที่มี ADR type A ระดับ 3, 4 เพิ่มเติม เพื่อดูความแตกต่าง

ของผู้ป่วยในรายที่พบว่ามี metabolic activity เป็น IM ของ *CYP2D6* ในการกินยาชนิดเดียวหรือหลายชนิดแล้วทำให้เกิด ADR ระดับรุนแรงขึ้นหรือไม่ ทำให้ทราบแนวโน้มของการเกิด ADR ในอนาคตได้ เพื่อวางแผนป้องกัน และเป็นแนวทางในการส่งตรวจ *CYP2D6* และ *CYP2C19* ต่อไป

3. ควรศึกษายีนอื่นที่เกี่ยวข้องกับ metabolic activity เพิ่มเติมในรายที่ผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถแก้ไขปัญหาจากการใช้ยาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Hepler C. D. & Strand L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. American Journal of Health Systems Pharmacy 1990; 47:533-543.
2. Dhana N. Drug-related hospital admission at Siriraj Hospital. Bangkok: Mahidol University, 1997:116 pp. MS Thesis.
3. สถานีกระจายข้อมูลข่าวทั่วไทย. รักษาโรคด้วย "ยา" ให้เหมาะสมกับพันธุกรรม. เข้าถึงได้ที่: http://thailand.siamjobit.com/News-detail-4698.html
4. เภสัชกรรมสมาคมแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ร่วมกับ องค์กรเครือข่ายวิชาชีพเภสัชกรรมและองค์กรที่เกี่ยวข้องกับวิชาชีพฯ. Individualized Medicine : An Implication to Drug Development and Pharmacy Practice. สรุปสาระสำคัญการประชุมเภสัชกรรมแห่งชาติครั้งที่ 4 ระหว่างวันที่ 6-7 ธันวาคม 2550 ณ ศูนย์นิทรรศการและการประชุมไบเทค (BITEC) กรุงเทพฯ.
5. โพยม วงศ์ภูวรักษ์. ความหมาย ประเภท และกลไกการเกิด ADR. ใน : ธิดา นิงสานนท์และจันทิมา โยธาพิทักษ์ บรรณาธิการ, ตรงประเด็น...เรื่อง Adverse Drug Reaction พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล(ประเทศไทย), 2550.
6. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP),1998. The NCC MERP Taxonomy of Medication Errors. Available at URL: http://www. nccmerp.org /pdf/taxo 2001-07-31.pdf.
7. Crismon ML, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia. In: Dipiro JT, et al.(eds). Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 5th ed. Stamford : Mc Graw-Hill, 2008 : 1099-122.
8. David S.Tatro. Drug Interaction Facts 2010 Vol.2 P.1001-2035, พิมพ์ที่ Wolters Kluwer Health. www.factsandcomparisons.com
9. Charles F. Lacy, et al. Drug information handbook with international trade names index, 19th Edition, 2010-2011.
10. Adis international.Clinical Experience with Valproate. Drug therapy in neurology and psychiatry. CNS Drugs 2002;16(10):695-714.
11. Dr.Lu Phar 402. Antiepileptic Drug Metabolism. Available at URL: http://www.uic.edu/classes/phar/phar402Antiepileptic%20Drug%20Metabolism7.htm
12. Jaquenoud Sirot E, Knezevic B, Morena GP, et al. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. J Clin Psychopharmacol. 2009 Aug; 29(4):319-26. เข้าถึงได้ที่ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19593168
13. Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update. Clin Pharmacokinet. 1999 Dec; 37(6): 435-56. เข้าถึงได้ที่ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 10628896

14. Novalbos J, López-Rodríguez R, Román M, et al. Effects of CYP2D6 Genotype on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Risperidone in Healthy Volunteers. Journal of Clinical Psychopharmacology. 30(5): 504-511, October 2010. เข้าถึงได้ที่ http://journals.l ww.com/psychopharmacology/Abstract/2010/10000/Effects_of_CYP2D6_Genotype_on_the.4.aspx
15. วิจิตรา ทัศนียกุล. Pharmacogenomics. บทฟื้นฟูวิชาการ. ศรีนครินทรเวชสาร 2552; 24(1) เข้าถึงได้ที่: http://www.smj.ejnal.com/e-journal/showdetail/?show_detail=T&art_id=1519
16. วสันต์ จันทราทิตย์. เภสัชพันธุศาสตร์ เทคโนโลยีที่จะช่วยดีไซน์ยาให้เหมาะสมกับตัวคุณ เข้าถึงได้ที่ : http://www.medicthai.com/admin/news_cpe_detail.php?id=245