

แนวปฏิบัติทาง เภสัชกรรมคลินิก

สำหรับการตรวจ
ลักษณะทางพันธุกรรม

HLA-B*58:01

เพื่อประกอบการใช้ยา

allopurinol

ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564



จัดทำโดย

โครงการวิจัย เรื่อง

“เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย”

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ร่วมกับ
กองการแพทย์จีโนมิกส์และสนับสนุนนวัตกรรม
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
และ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ได้รับทุนสนับสนุนจาก สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะเภสัชศาสตร์



กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
Department of Medical Sciences



เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้สำหรับยา allopurinol

ผู้ป่วยจะต้องไม่เคยได้รับการตรวจคัดกรอง *HLA-B*58:01* มาก่อน และ
มีคุณสมบัติเข้าได้กับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- ผู้ป่วยทุกรายที่ไม่เคยได้รับยา allopurinol มาก่อน (new user)[†]
- ผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มรับประทานยา allopurinol อย่างสม่ำเสมอ ติดต่อกันมาไม่เกิน 2 เดือน (8 สัปดาห์)[‡] โดยที่ผู้ป่วยยังไม่เกิดอาการแพ้ยาใดๆ

ใช้

ควรส่ง ตรวจคัดกรอง
*HLA-B*58:01*

ไม่ใช่

ไม่ควร ส่งตรวจคัดกรอง
*HLA-B*58:01*

† ผู้ป่วยที่เคยได้รับยามาก่อนในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ และไม่ต่อเนื่อง แต่มีความจำเป็นต้องหยุดยาไปก่อน หรือมีปัญหาของความสม่ำเสมอในการรับประทาน โดยไม่มีอาการแพ้ยารุนแรงเกิดขึ้นในระหว่างหรือหลังจากรับประทานยาไปแล้ว และจำเป็นต้องเริ่มใช้ยา allopurinol อีกครั้ง อาจพิจารณาเป็น new user ได้

‡ ระยะเวลาการเกิด SCARs จากยา allopurinol ในประชากรไทยที่มีรายงานคือ 7- 42 วัน นับตั้งแต่เริ่มรับประทานยา (ค่ากลางเท่ากับ 22 วัน) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจมีการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอและอาจทำให้ onset ของอาการแพ้ยาเกิดขึ้นได้หลังจากระยะเวลาดังกล่าว ดังนั้นผู้จัดทำแนวปฏิบัติฯ จึงพิจารณาขยายระยะเวลาในการเฝ้าระวังการแพ้ยาออกเป็น 2 เดือน ซึ่งจะเป็นช่วงเวลาที่การเกิดอาการแพ้ยามีความเป็นไปได้น้อย

ผลการตรวจ	Genotype	การแปลผล
ผลตรวจเป็นบวก (positive result)	มี <i>HLA-B*58:01</i> อย่างน้อย 1 อัลลีล	ผู้ป่วยมีความ เสี่ยงสูง ต่อการเกิดแพ้ยา แบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE
ผลตรวจเป็นลบ (negative result)	ตรวจไม่พบอัลลีล <i>HLA-B*58:01</i>	ผู้ป่วยมีความ เสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่) ต่อการเกิดแพ้ยาแบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE

DRESS = Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, HLA = human leukocyte antigen,
MPE =maculopapular eruptions, SJS =Stevens-Johnson syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis

แนวปฏิบัติทาง เภสัชกรรมคลินิก

สำหรับการตรวจ

ลักษณะทางพันธุกรรม

HLA-B*58:01

เพื่อประกอบการใช้ยา

allopurinol

ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564

โครงการวิจัย เรื่อง

“เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย”

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ร่วมกับ

กองการแพทย์จีโนมิกส์และสนับสนุนนวัตกรรม

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

และ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ได้รับทุนสนับสนุนจาก สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจลักษณะพันธุกรรม *HLA-B*58:01*
เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol
ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564

พิมพ์ครั้งที่ 1
จำนวน
จัดทำโดย
หน่วยงานจัดพิมพ์

มิถุนายน 2564
800 เล่ม
โครงการวิจัย เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
447 ถนนศรีอยุธยา แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี
กรุงเทพมหานคร 10400

พิมพ์ที่

บริษัท กิรติชนพัฒน์ จำกัด
4/2 ถนนเจริญนคร ซอยเจริญนคร 10 แขวงคลองตันใต้
เขตคลองสาน กรุงเทพมหานคร 10600

ISBN

978-616-443-579-7

คำนิยม

การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ขึ้นในระหว่างการรักษาด้วยยานั้น ขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย อาการและความรุนแรงมักน้อยขึ้นกับชนิดของยาและเป็นสิ่งที่ไม่สามารถคาดเดาได้ล่วงหน้า ผู้ป่วยบางรายอาจถึงแก่ชีวิต หรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้น หากสามารถประเมินได้ก่อนใช้ยาว่าผู้ป่วยมีโอกาสเล็กน้อยเพียงใดที่จะเกิดการแพ้ยาโดยเฉพาะยาที่มีการแพ้กันมากและรุนแรง ก็จะเป็นเรื่องที่ดีมาก ช่วยให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการแพ้ยา และลดค่าใช้จ่ายในภาพรวมด้วย

เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics หรือ pharmacogenetics) เป็นการนำข้อมูลทางพันธุกรรมมาใช้ในการดูแลผู้ป่วยด้านยา เป็นศาสตร์ที่มีบทบาทมากขึ้นในปัจจุบัน สามารถใช้ทำนายโอกาสการเกิดอาการแพ้ยาที่รุนแรงได้ ทำให้แพทย์ผู้รักษามีโอกาสเลือกยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ช่วยให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการแพ้ยารุนแรงและได้รับประสิทธิภาพสูงสุดจากยาที่ใช้รักษา อีกมุมหนึ่งคือช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายในการรักษาหากเกิดการแพ้ยาขึ้น ปัจจุบันจากการศึกษาพบมากขึ้นว่าความแปรผันของยีน *HLA* มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยารุนแรง ดังนั้น การตรวจยีนดังกล่าวจะสามารถนำมาทำนายโอกาสการเกิดการแพ้ยาที่รุนแรงได้

