



การตรวจเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อป้องกันการแพ้ยาแบบรุนแรง

Pharmacogenomic testing to prevent severe cutaneous adverse reactions (SCARs)

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-007-12-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรอง 5 ธ.ค. 2566

วันที่หมดอายุ 4 ธ.ค. 2567

โดย ภญ.อารวรรณ์ แจ่มศิริ¹, ผศ.ภก.ทวนธน บุญลือ²

¹โรงพยาบาลสามชุก จ.สุพรรณบุรี

²กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

*ติดต่อผู้พิมพ์ ผศ.ภก.ทวนธน บุญลือ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

85 ถ.สกลมารีค ต.เมืองศรีไค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 Email: tuanthon@ubu.ac.th

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เภสัชกรมีความเข้าใจกลไกการแพ้ยาแบบรุนแรงกับยีน *Human Leukocyte Antigen (HLA)*
2. เพื่อให้เภสัชกรทราบถึงความสัมพันธ์ของยีน *HLA* กับยาที่ทำให้เกิดการแพ้ยาแบบรุนแรง
3. เพื่อให้เภสัชกรทราบถึงบทบาทในการตรวจยีน *HLA* เพื่อป้องกันการแพ้ยาแบบรุนแรง

บทคัดย่อ

เภสัชพันธุศาสตร์เป็นศาสตร์ที่ศึกษาความแตกต่างทางพันธุกรรมต่อการตอบสนองของยาและมีประโยชน์ต่อการเลือกยาให้เหมาะสมในแต่ละบุคคล พบว่ามีหลักฐานทางวิชาการที่แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของยีน *Human Leukocyte Antigen (HLA)* กับความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาแบบรุนแรง ดังนั้นจึงมีแนวทางการตรวจคัดกรองยีน *HLA* ก่อนที่จะพิจารณาเริ่มใช้ยาเพิ่มมากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นการตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*15:02* ก่อนเริ่มยา carbamazepine การตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*58:01* ก่อนเริ่มยา allopurinol และการตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*57:01* ก่อนเริ่มยา abacavir เพราะฉะนั้นเภสัชกรจึงมีบทบาทสำคัญในการให้ข้อมูลสนับสนุนแก่แพทย์และให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเพื่อป้องกันความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาแบบรุนแรง

คำสำคัญ เภสัชพันธุศาสตร์ การแพ้ยาแบบรุนแรง ยีนเอชแอลเอ



Abstract

Pharmacogenomics is a field of science that studies how genetic variations influence an individual's response to drugs. This field assists in selecting the most appropriate medication for each person. There is evidence showing associations between different human leukocyte antigen (HLA) genes and the risk of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) induced by certain drugs. Consequently, pharmacogenomic testing is strongly recommended before prescribing certain medications, such as HLA-B15:02 for carbamazepine, HLA-B58:01 for allopurinol, and HLA-B*57:01 for abacavir. Pharmacists, therefore, play a crucial role in providing essential information and support to both doctors and patients to prevent SCARs.

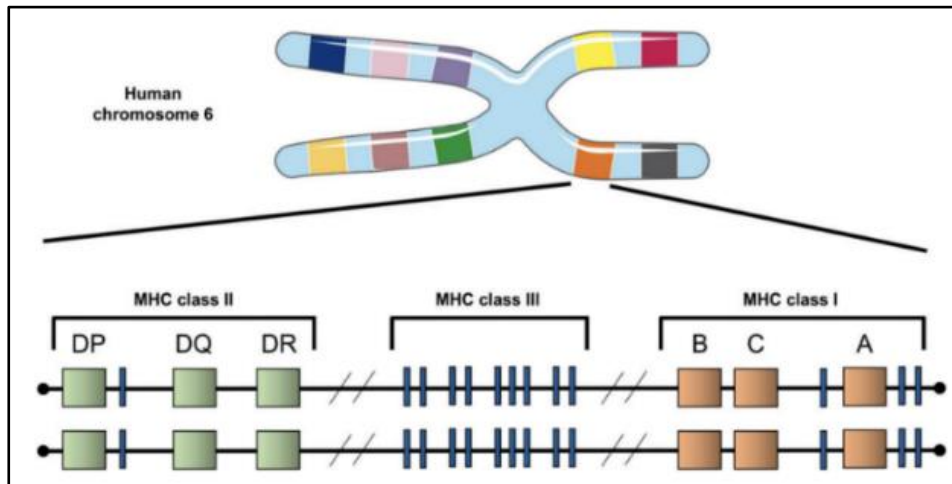
Keywords Pharmacogenomics, severe cutaneous adverse reactions (SCARs), *Human leukocyte antigen (HLA)*

