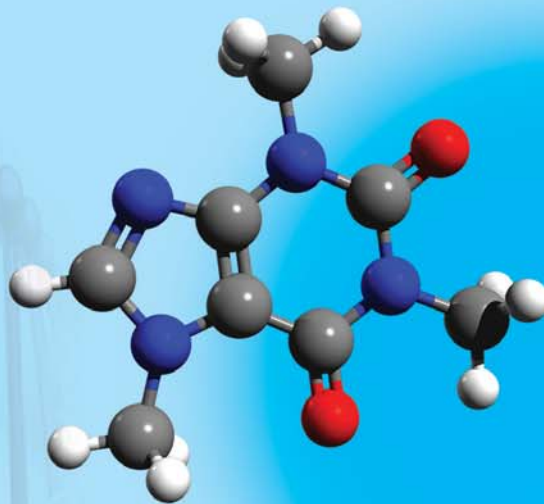


Human Drug Metabolism From Genes to Clinical Applications



การเมแทบอลิซึมยาในมนุษย์ จากพื้นฐานระดับยีนสู่การประยุกต์ใช้ทางคลินิก



วิจิตรา ทัศนียกุล

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications

การเมแทบอลิซึมยาในมนุษย์ จากพื้นฐานระดับยีนสู่การประยุกต์ใช้ทางคลินิก

Human Drug Metabolism: From Genes to Clinical Applications

วิจิตรา ทัศนียกุล

รายการบรรณานุกรมสำเร็จรูป (CIP)

QV38 วิจิตรา ทัศนียกุล
ว528 การเมแทบอลิซึมยาในมนุษย์ : จากพื้นฐานระดับยีนสู่การประยุกต์ใช้ทางคลินิก
2554 Human Drug Metabolism : From Genes to Clinical Applications
-- พิมพ์ครั้งที่ 1. -- กรุงเทพฯ : บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2554.

376 หน้า : ภาพประกอบ
ISBN 978-974-350-506-5

1. ยา -- การเผาผลาญ. 2. ยา -- เมแทบอลิซึม 3. เกล็ดพันธุศาสตร์
(1). ชื่อเรื่อง. [QV38 ว528 2554]



คำนิยม

ยานับเป็นเครื่องมือสำคัญและมีประสิทธิภาพสูงในการรักษาและป้องกันโรค แต่ในขณะเดียวกันยาบางชนิดอาจก่อให้เกิดอันตรายหรือเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์แก่ผู้ป่วยได้ ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ปริมาณการใช้ยาและสารเคมีในประเทศไทยได้เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ขณะเดียวกันความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีที่ก้าวกระโดดได้ทำให้องค์ความรู้ด้านการเมแทบอลิซึมยาและสารเคมีวิวัฒนาการไปเป็นอย่างมาก ซึ่งก่อให้เกิดผลดีเพราะทำให้การใช้ยามีประสิทธิผล และมีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

ตำราเรื่อง การเมแทบอลิซึมยาในมนุษย์: จากพื้นฐานระดับยีนสู่การประยุกต์ใช้ทางคลินิก (Human drug metabolism: from genes to clinical applications) ของ ดร.วิจิตรา ทศนียกุล เล่มนี้เขียนขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์สำคัญเพื่อประมวลองค์ความรู้ที่ทันสมัยเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมยา เอนไซม์สำคัญที่เกี่ยวข้อง และปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเมแทบอลิซึมยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิก นอกจากนี้ยังให้ความสำคัญต่อข้อมูลการศึกษาวิจัยในประชากรไทย โดยเฉพาะผลการศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์ของเอนไซม์ที่เมแทบอลิซึมยา เพื่อให้สามารถใช้เป็นแหล่งค้นคว้าอ้างอิง และศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้เกิดความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมยา ในร่างกายมนุษย์ ตั้งแต่ระดับยีนจนถึงการประยุกต์ใช้ทางคลินิก ผู้เขียนได้ใช้ความวิริยะอุตสาหะผสมผสานกับประสบการณ์ในการเป็นนักวิจัยในศาสตร์ด้านนี้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลากว่า 25 ปี เพื่อสังเคราะห์ให้เกิดองค์ความรู้ด้านการเมแทบอลิซึมยาและสารเคมีในมนุษย์ นอกจากนี้ผู้เขียนยังได้นำเสนอพร้อมตัวอย่างประกอบเพื่อให้ผู้อ่านสามารถเข้าใจได้แจ่มแจ้งมากยิ่งขึ้น จึงถือได้ว่าเป็นความพยายามที่มีคุณค่าทั้งทางวิชาการและทางคลินิกต่อนักวิชาการ และบุคลากรผู้สนใจ

