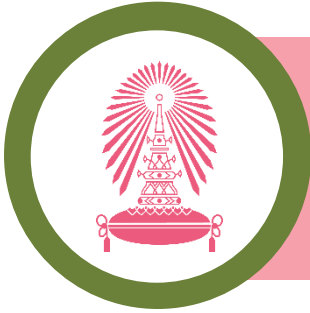




การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol ด้วยการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา

บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.50

รหัส 100-1-000-008-12-2567

วันที่รับรอง 16/12/2567

วันที่หมดอายุ 15/12/2567

นายพัชรพล เฟื่องประยูร¹

รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร. ชาญกิจ พุฒิเลทอง²

¹เภสัชกรโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ กรุงเทพมหานคร

²อาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

Allopurinol เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาหลายอย่าง เช่น โรคเกาต์ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง อย่างไรก็ตาม การใช้ยา allopurinol อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดที่รุนแรง (severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs) ซึ่งมีอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ การศึกษาพบความสัมพันธ์ของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA-B*58:01 กับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรชาวเอเชีย เช่น ชาวจีนฮั่น เกาหลี และไทย ซึ่งพบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น การตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol จึงมีประโยชน์ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การศึกษาถึงประสิทธิผลและความคุ้มค่าของการตรวจพันธุกรรมยีน HLA-B*58:01 สามารถช่วยเพิ่มความมั่นใจและสนับสนุนให้มีการนำการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 มาใช้ในทางปฏิบัติเพิ่มมากขึ้น ทั้งนี้เพื่อให้เกิดความปลอดภัยสูงสุดต่อผู้ใช้ยา allopurinol

คำสำคัญ Xanthine oxidase, HLA-B*58:01, อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา, pharmacogenomic

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างยีน HLA-B*58:01 กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol
2. เพื่อทราบถึงประสิทธิผลของการส่งตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol
3. เพื่อทราบถึงข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับยีน HLA-B*58:01 ในประเทศไทย

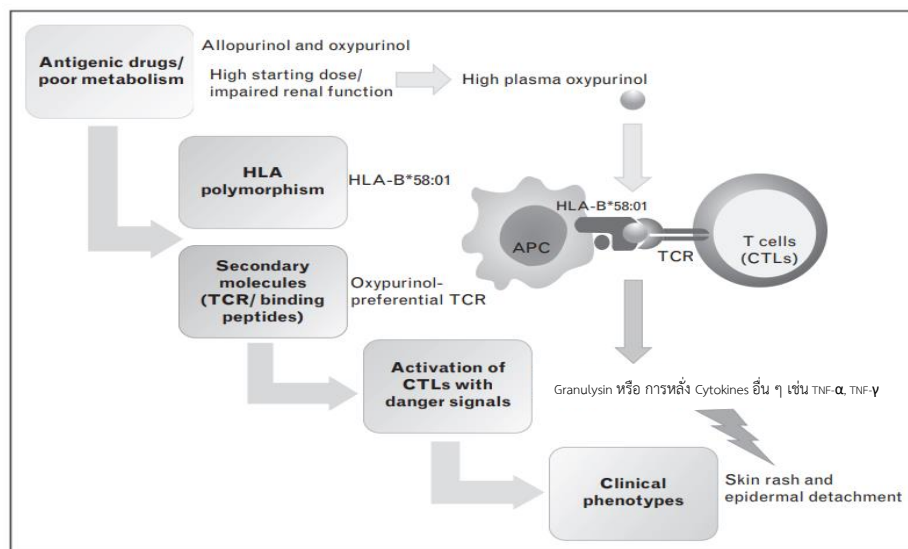
การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol ด้วยการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา

บทนำ

Allopurinol เป็นยาทางเลือกหลักที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคเกาต์และภาวะกรดยูริกในเลือดสูง อย่างไรก็ตาม ยา allopurinol ยังคงพบปัญหาสำคัญที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่รุนแรง อาการดังกล่าวสามารถป้องกันได้โดยการตรวจพันธุกรรมของผู้ป่วย บทความนี้จะรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องถึงความสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรมและการใช้ยา allopurinol ที่เป็นปัจจุบัน และการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วยการตรวจลักษณะพันธุกรรมของผู้ป่วย

ลักษณะพันธุกรรมและการตอบสนองต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol

พันธุกรรมมีบทบาทสำคัญในการกำหนดการตอบสนองต่อยา allopurinol โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยาที่เรียกว่า severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs กลไกที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการใช้ยา allopurinol ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีสมมติฐานจาก P-I concept¹ โดยยาสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้โดยตรงจากการจับกับโมเลกุลของ major histocompatibility complex; MHC หรือ human leukocyte antigen; HLA ของ antigen presenting cell; APC ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ cytotoxic T lymphocytes; CTLs ทำให้เกิดอาการทางผิวหนังชนิดที่รุนแรงขึ้น โดย HLA-B*58:01 เป็น MHC class I molecule ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-B*58:01 สามารถจับกับยา allopurinol หรือเมตาบอไลต์ของยา คือ oxypurinol ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ทำให้มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการใช้ยา allopurinol ดังรูปที่ 1



หมายเหตุ: Human leukocyte antigen; HLA, Antigen presenting cell; APC, Cytotoxic T lymphocytes; CTLs, T-cell receptor; TCR, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) และ tumor necrosis factor-gramma (TNF- γ)

รูปที่ 1 กลไกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทางผิวหนังที่รุนแรงจากยา allopurinol (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)

การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol ด้วยการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา (SCARs) มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางพันธุกรรม (genetic variation) ของยีนในกลุ่ม human leukocyte antigen (HLA) ชนิด HLA-B*58:01 ซึ่งผู้ที่มียีนนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol และผันแปรตามเชื้อชาติซึ่งพบครั้งแรกในประชากรชาวจีนฮั่น² โดยผู้ป่วยที่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิด Stevens-Johnson syndrome (SJS)/ toxic epidermal necrolysis (TEN) และตรวจพบยีน HLA-B*58:01 มีความเสี่ยงสูง (odds ratio) 580.3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มียีนดังกล่าว ต่อมาการศึกษาพบความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิด SJS/TEN กับประชากรอื่น ๆ เช่นเดียวกัน ได้แก่ ชาวเกาหลีพบ 57.43 เท่า³ ชาวยุโรปพบ 80 เท่า⁴ ชาวญี่ปุ่นพบ 62.8 เท่า⁵ และชาวไทยพบ 348.3-579 เท่า^{6,7} สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิด drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ขึ้นอยู่กับเชื้อชาติเช่นเดียวกัน ซึ่งในชาวไทยพบ 430.3 เท่า⁷ นอกจากนี้ในปัจจุบันพบความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดไม่รุนแรงแบบ maculopapular eruption (MPE) ซึ่งในชาวไทยพบ 144 เท่า⁷

ลักษณะทางพันธุกรรมมีความแตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ โดยยีน HLA-B*58:01 ถูกพบมีความชุกสูงในกลุ่มชาวเอเชีย (ชาวไต้หวัน ร้อยละ 20 ชาวจีนฮั่น ร้อยละ 10-14 ชาวเกาหลีร้อยละ 12 และชาวไทย ร้อยละ 7.7-16.33) แต่พบได้น้อยในประชากรชาวยุโรป (ร้อยละ 2) และชาวญี่ปุ่น (ร้อยละ 1)^{8,9} ดังนั้นชาวเอเชียจึงมีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา (SCARs) จากยีน HLA-B*58:01 มากกว่าชาวยุโรปและชาวญี่ปุ่น รายละเอียดลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA-B*58:01 แบ่งตามเชื้อชาติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA-B*58:01 แบ่งตามเชื้อชาติ

เชื้อชาติ	ร้อยละความชุกของยีน HLA-B*58:01 ⁸⁻¹⁰	ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น Odds ratio; OR (95% CI)*	ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา
ชาวจีนฮั่น	10-14	580.3 (34.4–9,780.9)	SJS/TEN ²
ชาวเกาหลี	12	57.43 (7.12–463.50)	SJS/TEN ³
ชาวยุโรป	2	80 (34-187)	SJS/TEN ⁴
ชาวญี่ปุ่น	1	62.8 (21.2–185.8)	SJS/TEN ⁵
ชาวไทย	7.7-16.33	348.3 (19.2–6,336.9)	SJS/TEN ⁶
		579.00 (29.50–1,1362.67)	SJS/TEN ⁷
		430.33 (22.64–8,958.88)	DRESS ⁷
		144.00 (13.85–1,497.03)	MPE ⁷

* พบระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value < 0.05, Odds Ratio; OR, 95% Confident interval; CI

คำแนะนำจาก the American college of rheumatology (ACR) พ.ศ. 2563 แนะนำให้มีการตรวจคัดกรองยีนในกลุ่มประชากรที่มีความชุกของยีนสูง ได้แก่ ชาวจีนฮั่น ชาวเกาหลี ชาวไทย และชาวแอฟริกันอเมริกัน ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา allopurinol¹¹ จากข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้และคำแนะนำจาก ACR ทำให้หลายประเทศเริ่มมีการประยุกต์ใช้การส่งตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนการใช้ยา allopurinol

การศึกษาถึงผลลัพธ์ของการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol

การศึกษาความสามารถในการลดอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา allopurinol ของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรก และผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคไตวายเรื้อรัง (eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร เป็นเวลา 3 เดือนหรือนานกว่า) ในต่างประเทศ ได้แก่ ในชาวไต้หวัน ชาวเกาหลี และชาวจีน¹²⁻¹⁵ ที่ระยะเวลาการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งหมด 90 วัน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทางผิวหนังที่รุนแรง ได้แก่ SJS ,TEN และ DRESS ได้อย่างชัดเจน แต่สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารูปแบบอื่น ได้แก่ rash, itching, erythematous papules, MP rash, pruritus และ urticaria ยังสามารถพบได้อยู่ แม้จะตรวจไม่พบยีน HLA-B*58:01 ซึ่งอาจสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงอื่นที่นอกเหนือจากยีน HLA-B*58:01

การศึกษาความคุ้มค่าถึงต้นทุนประสิทธิผลในการส่งตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ของต้นทุนค่าใช้จ่ายของการส่งตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol เมื่อเปรียบเทียบกับค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา allopurinol ในกลุ่มประชากรที่พบความถี่ของยีนที่สูง ได้แก่ ชาวไทย ชาวเกาหลี ชาวแอฟริกันอเมริกัน และชาวจีน พบความคุ้มค่าในการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่รุนแรง แต่ปัจจุบันยังไม่พบความคุ้มค่าในกลุ่มประชากรชาวคอเคเซียนและฮิสแปนิก รวมถึงประเทศในแถบ สหราชอาณาจักร¹⁶⁻²¹

ดังนั้น การส่งตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนการใช้ยา allopurinol จึงมีประโยชน์ทั้งในด้านความสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา allopurinol และมีความคุ้มค่าของต้นทุนประสิทธิผลของความสามารถในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดที่รุนแรงด้วย

การพิจารณาประยุกต์ใช้การตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ในเชิงปฏิบัติ

การศึกษาของ Ko TM และคณะ¹² Park HW และคณะ¹⁴ และ Wong CS และคณะ¹⁵ สำหรับการพิจารณาประยุกต์ใช้การตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ควรเริ่มในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่เคยใช้ยา allopurinol มาก่อน กรณีตรวจพบยีน HLA-B*58:01 เป็นลบ (negative) สามารถเริ่มใช้ยา allopurinol ได้ และกรณีตรวจพบยีน HLA-B*58:01 เป็น

การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol ด้วยการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา

บวก (positive) พิจารณาใช้ยาทางเลือกชนิดอื่น ได้แก่ benzbromarone และ febuxostat ส่วนการศึกษาของ Jung JW และคณะ¹³ ผู้ป่วยรายที่ตรวจพบยีน HLA-B*58:01 เป็นบวก (positive) สามารถเลือกใช้ยา allopurinol ได้ตาม protocol (โดยเริ่มขนาดยาจาก 50 ไมโครกรัมต่อวัน ปรับยาเพิ่มทุก ๆ 3 วัน จนถึง 100 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 28 วัน) แต่พบข้อจำกัดของการศึกษา คือ ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับยูริกในเลือดให้น้อยกว่า 6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ภายในระยะเวลา 90 วัน