บทนำ

การเกิดผื่นแพ้ยาแบบรุนแรงเกี่ยวข้องกับเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-lymphocyte พบในผู้ป่วยที่ใช้ยาอย่างสม่ำเสมอไปในระยะเวลาหนึ่ง อาจจะเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือน เช่น การแพ้ยาชนิด Stevens–Johnson syndrome (SJS)/Toxic epidermal necrolysis (TEN) จะพบว่าผู้ป่วยมักมีไข้ มีการอักเสบบริเวณเยื่อเมือกเยื่อช่องปากและอวัยวะเพศร่วมด้วย เกิดผื่นขึ้นทั่วตัวคล้าย erythema multiforme หรือเป็นตุ่มน้ำเกิดขึ้น และเกิดการตายของเซลล์ชั้นหนังกำพร้าเป็นผลทำให้ผิวหนังหลุดลอก หากพื้นที่ของผิวหนังที่หลุดลอกน้อยกว่า 10% ถือว่าเป็น SJS แต่หากผิวหนังหลุดลอก 10-30% เป็น overlap SJS-TEN และหากผิวหนังหลุดลอกมากกว่า 30% ถือว่าเป็น TEN (Harr T *et al.*,2010) ส่วนการแพ้ยาชนิด Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) จะพบว่าผู้ป่วยมักมีไข้ ร่วมกับเกิดผื่นที่หลากหลาย เช่น exanthema, exfoliative dermatitis, erythema multiforme มีความผิดปกติของอวัยวะภายใน เช่น ตับอักเสบ ไตอักเสบ ต่อมม้ามโต และพบเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง เป็นต้น (Choudhary S *et al.*,2013) ปัจจุบันพบว่าปัจจัยด้านพันธุกรรมของยีน *Human Leukocyte Antigen (HLA)* เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาแบบรุนแรงได้ (Kongpan T *et al.*,2013)

1. ยีน *Human Leukocyte Antigen (HLA)*

Human Leukocyte Antigen (HLA) เป็นชื่อเรียก Major Histocompatibility Complex (MHC) ในมนุษย์ เป็นกลุ่มยีนที่อยู่ในโครโมโซมคู่ที่ 6 บนแขนข้างสั้น โดยที่มนุษย์แต่ละคนจะมีรูปแบบพันธุกรรมของยีน *HLA* ที่หลากหลาย (genetic polymorphism) เป็นผลให้มีการแสดงออกของยีน *HLA* ที่แตกต่างกัน ซึ่งยีน *HLA* แบ่งออกเป็น 3 Class แต่ส่วนที่เกี่ยวข้องกับการนำเสนอแอนติเจนต่อระบบภูมิคุ้มกันคือ *HLA Class I* และ *HLA Class II* ดังรูปที่ 1 (Kongpan T *et al.*,2013 and Mitchell AM *et al.*, 2020)



รูปที่ 1 แสดงลักษณะทางพันธุกรรมของยีน HLA หรือ MHC (Mitchell AM *et al.*, 2020)

HLA Class I ควบคุมด้วยยีน locus A, B, C เพื่อกำหนดการสร้าง HLA-A, HLA-B และ HLA-C ตามลำดับ พบได้บนผิวเซลล์ทุกชนิดที่มีนิวเคลียส รวมทั้งเกล็ดเลือด ยกเว้นใน fetal trophoblast มีหน้าที่ในการนำเสนอแอนติเจนที่พบในเซลล์ มีความจำเพาะต่อ T cell receptor (TCR) ของ CD8+ T cell มีผลทำให้เกิด Cytotoxic effect

HLA Class II ควบคุมด้วยยีน locus D แบ่งออกเป็น 3 บริเวณย่อย คือ DP, DQ และ DR เพื่อกำหนดการสร้าง HLA-DP, HLA-DQ และ HLA-DR ตามลำดับ พบเฉพาะบนผิว Antigen presenting cell (APC) เช่น B cell, activated T cell, dendritic cells และ macrophage ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนจากภายนอกเซลล์ให้แก่ TCR ของ CD4+ T cell