นับเป็นสิ่งที่น่าชื่นชมยินดีเป็นอย่างยิ่งที่ ดร.วิจิตรา ทศนียกุล ได้มุ่งมั่นตั้งใจในการสร้างผลงานทางวิชาการ เป็นตำราที่มีคุณภาพสูง รวมทั้งยังมีรูปเล่มที่สวยงามน่าอ่าน ผมจึงหวังว่าผู้อ่านจะได้รับความรู้และประโยชน์อย่างมากจากหนังสือเล่มนี้เช่นเดียวกับที่ผมได้รับจากการอ่านหนังสือเล่มนี้เช่นกัน

ศ.อ.พ.สุกรีพันธ์ จิตพิมลมาศ DCN FRCP

**รองอธิการบดี ฝ่ายวิจัยและการถ่ายทอดเทคโนโลยี
มหาวิทยาลัยขอนแก่น**

คำนำ

ตำราเล่มนี้เขียนขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์สำคัญเพื่อประมวลความรู้ที่ทันสมัยเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมยา เอนไซม์สำคัญที่เกี่ยวข้อง และปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเมแทบอลิซึมยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิก นอกจากนี้ยังให้ความสำคัญต่อข้อมูลการศึกษาวิจัยในประเทศไทย โดยเฉพาะผลการศึกษากลศาสตร์พันธุศาสตร์ของเอนไซม์ที่เมแทบอลิซึมยา เพื่อให้นักศึกษาสาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพ ทั้งระดับปริญญาตรี และบัณฑิตศึกษา รวมทั้งแพทย์ เภสัชกร นักเภสัชวิทยา และบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ สามารถใช้เป็นแหล่งค้นคว้าอ้างอิง และศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้เกิดความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมยาในร่างกายมนุษย์ ตั้งแต่ระดับยีน จนถึงการนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกเพื่อเพิ่มประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาเพื่อการรักษาโรค

เนื้อหาของตำราเล่มนี้เรียบเรียงขึ้นจากประสบการณ์ตรงของผู้เขียนที่ได้ศึกษาและวิจัยเกี่ยวกับศาสตร์ในเรื่องนี้อย่างต่อเนื่องมากกว่า 25 ปี โดยได้แบ่งเนื้อหาออกเป็น 9 บท เริ่มจากบทแรกที่กล่าวถึงประวัติโดยสังเขปของการศึกษาวิจัยทางด้านการเมแทบอลิซึมยา ซึ่งจะช่วยให้ผู้อ่านได้ทราบถึงประวัติความเป็นมาของการสะสมความรู้ในด้านนี้ รวมทั้งเพื่อให้ตระหนักถึงความวิริยอุตสาหะของนักวิทยาศาสตร์รุ่นก่อนที่มีส่วนสำคัญในการริเริ่มและพัฒนางานวิจัยด้านการเมแทบอลิซึมยา จนทำให้เราสามารถนำความรู้เหล่านี้ไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกได้ในปัจจุบัน ในระหว่างการเขียนตำรา ผู้เขียนได้มีโอกาสติดต่อกับศาสตราจารย์ Martin Klingenberg นักวิทยาศาสตร์ชาวเยอรมันผู้ค้นพบเอนไซม์ cytochromes P450 เพื่อขอข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับประวัติการค้นพบเอนไซม์นี้ และได้ส่งตัวอย่างของตำราบทแรกให้ท่านช่วยพิจารณา ซึ่งท่านได้กรุณาตอบว่า “I am very impressed by your chapter covering the history of the drug modifications, as far as I can decipher it from the interspersed western letters in the Thai text” ซึ่งนับเป็นความกรุณาของนักวิทยาศาสตร์อาวุโสท่านนี้ได้ชี้แนะต่อผู้เขียนเป็นอย่างดี