หนังสือเล่มนี้จัดทำขึ้นเพื่อเผยแพร่ผลการวิจัยที่นำเภสัชพันธุศาสตร์เข้ามาใช้ เพื่อการเลือกยาที่เหมาะสม เป็นแนวทางในการเลือกผู้ป่วยเพื่อส่งคัดกรองยีน ใช้ประโยชน์ในการประกอบการตัดสินใจทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องให้ยา allopurinol หัวหน้าโครงการวิจัยนี้เป็นผู้ที่อยู่ในแวดวงวิชาการเรื่องการแพยามานาน ได้เห็นผู้ป่วยในการแพ้ยาชนิดต่างๆ และมีผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องอีกจำนวนไม่น้อย หนังสือเล่มนี้จึงเหมาะสมอย่างยิ่งสำหรับสหวิชาชีพ ทั้งแพทย์ เภสัชกร พยาบาล และนักเทคนิคการแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเภสัชกรที่ทำงานให้การบริบาลทางเภสัชกรรม และเภสัชกรที่มีหน้าที่โดยตรงในการประเมินการแพ้ยาของผู้ป่วยที่ต้องอ่านเพื่อให้เข้าใจศาสตร์แขนงนี้และนำไปใช้ประโยชน์ และนำเสนอแพทย์เพื่อคัดกรองผู้ป่วยก่อนตัดสินใจส่งตรวจยีน ตลอดจนการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเมื่อผลการตรวจยีนออกมาแล้วเพื่อการปฏิบัติตัวที่ถูกต้อง และสำหรับโรงพยาบาลที่มีการใช้ยาดังกล่าวควรวางระบบการตรวจตัวบ่งชี้ทางพันธุศาสตร์เหล่านี้ สื่อสารให้ผู้ที่เกี่ยวข้องรับทราบ เข้าใจ และดำเนินการตามระบบที่วางไว้ เพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงและเพิ่มความปลอดภัยให้ผู้ป่วยในการใช้ยา

รศ. ญุติดา นิงสานนท์

ที่ปรึกษาสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

คำนำ

การใช้ยาอย่างสมเหตุผลเป็นเรื่องที่มีความสำคัญและส่งผลต่อการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย รวมทั้งค่าใช้จ่ายของระบบสุขภาพในการจัดการดูแลผู้ป่วย เกสซ์พันธุศาสตร์เป็นความรู้ที่นำข้อมูลทางพันธุกรรมมาใช้สำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วย ซึ่งจะทำให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการใช้ยาบำบัดรักษา ขณะที่ผู้ป่วยจะเกิดความปลอดภัยสูงสุด โดยผลลัพธ์ในระดับบุคคลจะสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างเต็มที่ และในที่สุดจะทำให้เกิดผลตอบแทนทางค่าใช้จ่ายอย่างคุ้มค่าในที่สุด การตรวจตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองหรือไม่ตอบสนองต่อประสิทธิภาพของยา หลีกเลี่ยงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และกำหนดขนาดการใช้ยาที่เหมาะสม ซึ่งเป็นเรื่องค่อนข้างใหม่ในประเทศไทย และยังขาดแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนและมาตรฐานในการส่งตรวจ แผลผล และการนำไปใช้ประกอบการจัดการดูแลผู้ป่วย

ดังนั้น โครงการวิจัย “เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย” จึงเป็นโครงการบูรณาการของการนำความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์มาประยุกต์ใช้สำหรับการดำเนินการในทางปฏิบัติงานที่เชื่อมโยงของระบบการดูแลสุขภาพของผู้ป่วย โดยเป็นการวิจัยเพื่อสร้างองค์ความรู้ต่าง ๆ ประกอบกัน ซึ่งโครงการวิจัยประกอบด้วย 5 กิจกรรม ได้แก่

- 1) การศึกษาเพื่อประเมินความถี่ของการสั่งจ่ายยาที่มีข้อบ่งชี้ในการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ของผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาล
- 2) การพัฒนาแนวปฏิบัติทางเภสัชกรรม และฐานข้อมูลที่เกี่ยวข้องเพื่อประกอบการตัดสินใจทางคลินิก
- 3) การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานและการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการใช้ยาสมเหตุผล
- 4) การพัฒนาระบบเทคโนโลยีสารสนเทศเพื่อประกอบระบบ Clinical Decision Support สำหรับข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์
- 5) การศึกษาทางเศรษฐศาสตร์คลินิกเพื่อประเมินความคุ้มค่าในการใช้ข้อมูลเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อประกอบการใช้ยาอย่างสมเหตุผลในบริบทของประเทศไทย

ผลการวิจัยจากกิจกรรมที่ 2 ที่เป็นรูปธรรมและคาดว่าจะเป็เครื่องมือสำหรับเป็นแนวทางปฏิบัติเพื่อส่งเสริมการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศ คือ หนังสือเล่มนี้ ซึ่งจัดทำขึ้นเพื่อสนับสนุนให้โรงพยาบาล หรือสถาบันสาธารณสุข ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโดยตรง ได้มีแนวทางที่ชัดเจนจากเดิม และด้วยเป็นเรื่องปกติของการพัฒนาแนวปฏิบัติฯ หากมีหลักฐานเชิงประจักษ์เพิ่มขึ้น แนวทางก็ย่อมจะต้องมีการปรับเปลี่ยนไปตามหลักฐานที่เพิ่มขึ้นที่มวิจัยฯ ต้องขอกราบขอบพระคุณผู้ทรงคุณวุฒิ ผู้เชี่ยวชาญ ทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการพัฒนาแนวทางฉบับนี้ขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ดร. นพ.บุญชัย กิจสนาโยธิน, ผศ. พญ.ทิชา ฤกษ์พัฒนาพิพัฒน์, รศ. ดร. ภก.ชลภัทร สุขเกษม และ ศ. นพ. ชัยรัตน์ ฉายากุล ที่ได้เสนอแนะเพิ่มเติม เพื่อปรับปรุงแนวปฏิบัติฯ จากการประชุมปิดโครงการวิจัยฯ เมื่อวันที่ 15 ธันวาคม พ.ศ. 2563 และที่สำคัญคือการที่โครงการวิจัยฯ ได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

รศ. ดร. ภก.ปราโมทย์ ตรีกุลเพียรกิจ
หัวหน้าโครงการวิจัยฯ
มิถุนายน พ.ศ. 2564

สารบัญ

คำนิยม

คำนำ

1. คำชี้แจง	8
2. ที่มาของปัญหา	8
3. การคัดกรองผู้ป่วยเพื่อการตรวจอัลลีล <i>HLA-B*58:01</i>	9
4. การตรวจอัลลีล <i>HLA-B*58:01</i> และข้อจำกัดของการตรวจ	10
5. การแปลผลการตรวจคัดกรองอัลลีล <i>HLA-B*58:01</i>	11
6. คำแนะนำสำหรับเภสัชกรหลังจากการประเมิน ความเหมาะสมของการตรวจ <i>HLA-B*58:01</i>	12
7. แนวทางการแจ้งผลการตรวจลักษณะพันธุกรรมของ <i>HLA-B*58:01</i> และคำแนะนำในการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วย	16
8. บทสรุป	17