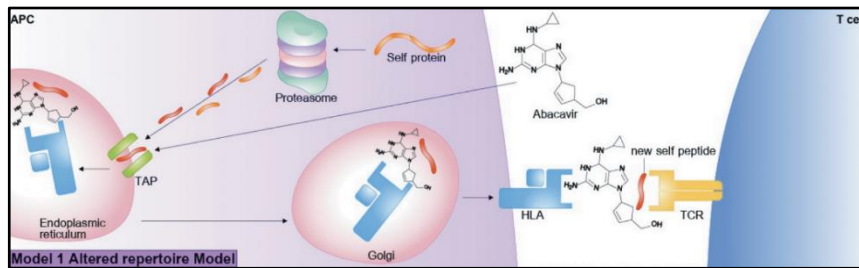
HLA ของแต่ละคนจะมี allele ที่แตกต่างกัน ซึ่งมีความหลากหลายมากถึง 35,821 allele (ข้อมูลเดือนธันวาคม 2022 ที่มา <https://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>) ทั้งนี้การอ่านามยโลกได้คิดค้นระบบการเรียกชื่อยีน HLA เป็น 1.ชื่อ Locus ตามด้วย 2. เครื่องหมายดอกจัน และ 3. ตัวเลข โดยที่ 2 ตัวเลขแรก แสดงถึง allele type และอีก 2 ตัวเลขถัดมา แสดงถึง Specific HLA protein เช่น HLA-B*15:02, HLA-B*58:01 เป็นต้น



2. ยีน HLA กับกลไกการแพ้ยาแบบรุนแรง

นักวิทยาศาสตร์ได้ตั้งสมมุติฐานเกี่ยวกับยีน HLA กับกลไกการแพ้ยาแบบรุนแรง ได้ 4 รูปแบบ ดังนี้

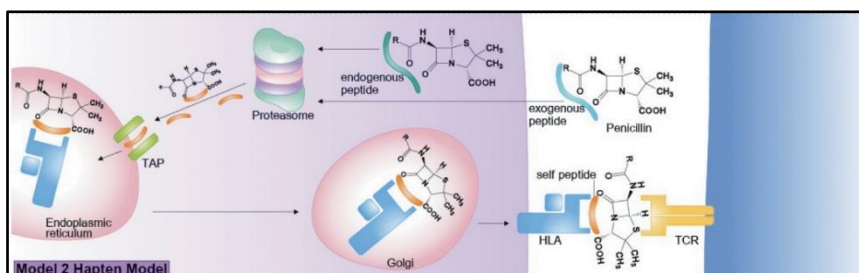
รูปแบบที่ 1: Altered repertoire model



รูปที่ 2 แสดงรูปแบบที่ 1: Altered repertoire model (Jantararoungtong T *et al.*, 2021)

ข้อสมมุติฐานของรูปแบบที่ 1 แสดงดังรูปที่ 2 คือ ยาสามารถจับกับโมเลกุลของ HLA ได้อย่างจำเพาะ โดยอาศัยพันธะ non-covalent ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและคุณสมบัติทางเคมีในบริเวณร่องที่จับกับแอนติเจนของ HLA นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของ endogenous self-peptide ทำให้ร่างกายรับรู้ว่ายาคือสิ่งแปลกปลอม จากนั้นยาจะถูกนำเสนอต่อ T cell receptor ทำให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันตามมา ตัวอย่างของกลไกนี้คือ abacavir

รูปแบบที่ 2: Hapten model

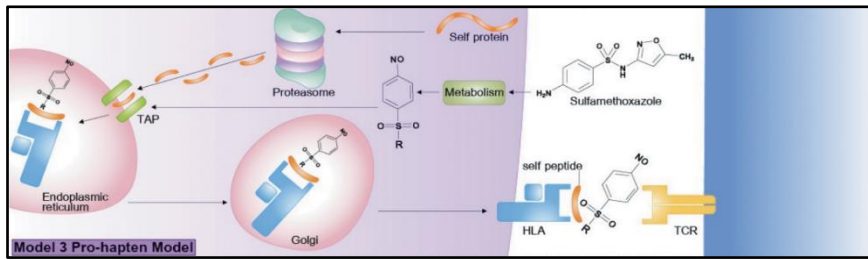


รูปที่ 3 แสดงรูปแบบที่ 2: Hapten model (Jantararoungtong T *et al.*, 2021)

ข้อสมมุติฐานของรูปแบบที่ 2 แสดงดังรูปที่ 3 คือ ยาโมเลกุลขนาดเล็กมาก เช่น penicillin จะไม่สามารถทำหน้าที่เป็นแอนติเจนได้โดยตรง แต่ยาจะทำหน้าที่เป็น hapten ที่ต้องไปจับกับสารโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่ เช่น โปรตีนที่อยู่ภายในหรือภายนอกเซลล์ โดยอาศัยพันธะ covalent ทำให้เกิดเป็น hapten-carrier complex เรียกกระบวนการนี้ว่า haptenation ซึ่ง hapten-carrier complex จะไปจับกับโมเลกุลของ HLA จากนั้นยาจะถูกนำเสนอต่อ T cell receptor ทำให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันเกิดขึ้น