สำหรับบทที่ 2 และ 3 เป็นส่วนของปฏิกิริยาเคมีและเอนไซม์ที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งคุณสมบัติทั่วไปของเอนไซม์เหล่านั้น บทที่ 4 กล่าวถึงการยับยั้งและการเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่เมแทบอลิซึมยา กลไกระดับโมเลกุลหรือระดับยีนที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งอันตรกิริยาระหว่างยาที่เป็นผลจากการยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ และผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกิดขึ้น โดยเน้นความรู้เกี่ยวกับ cytochromes P450 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญที่สุดในการเมแทบอลิซึมยา ผู้เขียนได้ยกตัวอย่างกรณีศึกษาของผู้ป่วยประกอบด้วยเพื่อให้ผู้อ่านสามารถเข้าใจความสำคัญของผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกิดจาก

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications

อันตรกิริยาของยาที่เป็นผลจากการรบกวนการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้ได้ดีขึ้น บทที่ 5 และ 6 กล่าวถึงชนิด และความสำคัญทางคลินิกของความหลากหลายทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยา รวมทั้งบทบาทที่มีต่อการใช้ยาในทางคลินิก และการพัฒนายาใหม่ นอกจากนี้ผู้เขียนยังได้รวบรวมผลการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของเอนไซม์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยาในประชากรไทยเท่าที่มีรายงานจนถึงปัจจุบันไว้ในบทนี้ด้วย รวมทั้งได้วิเคราะห์สถานการณ์การประยุกต์ความรู้เหล่านี้ไปใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ในต่างประเทศเปรียบเทียบกับประเทศไทย ทั้งนี้เพื่อให้ผู้อ่านได้ตระหนักถึงความสำคัญ และเพื่อให้เกิดแนวคิดที่จะนำองค์ความรู้เหล่านี้นำมาประยุกต์ใช้เพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อประชากรไทยมากยิ่งขึ้น สำหรับในสามบทช่วงท้ายเป็นการให้รายละเอียดทางด้านเทคนิคของวิธีการต่างๆ ที่สามารถนำมาใช้ศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยา รวมทั้งแนวทางการศึกษาเพื่อพิสูจน์เอกลักษณ์ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยาใหม่ โดยได้ยกตัวอย่างวิธีการศึกษาต่างๆ ที่ผู้เขียนได้ใช้ในงานวิจัยของตนเองประกอบ เพื่อให้ผู้อ่านสามารถเข้าใจถึงหลักการของแต่ละวิธีการศึกษาได้อย่างชัดเจนมากขึ้น

เพื่อให้ตำราเล่มนี้มีประโยชน์สูงสุดและเป็นไปตามมาตรฐานทางวิชาการของตำราที่พึงมีการเขียนศัพท์และศัพท์บัญญัติภาษาไทยและภาษาอังกฤษในตำราเล่มนี้ ผู้เขียนได้พยายามตรวจสอบให้ถูกต้องตามพจนานุกรม ฉบับราชบัณฑิตยสถาน (พ.ศ. 2542) ศัพท์แพทยศาสตร์ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน (พ.ศ. 2547) ศัพท์เภสัชศาสตร์ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน (พ.ศ. 2551) และต้นฉบับศัพท์วิทยาศาสตร์ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน (พ.ศ. 2546) ให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ สำหรับ “pharmacokinetics” ในตำราเล่มนี้ ผู้เขียนได้ใช้ “เภสัชจลนศาสตร์” ตามที่เคยบัญญัติไว้ในศัพท์แพทยศาสตร์ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน (พ.ศ. 2544) แทน “เภสัชจลนพลศาสตร์” ทั้งนี้เพื่อไม่ให้ผู้อ่านเกิดความสับสนกับ “เภสัชพลศาสตร์” ซึ่งหมายถึง “pharmacodynamics” ส่วนศัพท์บัญญัติของ “genetic polymorphism” ผู้นิพนธ์ได้ใช้ “ความหลากหลายทางพันธุกรรม” ตามพจนานุกรมพันธุศาสตร์ ที่จัดทำโดยสมาคมพันธุศาสตร์แห่งประเทศไทย (พ.ศ. 2548) ส่วนหน่วยความเข้มข้นของสาร คำอธิบายในรูป ชื่อยาและชื่อสารเคมี ผู้เขียนใช้ภาษาอังกฤษแทนภาษาไทย เพราะคิดว่าจะทำให้ผู้อ่านเข้าใจได้ง่ายและชัดเจนมากกว่า รูปประกอบของตำราเล่มนี้เกือบทั้งหมดวาดขึ้นโดยการดัดแปลงหรือได้แนวคิดจากเอกสารอ้างอิงที่ระบุไว้ และมีบางรูปที่ได้รับการเอื้อเฟื้อจากบุคคล หรือหน่วยงาน ดังระบุในกิตติกรรมประกาศ