เอกสารอ้างอิง

รายนามที่ปรึกษา และผู้ร่วมโครงการวิจัย

1. คำชี้แจง

แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมเพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol ฉบับนี้ จัดทำโดยโครงการวิจัยเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นแนวทางการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol โดยอาศัยหลักฐานทางวิชาการเป็นข้อมูลสนับสนุนในการจัดทำ ดังนั้นข้อเสนอแนะต่าง ๆ ในแนวปฏิบัติฉบับนี้ฯ จึงไม่ใช่ข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ใช้สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อเสนอแนะได้ในกรณีที่สถานการณ์แตกต่างออกไป หรือมีเหตุผลที่สมควร คณะผู้จัดทำขอสงวนสิทธิ์ในการนำไปใช้อ้างอิงทางกฎหมาย โดยไม่ผ่านการพิจารณาจากคณะผู้ทรงคุณวุฒิหรือผู้เชี่ยวชาญในแต่ละกรณี

2. ที่มาของปัญหา

Allopurinol เป็นยาในบัญชี ก. ของบัญชียาหลักแห่งชาติ ที่มีประสิทธิภาพดีและมีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูง โรคเกาต์ หรือเพื่อป้องกันการเกิด tumor lysis syndrome (TLS) แต่ในขณะเดียวกัน allopurinol ยังเป็นยาที่ก่อให้เกิดปัญหาอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง (cutaneous adverse drug reaction, CADR) ได้ตั้งแต่ ร้อยละ 0.3–2 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา ซึ่งอาการดังกล่าวมีทั้งชนิดไม่รุนแรง เช่น maculopapular eruption (MPE) และชนิดที่รุนแรง (severe cutaneous adverse reactions; SCARs) ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) หรือ drug hypersensitivity syndrome (DHS) และ acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)¹⁻³ ซึ่งปัญหาทางผิวหนังจากยา allopurinol นี้อาจร้ายแรงจนทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาเสียชีวิตได้ (อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 11.39 สำหรับการแพ้ยารุนแรง)⁴ ดังนั้นการป้องกัน CADR จากการใช้ยา allopurinol จึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง

ข้อมูลจากงานวิจัยหลายฉบับพบว่าปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ เพศหญิง อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี การเป็นโรคไตเรื้อรัง หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด การใช้ยาในผู้ป่วย asymptomatic hyperuricemia, การใช้ร่วมกับยากลุ่ม thiazides, การใช้ยาในขนาดที่สูงกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน^{5,6} และปัจจัยทางพันธุกรรม คือ การแปรผันของลักษณะทางพันธุกรรม (genetic variation) ของยีนในกลุ่ม human leukocyte antigen (HLA) ชนิด HLA-B*58:01³ นั้น มีความสัมพันธ์กับการเกิด SCARs ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol จากการศึกษาพบว่าประชากรไทยนั้นมีอัลลีล HLA-B*58:01 อยู่ร้อยละ 16.33⁷ และผู้ที่มีอัลลีล HLA-B*58:01 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN, DRESS และ MPE ได้มากกว่าผู้ที่ไม่มียีนดังกล่าวถึง 579, 430 และ 144 เท่า ตามลำดับ¹⁻³ ดังนั้นการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ในผู้ที่ต้องเริ่มใช้ยา allopurinol จึงเป็นวิธีที่จะช่วยให้ทราบถึงความเสี่ยงของผู้ป่วยและเพิ่มโอกาสในการป้องกันการเกิด CADR ได้ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ทั้งในทางคลินิกและทางเศรษฐศาสตร์ด้วยเช่นกัน⁸



3. การคัดกรองผู้ป่วยสำหรับการตรวจอัลลีล *HLA-B*58:01*

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อบ่งใช้ยา allopurinol แพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ สามารถคัดกรองผู้ป่วยในเบื้องต้นว่ามีความจำเป็นต้องส่งตรวจคัดกรองอัลลีล *HLA-B*58:01* หรือไม่ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แนวทางในการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อส่งตรวจอัลลีล *HLA-B*58:01*

ผู้ที่ควรได้รับการส่งตรวจอัลลีล <i>HLA-B*58:01</i>	ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้สำหรับยา allopurinol และยังไม่เคยได้รับการตรวจอัลลีล <i>HLA-B*58:01</i> มาก่อน และมีคุณสมบัติเข้าได้กับ ข้อใดข้อหนึ่ง ต่อไปนี้ • ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา allopurinol มาก่อน (new user)[†] • ผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มรับประทานยา allopurinol อย่างสม่ำเสมอ ติดต่อกันมาไม่เกิน 2 เดือน[‡] โดยผู้ป่วยยังไม่เกิดอาการแพ้ยา
ผู้ที่ไม่ควรได้รับการส่งตรวจอัลลีล <i>HLA-B*58:01</i>	• ผู้ป่วยมีผลตรวจอัลลีล <i>HLA-B*58:01</i> อยู่ก่อนแล้ว • ผู้ป่วยรับประทานหรือเคยรับประทานยา allopurinol อย่างสม่ำเสมอ ติดต่อกันมาอย่างน้อย 2 เดือน[‡] และไม่มีอาการแพ้ยาใด ๆ เกิดขึ้น • ต้องการตรวจอัลลีล <i>HLA-B*58:01</i> เพื่อยืนยันการเป็นสาเหตุแพ้ยาของ allopurinol เมื่อผู้ป่วยมีอาการแพ้ยาในขณะที่ใช้ยาหลายชนิดพร้อมกัน

† ผู้ป่วยที่เคยได้รับยามาก่อนในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ และไม่ต่อเนื่อง แต่มีความจำเป็นต้องหยุดยาไปก่อน หรือมีปัญหาของความสม่ำเสมอในการรับประทาน โดยไม่มีอาการแพ้ยารุนแรงเกิดขึ้นในระหว่าง หรือหลังการรับประทานยาไปแล้ว และจำเป็นต้องเริ่มใช้ยา allopurinol อีกครั้ง อาจพิจารณาเป็น new user ได้