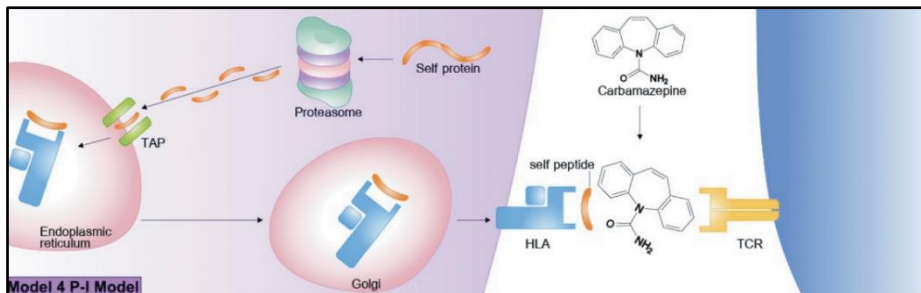
รูปแบบที่ 3: Pro-hapten model



รูปที่ 4 แสดงรูปแบบที่ 3: Pro-hapten model (Jantararoungtong T *et al.*, 2021)

ข้อสมมุติฐานของรูปแบบที่ 3 จะคล้ายกับรูปแบบที่ 2 แสดงดังรูปที่ 4 โดยยาบางชนิด เช่น Sulfamethoxazole มีคุณสมบัติเป็น Pro-hapten คือไม่สามารถเกิด haptenation ได้โดยตรง เมื่อได้รับยา Sulfamethoxazole จะต้องถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายผ่านกระบวนการ metabolism เป็น metabolite จึงจะมีคุณสมบัติเป็น hapten ไปจับกับโปรตีน เกิดเป็น hapten-carrier complex จากนั้นจะไปจับกับโมเลกุลของ HLA และยาจะถูกนำเสนอต่อ T cell receptor ทำให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันเกิดขึ้น

รูปแบบที่ 4: Pharmacological interaction (p-i) model



รูปที่ 5 แสดงรูปแบบที่ 4: Pharmacological interaction (p-i) model
(Jantararoungtong T *et al.*, 2021)

ข้อสมมุติฐานของรูปแบบที่ 4 แสดงดังรูปที่ 5 คือ ตัวยามีโครงสร้างที่จำเพาะต่อ T cell receptor ได้โดยตรง โดยไม่ต้องผ่านการนำเสนอด้วย antigen-presenting cell เรียกว่า direct p-i concept หรือยาต้องจับผ่านโมเลกุลของ HLA ที่อยู่บน antigen-presenting cell จะเพิ่มการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันให้รุนแรงมากขึ้น เรียกว่า indirect p-i concept ตัวอย่างของกลไกนี้คือ carbamazepine

3. การศึกษาแสดงความสัมพันธ์ของคูยีน HLA กับยาที่ทำให้เกิดการแพ้ยาแบบรุนแรง

3.1 ยีน HLA-B*15:02 กับยา Carbamazepine, Oxcarbazepine

ผลการศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่างยีน HLA-B*15:02 กับยา carbamazepine พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดอุบัติการณ์การแพ้ยาแบบรุนแรงชนิด SJS/TEN ได้ โดยพบความเสี่ยงในการเกิด SJS/TEN ในชาวจีนฮั่นที่มียีน HLA-B*15:02 สูงถึง 2504 เท่า ในชาวอินเดีย 71.40 เท่า ชาวมาเลเซีย 16.15 เท่า และชาวไทย 54.76 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มียีน HLA-B*15:02 (Jantararoungtong T *et al.*, 2021) ในขณะที่การศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ของการตรวจพบยีน HLA-B*15:02 ในชาวเอเชียพบได้ 4.87% ชาวไทยพบได้ 7.66% ชาว



อเมริกันแอฟริกันพบ 0.2% แต่ในขณะที่ชาวผิวขาวคอเคเซียนพบเพียง 0.01% แสดงให้เห็นว่าในประชากรที่เชื้อชาติต่างกัน พบการแสดงออกของยีน *HLA-B*15:02* ที่แตกต่างกันไปด้วย (Kloypan C *et al.*, 2021)

ในปีค.ศ. 2008 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้สั่งให้บริษัทยา carbamazepine ระบุข้อความ ตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*15:02* ก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยา carbamazepine เพื่อป้องกันการเกิด SJS/TEN โดยเฉพาะชาวเอเชียและชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (Kuehn BM., 2008) อีกทั้งในหลายประเทศได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติ โดยหากผลการตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*15:02* เป็นบวก (positive result) เป็นข้อห้ามของการรักษาด้วยยา carbamazepine ไม่ว่าจะเป็นแนวทางเวชปฏิบัติของ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) and Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS)

