แบบรายงานผลการฝึกอบรมฯ ในประเทศ ในหลักสูตรที่หน่วยงานภายนอกเป็นผู้จัด
รายงานการอบรม ประชุม / สัมมนาฯ ในประเทศ ระยะสั้นไม่เกิน ๙๐ วัน

ตามหนังสืออนุมัติที่ กท ...๐๔๐๑/๙๐๕.....ลงวันที่.....๑๑ กรกฎาคม ๒๕๖๕.....
ซึ่งข้าพเจ้า ชื่อ นายพัชรพล นามสกุล เฟื่องประยูร
ตำแหน่ง เภสัชกรปฏิบัติการ สังกัด โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์
กอง เภสัชกรรม สำนัก สำนักการแพทย์
ได้รับอนุมัติให้ไป (ฝึกอบรม / ประชุม / ดูงาน / ปฏิบัติการวิจัย) ในประเทศ
หลักสูตร .....เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต.....
ระหว่างวันที่ ๘ สิงหาคม ๒๕๖๕ – ๗ สิงหาคม ๒๕๖๗ จัดโดย.....คณะเภสัชศาสตร์.....
ณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบิกค่าใช้จ่ายทั้งสิ้น ๑๘๐,๐๐๐ บาท

ขณะนี้ได้เสร็จสิ้นการอบรมฯ แล้ว จึงขอรายงานผลการอบรมฯ ในหัวข้อต่อไปนี้

๑. เนื้อหา ความรู้ ทักษะ ที่ได้เรียนรู้จากการอบรมฯ
๒. การนำมาใช้ประโยชน์ในงานของหน่วยงาน / ข้อเสนอแนะเพื่อการพัฒนางาน
๓. ความคิดเห็นต่อหลักสูตรการฝึกอบรม / ประชุม / ดูงาน / ปฏิบัติการวิจัย ดังกล่าว เช่น เนื้อหา / ความคุ้มค่า / วิทยากร / การจัดทำหลักสูตร เป็นต้น

(กรุณาแนบเอกสารที่มีเนื้อหาครบถ้วนตามหัวข้อข้างต้น)

ลงชื่อ.....ผู้รายงาน
พัชรพล
(ภก.พัชรพล เฟื่องประยูร)
เภสัชกรปฏิบัติการ

รายงานการฝึกอบรม

Infographic

หมายเหตุ ผู้รายงาน คือ ข้าราชการที่ได้รับอนุมัติไปฝึกอบรม/ประชุม/ดูงาน/ปฏิบัติการวิจัย ในประเทศ

รายงานการศึกษา ฝึกอบรม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย ในประเทศ และต่างประเทศ
(ระยะสั้นไม่เกิน ๙๐ วัน และ ระยะยาวตั้งแต่ ๙๐ วันขึ้นไป)

ส่วนที่ ๑ ข้อมูลทั่วไป

๑.๑ ชื่อ – นามสกุล.....นาย พัชรพล เฟื่องประยูร.....

อายุ...๓๒.....ปี การศึกษา.....เภสัชศาสตรบัณฑิต.....

๑.๒ ตำแหน่ง.....เภสัชกรปฏิบัติการ..... .....

หน้าที่ความรับผิดชอบ (โดยย่อ)

.....งานบริบาลทางเภสัชกรรมคลินิก ได้แก่ งานให้คำปรึกษาและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน, ตอบคำถามที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา เป็นต้น.....

๑.๓ ชื่อเรื่อง (การอบรม, ประชุม, สัมมนา)..รายงานผลการลาศึกษาในประเทศระดับปริญญาโท....

เพื่อ ☑ ศึกษา ☐ ฝึกอบรม ☐ ประชุม ☐ ดูงาน ☐ สัมมนา ☐ ปฏิบัติการวิจัย

งบประมาณ ☑ เงินงบประมาณกรุงเทพมหานคร ☐ เงินบำรุงโรงพยาบาล

☐ ทุนส่วนตัว

จำนวนเงิน....๑๘๐,๐๐๐..... บาท

ระหว่างวันที่.....๘..สิงหาคม.๒๕๖๕ – ๗..สิงหาคม.๒๕๖๗.....

สถานที่..คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.....