คำแนะนำจาก the clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) ปี พ.ศ. 2558 และ ACR พ.ศ. 2563 ระบุว่า ในกรณีที่ผู้ป่วยตรวจพบยีน HLA-B*58:01 เป็นบวก (positive) ไม่แนะนำให้การรักษาด้วยยา allopurinol และพิจารณาใช้ยาทางเลือกชนิดอื่น สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจพบยีน เป็นลบ (negative) สามารถสั่งใช้ยา allopurinol ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัมต่อวัน (น้อยกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน กรณีผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง) และค่อย ๆ ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นทุกสัปดาห์จนกว่าระดับยูริกในเลือดได้ตามเป้าหมาย^{11, 22}

ข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับยีน HLA-B*58:01 ในประเทศไทย

การศึกษาความสัมพันธ์ของผู้ป่วยที่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol แบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE กับยีน HLA-B*58:01 ในประชากรชาวไทย พบว่า ผู้ที่มียีน HLA-B*58:01 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN, DRESS และ MPE ได้มากกว่าผู้ที่ไม่มียีนดังกล่าวถึง 228.5-579, 430.33 และ 144 เท่าตามลำดับ^{6, 7, 23} ผลการศึกษาความคุ้มค่าต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol สำหรับป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา (SCARs) ในประชากรไทยพบว่า มีความคุ้มค่าของการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol สำหรับป้องกัน SCARs¹⁶ และปัจจุบันประเทศไทยสามารถตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา allopurinol ในผู้ป่วยโรคเกาต์รายใหม่ตามสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ตั้งแต่วันที่ 15 มีนาคม พ.ศ. 2564²⁴ และผู้ป่วยสิทธิต้นสังกัดได้โดยไม่มีค่าใช้จ่าย

คำแนะนำจากแนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม HLA-B*58:01 เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol ฉบับปรับปรุงปี พ.ศ. 2564 ได้แนะนำข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยที่ควรได้รับการส่งตรวจตรวจยีน HLA-B*58:01 และมีคุณสมบัติเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ 1) ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา allopurinol มาก่อน หรือ 2) ผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มรับประทานยา allopurinol อย่างสม่ำเสมอติดต่อกันไม่เกิน 2 เดือนโดยผู้ป่วยยังไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ระยะเวลา 2 เดือนเป็นข้อมูลระยะเวลาเฉลี่ยที่พบอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา allopurinol ในชาวไทย)⁷ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งในการส่งตรวจยีนทางห้องปฏิบัติการจะใช้ระยะเวลาในการรายงานผลประมาณ 7-14 วัน²⁵

การแปลผลการส่งตรวจยีน HLA-B*58:01 ตามคำแนะนำจากแนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม HLA-B*58:01 เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol ฉบับปรับปรุงปี พ.ศ. 2564 ²⁵ สามารถแบ่งตามผลยีน HLA-B*58:01 ดังนี้ 1) ผู้ป่วยที่ตรวจพบยีน HLA-B*58:01 (positive) หมายถึง ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol แบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE และ 2) ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบยีน HLA-B*58:01 (negative) หมายถึง ผู้ป่วยมีความเสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่) ต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol แบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE ระยะเวลาการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 2-3 เดือน^{12-15, 25} รายละเอียดการแปลผลตรวจยีน HLA-B*58:01 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ผู้ป่วยที่ควรได้รับการส่งตรวจตรวจยีน HLA-B*58:01 ตามคำแนะนำจากแนวปฏิบัติทาง เภสัชกรรมคลินิก สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม HLA-B*58:01 เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol ฉบับปรับปรุงปี พ.ศ. 2564

ผู้ป่วยที่ ควร ได้รับการส่งตรวจตรวจยีน มีคุณสมบัติเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้	ผู้ป่วยที่ ไม่ควร ได้รับการส่งตรวจตรวจยีน ตามรายละเอียดที่เข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
1. ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา allopurinol มาก่อน 2. ผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มรับประทานยา allopurinol อย่างสม่ำเสมอ ติดต่อกันมาไม่เกิน 2 เดือนโดยผู้ป่วยยังไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	1. ผู้ป่วยมีผลตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 อยู่ก่อนแล้ว 2. ผู้ป่วยรับประทานหรือเคยรับประทานยา allopurinol อย่างสม่ำเสมอติดต่อกันมานานอย่างน้อย 2 เดือน และไม่มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 3. ต้องการตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 เพื่อยืนยันการเป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol เมื่อผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในขณะที่ใช้ยาหลายชนิดพร้อมกัน