สำหรับประเทศไทย ได้ศึกษาประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ โดยวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) ในการให้บริการตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*15:02* ก่อนเริ่มยา carbamazepine พบว่ามีความคุ้มค่ามากกว่าการเปลี่ยนไปเลือกใช้ยากันชักชนิดอื่น ซึ่งมีราคาสูงกว่า carbamazepine มาก (Rattanavipapong W *et al.*, 2013) อีกทั้งแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคลมชักสำหรับแพทย์ ปีพ.ศ. 2559 แนะนำให้พิจารณาส่งตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*15:02* ก่อนเริ่มยา carbamazepine นอกจากนี้ตามประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ฉบับที่ 17 ปีพ.ศ. 2562 มีมติเห็นชอบให้ตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*15:02* ก่อนเริ่มยา carbamazepine ในทุกกรณี อยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ของหลักประกันสุขภาพแห่งชาติของคนไทยเพื่อป้องกันผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง SJS/TEN

นอกจากนี้หากพิจารณาโครงสร้างยา carbamazepine จะมีลักษณะคล้ายกับโครงสร้างของยา oxcarbazepine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม aromatic anticonvulsants ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยีน *HLA-B*15:02* กับยา oxcarbazepine พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดอุบัติการณ์การแพ้ยาแบบรุนแรงชนิด SJS ในชาวจีนฮั่นที่มียีน *HLA-B*15:02* 80.7 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มียีน *HLA-B*15:02* (Jantararoungtong T *et al.*, 2021) ดังนั้นในแนวทางเวชปฏิบัติหากผลตรวจ *HLA-B*15:02* เป็นผลบวก (positive result) จะแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยา carbamazepine และ oxcarbazepine ร่วมด้วย (Phillips EJ *et al.*, 2018)

3.2 ยีน *HLA-B*58:01* กับยา Allopurinol

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยีน *HLA-B*58:01* กับยา allopurinol พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดอุบัติการณ์การแพ้ยาแบบรุนแรงชนิด SJS/TEN/DRESS ได้ โดยพบความเสี่ยงในการเกิด SJS/TEN/DRESS ในชาวจีนฮั่นที่มียีน *HLA-B*58:01* สูงถึง 580.3 เท่า ในชาวญี่ปุ่น 40.83 เท่า ชาวเกาหลี 97.8 เท่า และชาวไทย 348.3 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่ไม่มียีน *HLA-B*58:01* (Jantararoungtong T *et al.*, 2021) ในขณะที่การศึกษาความถี่ของการตรวจพบยีน *HLA-B*58:01* ในชาวเอเชียพบ 7.38% ชาวไทยพบ 6.38% ชาวอเมริกันแอฟริกันพบ 6.37% แต่ในขณะที่ชาวผิวขาวคอเคเซียนพบเพียง 1.13% (Kloypan C *et al.*, 2021) ดังนั้นในแนวทางเวชปฏิบัติของ CPIC, DPWG หากพบว่าผลตรวจคัดกรองยีน *HLA-B*58:01* เป็นบวก (positive result) จะไม่พิจารณาให้เริ่มการรักษาด้วยยา allopurinol

สำหรับประเทศไทย ปีพ.ศ. 2563 คณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้ประกาศให้การตรวจยีน *HLA-B*58:01* ก่อนให้ยา Allopurinol ในผู้ป่วยโรคเกาต์รายใหม่ อยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ของหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อป้องกันการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง



3.3 ยีน *HLA-B*57:01* กับยา Abacavir

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยีน *HLA-B*57:01* กับยา abacavir พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดอุบัติการณ์การแพ้ยาแบบ hypersensitivity syndrome โดยพบความเสี่ยงในผู้ป่วย HIV ชาวออสเตรเลียเกิดภาวะภูมิไวเกิน 117 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่ไม่มียีน *HLA-B*57:01* (Jantararoungtong T *et al.*, 2021) ในขณะที่การศึกษาความถี่ของการตรวจพบยีน *HLA-B*57:01* ในชาวเอเชียพบ 0.97% ชาวไทยพบ 1.17% ชาวอเมริกันแอฟริกันพบ 2.39% ในขณะที่ชาวผิวขาวคอเคเซียนพบได้ถึง 4.15% (Kloypan C *et al.*, 2021) ดังนั้นในแนวทางเวชปฏิบัติของ CPIC, DPWG หากตรวจพบยีน *HLA-B*57:01* เป็นบวก (positive result) จะไม่พิจารณาให้เริ่มการรักษาด้วยยา abacavir สอดคล้องกับแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปีพ.ศ. 2564/2565 ที่แนะนำให้ตรวจยีน *HLA-B*57:01* ก่อนเริ่มยา abacavir เพื่อป้องกัน hypersensitivity syndrome เช่นเดียวกัน