‡ ระยะเวลาการเกิด SCARs จากยา allopurinol ในประชากรไทยที่มีรายงานคือ 7-42 วัน นับตั้งแต่เริ่มรับประทานยา (ค่ากลางเท่ากับ 22 วัน)³ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจมีการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอและอาจทำให้ onset ของอาการแพ้ยาเกิดขึ้นได้หลังจากระยะเวลาดังกล่าว ดังนั้นผู้จัดทำแนวปฏิบัติฯ จึงพิจารณาขยายระยะเวลาในการเฝ้าระวังการแพ้ยาออกเป็น 2 เดือน ซึ่งจะเป็นช่วงเวลาที่การเกิดอาการแพ้ยามีความเป็นไปได้น้อย



4. การตรวจอัลลีล *HLA-B*58:01* และข้อจำกัดของการตรวจ

การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมเพื่อคัดกรองอัลลีล *HLA-B*58:01* ในทางปฏิบัติจะใช้ตัวอย่างเลือดที่มีสารกันเลือดแข็งตัวชนิด EDTA (EDTA blood) นำไปสกัดสารสารพันธุกรรม deoxyribonucleic acid (DNA) และตรวจว่ามี *HLA-B*58:01* (allele specific screening) หรือไม่ ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) หรือ real-time PCR หรือ hybridization ส่วนการตรวจ *HLA*-typing จะช่วยระบุชนิดของอัลลีล *HLA* โดยใช้หลักการการหาลำดับเบส (sequencing) หรือการ hybridize กับโพรบจำนวนมาก การเลือกใช้วิธีการตรวจที่แตกต่างกันนี้ขึ้นกับศักยภาพและความพร้อมของห้องปฏิบัติการของแต่ละหน่วยงาน เช่น ห้องปฏิบัติการของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ทั้ง 12 เขต จะใช้ชุดตรวจ DMSc-PGx⁹ โดยอาศัยหลักการ multiplex allele specific polymerase chain reaction ซึ่งจำเพาะต่อการคัดกรอง *HLA-B*58:01*

ในทางปฏิบัติ การส่งตรวจยีนควรทำทันทีเมื่อมีคำสั่งใช้ยา allopurinol โดยเฉพาะในสถานพยาบาลที่ไม่สามารถตรวจยีนได้ด้วยตนเอง เนื่องจากการส่งตรวจภายนอกโรงพยาบาล เช่น กรณีส่งตัวอย่างเลือดผู้ป่วยไปยังศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ในพื้นที่ อาจใช้ระยะเวลาในการรายงานผล (turnaround time) ประมาณ 7 วันทำการ หลังจากได้รับตัวอย่างเลือด ซึ่งยังไม่รวมถึงเวลาที่ใช้สำหรับกระบวนการรับผลตรวจ บันทึกข้อมูล และตัดสินใจเลือกการรักษาจากผลตรวจ โดยที่ระยะเวลาเหล่านี้อาจเป็นเวลาที่ยาวนานกว่า หรือพอดีกับระยะเวลาของการใช้ยา เช่น กรณีของการใช้ยา allopurinol เพื่อป้องกันการเกิด TLS ภายหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัด ในกรณีเช่นนี้ การส่งตรวจที่ต้องส่งตัวอย่างเลือดไปห้องปฏิบัติการนอกโรงพยาบาล อาจไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ในแง่ของการป้องกันการเกิดไตวายในครั้งนี้ได้ แต่อาจเป็นประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษาในครั้งถัดไปหากมีความจำเป็นต้องใช้ยา allopurinol ซ้ำอีกครั้ง ดังนั้นการส่งตรวจ *HLA-B*58:01* ควรทำโดยเร็วหากพิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยสมควรได้รับการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการแพ้ยา และระยะเวลาในการได้รับผลตรวจนั้นยังอยู่ในช่วงที่เป็นประโยชน์ต่อการตัดสินใจใช้ยา

จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบัน อาการแพ้ยาที่สัมพันธ์กับอัลลีล *HLA-B*58:01* ได้แก่ SJS/TEN, DRESS และ MPE เท่านั้น^{3, 4} ซึ่งค่าความไวของการตรวจเท่ากับร้อยละ 100 สำหรับ SJS/TEN และ DRESS และร้อยละ 85.71 สำหรับ MPE และค่าความจำเพาะของการตรวจเท่ากับร้อยละ 96 สำหรับ SJS/TEN, DRESS และ MPE³ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่พบข้อมูลยืนยันความสัมพันธ์ของการตรวจพบอัลลีล *HLA-B*58:01* กับอาการแพ้ยาแบบ AGEP ดังนั้นแม้ผลการตรวจจะเป็นลบ แต่ผู้ป่วยยังอาจมีโอกาสแพ้ยาได้อยู่ ซึ่งเภสัชกรที่รับทราบผลตรวจและ/หรือมีหน้าที่ในการทำความเข้าใจกับผู้ป่วยควรชี้แจงประเด็นนี้ เพื่อความเข้าใจที่ถูกต้องของผู้ป่วยและการวางแผนติดตามการรักษาที่เหมาะสม



5. การแปลผลการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01

การแปลผลการตรวจจะขึ้นกับการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ซึ่งแสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการตรวจ HLA-B*58:01 และการแปลผล

ผลการตรวจกรณีใช้ allele specific screening	ผลการตรวจกรณีใช้วิธี sequencing-based screening	การแปลผล
ผลตรวจเป็นบวก (positive result) สำหรับ HLA-B*58:01	HLA-B*58:01 / HLA-B*58:01 หรือ HLA-B*58:01 / X	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดแพ้ยา ได้แก่ SJS/TEN, DRESS และ MPE
ผลตรวจเป็นลบ (negative result) สำหรับ HLA-B*58:01	X / X	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจาก ประชากรส่วนใหญ่) ต่อการเกิดแพ้ยา ได้แก่ SJS/TEN, DRESS และ MPE

X หมายถึง อัลลีลชนิดอื่นที่ไม่ใช่ HLA-B*58:01

DRESS = Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

HLA = human leukocyte antigen

MPE = maculopapular eruptions

SJS = Stevens-Johnson syndrome

TEN = toxic epidermal necrolysis



6. คำแนะนำสำหรับเภสัชกรภายหลังการประเมินความเหมาะสมของการตรวจ *HLA-B*58:01*

เมื่อพิจารณาความเหมาะสมของการสั่งตรวจ *HLA-B*58:01* ดังตารางที่ 1 แล้ว เภสัชกรอาจจะมีข้อควรปฏิบัติที่แตกต่างกันออกไป โดยแนวปฏิบัติฉบับนี้ มีคำแนะนำตามกลุ่มความเหมาะสมของการตรวจหรือสถานการณ์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

6.1 กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ควรส่งตรวจอัลลีล *HLA-B*58:01*