ตารางที่ 3 การแปลผลตรวจยีน HLA-B*58:01^{12-15, 25}

ผลการตรวจยีน HLA-B*58:01	Genotype	การแปลผล (Phenotypes)
ผลตรวจพบยีน HLA-B*58:01 (positive)	มี HLA-B*58:01 อย่างน้อย 1 อัลลีล	ผู้ป่วยมี ความเสี่ยงสูง ต่อการเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol แบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE
ตรวจไม่พบยีน HLA-B*58:01 (negative)	ตรวจไม่พบอัลลีล HLA-B*58:01	ผู้ป่วยมี ความเสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่าง จากประชากรส่วนใหญ่) ต่อการเกิด อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol แบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE

หมายเหตุ: ระยะเวลาการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 2-3 เดือน

ดังนั้นเมื่อทราบผลการตรวจยีน HLA-B*58:01 การจัดการข้อมูลดังกล่าวมักขึ้นอยู่กับแนวทางหรือนโยบายของแต่ละโรงพยาบาลกำหนด สำหรับบทบาทของเภสัชกรมีหน้าที่สำคัญในการทำความเข้าใจกับผู้ป่วยถึงความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในรูปแบบต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้น แม้จะตรวจพบ หรือไม่พบยีน HLA-B*58:01 เพื่ออธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจอย่างถูกต้อง รวมถึงให้ข้อมูลกับบุคลากรทางการแพทย์สำหรับการวางแผนการรักษาและติดตามการรักษาที่เหมาะสม สำหรับการอธิบายผลการตรวจและคำแนะนำสำหรับผู้ป่วย ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การอธิบายผลการตรวจและคำแนะนำสำหรับผู้ป่วยในเบื้องต้นตามคำแนะนำจากแนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม HLA-B*58:01 เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol ฉบับปรับปรุงปี พ.ศ. 2564²⁵

การอธิบายผลการตรวจและคำแนะนำสำหรับผู้ป่วยในเบื้องต้น	
ผลตรวจพบยีน HLA-B*58:01 เป็นบวก (positive)	- อธิบายให้ผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol ทั้งแบบชนิดที่รุนแรงและไม่รุนแรง - หากแพทย์ตัดสินใจใช้ยา allopurinol ควรแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการนำอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ในช่วงระยะเวลา 2-3 เดือนแรกหลังจากเริ่มใช้ยา - ออกบัตรเตือนยีน HLA-B*58:01 “เป็นบวก” ให้กับผู้ป่วยหรือบัตรอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (กรณีที่มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเกิดขึ้นแล้ว)

การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol ด้วยการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา

การอธิบายผลการตรวจและคำแนะนำสำหรับผู้ป่วยในเบื้องต้น	
ตรวจไม่พบยีน HLA-B*58:01 เป็นลบ (negative)	- อธิบายให้ผู้ป่วยทราบว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่) ต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol ทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรง - แนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการนำอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ในช่วงระยะเวลา 2-3 เดือนแรกหลังจากเริ่มใช้ยา - ผู้ป่วยควรพบกัแพทย์ที่ระบุผลการตรวจยีน “เป็นลบ” กรณีไปรักษาที่สถานพยาบาลอื่น ๆ เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจของการใช้ยา

การศึกษาในประชากรไทยปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ในเชิงปฏิบัติ อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวอาจช่วยสนับสนุนและเพิ่มความมั่นใจในการส่งตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนการรักษาด้วยยา allopurinol ให้มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

บทสรุป

การตรวจลักษณะทางพันธุกรรม HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol มีประโยชน์ทั้งในด้าน การป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากการใช้ยา และความคุ้มค่าของต้นทุนประสิทธิผลในการนำมาประยุกต์ใช้ในเชิงปฏิบัติ จากข้อมูลการศึกษาหลายฉบับ พบว่า การตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยา allopurinol รวมถึงประเทศไทยผู้ป่วยสิทธิ สปสช. สามารถรับการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยาครั้งแรกฟรีสำหรับผู้ป่วยโรคเกาต์รายใหม่ ดังนั้น การศึกษาถึงประสิทธิผลของการประยุกต์ใช้การตรวจพันธุกรรมในเชิงปฏิบัติอาจช่วยเพิ่มความมั่นใจและสนับสนุนให้มีการนำการตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 มาใช้ในทางปฏิบัติสำหรับป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น