3.4 ยีน *HLA-B*13:01* กับยา Dapsone

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยีน *HLA-B*13:01* กับยา dapsone พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดอุบัติการณ์การแพ้ยาแบบรุนแรงชนิด SJS/TEN/DRESS ได้ โดยพบความเสี่ยง SJS/TEN/DRESS ในชาวเอเชียที่มียีน *HLA-B*13:01* ได้ถึง 19.6-122.1 เท่า และในชาวไทย 54 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่ไม่มียีน *HLA-B*13:01* ในขณะที่ชาวผิวขาวคอเคเซียน ชาวอเมริกันแอฟริกัน ไม่พบการรายงานข้อมูลของยีน *HLA-B*13:01* (Jantararoungtong T *et al.*, 2021) ดังนั้นแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปีพ.ศ. 2564/2565 แนะนำให้ตรวจยีน *HLA-B*13:01* ก่อนเริ่มยา dapsone เพื่อป้องกันการแพ้ยาแบบรุนแรง SJS/TEN/DRESS

3.5 ยีน *HLA-B*15:02* และ *HLA-B*13:01* กับยา Cotrimoxazole

ผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยีน *HLA-B*15:02* และ *HLA-B*13:01* กับยา cotrimoxazole พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดอุบัติการณ์ การแพ้ยาแบบรุนแรงชนิด SJS/TEN ในชาวไทยที่มียีน *HLA-B*15:02* ได้ถึง 6.11 เท่า และผู้ที่มียีน *HLA-B*13:01* ในชาวไทยมีโอกาสเกิดภาวะผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด DRESS 15 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มียีน *HLA-B*13:01* (Jantararoungtong T *et al.*, 2021) ดังนั้นแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปีพ.ศ. 2564/2565 แนะนำให้ตรวจยีน *HLA-B*15:02* และ *HLA-B*13:01* ก่อนเริ่มยา cotrimoxazole เพื่อป้องกัน SJS/TEN/DRESS

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาคู่ยีนและยาอีกหลากหลายชนิดที่พบว่ามีความสัมพันธ์กัน ในประชากรต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 (Jantararoungtong T *et al.*, 2021)



ตารางที่ 1 ผลการศึกษาความสัมพันธ์ของยีน HLA alleles กับการเกิดการแพ้ยาชนิดรุนแรงในประชากรกลุ่มต่าง ๆ (Jantararoungtong T *et al.*, 2021)

HLA alleles	Drugs	Types of SCARs	Ethnic groups	Odds ratio
<i>HLA-B*13:01</i>	Dapsone	DRESS and SJS/TEN	Asian populations	19.6-122.1
		HSS	Chinese	20.53
		SJS/TEN, DRESS	Thai	54.0
<i>HLA-B*13:01</i>	Co-trimoxazole	SJS/TEN	Thai	3.88
		DRESS	Thai	15.20
		SJS/TEN and DRESS	Taiwanese, Thai Malaysian	2.46-40.11
<i>HLA-B*15:02</i>	Co-trimoxazole	SJS/TEN	Thai	6.11
<i>HLA-B*15:02</i>	Carbamazepine	SJS, TEN	Southern China mainland	114.83
			Southern Han Chinese	8.96
			Thai	54.76
			Han Chinese	2,504
			Malaysian	16.15
			Indians	71.40
			Vietnamese	33.78
<i>HLA-B*15:02</i>	Oxcarbazepine	SJS	Han Chinese	80.7
	Phenytoin	SJS, TEN	Han Chinese	3.5-5.1
			Malays	5.71
<i>HLA-B*13:01</i>	Phenytoin	SJS, TEN	Han Chinese	3.0-4.3
<i>HLA-B*51:01</i>	Phenytoin	DRESS	Thai Children	5.85
<i>HLA-B*38:02</i>	Phenytoin	SJS, TEN	Thai Children	12.67
<i>HLA-B*15:13</i>	Phenytoin	SJS/TEN, DRESS	Malays	11.28-59.0
<i>HLA-B*15:11</i>	Carbamazepine	SJS, T EN	Asian population	17.43
<i>HLA-A*31:01</i>	Carbamazepine	SJS/TEN, AGEP	Caucasian, Japanese, Korean, Chinese and patient of mixed origin	-
		MPE/DRESS	Europeans	49.4
<i>HLA-B*57:01</i>	Carbamazepine	SJS, TEN	Europeans	9.0
<i>HLA-B*57:01</i>	Abacavir	HSS	Brazilian, British, Hispanic, African, Iranian and Indian	-
<i>HLA-B*57:01, HLA-DR7, HLA-DQ3</i>	Abacavir	HSS	Western Australian HIV-1-positive Individuals	73-117
<i>HLA-B*58:01</i>	Allopurinol	SJS, TEN	Han Chinese	580.3
		SJS, TEN	Thai	348.3
<i>HLA-B*58:01</i>	Allopurinol	SJS, TEN	Japanese	40.83
		SJS, TEN, DRESS	Korean	97.8
<i>HLA-A*33:03</i>	Allopurinol	SJS, TEN	Asian population	9.44