การเผยแพร่รายงานผลการศึกษา/ฝึกอบรม/ ประชุม สัมมนา ผ่านเว็ปไซต์สำนักการแพทย์และกรุงเทพมหานคร

☑ ยินยอม ☐ ไม่ยินยอม

ส่วนที่ ๒ ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษา ฝึกอบรม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย

๒.๑ วัตถุประสงค์ ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษา คือ งานวิจัย เรื่อง ผลลัพธ์ของการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*๕๘:๐๑ ก่อนเริ่มใช้ยาอัลโลพูรินอลครั้งแรก ณ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

๒.๒ เนื้อหา

บทนำ

การแพ้ยาจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction, ADR) ประเภทหนึ่งที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจและไม่สามารถคาดคะเนได้ล่วงหน้าจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา การแพ้ยาส่วนใหญ่ที่พบมักเป็นอาการแพ้ยาทางผิวหนัง (cutaneous adverse drug reactions, CADRs) ซึ่งมีทั้งชนิดไม่รุนแรง (mild cutaneous adverse drug reactions, MCARs) เช่น maculopapular eruption (MPE) หรือลักษณะแพ้ยาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง และชนิดที่รุนแรง (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) ได้แก่ Stevens - Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) และ drug reaction with eosinophilia

and systemic symptoms (DRESS) แม้ว่าการเกิดอุบัติการณ์การแพ้ยาที่รุนแรงจะพบน้อย แต่ส่งผลต่อภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตของผู้ป่วยได้สูง จากข้อมูลพบว่าหนึ่งในยาที่สัมพันธ์ต่อการเกิด CADRs คือยา allopurinol ยา allopurinol เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี ราคาถูก จึงใช้เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับรักษาโรคเกาต์ และภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่มีอาการ แต่ยา allopurinol มีความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาการแพ้ยาทางผิวหนัง (CADRs) พบร้อยละ 2 ในประเทศไทยพบการรายงานความชุกของ TEN, DRESS, และ SJS ระหว่างปี พ.ศ. 2546 - 2550 จากยา allopurinol จำนวน 0.21, 0.53, และ 1.39 ต่อผู้ป่วย 1,000 รายในระยะเวลา 5 ปีตามลำดับ ค่าเฉลี่ยระยะเวลาการเกิดการแพ้ยาอยู่ที่ 22.2 วัน (7 - 42 วัน) หลังเริ่มใช้ยาอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเสียชีวิตจาก SCARs อยู่ที่ร้อยละ 11.39 การป้องกันการแพ้ยาจากการใช้ยา allopurinol เพื่อลดความเสี่ยงและป้องกันผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นตามมาจึงเป็นเรื่องที่มีความสำคัญ

ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการแพ้ยา allopurinol ประกอบไปด้วยปัจจัยเสี่ยงที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม ได้แก่ เพศหญิง อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี โรคไตวายเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด การใช้ร่วมกับยากลุ่ม diuretics และการใช้ยาในขนาดเริ่มต้นที่สูงกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน และปัจจัยทางพันธุกรรม พบข้อมูลการแปรผันของลักษณะทางพันธุกรรม (genetic variation) ของยีนในกลุ่ม human leukocyte antigen (HLA) ชนิด HLA-B*58:01 มีความสัมพันธ์กับการเกิด SCARs ครั้งแรกในประชากรชาวจีนฮั่น โดยพบความชุกของยีน HLA-B*58:01 สูงในกลุ่มชาวเอเชีย (ชาวไต้หวันร้อยละ 20 ชาวจีนฮั่นร้อยละ 10 -14 ชาวเกาหลีร้อยละ 12 ชาวไทยร้อยละ 7.7 - 16.33) พบน้อยในประชากรชาวยุโรปและชาวญี่ปุ่น (ชาวยุโรปร้อยละ 2 ชาวญี่ปุ่นร้อยละ 1) โดยผู้ที่มียีน HLA-B*58:01 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด CADRs แตกต่างกันไปตามความชุกของยีน สำหรับการศึกษาความสัมพันธ์ของผู้ป่วยที่พบการแพ้ยา allopurinol แบบ SJS/TEN, DRESS และ MPE กับยีน HLA-B*58:01 ในประชากรชาวไทยพบว่าผู้ที่มียีน HLA-B*58:01 จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN, DRESS และ MPE ได้มากกว่าผู้ที่ไม่มียีนดังกล่าวถึง 228.5 - 579, 430.33 และ 144 เท่าตามลำดับ ประสิทธิผลของการตรวจยีน HLA-B*58:01 สำหรับประชากรชาวไทย (CADR, SJS-TEN, DRESS, MPE) ได้แก่ sensitivity (96.67, 100, 100, 85.71) specificity (96, 96, 96, 96) positive predictive value; PPV (87.88, 76.47, 76.43, 60) และnegative predictive value; NPV (98.97, 100, 100, 98.97)