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications

ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าตำราเล่มนี้ จะอำนวยความสะดวกเชิงวิชาการ และช่วยให้นักศึกษา แพทย์ เภสัชกร นักเภสัชวิทยา บุคลากรทางการแพทย์ และผู้อ่านทุกท่าน ได้รับบรรณรส ความรู้ ความเข้าใจที่ถูกต้อง ทันท่วงที ของการเมแทบอลิซึมยา และปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเมแทบอลิซึม ยา รวมทั้งแนวทางการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับศาสตร์ด้านนี้ เพื่อที่จะได้สามารถนำความรู้เหล่านี้ไป ประยุกต์ใช้ทางคลินิกเพื่อให้การใช้ยาเพื่อการรักษาผู้ป่วยมีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น รวมทั้งสามารถนำไปใช้เพื่อพัฒนางานวิจัยให้ดียิ่งขึ้น เพื่อจะได้ช่วยกันเสริมสร้างขีดความสามารถ ด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ของประเทศไทย ให้มีความเข้มแข็งทัดเทียมนานาชาติต่อไป ในอนาคต

วิจิตร ทัศนียกุล

กิตติกรรมประกาศ

ตำราเล่มนี้แล้วเสร็จโดยสมบูรณ์ได้ เนื่องจากการสนับสนุนด้านกำลังกายและกำลังใจ จากผู้มีพระคุณหลายท่าน ซึ่งผู้เขียนต้องขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้ ขอกราบขอบพระคุณ อาปา-เชี่ยวชาญ สุกัญฉิ และ คุณแม่-ก้วย สุกัญฉิ ที่เคารพยิ่งของผู้เขียน โดยที่ท่านทั้งสอง ได้ให้กำลังใจตลอดเวลาที่เขียนตำราเล่มนี้

ขอกราบขอบพระคุณ คณะอาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ และคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย เชียงใหม่ ทุกท่านที่ได้ประสิทธิ์ประสาทความรู้พื้นฐานทางเภสัชศาสตร์ และคณะอาจารย์ภาควิชา เภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล รวมทั้ง ศาสตราจารย์ John Miners ศาสตราจารย์ Donald Birkett แห่งมหาวิทยาลัย Flinders ประเทศออสเตรเลีย และศาสตราจารย์ Yasushi Yamazoe แห่งมหาวิทยาลัย Tohoku ประเทศญี่ปุ่น ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทความรู้ทางด้านเภสัชวิทยา และการเมแทบอลิซึมยาขั้นสูงแก่ผู้เขียน ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ John Cashman แห่ง สถาบันวิจัย Human BioMolecular Research สหรัฐอเมริกา ที่ได้กรุณาตรวจสอบความถูกต้อง ของเนื้อหาส่วนที่เกี่ยวกับเอนไซม์ Flavin-containing monooxygenase ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ Richard Weinshilbom แห่ง Mayo Clinic สหรัฐอเมริกา และ บริษัท โรช ไดแอ็กโนสติกส์ (ประเทศไทย) ที่ได้เอื้อเฟื้อรูปบางส่วน ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ James Will แห่งมหาวิทยาลัย Wisconsin สหรัฐอเมริกา ที่กรุณาตรวจสอบความถูกต้องของภาษาอังกฤษที่ใช้ในตำราเล่มนี้ ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ นพ.สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ ที่ได้ให้คำแนะนำที่มีประโยชน์ในการเขียนตำราเล่มนี้ รวมทั้งกรุณาเขียนคำนิยม