HLA alleles	Drugs	Types of SCARs	Ethnic groups	Odds ratio
HLA-A*32:01	Vancomycin	AGEP, DRESS, SJS/TEN	Europeans	-
HLA-B*59:01	Methazolamide	SJS, TEN	Korean, Japanese Han Chinese	249.8 305.0
HLA-C*04:01	Nevirapine	SJS, TEN	Malawian	5.17

SJS: Stevens-Johnson syndrome, TEN: Toxic epidermal necrolysis, DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, HSS: Hypersensitivity syndrome, AGEP: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

4. การส่งตรวจยีน HLA และการแปลผล

การส่งตรวจลักษณะทางพันธุกรรมเพื่อคัดกรองยีน *HLA-B*15:02* และ *HLA-B*58:01* อยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ของหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เพื่อป้องกันผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง ในทางปฏิบัติจะใช้ตัวอย่างเลือดที่มีสารกันเลือดแข็งตัวชนิด EDTA นำไปสกัดสารพันธุกรรม deoxyribonucleic acid (DNA) และตรวจว่ามียีน *HLA-B*15:02* หรือ *HLA-B*58:01* (allele specific screen) หรือไม่ ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) หรือ real-time PCR หรือ hybridization ส่วนการตรวจ HLA-typing จะช่วยระบุชนิดของ allele HLA โดยใช้หลักการการหาลำดับเบส (sequencing) หรือการ hybridize กับโพรบจำนวนมาก การเลือกใช้วิธีการตรวจที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับศักยภาพและความพร้อมของห้องปฏิบัติการในแต่ละหน่วยงาน

การส่งตรวจยีนควรทำทันทีเมื่อมีคำสั่งใช้ยา แต่ยังมีสถานพยาบาลอีกมากในประเทศไทยที่ไม่สามารถตรวจยีนได้เอง ต้องมีการส่งตรวจภายนอกโรงพยาบาล เช่น กรณีส่งไปตรวจยังศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ในพื้นที่ อาจใช้ระยะเวลาในการรายงานผล 5-7 วันทำการ หลังได้รับตัวอย่างเลือด

ตัวอย่างการแปลผล หากพบว่าผลตรวจเป็นบวก (positive result) สำหรับยีน *HLA-B*15:02* แสดงว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยา carbamazepine, oxcarbazepine และ cotrimoxazole แบบรุนแรงชนิด SJS/TEN แต่หากผลตรวจเป็นลบ (negative result) สำหรับยีน *HLA-B*15:02* แสดงว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงปกติ ไม่แตกต่างกับประชากรส่วนใหญ่ ต่อการแพ้ยา carbamazepine, oxcarbazepine และ cotrimoxazole แบบรุนแรงชนิด SJS/TEN

5. บทบาทของเภสัชกร

เภสัชกรควรให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยทั้งก่อนการตรวจและหลังการตรวจยีน HLA แม้ว่าผลตรวจยีน HLA เป็นลบ (negative result) ไม่ได้หมายความว่า ผู้ป่วยจะไม่มีความเสี่ยงในการแพ้ยาคงนั้นๆ แต่หมายถึงผู้ป่วยยังมีโอกาสแพ้ยาได้ไม่แตกต่างกับประชากรส่วนใหญ่ ดังนั้นเภสัชกรควรให้คำแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการแพ้ยาในช่วง 2 เดือนแรกหลังเริ่มใช้ยา หรือกรณีที่ผลตรวจยีน HLA เป็นบวก (positive result) แนะนำให้ผู้ป่วยพกบัตรเตือนหรือบัตรแพ้ยา (กรณีที่มียาแพ้ยาเกิดขึ้นแล้ว) ติดตัวทุกครั้งที่ได้รับบริการในสถานพยาบาลหรือร้านยาต่างๆ เพื่อป้องกันการเกิดแพ้ยาซ้ำในอนาคต