6.1.1 หากผู้ป่วยมีผลตรวจ *HLA-B*58:01* อยู่เดิม โดยผลการตรวจเป็นดังนี้

- กรณีผลตรวจเป็นบวก (พบอัลลีล *HLA-B*58:01*) ควรพิจารณาการใช้อย่างต่อไปบนหลักฐานทางคลินิก ทั้งในแง่ของประโยชน์และความเสี่ยงของการแพ้ยา allopurinol ในผู้ป่วยรายนี้ เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยา allopurinol แบบรุนแรง หากแพทย์พิจารณาว่าการใช้ยา allopurinol มีความจำเป็น ควรแนะนำการใช้ยาในขนาดเริ่มต้น (กรณีผู้ป่วยรายใหม่) ไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน (หากมีโรคไตเรื้อรังควรเลือกขนาดยาตามค่าการทำงานของไต) และพิจารณาปรับขนาดยาที่ลดลง (เช่น 50-100 มิลลิกรัมต่อวันจากขนาดยาเดิม) ทุก 2-4 สัปดาห์¹⁰ โดยเฉพาะในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น เพศหญิง อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีการใช้ยากลุ่ม thiazides ร่วมด้วย และควรมีการออกบัตรเตือนที่ระบุผลการตรวจและรายละเอียดที่แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยา allopurinol ทั้งแบบรุนแรง (SJS/TEN, DRESS) และไม่รุนแรง (MPE) เพื่อป้องกันการแพ้ยาที่อาจเกิดขึ้นได้ในอนาคต
- กรณีผลตรวจเป็นลบ (ไม่พบอัลลีล *HLA-B*58:01*) การพิจารณาแนะนำการเริ่มใช้ยา allopurinol ตามปกติ มีความสมเหตุสมผล โดยขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ (กรณีผู้ป่วยรายใหม่) ไม่ควรเกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน (หากมีโรคไตเรื้อรัง ควรเลือกขนาดยาตามค่าการทำงานของไต) และพิจารณาปรับขนาดยาที่ลดลง (เช่น 50-100 มิลลิกรัมต่อวันจากขนาดยาเดิม) ทุก 2-4 สัปดาห์¹⁰ โดยเฉพาะในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น เพศหญิง อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีการใช้ยากลุ่ม thiazides ร่วมด้วย และออกบัตรที่ระบุผลการตรวจและรายละเอียดที่แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่) ต่อการแพ้ยา allopurinol แบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE (หากยังไม่มีบัตรรายงานผลตรวจ) อย่างไรก็ตาม เภสัชกรยังควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังอื่น ๆ ภายหลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้ว



6.1.2 หากผู้ป่วยเคยได้รับยา allopurinol มาก่อนและเกิดอาการแพ้รุนแรง ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา allopurinol และใช้ยาทางเลือกอื่นแทนตามแนวทางเวชปฏิบัติ เช่น benzbromarone, febuxostat, probenecid หรือ sulfinpyrazone (ลำดับรายการยาไม่ได้บ่งชี้ถึงลำดับการเลือกใช้ยาแต่อย่างใด) โดยพิจารณาระดับกรดยูริกในเลือดที่เป็นเป้าหมายและข้อห้ามใช้ของยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย และเภสัชกรออกบัตรแพ้ยาแก่ผู้ป่วยเพื่อป้องกันการแพ้ซ้ำในอนาคต

6.1.3 หากผู้ป่วยเคยได้รับยาอย่างสม่ำเสมอมาก่อน โดยมีระยะเวลาในการใช้ยาดิตต่อกันนานกว่า 2 เดือน และไม่มีอาการแพ้ยาใด ๆ สามารถพิจารณาเริ่มใช้ยา allopurinol ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ตามปกติ แต่ยังคงแนะนำให้การใช้ยาในขนาดเริ่มต้นไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน (หากมีโรคไตเรื้อรัง ควรปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต) และพิจารณาปรับขนาดยาที่ลดลง (เช่น 50-100 มิลลิกรัมต่อวันจากขนาดยาเดิม) ทุก 2-4 สัปดาห์¹⁰ โดยเฉพาะในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น เพศหญิง อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีการใช้ยากลุ่ม thiazides ร่วมด้วย จนถึงขนาดยาเดิมหรือขนาดยาที่ทำให้ระดับกรดยูริกเป็นไปตามเป้าหมายและติดตามอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดต่อไป

6.1.4 ในกรณีต้องการตรวจอัลลีล *HLA-B*58:01* เพื่อยืนยันการเป็นสาเหตุแพ้ยาของ allopurinol เมื่อผู้ป่วยมีอาการแพ้ยาในขณะที่ใช้ยาหลายชนิดพร้อมกันนั้น จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การตรวจ *HLA-B*58:01* นั้น มีค่าความไวและความจำเพาะที่สูง (ดังรายละเอียดในหัวข้อ “4. การตรวจอัลลีล *HLA-B*58:01* และข้อจำกัดของการตรวจ”) สำหรับการแพ้ยาแบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการระบุหรือคัดแยก allopurinol ออกจากการยาที่สงสัยได้ แต่เมื่อพิจารณาจากระยะเวลาในการรอผลการตรวจที่อาจไม่ทันต่อการจัดการด้านการแพ้ยา ประกอบกับไม่พบการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ทางคลินิกและทางเศรษฐศาสตร์สำหรับการตรวจคัดกรองเพื่อวัตถุประสงค์ในการยืนยันสาเหตุของการแพ้ยา ดังนั้นการตรวจอัลลีล *HLA-B*58:01* เพื่อยืนยันสาเหตุการแพ้ยา allopurinol จึงควรพิจารณาประโยชน์จากการตรวจที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเป็นสำคัญ

6.2 กลุ่มผู้ป่วยที่ควรส่งตรวจอัลลีล *HLA-B*58:01*

แนวทางปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่ควรส่งตรวจ *HLA-B*58:01* อาจแบ่งตามแนวทางปฏิบัติของสถานพยาบาลแต่ละแห่งและผลการตรวจได้ ดังนี้

6.2.1 กรณีที่ต้องเริ่มการรักษาด้วยยา allopurinol ไปพร้อมกับการส่งตรวจยืนยัน ควรแนะนำการใช้ยาในขนาดเริ่มต้นไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน และควรเลือกขนาดยาและความถี่ของการรับประทานยาตามค่าการทำงานของไต¹⁰ โดยเฉพาะในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น เพศหญิง อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีการใช้ยากลุ่ม thiazides ร่วมด้วย เภสัชกรมีข้อควรปฏิบัติ ดังนี้