1. Wang CW, Dao RL, Chung WH. Immunopathogenesis and risk factors for allopurinol severe cutaneous adverse reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(4):339-45.
2. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(11):4134-9.
3. Park HJ, Kim YJ, Kim DH, Kim J, Park KH, Park JW, Lee JH. HLA Allele Frequencies in 5802 Koreans: Varied Allele Types Associated with SJS/TEN According to Culprit Drugs. *Yonsei Med J*. 2016;57(1):118-26.
4. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(2):99-107.
5. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, et al. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(1):60-9.
6. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(9):704-9.
7. Sukasem C, Jantararoungtong T, Kuntawong P, Puangpetch A, Koomdee N, Satapompong P, et al. HLA-B (*) 58:01 for Allopurinol-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for Clinical Interpretation in Thailand. *Front Pharmacol*. 2016;7:186.
8. Yu KH, Yu CY, Fang YF. Diagnostic utility of HLA-B*5801 screening in severe allopurinol hypersensitivity syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(9):1057-71.
9. Puangpetch A, Koomdee N, Chamnanphol M, Jantararoungtong T, Santon S, Prommas S, et al. HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients identified by PCR-SSOP: evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity. *Front Genet*. 2014;5:478.
10. Do MD, Mai TP, Do AD, Nguyen QD, Le NH, Le LGH, et al. Risk factors for cutaneous reactions to allopurinol in Kinh Vietnamese: results from a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):182.
11. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60.

12. Ko TM, Tsai CY, Chen SY, Chen KS, Yu KH, Chu CS, et al. Use of HLA-B*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study. *Bmj*. 2015;351:h4848.
13. Jung JW, Kim DK, Park HW, Oh KH, Joo KW, Kim YS, et al. An effective strategy to prevent allopurinol-induced hypersensitivity by HLA typing. *Genet Med*. 2015;17(10):807-14.
14. Park HW, Kim DK, Kim SH, Kim S, Chae DW, Yang MS, et al. Efficacy of the HLA-B(*)58:01 Screening Test in Preventing Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions in Patients with Chronic Renal Insufficiency-A Prospective Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(4):1271-6.
15. Wong CS, Yeung CK, Chan CY, Yap DY, Tang SC, Cheung BM, et al. HLA-B*58:01 screening to prevent allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Chinese patients with chronic kidney disease. *Arch Dermatol Res*. 2022;314(7):651-9.
16. Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness analysis of HLA-B*5801 testing in preventing allopurinol-induced SJS/TEN in Thai population. *PLoS One*. 2014;9(4):e94294.
17. Park DJ, Kang JH, Lee JW, Lee KE, Wen L, Kim TJ, et al. Cost-effectiveness analysis of HLA-B5801 genotyping in the treatment of gout patients with chronic renal insufficiency in Korea. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(2):280-7.
18. Plumptre CO, Alfirevic A, Pirmohamed M, Hughes DA. Cost effectiveness analysis of HLA-B*58:01 genotyping prior to initiation of allopurinol for gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1729-39.
19. Jutkowitz E, Dubreuil M, Lu N, Kuntz KM, Choi HK. The cost-effectiveness of HLA-B*5801 screening to guide initial urate-lowering therapy for gout in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):594-600.
20. Cheng H, Yan D, Zuo X, Liu J, Liu W, Zhang Y. A retrospective investigation of HLA-B*5801 in hyperuricemia patients in a Han population of China. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(5):117-24.
21. Hong Y, Chen X, Li Z, Zhang X, Zhou C, Wang Y, et al. A lifetime economic research of universal HLA-B*58:01 genotyping or febuxostat initiation therapy in Chinese gout patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Pharmacogenet Genomics*. 2023;33(2):24-34.
22. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, Hershfield MS, McDonagh EM, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(1):36-7.

23. Saksit N, Tassaneeyakul W, Nakkam N, Konyoung P, Khunarkornsiri U, Chumworathayi P, et al. Risk factors of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(7):255-63.
24. National Health Security Act. Royal Thai Government Gazette 2021. p. 19.
25. Pharmacogenomics for Rational Drug Use (RDU) in Thailand. Clinical Practice Guidelines for HLA-B*58:01 Genetic Testing to Guide the Use of Allopurinol, Revised Edition 2021: Faculty of Pharmacy, Mahidol University; 2021. 17 p.