

Interesting Topic

เรื่อง Drug & Drug Interaction Cytochrome P450

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

วันที่ 9 ตุลาคม 2544 เวลา 13.30 – 15.00 น.

รองศาสตราจารย์รณชัย คงสกนธ์

ประธาน

แพทย์หญิงธนิศา ลดาวัลย์

ผู้เสนอรายงาน

Cytochrome P450 enzyme family แม้ว่าจะมีต้นกำเนิดมามากกว่า 3 พันล้านปี แต่ก็ได้มีการแตกแขนงเพื่อปรับตัวให้เข้ากับสารเคมีในสิ่งแวดล้อม สารพิษในอาหาร และยาที่มีจำนวนมากขึ้นทุกวัน cytochrome P450 enzymes เป็น heme – containing membrane proteins ที่อยู่ใน smooth endoplasmic reticulum ของเนื้อเยื่อหลายชนิด

ปฏิกิริยา Oxidation catalyzed โดย microsomal monooxygenase จำเป็นต้องมี cytochrome P450 hemoprotein, NADPH – cytochrome P450 reductase, NADPH และโมเลกุลของออกซิเจน

ปฏิกิริยา Oxidation

1. สารทำปฏิกิริยากับ oxidized form ของ cytochrome P450 เพื่อ form เป็น enzyme – substrate complex
2. cytochrome P450 reductase รับผิดชอบลดจาก NADPH ซึ่งจะ reduces oxidized cytochrome P450 – substrate complex
- 3,4 cytochrome P450 – substrate complex ที่ถูก reduced จะทำปฏิกิริยากับโมเลกุลของออกซิเจนและอิเล็กตรอนอีกหนึ่งอิเล็กตรอนจาก NADPH เพื่อ form activated oxygen
- 5,6 อะตอมของออกซิเจน 1 อะตอมจะถูกปล่อยออกมาในรูปของ H₂O และอะตอมที่สองของออกซิเจนจะถูกปล่อยไปกับสาร เมื่อ oxidized substrate ถูกปลดปล่อยไปแล้ว oxidized cytochrome P450 enzyme จะถูก regenerated

ในมนุษย์จะมี cytochrome P450 gene families จำนวน 12 families ที่ถูกค้นพบ โดย CYP1, CYP2 และ CYP3 จะ encode enzymes ที่เกี่ยวข้องกับส่วนใหญ่ของ Drug biotransformations โดย families ที่เหลือจะเกี่ยวข้องกับ metabolism ของ endogenous compounds เช่น steroids และ fatty acids

ปัจจัยที่มีผลกับ Drug biotransformation

ปัจจัยที่สำคัญได้แก่ genetic polymorphisms, concomitant use of drugs, exposure to environmental pollutants และ industrial chemicals, disease, state and age

Genetic Polymorphisms

ความแตกต่างทาง phenotype นำไปสู่การแบ่งเป็นกลุ่มคนที่เรียกว่า extensive (rapid) หรือ poor (slow) metabolizers ซึ่งใน slow metabolizers จะพบการเกิดอาการข้างเคียงของยาเพิ่มขึ้น การบกพร่องในการ metabolize ยาหลักๆเกือบทั้งหมดจะถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive traits

Disease

การทำงานของตับที่บกพร่องลงจากตับอักเสบ ตับแข็ง หรือมะเร็งตับ จะมีผลกับการเปลี่ยนแปลงยา การลดลงของการเปลี่ยนแปลงยา เช่น tolbutamide, diazepam และ morphine ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติจะเพิ่มการตอบสนองทางเภสัชวิทยา การลดลงของ hepatic blood flow ก็มีผลกับการเปลี่ยนแปลงยาและการกำจัดยาทำให้เกิด prolong effect ของยา

Age and Gender

การลดลงของ liver mass, การทำงานของ enzyme ของตับและ hepatic blood flow จะมีผลในการลดลงของ metabolic capacity ของตับโดยทั่วไปในคนสูงอายุ และส่วนใหญ่สัมพันธ์กับ cytochrome P450 monooxygenase system โดย pathway อื่นๆจะไม่ค่อยถูกกระทบนัก มีรายงานการลดลงของปฏิกิริยา oxidation ของ estrogens และ benzodiazepines ในผู้หญิงเทียบกับผู้ชาย ซึ่งชี้ว่าอาจมีความแตกต่างระหว่างเพศในการเปลี่ยนแปลงยาซึ่งอาจสำคัญทางเภสัชวิทยาในยาบางชนิด

Drug interactions

แม้ว่า drug interactions จะนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงในการดูดซึมยา การจับกับโปรตีน การขับออกทางปัสสาวะ แต่ผลกับการ metabolism ของยา โดยทั่วไปจะเห็นได้ชัดมากกว่า ยาที่ถูก metabolized โดย enzyme เดียวกันจะแย่งกันจับกับ binding site ของ enzyme ทำให้มีการลดลงของ rate of metabolism ในยาที่มี affinity ต่ำกว่า

สารบางอย่างสามารถยับยั้ง cytochrome P450 system และลด metabolism ของสารอื่นๆ ตัวอย่าง เช่น SSRIs, Quinidine เป็น potent inhibitor ของ CYP2D6 สารบางอย่างในอาหาร เช่น naringenin ใน grapefruit juice เป็น CYP 3A4 inhibitor, ketoconazole และ erythromycin เป็น

CYP 3A4 inhibitor ซึ่งจะลด terfenadine metabolism เป็นผลให้มีการเพิ่ม concentration ของ unmetabolized terfenadine ซึ่งเป็น cardiotoxic.

Drug – Drug interactions สามารถเกิดเมื่อยาตัวหนึ่ง induces การ metabolism ของยาตัวที่สอง ในกรณีนี้การกำจัดยาจะเพิ่มขึ้นและลดผลทางเภสัชวิทยา barbiturates เป็นตัวอย่างของ inducers ของการ metabolism ของยา เช่น CPZ, doxorubicin, estradiol และ phenytoin. carbamazepine สามารถ induce การ metabolism ของยาตัวอื่นรวมทั้งของตัวเอง เรียกว่า “autoinduction”

สรุป

Drug – Drug interactions เป็นหนึ่งในหลายปัจจัยที่มีผลกับการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย งานของแพทย์คือการตัดสินใจว่า interaction เกิดขึ้นหรือไม่และขนาดความรุนแรงมีแค่ไหน เมื่อมี unexpected effects เกิดขึ้นก็ควรระวัง drug interaction ซึ่งประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยจะมีส่วนสำคัญในการช่วยในการตัดสินใจ เนื่องจากผู้ป่วยอาจซื้อยารับประทานเองหรือได้จากแพทย์คนอื่น หรืออาจใช้ยาของคนอื่น และเมื่อมี drug interaction เกิดขึ้นแล้วก็ควรจะมีการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือมีการปรับเปลี่ยนการรักษาอื่นๆต่อไป

Reference

1. Philip G. Janicak M.D. and John M. Daris M.D. : Pharmacokinetics and Drug Interactions; Kaplan sadock's comprehensive textbook of psychiatry seventh edition p. 2250 – 2259, 1999.
2. Barry Guze, Steven Richeimer and Martin szuba : The psychiatric drug handbook p. 79 – 86, 1991.
3. Joel G. Hardman, Lee E. Limbiral, Perry B. Molinoff, Raymond W. Ruddon and Alfred Goodman Gilman : Pharmacokinetics. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics Ninth edition p. 12 – 16, 51 – 54, 1996.