- ในระหว่างรอผลการตรวจ เกสซ์กรควรวางแผนติดตามอาการแพ้ยาของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หากผู้ป่วยมีอาการแพ้ยาเกิดขึ้น ควรแจ้งให้ผู้ป่วยกลับมาที่โรงพยาบาลทันที เพื่อรับการประเมินสาเหตุของการแพ้ยาและการจัดการที่เหมาะสม
- กรณีที่ผลการตรวจเป็นลบ (ไม่พบอัลลีล *HLA-B*58:01*) และขณะนั้นผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของการแพ้ยาใด ๆ การพิจารณาใช้ยา allopurinol ต่อไป เป็นสิ่งที่สมเหตุสมผล และ เกสซ์กรควรย้าให้ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ตามนัดปกติหากเป็นการรักษาแบบผู้ป่วยนอก แต่หากในช่วงหลังจากเริ่มใช้ยา allopurinol จนถึงวันที่ได้รับผลตรวจ ผู้ป่วยมีอาการที่แสดงถึงหรืออาจสงสัยได้ว่าจะมีอาการแพ้ยา ควรพิจารณาหยุดยา allopurinol และ ประเมินสาเหตุของการแพ้ยาเพิ่มเติม ซึ่งหากยืนยันได้ว่าไม่ใช่อาการแพ้ยาหรือเป็นการแพ้ยาจากยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ allopurinol การพิจารณากลับไปใช้ยา allopurinol ต่อไป จึงมีความเหมาะสม รวมถึงควรออกบัตรเตือนที่ระบุผลการตรวจและรายละเอียดที่แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีความ เสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่) ต่อการแพ้ยา allopurinol ทั้งแบบรุนแรง (SJS/TEN, DRESS) และไม่รุนแรง (MPE) ด้วย แต่หากประเมินแล้วพบว่าผู้ป่วยน่าจะมีอาการแพ้ยา allopurinol จริง ควรพิจารณาหยุดยาและหลีกเลี่ยงการใช้ยา allopurinol ในอนาคต (ยกเว้นกรณีที่มีความจำเป็น อาจพิจารณาการทำ desensitization ได้ตามความเหมาะสมที่ประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และความพร้อมของสถานพยาบาล) และใช้ยาทางเลือกอื่นแทนตามแนวทางเวชปฏิบัติ เช่น benzbromarone, febuxostat, probenecid หรือ sulfinpyrazone (ลำดับรายการยาไม่ได้บ่งชี้ถึงลำดับการเลือกใช้ยาแต่อย่างใด) พร้อมกันนี้ เกสซ์กรต้องออกบัตรแพ้ยาเพื่อป้องกันการแพ้ยาซ้ำในอนาคต
- กรณีที่ผลการตรวจเป็นบวก (พบอัลลีล *HLA-B*58:01*) และผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงหรือหลักฐานที่ยืนยันได้ว่าการแพ้ยาเกิดขึ้น ควรพิจารณาการใช้ยาบนหลักฐานทางคลินิก ทั้งในแง่ของประโยชน์ และความเสี่ยงของการแพ้ยา allopurinol เนื่องจากผู้ป่วยมีความ เสี่ยงสูงต่อการแพ้ยาทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรง และหากแพทย์มีความเห็นว่ามี ความจำเป็นต้องใช้ยา allopurinol ต่อไป ควรพิจารณาแนะนำการปรับขนาดยาที่ละน้อย (เช่น 50-100 มิลลิกรัมต่อวันจากขนาดยาเดิม) ทุก 2-4 สัปดาห์ แต่หากผู้ป่วยมีอาการที่แสดงถึงหรือยืนยันได้ว่ามีอาการแพ้ยา เกสซ์กรควรออกบัตรแพ้ยาให้แก่ผู้ป่วยเพื่อป้องกันการแพ้ยาซ้ำในอนาคต และควรออกบัตรเตือนที่ระบุผลการตรวจและข้อมูลที่แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยา allopurinol แบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE



6.2.2 กรณีที่ตัดสินใจเริ่มยา allopurinol เมื่อทราบผลการตรวจ *HLA-B*58:01* แล้วเท่านั้น มีข้อควรปฏิบัติดังนี้

- ในกรณีที่ผลตรวจเป็นลบ (ไม่พบอัลลีล *HLA-B*58:01*) สามารถเริ่มใช้ยา allopurinol ได้ตามปกติ ควรแนะนำการใช้ยาในขนาดเริ่มต้นไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน และควรเลือกขนาดยาและความถี่ของการรับประทานยาตามค่าการทำงานของไต โดยเฉพาะในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น เพศหญิง อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีการใช้ยากลุ่ม thiazides ร่วมด้วย และพิจารณาปรับขนาดยาที่ลดน้อย (เช่น 50-100 มิลลิกรัมต่อวันจากขนาดยาเดิม) ทุก 2-4 สัปดาห์¹⁰ พร้อมกันนี้ เกสซ์กรควรออกบัตรที่ระบุผลการตรวจและรายละเอียดที่แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่) ต่อการแพ้ยา allopurinol แบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE และเกสซ์กรยังควรต้องวางแผนติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตามแนวทางปฏิบัติมาตรฐานตามปกติ
- กรณีที่ผลตรวจเป็นบวก (พบอัลลีล *HLA-B*58:01*) ควรพิจารณาการใช้ยาบนหลักฐานทางคลินิก ความจำเป็น ประโยชน์ และความเสี่ยงต่อการแพ้ยา allopurinol หากแพทย์มีความเห็นว่ามี ความจำเป็นต้องใช้ยา allopurinol ต่อไป ใช้ยาในขนาดเริ่มต้นไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน และควรเลือกขนาดยาและความถี่ของการรับประทานยาตามค่าการทำงานของไต¹⁰ โดยเฉพาะในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น เพศหญิง อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือมีการใช้ยากลุ่ม thiazides ร่วมด้วย และพิจารณาปรับขนาดยาที่ลดน้อย (เช่น 50-100 มิลลิกรัมต่อวันจากขนาดยาเดิม) ทุก 2-4 สัปดาห์ และเกสซ์กรออกบัตรเตือนที่ระบุผลการตรวจและรายละเอียดที่แสดงว่า ผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยา allopurinol แบบรุนแรง พร้อมกันนี้ หากการรักษาด้วยยา allopurinol มีความจำเป็น ควรมีการวางแผนติดตามอาการแพ้ยาอย่างใกล้ชิดเพื่อความปลอดภัยจากการใช้ยาของผู้ป่วย



