

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5480122

ชื่อโครงการ: การศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัณฐาน *UGT1A4* และ *UGT2B7* ต่อเภสัช

จลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิ้นโดยวิธีทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

ชื่อนักวิจัย: อาจารย์ เกษักรหญิง ดร.บราลี ปัญญาวุธ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail address: Baralee.P@chula.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 15 มิถุนายน 2554 – 14 มิถุนายน 2556

วัตถุประสงค์: ลาโมทรีจิ้นเป็นยาที่มีความผันแปรของเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างบุคคลสูง โดยตัวยาจะถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอ็นไซม์ *UGT1A4* และ *UGT2B7* เป็นหลัก ซึ่งในปัจจุบันพบความผันแปรทางพันธุกรรมของยีนเหล่านี้ ดังนั้นความผันแปรทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมของยาและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมอาจมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิ้น ในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิ้นและศึกษาผลของความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *UGT1A4* และ *UGT2B7* รวมถึงปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิ้น

วิธีทดลอง: ในการศึกษานี้ทำการศึกษาภาวะพหุสัณฐานของยีน *UGT1A4* 142 T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 372A>G, *UGT2B7* -161C>T โดยวิธี TaqMan Allelic Discrimination Assay วิเคราะห์ข้อมูลระดับยาในเลือดเพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรโดยใช้โปรแกรม NONMEM และทดสอบแบบจำลองโดยวิธี bootstrapping และ predictive check

ผลการทดลอง: มีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 75 ราย โดยมีระดับยาในเลือดที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากร 116 ค่า จากการศึกษาพบว่าการใช้ยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการเมแทบอลิซึมของยาลาโมทรีจิน การใช้ยา valproic acid ร่วมด้วย และ การมีภาวะพหุสัณฐานของ *UGT2B7* -161C>T เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดยาลาโมทรีจิน โดยพบว่าผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7* -161CT หรือ *UGT2B7* -161TT จะมีค่าการขจัดยาต่ำกว่าผู้ป่วยที่มียีน *UGT2B7* -161CC 18%

สรุปผลพิจารณาผลการทดลอง: จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าทั้งความผันแปรทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิน ดังนั้นจึงควรมีการพิจารณาปัจจัยต่างๆเหล่านี้ในการปรับขนาดยาลาโมทรีจินในผู้ป่วยและสมการที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการปรับขนาดยาลาโมทรีจินได้

ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต: เนื่องจากการวิจัยนี้มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยน้อย จึงอาจไม่สามารถเห็นผลของภาวะพหุสัณฐานของ *UGT1A4* ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาลาโมทรีจิน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาในประชากรจำนวนมากต่อไป

คำหลัก: ลาโมทรีจิน, ความผันแปรทางพันธุกรรมของ *UGT1A4*, ความผันแปรทางพันธุกรรมของ *UGT2B7*, เภสัชจลนศาสตร์ประชากร

Abstract

Project code: MRG5480122

Project title: Association of *UGT1A4* and *UGT2B7* Polymorphisms and Lamotrigine

Pharmacokinetics: The Population Approach Analysis

Investigator: Baralee Punyawudho, Ph.D., Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

E-mail address: Baralee.P@chula.ac.th

Project period: 15 June 2011 – 14 June 2013

Objectives: A high inter-individual variability in the pharmacokinetics of lamotrigine has been observed.

Lamotrigine is primarily metabolized by *UGT1A4* and *UGT2B7*, both of which show genetic polymorphisms. Both genetic and non-genetic factors may influence the pharmacokinetics of lamotrigine. The aim of this study were to determine the pharmacokinetic parameters of lamotrigine and to investigate the effect of genetic variants of *UGT1A4* and *UGT2B7* and various non-genetic factors on its pharmacokinetics.

Methods: Four single nucleotide polymorphisms (SNPs; *UGT1A4* 142 T>G, *UGT1A4* 70C>T, *UGT2B7* 372A>G, *UGT2B7* -161C>T) were identified using the TaqMan Allelic Discrimination Assay. Data were analyzed using NONMEM. Model evaluation was performed using the bootstrap approach and predictive check.

Results: A total of 116 samples were obtained from 75 patients and included in the population analysis. The use of enzyme inducers, valproic acid, and the UGT2B7-161C>T SNP were found to significantly influence lamotrigine apparent clearance (CL/F). Lamotrigine CL/F in patients carrying the UGT2B7 -161 CT or TT was 18% lower than that in patients carrying the UGT2B7 -161 CC.

Discussion and conclusion: Both genetic and non-genetic factors were found to influence lamotrigine pharmacokinetics. These factors should be considered when determining lamotrigine dosing. The model presented here could be useful for lamotrigine dose adjustment in clinical practice.

Suggestion for future study: Due to a small number of patients enrolled in this study, the influence of UGT1A4 polymorphisms on the pharmacokinetics of lamotrigine cannot be determined. Therefore, the influence of UGT1A4 polymorphisms on lamotrigine pharmacokinetics should be further investigated in a larger study.

Keywords: lamotrigine, *UGT1A4* polymorphisms, *UGT2B7* polymorphisms, population pharmacokinetics