ขอขอบคุณ ธนวัช แก้วคำสอน ที่มีส่วนช่วยวาดรูปบางส่วนของตำราเล่มนี้ ขอขอบคุณ ภัทริรา ดินอก ที่ได้ช่วยพิมพ์บทความต้นฉบับ ขอขอบคุณลูกศิษย์ผู้ใกล้ชิด ได้แก่ นิตยสุภา วัฒนชัย วีรดา แต่โสตถิกุล ธาวิณี จันทรวงทอง และ ธัชชนัน กองพันธ์ รวมทั้ง วนิดา จงจิตต์สุข น้องสาว ของผู้เขียน และ ดร.ศิริมาศ กาญจนวาศ ที่ได้ช่วยตรวจทานต้นฉบับ และพิสูจน์อักษร ขอขอบคุณ เป็นไท พิมพ์ทอง และ วันดี พิมพ์ทอง แห่งบริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ มิตรจากมหาวิทยาลัย เชียงใหม่ ที่ได้ช่วยจัดทำรูปเล่มให้ตำราเล่มนี้มีความสวยงาม น่าอ่าน และมีความสมบูรณ์เท่าที่จะ พึงมีได้มากที่สุด

ขอขอบคุณ คณะอาจารย์ และ เพื่อนร่วมงาน ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งเป็นที่ทำงานปัจจุบันของผู้เขียน ตลอดจนผู้มีพระคุณ และเพื่อนๆ ผู้เป็นที่รักซึ่งไม่สามารถเอ่ยนามได้ครบทุกท่าน ณ ที่นี้ สำหรับกำลังใจในการเขียนตำราเล่มนี้

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณสมาชิกผู้ใกล้ชิดในครอบครัว ได้แก่ รองศาสตราจารย์ วงศ์วิวัฒน์ ทัศนียกุล และลูกผู้เป็นที่รักทั้งสอง จิตติวัฒน์ และ แพรวา สำหรับกำลังใจ กำลังกาย ที่ได้สนับสนุน แบ่งเบาภาระงานที่ต้องรับผิดชอบในครอบครัวในช่วงที่ผ่านมา ทำให้ผู้เขียนสามารถทุ่มเทเวลาให้กับการเขียนได้อย่างเต็มที่ จนกระทั่งตำราเล่มนี้สำเร็จเป็นรูปเล่มตามที่มุ่งหวังทุกประการ

ประวัติผู้นิพนธ์



ดร. วิจิตรา กัตนียกุล

ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ประวัติการศึกษา

ปริญญาตรี

เภสัชศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยม)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ปริญญาโท

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ปริญญาเอก

Doctor of Philosophy (Clinical Pharmacology)