นอกจากนี้เภสัชกรยังมีบทบาทเป็นผู้ให้ข้อมูลเกี่ยวข้องกับการตัดสินใจเลือกชนิดและขนาดยาแก่แพทย์ เช่น การแจ้งเตือนในโปรแกรม EMR (Electronic Medical Record) เพื่อให้แพทย์พิจารณาตรวจยีน *HLA-B*15:02* ก่อนเริ่มใช้ยา carbamazepine ทุกครั้ง หรือกรณีที่ผู้ป่วยเคยมีผลตรวจยีน *HLA-B*58:01* เป็นบวก (positive result) ควรพิจารณาการใช้ยา allopurinol บนหลักฐานทางคลินิก ความจำเป็น ประโยชน์และความเสี่ยงต่อการแพ้ยา allopurinol หากแพทย์มีความเห็นว่ามีจำเป็นต้องใช้ยา allopurinol ต่อไป ให้ใช้ยาในขนาดเริ่มต้นไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวันและควรเลือกขนาดยาและความถี่ของการรับประทานตามค่าการทำงานของไตร่วมด้วย อีกทั้งเภสัชกรควรออกบัตรเตือนที่ระบุผลการตรวจและ



รายละเอียดที่แสดงว่า ผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยา allopurinol แบบรุนแรง พร้อมกันนี้หากการรักษาด้วยยา allopurinol มีความจำเป็น ควรมีการวางแผนติดตามอาการแพ้ยาอย่างใกล้ชิดเพื่อความปลอดภัยจากการใช้ยาของผู้ป่วย ดังนั้นความรู้ความเข้าใจด้านเภสัชพันธุศาสตร์ ถือเป็นศาสตร์ที่เภสัชกรควรมีความเข้าใจเป็นอย่างมาก เพื่อให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วย ลดการเกิดการแพ้ยาแบบรุนแรงและให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยเพิ่มขึ้น

บทสรุป

การเกิดการแพ้ยาแบบ SCARs สัมพันธ์กับลักษณะพันธุกรรมของยีน *HLA* ซึ่งพบว่า มีความแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคลและเชื้อชาติ หากมีการตรวจคัดกรองยีน *HLA* ก่อนเริ่มใช้ยา สามารถที่จะลดความเสี่ยงการแพ้ยาแบบ SCARs ได้ ดังนั้นเภสัชกรถือว่าเป็นผู้ที่มามีบทบาทสำคัญในการให้ข้อมูลสนับสนุนแก่แพทย์ และให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวแก่ผู้ป่วย เพื่อป้องกันการเกิดการแพ้ยาชนิดรุนแรงที่อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้



เอกสารอ้างอิง

- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39.
- Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(6):31-37.
- Kongpan T, Khunakornsiri U, Konyoung P, et al. Role of Human Leukocyte Antigens on Severe Cutaneous Drug Reactions. *Srinagarind Med J* 2013: 28(1)
- Mitchell AM, Michels AW. T cell receptor sequencing in autoimmunity. *J Life Sci (Westlake Village).* 2020;2(4):38-58.
- hla.alleles.org [Internet]. London: Anthony Nolan Research Institute; 2015 [cited 2022 DEC 2]. <https://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>
- Jantararoungtong T, Tempark T, Koomdee N, Medhasi S, Sukasem C. Genotyping HLA alleles to predict the development of Severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs): state-of-the-art. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(9):1049-1064.
- Kloypan C, Koomdee N, Satapornpong P, Tempark T, Biswas M, Sukasem C. A Comprehensive Review of HLA and Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for Clinical Pharmacogenomics and Precision Medicine. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(11):1077.
- Kuehn BM. FDA: Epilepsy drugs may carry skin risks for Asians. *JAMA.* 2008;300(24):2845.
- RattanaVIPapong W, Koopitakkajorn T, Praditsitthikorn N, Mahasirimongkol S, Teerawattananon Y. Economic evaluation of HLA-B*15:02 screening for carbamazepine-induced severe adverse drug reactions in Thailand. *Epilepsia.* 2013;54(9):1628-1638.
- สถาบันประสาทวิทยา. แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคลมชักสำหรับแพทย์ ปี 2559. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ธนาเพรส จำกัด, 2559:47
- Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):574-581.
- กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อ เอชไอวี ประเทศไทย ปี2564/2565. กรุงเทพมหานคร: ห้างหุ้นส่วนจำกัด สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิค แอนด์ดีไซน์, 2565:252-254
- โครงการวิจัยเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย. แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจลักษณะพันธุกรรม HLA-B*58:01 เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564. กรุงเทพมหานคร: บริษัท กิรติชนพัฒน์ จำกัด, 2564:1-24
- โครงการวิจัยเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย. แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจลักษณะพันธุกรรม HLA-B*15:02 เพื่อประกอบการใช้ยา carbamazepine ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564. กรุงเทพมหานคร: บริษัท กิรติชนพัฒน์ จำกัด, 2564:1-24