7. แนวทางการแจ้งผลการตรวจลักษณะพันธุกรรมของ *HLA-B*58:01* และคำแนะนำในการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วย

แนวทางปฏิบัติในการแจ้งผลการตรวจอาจมีความแตกต่างกันออกไปในสถานพยาบาลแต่ละแห่ง อย่างไรก็ตาม รายละเอียดการแจ้งผลการตรวจและคำแนะนำสำหรับผู้ป่วยในเบื้องต้นสามารถระบุได้ ดังนี้

กรณีผลตรวจเป็นบวก:

- อธิบายให้ผู้ป่วยทราบว่าผู้ป่วยมีลักษณะทางพันธุกรรมที่แสดงถึงการมีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยา allopurinol ทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงที่พบได้บ่อย
- หากแพทย์ตัดสินใจให้ยา allopurinol ต่อไป ควรแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการแพ้ยา โดยเฉพาะในช่วง 2 เดือนแรกหลังจากเริ่มใช้ยา
- ผู้ป่วยควรพกบัตรเตือนหรือบัตรแพ้ยา (กรณีที่มีอาการแพ้ยาเกิดขึ้นแล้ว) ติดตัวไปด้วยทุกครั้งที่ได้รับบริการในสถานพยาบาลหรือร้านยาต่างๆ เพื่อป้องกันการเกิดแพ้ยาซ้ำในอนาคต

กรณีผลตรวจเป็นลบ:

- อธิบายให้ผู้ป่วยทราบว่าผู้ป่วยมีความ เสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่) ต่อการแพ้ยา allopurinol ทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงที่พบได้บ่อย แต่อย่างไรก็ตามยังควรติดตามอาการผื่นผื่นผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นหลังจากการใช้ยา allopurinol ไปแล้วอย่างใกล้ชิด และหากมีอาการผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น ควรหยุดยาและกลับมาพบแพทย์เพื่อรับการประเมินและการรักษาที่เหมาะสมต่อไป
- ผู้ป่วยควรพกบัตรที่ระบุผลการตรวจยืนยันติดตัวไปด้วยทุกครั้งที่ได้รับบริการในสถานพยาบาลหรือร้านยาต่าง ๆ เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการใช้ยาที่เหมาะสม



8. บทสรุป

แนวปฏิบัติสำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมฯ เป็นเครื่องมือที่ช่วยให้เภสัชกรได้ทราบถึงแนวทางในการประเมินความเหมาะสมของการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*58:01* และข้อควรปฏิบัติตามหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันในการดูแลและให้คำแนะนำที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol เพื่อป้องกันการเกิดอาการแพ้ยารุนแรงที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ ตามแนวทางการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลอันเป็นหนึ่งในนโยบายทางสาธารณสุขของประเทศไทย



เอกสารอ้างอิง

1. 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.
2. Somkruea R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of *HLA-B*5801* allele and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2011;12:118.
3. Sukasem C, Jantararoungtong T, Kuntawong P, Puangpetch A, Koomdee N, Satapornpong 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.
4. 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.
5. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis and rheumatism*. 1986;29(1):82-7.
6. Yang CY, Chen CH, Deng ST, Huang CS, Lin YJ, Chen YJ, et al. Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1550-7.
7. 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.
8. 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.
9. สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์. คู่มือบริการประชาชน [อินเทอร์เน็ต]. กรกฎาคม 2563 (เข้าถึงเมื่อ 20 สิงหาคม 2563). สืบค้นได้จาก: <https://drive.google.com/file/d/11xS94ZLbrHLQkKJIKGvTKsbciBMqNSZr/view>.
10. 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.

รายนามที่ปรึกษา และผู้ร่วมโครงการวิจัย เรื่อง “เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย”

ที่ปรึกษา

ภญ.วิมล สุวรรณเกษาวงษ์

ภก.อานวย พฤกษ์ภาคภูมิ

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลนพรัตน์ราชธานี

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา สภากาชาดไทย

ที่ปรึกษา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

นายกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

กระทรวงสาธารณสุข

กระทรวงสาธารณสุข

ทีม AdCoPT สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ภญ.จันทิมา โยธาทิพัทธ์

ภญ.จารุณี วงศ์วัฒนาเสถียร

ภญ.รุ่งนภา ทรงศิริพันธ์

ภญ.จันทร์จิรา ขอบประดิด

ภญ.นพวรรณ วิมลสารวงษ์

ภญ.สุชาดา ธนภัทรกวิน

โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

โรงพยาบาลบุรีรัมย์

โรงพยาบาลหาดใหญ่

โรงพยาบาลสมุทรสาคร

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

หัวหน้าโครงการ

รศ. ดร. ภก.ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ทีมวิจัยคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

รศ. ดร. ภญ.อุษา ฉายเกล็ดแก้ว

ผศ. ดร. ภญ.จิระพรรณ จิตติคุณ

ผศ. ภก.ศุภทัต ชุมมนวัฒน์

อ. ภญ.เจนนิษฐ์ มินวัฒนา

ผศ. ภญ.พิชญา ดิลกพัฒน์มงคล

อ. ภญ.ศยามล สุขชา

อ. ภญ.วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนที

ผศ.อ. ภญ.เสาวลักษณ์ ตระกูล

ผศ.อ.นพดล จันทร์หอม

อ. ดร.ภญ.ศุภรัตน์ สุวิชาพานิชย์

ดร. ภญ.อรวิภา โรจนธัมมิก

ทีมวิจัยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ดร. นพ.สุรค์เมธ มหาศิริมงคล