Flinders University ประเทศออสเตรเลีย

หลังปริญญาเอก

Molecular Drug Metabolism

Department of Molecular Drug Metabolism and Toxicology

School of Pharmaceutical Sciences

Tohoku University ประเทศญี่ปุ่น

ตำแหน่งปัจจุบัน

รองศาสตราจารย์

ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

สารบัญ

บทที่ 1 ประวัติและวิวัฒนาการของการศึกษาด้านการเมแทบอลิซึมยา	1
(History and development of drug metabolism research)	
จุดเริ่มของการศึกษาด้านการเมแทบอลิซึมยา	2
ประวัติการค้นพบการเมแทบอลิซึมยาโดยปฏิกิริยา oxidation	3
ประวัติการค้นพบการเมแทบอลิซึมยาโดยปฏิกิริยา reduction	6
ประวัติการค้นพบการเมแทบอลิซึมยาโดยปฏิกิริยา glutathione conjugation	7
ประวัติการค้นพบการเมแทบอลิซึมยาโดยปฏิกิริยา methylation	9
ประวัติการค้นพบการเมแทบอลิซึมยาโดยปฏิกิริยา acetylation	9
ผู้บุกเบิกยุคของการศึกษาการเมแทบอลิซึมยาและสารเคมีอย่างเป็นระบบ	10
ยุคของการค้นพบเอนไซม์ cytochromes P450	11
สู่ยุคใหม่ของการวิจัยเกี่ยวกับการเมแทบอลิซึมยา	12
มุ่งสู่นาคต	13
เอกสารอ้างอิง	14
บทที่ 2 ปฏิกิริยาเคมีที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยา	17
(Chemical reactions involved in drug metabolism)	
การเมแทบอลิซึมยาโดยปฏิกิริยา oxidation	19
การเมแทบอลิซึมยาโดยปฏิกิริยา reduction	28
การเมแทบอลิซึมยาโดยปฏิกิริยา hydrolysis	29
การเมแทบอลิซึมยาโดยปฏิกิริยา hydration	30
การเมแทบอลิซึมยาโดยปฏิกิริยา conjugation	31
ปฏิกิริยาเคมีอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมของยา	39
สรุป	40
เอกสารอ้างอิง	42
บทที่ 3 เอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมยา	43
(Enzymology of drug-metabolizing enzymes)	
เอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยา oxidation	47
Cytochromes P450	47

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications

Flavin-containing monooxygenases	73
Molybdozymes	76
Alcohol dehydrogenases	78
Aldehyde dehydrogenases	83
Amine oxidases	83
เอนไซม์ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา hydrolysis	87
Acetylcholinesterase และ Butylcholinesterase	87
Carboxylesterases	87
Epoxide hydrolases	90
Paraoxonases	93
Alkaline phosphatase	94
เอนไซม์ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา reduction	95
Dihydropyrimidine dehydrogenase	95
NAD(P)H-quinone oxidoreductases	96
เอนไซม์ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา conjugation	98
UDP-Glucuronosyltransferases	98
Sulfotransferases	106
Arylamine <i>N</i> -acetyltransferases	108
Glutathione <i>S</i> -transferases	109
Methyltransferases	115
สรุป	116
เอกสารอ้างอิง	117

บทที่ 4 การยับยั้งและการเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยาและ **123**

ความสำคัญทางคลินิก

(Inhibition and induction of drug-metabolizing enzymes and the clinical significance)

การยับยั้งเอนไซม์ cytochromes P450	124
ความสำคัญทางคลินิกของการยับยั้งเอนไซม์ cytochromes P450 ชนิดต่างๆ	130
การเหนี่ยวนำเอนไซม์ cytochromes P450	154
ความสำคัญทางคลินิกของการเหนี่ยวนำเอนไซม์ cytochromes P450	158
การประยุกต์ความรู้เกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีผลต่อการเมแทบอลิซึมยา เพื่อประโยชน์ทางการแพทย์	162

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications

อันตรกิริยาระหว่างสมุนไพรและยาแผนปัจจุบันที่เป็นผลจากการยับยั้งหรือ การเหนี่ยวนำเอนไซม์ cytochromes P450	164
สรุป	168
เอกสารอ้างอิง	169
บทที่ 5 ความหลากหลายทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยา (Genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes)	177
ความหลากหลายทางพันธุกรรมของเอนไซม์ cytochromes P450	179
ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ flavin-containing monooxygenase 3	204
ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ UDP-glucuronosyltransferase 1A1	207
ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ thiopurine S-methyltransferase	210
ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ N-acetyltransferases	216
ความหลากหลายทางพันธุกรรมของ dihydropyrimidine dehydrogenase	222
สรุป	225
เอกสารอ้างอิง	226
บทที่ 6 บทบาทของความหลากหลายทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ เมแทบอลิซึมยากับการใช้ยาทางคลินิกและการพัฒนายาใหม่ (Role of genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes in clinical practice and new drug development)	237
การนำองค์ความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ไปใช้ประโยชน์ทางเวชปฏิบัติ: สถานการณ์ในสหรัฐอเมริกา	238
การนำองค์ความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ไปใช้ประโยชน์ทางเวชปฏิบัติ: สถานการณ์ในประเทศไทย	249
ความสำคัญของความหลากหลายทางพันธุกรรมของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ เมแทบอลิซึมยาต่อกระบวนการพัฒนายาใหม่	253
สรุป	254
เอกสารอ้างอิง	255
บทที่ 7 การศึกษารูปแบบปรากฏของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยาในร่างกาย (Phenotyping of drug-metabolizing enzymes)	257
การศึกษารูปแบบปรากฏของ CYP1A2	258
การศึกษารูปแบบปรากฏของ CYP2A6	261

