

ผลของความหลากหลายทางพันธุกรรมของเอนไซม์ UDP-glucuronosyltransferase 1A (UGT1A) ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาโปรปราโนลอลในผู้ป่วยเบาธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบินอี

จิราณัฐ ตันคณิตเลิศ¹, นพวรรณ กุ่มมาลา มอราเลส²

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า, jeeranuts@yahoo.com

²ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยธาลัสซีเมียและความผิดปกติในการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ อันเนื่องมาจากภาวะเหล็กเกินนั้นอาจ นำมาซึ่งภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โปรปราโนลอล เป็นยากลุ่มกันเบต้ารีเซพเตอร์ ใช้เป็นยารักษาโรคของระบบหัวใจหลอดเลือด มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาทำให้ลดอัตราการเต้นของหัวใจ ลดความดันโลหิต นอกจากนี้ยายังมีผลลด free fatty acid และลดการเกาะกลุ่มของ platelet การที่โปรปราโนลอลถูกทำลายด้วยเอนไซม์ที่ตับก่อนที่ยาจะเข้าสู่กระแสเลือดส่งผลให้ระดับยาในเลือดมีความแตกต่างกัน นำไปสู่การกำเริบในการรักษาต่างกัน ยาส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่านทาง 3 กระบวนการคือ glucuronidation, side chain oxidation และ ring oxidation ได้เมตาโบไลต์ที่สำคัญเช่น 4-OH propranolol ซึ่งยังคงมีฤทธิ์เหมือนโปรปราโนลอล จากนั้นเมตาโบไลต์นี้จะถูกเปลี่ยนโดยกระบวนการ glucuronidation ได้เป็น 4-OH propranolol glucuronide (HOP-G) ดังนั้นกระบวนการ glucuronidation จึงมีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาโปรปราโนลอล การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อติดตามดูผลของการหลากหลายทางพันธุกรรมของเอนไซม์ UGT 1A6 ที่มีบทบาทสำคัญในเภสัชจลนศาสตร์ของยา โปรปราโนลอล อาสาสมัครจำนวน 13 ราย และผู้ป่วยธาลัสซีเมียจำนวน 10 ราย ถูกแบ่งเป็น 3 กลุ่มตาม UGT1A6 genotype คือกลุ่ม wild type (UGT1A6*1/*1), heterozygote (UGT1A6*1/*2) และ homozygote (UGT1A6*2/*2) หลังจากรับยา โปรปราโนลอล 40 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียว ได้เก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาต่างๆ และ ตัวอย่างปัสสาวะ 24 ชั่วโมง จากนั้นวัดระดับยาโปรปราโนลอลและเมตาโบไลต์ด้วยเครื่อง high-performance liquid chromatography และ gas-chromatography-mass spectrometry พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม wild-type ในผู้ป่วยและในอาสาสมัครกลุ่มที่เป็น heterozygote และ homozygote มีระดับยาสูงสุด (Cmax) และปริมาณยาในเลือดสูง (AUC) ในขณะที่มีการกระจายยา (Vd/F) และปริมาณเลือดต่อหนึ่งหน่วยเวลาที่ยาถูกขับออกลดลง (CL/F) สัดส่วนของเมตาโบไลต์ (propranolol-glucuronide) ทั้งในพลาสมาและปัสสาวะ ต่อปริมาณโปรปราโนลอลในเลือดลดลง และ สัดส่วนของเมตาโบไลต์ (4-OH-propranolol-glucuronide) ในปัสสาวะ ต่อปริมาณโปรปราโนลอลในเลือดลดลงเช่นเดียวกัน ซึ่งให้เห็นว่าประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์ลดลง และเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยกับอาสาสมัครเฉพาะกลุ่มที่เป็น wild-type เหมือนกัน พบว่าในผู้ป่วยมีระดับยาในเลือดสูงกว่า ณ ทุกจุดเวลา ค่าครึ่งชีวิตของยา (T1/2) นานขึ้น และค่าคงที่ของการขจัดยาออก (Ke) จากผลการวิจัยครั้งนี้ชี้ให้เห็นบทบาทสำคัญของ UGT1A6*2 ที่เข้ามามีบทบาทต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ propranolol ทั้งในอาสาสมัครและผู้ป่วยธาลัสซีเมียโดยพบว่าประสิทธิภาพของเอนไซม์ลดลงส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูงกว่า ค่าครึ่งชีวิตของยานานขึ้นอาจส่งผลให้ยาออกฤทธิ์นานขึ้น ผลการวิจัยนี้อาจใช้เป็นประโยชน์ในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ โปรปราโนลอล, ธาลัสซีเมีย, UGT1A6

Effect of UDP-glucuronosyltransferase1A (UGT1A) polymorphisms on propranolol pharmacokinetics in β -thalassemia /Hb E

Jeeranut Tankanitler¹, Noppawan Phumala Morales²

¹Department of Pharmacology, Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok, Thailand, jeeranuts@yahoo.com

²Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok Thailand

Abstract

Pathological changes in patient with thalassemia which are consequences of chronic anemia, requires increased cardiac output and eventually may produce hypoxia, hypertension and congestive heart failure. Propranolol is a non selective beta-adrenergic receptor blocking drug widely use for the treatment of cardiovascular diseases. The contribution of presystemic hepatic metabolism to the highly variable oral bioavailability of propranolol leads to different therapeutic effect. The drug was metabolized by oxidation, N-dealkylation and glucuronidation pathway. The oxidation product ; active metabolite (4-OH propranolol) was conjugated with glucuronide activated by UGT 1A6 to produce 4-OH propranolol-glucuronide. To examine the effects of *UGT1A6* polymorphisms (*UGT1A6**2) on the pharmacokinetics of propranolol in healthy volunteers and thalassemic patients, thirteen healthy volunteers and ten thalassemic patients with different *UGT1A6* genotype including wild type; *UGT1A6**1/*1, heterozygote; *UGT1A6**1/*2 ; and homozygote; *UGT1A6**2/*2 were enrolled the study. *UGT1A6* genotypes were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. After an overnight fast, the subjects received a single oral dose of 40 mg propranolol. Blood samples were collected before and at different time points after dosing. Urine output was collected for 24 hour. Propranolol (P) and propranolol-glucuronide (PG) concentrations in plasma and urine were determined using a validated high-performance liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry method (GC/MS). 4-OH-propranolol glucuronide (HOP-G) in urine samples were also determined by GC/MS. Compared to wild type group, the healthy volunteers and thalassemic patients with heterozygote and homozygote showed the statistically significant increase of area under concentration-time curve ($AUC_{0-\infty}$), and maximum concentration (C_{max}) of propranolol and decrease of V_d/F , and Cl/F . Lower PG/P and HOP-G/P plasma and urine ratio were noted. There was higher plasma concentration and longer half-life of propranolol in patients with wild-type than in volunteers with wild-type. These results demonstrated that the *UGT1A6**2 appeared to exert statistically significant effects on the single-dose pharmacokinetics of propranolol in both volunteers and thalassemic patients. The *UGT1A6**2 decreased the enzyme activity resulting in higher plasma concentration and longer half-life of propranolol. The result from this study may useful for dose adjustment in the patient .

Key word : Propranolol, Thalassemia, *UGT1A6*, Pharmacokinetics