ดร.นวลจันทร์ วิจักขณ์จินดา

น.ส.สุกัญญา วัฒนาโกคยกิจ

ดร.นุสรา สัตย์เพริศพราย

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ. ภก.นเรนทร์ฤทธิ์ กรูณา

ทีมวิจัยโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ภญ.ศศิธร มามีชัย

ภก.สุทธิเกียรติ สำเภา

น.ส.ดวงใจ ตันติยาภรณ์

ภก.สมรรัฐ ตระกูลกาญจน์

ทีมวิจัยโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก จังหวัดพิษณุโลก

ภญ.นภวรรณ เจียรพิรพงศ์

พญ.อรวรรณ ไชยมหาพฤกษ์

ภญ.รุ่งกานต์ พรรณารุโณทัย

พญ.พรพิศ ตรีบุปผาติสกุล

ภญ.ระวีวรรณ ยิ้มแพร

ภญ.จิรดา ศรีอาวุธ

ทีมวิจัยโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา จังหวัดชลบุรี

นพ.นพวุฒิ กิริติกรณ์สุภักดิ์

พญ.สกวรัตน์ กรบงกชมาศ

ภญ.เกษภา ทันวงษา

ภญ.มาลินี ชลนวกุล

นายยงยุทธ นันทจินดา

นางวันเพ็ญ สุขส่ง

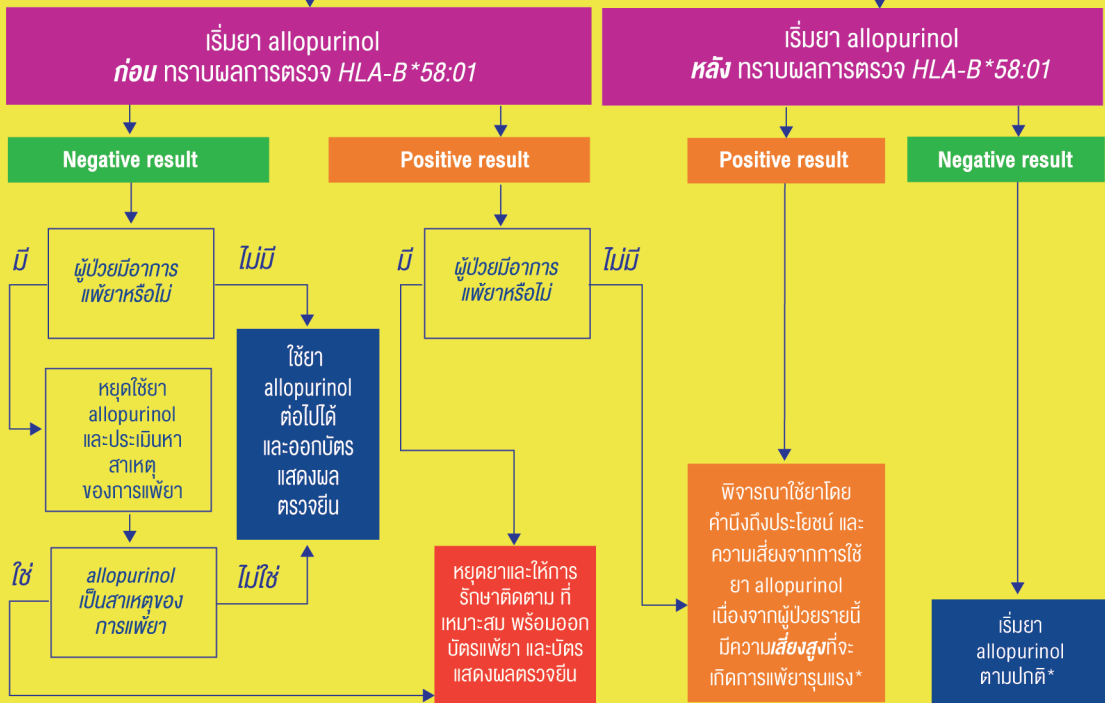
น.ส.สุพนิดา อุทปา



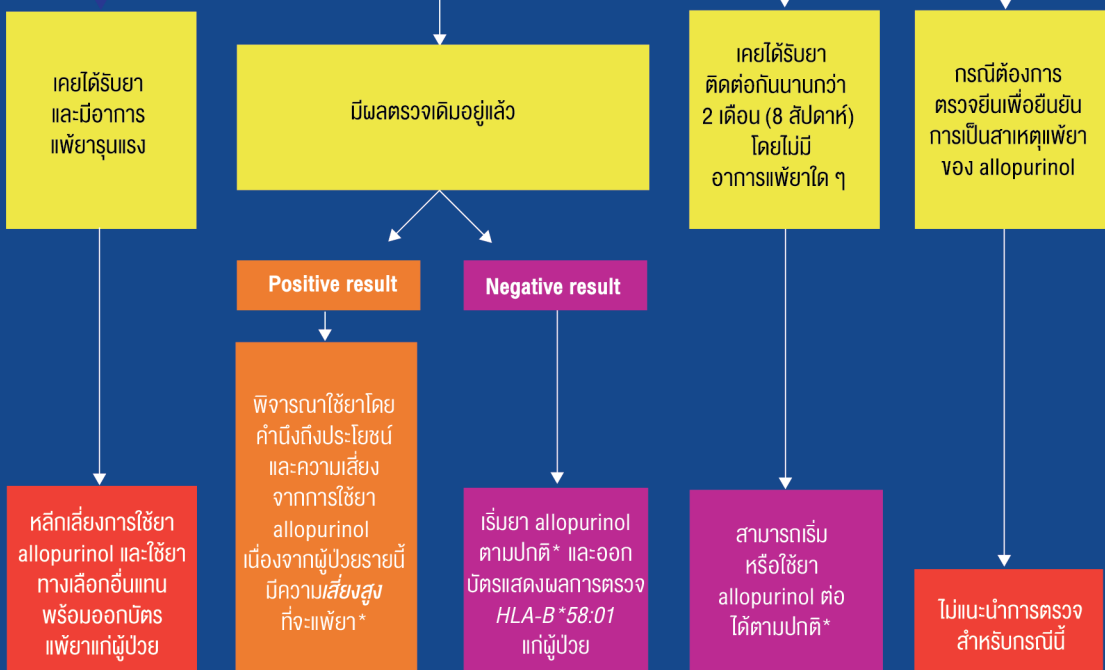
* หากแพทย์พิจารณาเห็นว่าการใช้ยา allopurinol มีความจำเป็น ควรแนะนำการใช้ยาในขนาดเริ่มต้น (กรณีผู้ป่วยรายใหม่) ไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน (หากมีโรคไตเรื้อรังควรเลือกขนาดยาตามค่าการทำงานของไต) และพิจารณาปรับขนาดยาทีละน้อย (เช่น 50-100 มิลลิกรัมต่อวันจากขนาดยาเดิม) ทุก 2-4 สัปดาห์



ควร ได้รับการตรวจคัดกรอง HLA-B*58:01



ไม่ควร ส่งตรวจคัดกรอง HLA-B*58:01



แนวปฏิบัติทาง เภสัชกรรมคลินิก

สำหรับการตรวจ
ลักษณะทางพันธุกรรม

HLA-B*58:01

เพื่อประกอบการใช้ยา

allopurinol

ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564

จัดทำโดย

โครงการวิจัย เรื่อง

“เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย”

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ร่วมกับ

กองการแพทย์จีโนมิกส์และสนับสนุนนวัตกรรม

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

และ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ได้รับทุนสนับสนุนจาก สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)



สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข



มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะเภสัชศาสตร์



กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
Department of Medical Sciences