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications

การศึกษารูปแบบปรากฏของ CYP2C9	264
การศึกษารูปแบบปรากฏของ CYP2C19	267
การศึกษารูปแบบปรากฏของ CYP2D6	271
การศึกษารูปแบบปรากฏของ CYP2E1	276
การศึกษารูปแบบปรากฏของ CYP3A	277
การศึกษารูปแบบปรากฏของ CYP หลายชนิดพร้อมกันโดยการใช้ชุดตัววัดสรุป	284
เอกสารอ้างอิง	285
	286
บทที่ 8 การศึกษารูปแบบพันธุกรรมของเอนไซม์ที่กำหนดหน้าที่เมแทบอลิซึมยา (Genotyping of drug-metabolizing enzymes)	291
เทคนิคการศึกษารูปแบบพันธุกรรมโดยอาศัยการแยกขนาดดีเอ็นเอบนแผ่นวุ้นโดยใช้กระแสไฟฟ้า	292
เทคนิคการศึกษารูปแบบพันธุกรรมของยีนโดยอาศัยสีเรืองแสงสรุป	302
เอกสารอ้างอิง	311
	312
บทที่ 9 วิธีการศึกษากระบวนการเมแทบอลิซึมยา (Methods for studying drug metabolism)	315
แหล่งของเอนไซม์ที่ใช้ในการศึกษากระบวนการเมแทบอลิซึมยาของมนุษย์ในหลอดทดลอง	317
กลยุทธ์ในการศึกษากระบวนการเมแทบอลิซึมของสารที่จะพัฒนาเป็นยาใหม่ในหลอดทดลอง	322
การพิสูจน์เอกลักษณ์ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของ caffeine	329
การพิสูจน์เอกลักษณ์ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของ omeprazole	334
สรุป	338
เอกสารอ้างอิง	339
กสรชนี	343
Index	350

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications

อักษรย่อ

อักษรย่อ	คำเต็ม
137DAU	6-Amino-5-[N-formylmethylamino]-1,3-dimethyluric
137X	Caffeine
13X	Theophylline
17DAU	6-Amino-5-[N-formylmethylamino]-3-methyluracil
17U	1,7-Dimethyluric acid
17X	Paraxanthine
1U	1-Methyluric acid
1X	1-Methylxanthine
2-AAF	2-Acetylaminofluorene
3',4'-diHPPH	5-(3',4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin
3'-HPPH	5-(3'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin
37DAU	6-Amino-5-[N-formylmethylamino]-1-methyluracil
37X	Theobromine
4'-HPPH	5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin
5-FU	5-Fluorouracil
6 β -OHC	6 β -Hydroxycortisol
6-MP	6-Mercaptopurine
A	Adenine
AAMU	5-Acetylamnio-6-amino-3-methyluracil
Acetyl-CoA	Acetyl-coenzyme A
AChE	Acetylcholinesterase
ADH	Alcohol dehydrogenase
AFMU	5-Acetylamino-6-formylamino-3-methyluracil
AhRE	Aryl hydrocarbon nuclear regulatory element
ALDH	Aldehyde dehydrogenase
AO	Aldehyde oxidase
Arnt	Aryl hydrocarbon nuclear translocator protein
AUC	Area under the plasma concentration and time curve

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications

อักษรย่อ	คำเต็ม
AZT	Azidothymidine หรือ zidovudine
BChE	Butylcholinesterase
bp	Base pair
BZD	Benzydamine
C	Cytosine
CAR	Constitutive androstane receptor
CES	Carboxylesterases
C_{lint}	Intrinsic clearance
C_{max}	Maximum concentration
CYP	Cytochrome P450
Da	Dalton
DAO	Diamine oxidase
DDS	Dapsone
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPD	Dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme
DPYD	Dihydropyrimidine dehydrogenase gene
EH	Epoxide hydrolases
ERMBT	Erythromycin breath test
FAD	Flavin adenine dinucleotide
FADH_2	Flavin adenine dinucleotide (reduced form)
FAM	6-Carboxyfluorescein
FMO	Flavin-containing monooxygenase
G	Guanine
GST	Glutathione S-transferase
HAD	Dapsone hydroxylamine
HLA-B	Major histocompatibility complex, class I, B
HLM	Human liver microsomes
HMG-CoA reductase	Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase
HPLC	High-performance liquid chromatography
IA	Intermediate acetylator
IC_{50}	Concentration of inhibitor that produces 50% inhibition
IM	Intermediate metabolizer

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications

อักษรย่อ	คำเต็ม
INR	International normalized ratio
kb	Kilobase
kDa	Kilodalton
K_i	Inhibition constant
K_m	Michaelis constant
LBD	Ligand-binding domain
MAO	Monoamine oxidase
MEGX	Monoethylglycinexylidide
μg	Microgram
μm	Micromolar
MGB	Minor groove binder
mL	Milliliter
mM	Millimolar
mRNA	Messenger ribonucleic acid
NAD^+	Nicotinamide adenine dinucleotide
NADH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide
NADP	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NAPQI	<i>N</i> -Acetyl- <i>p</i> -benzoquinone imine
NAT	<i>N</i> -Acetyltransferase
NCE	New chemical entity (a drug under development)
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NQO	NAD(P)H-quinone reductase
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor
PAH	Polycyclic aromatic hydrocarbon
PAO	Polyamine oxidase
PAPS	3'-Phosphoadenosine-5'-phosphosulfate
PCR	Polymerase chain reaction
PCR-RFLP	Polymerase chain reaction coupled with restriction fragment length polymorphism analysis
PHS	Prostaglandin H synthase

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications

อักษรย่อ	คำเต็ม
PI	Protease inhibitor
PM	Poor metabolizer
PON	Paraoxonase
PPAR α	Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha
PXR	Pregnane X receptor
RA	Rapid acetylator
SA	Slow acetylator
SAM	S-Adenosylmethionine
SNP	Single nucleotide polymorphism
SSRI	Serotonin reuptake inhibitor
SULT	Sulfotransferases
T	Thymidine
TAMRA	6-Carboxy-N,N,N',N'-tetrachlorofluorescein
TET	6-Carboxy-4,7,2',7'-tetrachlorofluorescein
T _m	Melting temperature
TMA	Trimethylamine
TMU	1,3,7-Trimethyluric
TPMT	Thiopurine S-methyltransferase
TYMS	Thymidylate synthetase
UDPGA	UDP-Glucuronic acid
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
UM	Ultrarapid metabolizer
VKORC1	Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1
V _{max}	Maximal velocity of reaction
XD	Xanthine dehydrogenase
XO	Xanthine oxidase
XOR	Xanthine oxidoreductase
XRE	Xenobiotic responsive element

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications

อักษรย่อของกรดอะมิโนที่สำคัญ

กรดอะมิโน	อักษรย่อ (แบบอักษรตัวเดียว)	อักษรย่อ (แบบอักษร 3 ตัว)
Alanine	A	Ala
Arginine	R	Arg
Asparagine	N	Asn
Aspartic acid	D	Asp
Cysteine	C	Cys
Glutamic acid	E	Glu
Glutamine	Q	Gln
Glycine	G	Gly
Histidine	H	His
Isoleucine	I	Ile
Leucine	L	Leu
Lysine	K	Lys
Methionine	M	Met
Phenylalanine	F	Phe
Proline	P	Pro
Pyrrolysine	O	Pyl
Selenocysteine	U	Sec
Serine	S	Ser
Threonine	T	Thr
Tryptophan	W	Trp
Tyrosine	Y	Tyr
Valine	V	Val

ในกรณีที่ไม่สามารถระบุได้ชัดเจน

Asparagine หรือ aspartic acid	B	Asx
Glutamine หรือ glutamic acid	Z	Glx
Leucine หรือ Isoleucine	J	Xle
ไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นกรดอะมิโนตัวใด	X	Xaa

แหล่งที่มา: http://en.wikipedia.org/wiki/Amino_acid

Human Drug Metabolism

From Genes to Clinical Applications