การป้องกันการเกิดการแพ้ยาสามารถทำได้โดยการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ผลลัพธ์ของการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรกโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคไตวายเรื้อรัง (eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตรเป็นเวลา 3 เดือนหรือนานกว่า) จากการศึกษาในต่างประเทศ พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดการแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรง (SJS ,TEN และ DRESS) ได้อย่างชัดเจน แต่สำหรับอาการแพ้ยาชนิดที่ไม่รุนแรง rash, itching, erythematous papules, MP rash, pruritus และurticaria) ยังสามารถพบได้อยู่แม้จะตรวจไม่พบยีนแพ้ยา HLA-B*58:01

โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ เป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิเริ่มต้นใช้การส่งตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2562 เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการแพ้ยา

บทบาทของเภสัชกรในการจัดการข้อมูลผลตรวจคัดกรองยีนแพ้ยาเป็นส่วนสำคัญของกระบวนการดังกล่าว ทั้งนี้จากข้อมูลการให้บริการสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol ในระหว่างปี พ.ศ. 2562 – 2564 พบเพียงร้อยละ 12.53 อาจเป็นเพราะการส่งตรวจยีนแพ้ยายังไม่ได้เป็นข้อกำหนดให้ส่งตรวจในผู้ป่วยทุกราย ขาดข้อมูลการศึกษาถึงผลของการส่งตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ต่อการลดความเสี่ยงและป้องกันการแพ้ยาทางผิวหนังในเชิงปฏิบัติ หรือข้อจำกัดในการส่งตรวจทางพันธุกรรม ดังนั้นงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลลัพธ์ของการส่งตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรก ณ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

กระบวนการ:

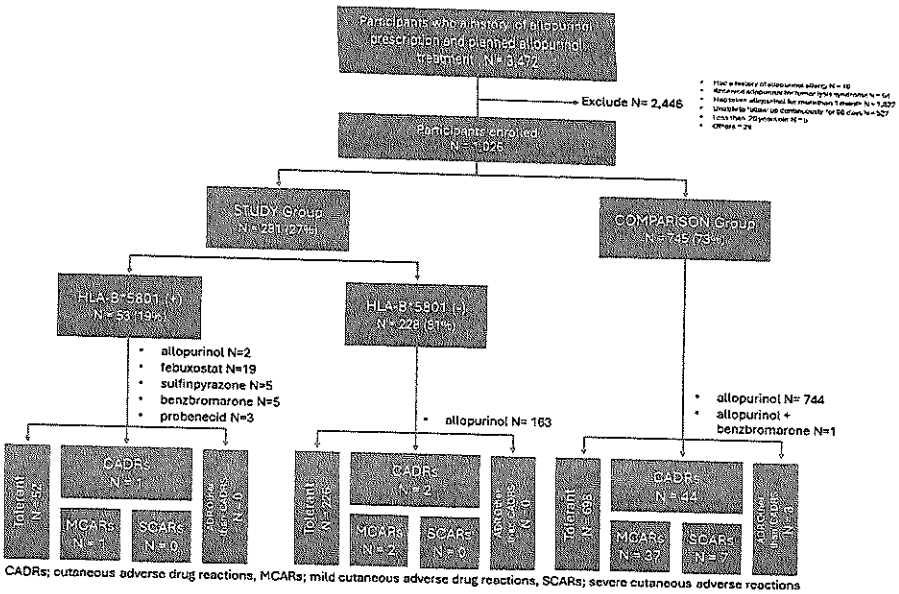
รูปแบบการวิจัยจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ได้รับการรับรองการวิจัยในคนกรุงเทพมหานคร ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวางแผนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยา allopurinol ที่เข้ารับบริการในโรงพยาบาลแผนกผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ กรุงเทพมหานคร ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วย หรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ กรุงเทพมหานคร โดยดึงข้อมูลจากการวินิจฉัยโดยแพทย์ (ICD10 code M10 และ E79.0) จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ HLA-B*58:01 และจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ใช้ยา allopurinol

วัตถุประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังจากยา allopurinol ในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา และไม่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol วัตถุประสงค์รอง 1) เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่ไม่รุนแรง และชนิดที่รุนแรงจากยา allopurinol ในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา และไม่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol และ2) เพื่อศึกษาความแตกต่างของค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยาในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา และไม่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol เกณฑ์การคัดอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย 1) ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 20 ขึ้นไป และ2) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคเกาต์ หรือภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่มีอาการและวางแผนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยา allopurinol ตามความเห็นของแพทย์ ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรก หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา allopurinol มาก่อนมาก่อนเข้าร่วมการวิจัย หรือผู้ป่วยที่พึ่งเริ่มยา allopurinol มาไม่เกิน 1 เดือน โดยยังไม่เกิดการแพ้ยาใด ๆ แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มศึกษาคือผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรก และกลุ่มเปรียบเทียบคือผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรก เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากการวิจัย ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา allopurinol มาก่อนเข้าร่วมการวิจัย 2) ผู้ป่วยที่เคยได้รับยา allopurinol มาก่อนเข้าร่วมการวิจัยมากกว่า 1 เดือน 3) ผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol สำหรับป้องกันการเกิด tumor lysis syndrome และ4) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามผลของการใช้ยา allopurinol ต่อเนื่องได้ครบตามระยะเวลา 90 วัน ผู้ป่วยที่เกิดอาการแพ้ยาหมายถึง 1) ผู้ป่วยที่พบอาการผิดปกติทางผิวหนัง ที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับการได้รับยา allopurinol และอาการดีขึ้นหลังหยุดใช้ยา แบ่งเป็นชนิด

ที่ไม่รุนแรง (MCARs) ได้แก่ pruritus, urticaria, MPE, erythema หรืออาการทางผิวหนังอื่น ๆ ที่ได้รับการประเมินว่าสัมพันธ์กับอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่ไม่รุนแรง และชนิดที่รุนแรง (SCARs) ได้แก่ SJS, TEN และ DRESS 2) ได้รับการตรวจวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ หรือแพทย์ผิวหนัง หรือเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยของผื่นแพ้ยาแต่ละชนิดคือ SJS/TEN: ผื่นตุ่มน้ำพอง blisters (epidermal detachment) ผิวหนังกำพร้าตายและหลุดลอก และแยกลักษณะผื่นแพ้ยาตามพื้นที่ผิวหนังที่หลุดลอก (% body surface area, BSA detachment) โดย SJS: พบน้อยกว่า 10 %, overlap SJS-TEN เท่ากับ 10 - 30 % และTEN มากกว่า 30 % เกณฑ์ในการประเมินยาที่สงสัย algorithm of drug causality for Epidermal necrolysis (ALDREN) พบคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนนขึ้นไป และDRESS: ผู้ป่วยพบผื่นทางผิวหนังร่วมกับอาการแสดงความผิดปกติของอวัยวะภายในอย่างน้อย 2 ข้อ เช่น ตับอักเสบ ความผิดปกติของระบบโลหิตโดยเฉพาะ eosinophilia, atypical lymphocytes และไตอักเสบ เกณฑ์ในการวินิจฉัย RegiSCAR พบคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนนขึ้นไป และ3) ได้รับการประเมินโดยเภสัชกรประจำหน่วยแพ้ยาถึงสาเหตุการแพ้ยาอย่างเหมาะสม (Naranjo's algorithm ระดับตั้งแต่ possible ขึ้นไป สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการแพ้ยาหมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 90 วัน และไม่พบอาการผิดปกติทางผิวหนังจากการใช้ยา

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างผู้วิจัยใช้โปรแกรม G*power ในการคำนวณขนาดตัวอย่างโดยกำหนดระดับความเชื่อมั่น (α) ที่ 0.05 (two-sided) อำนาจทดสอบ (1-β) เท่ากับ 80 % และจากอุบัติการณ์การเกิด CADRs จากยา allopurinol ได้ร้อยละ 2 คาดว่าสามารถลดอุบัติการณ์ลงได้เหลือร้อยละ 0.2 คำนวณขนาดอิทธิพล (effect size) ได้เท่ากับ 0.129 ใช้สถิติในการวิเคราะห์ คือ chi-square test จะได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบในอัตราส่วน 1:1 ทั้งหมดเท่ากับ 476 ราย (แบ่งเป็นกลุ่มศึกษา 238 ราย และกลุ่มเปรียบเทียบ 238 ราย)

อุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังโดยรวม (cumulative incidence; I_{CADRs}) คำนวณจากร้อยละ [จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดการแพ้ยา/(จำนวนผู้ป่วยที่ตรวจยีนแพ้ยาเป็นลบและใช้ยา allopurinol +ผู้ป่วยที่ตรวจพบยีนแพ้ยาเป็นบวกที่ระยะเวลาการติดตาม 90 วัน)]x100 โดยอุบัติการณ์แพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่ไม่รุนแรง (I_{MCARs}) และชนิดที่รุนแรง (I_{SCARs}) สามารถคำนวนเหมือนกันกับอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังโดยรวม และค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยา หมายถึง ผลรวมค่าเฉลี่ยของค่าใช้จ่ายทางตรง (direct medical treatment costs; C) ได้แก่ 1) ค่าตรวจยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 (C_1) 2) ค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการรักษาการแพ้ยา [ค่าพบแพทย์ ค่าตรวจร่างกาย ค่ายา ค่าทางห้องปฏิบัติการ และค่ารักษาตัวในโรงพยาบาล] (C_2) 3) ค่ายา allopurinol (C_3) 4) ค่ายาลดกรดยูริกในเลือดตัวอื่น [febuxostat, sulfinpyrazone, probenecid และ benzbromarone] (C_4) ที่ระยะเวลาการติดตามทั้งหมด 90 วัน โดยค่าใช้จ่ายทั้งหมดเป็นมุมมองของบุคลากรทางการแพทย์ (provider perspective) ผู้วิจัยประเมินผลลัพธ์เปรียบเทียบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher' s Exact test กำหนดค่า p-value < 0.05 และความแตกต่างค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยาระหว่างกลุ่มการศึกษา และกลุ่มเปรียบเทียบ



รูปที่ 1 ผู้ป่วยที่ได้เข้าร่วมการศึกษาและผลลัพธ์

ผลการศึกษา:

ในช่วงการศึกษาระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 พบผู้ป่วยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคเกาต์ หรือภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่มีอาการ และวางแผนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยา allopurinol ครั้งทั้งหมด 3,472 ราย ได้รับการตรวจปัจจัยทางด้านพันธุกรรมยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 จำนวน 417 ราย และไม่ได้รับการตรวจยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 จำนวน 3,055 ราย และผ่านคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัด และคัดออกอาสาสมัครตามที่ผู้วิจัยกำหนดทั้งหมด 1,026 ราย ในกลุ่มศึกษาทั้งหมด 281 ราย แพทย์พิจารณาสั่งใช้ยาลดกรดยูริกในเลือดพร้อมส่งตรวจยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 หรือใช้ยา allopurinol ต่อเนื่องมาไม่เกิน 1 เดือน จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 8.9) และแพทย์พิจารณารอจนกว่าจะได้รับผลตรวจยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 จำนวน 256 ราย (ร้อยละ 91.1) หลังทราบผลตรวจยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 แพทย์พิจารณาสั่งใช้ยาเพิ่มขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่ผลยีนแพ้ยาเป็นลบได้รับยา allopurinol จำนวน 163 ราย (ร้อยละ 58.0) เป็นบวกได้รับยาลดกรดยูริกในเลือดอื่น ๆ จำนวน 34 ราย (ร้อยละ12.1) แบ่งเป็น 1) ยา febuxostat จำนวน 21 ราย โดยพบว่าผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา allopurinol จำนวน 2 รายที่หลังทราบผลยีนเป็นบวกพบอาการแพ้ยาชนิดไม่รุนแรง 1 ราย และทั้ง 2 รายเปลี่ยนเป็นยา febuxostat 2) ยา sulfinpyrazone จำนวน 5 ราย 3) ยา probenecid จำนวน 3 ราย และ 4) ยา benzbromarone จำนวน 5 ราย และผู้ป่วยที่ยังไม่ได้เริ่มยาลดกรดยูริกในเลือด แต่รักษาด้วยวิธีอื่น ได้แก่ การปรับเปลี่ยนวิธีการรับประทานอาหาร หรือการได้รับการรักษาด้วยยาบรรเทาอาการปวดเฉียบพลัน เป็นต้น จำนวน 84 ราย (ร้อยละ 29.9) และกลุ่มเปรียบเทียบจำนวน 745 ราย ค่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มศึกษาเท่ากับ 68 $\pm$ 13 ปี และกลุ่มเปรียบเทียบเท่ากับ 62 $\pm$ 14 ปี เพศกลุ่มศึกษาพบเพศชายร้อยละ 65 และกลุ่มเปรียบเทียบพบเพศชายร้อยละ 77 ประวัติโรคประจำตัวโรคไตวายเรื้อรังตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป (CrCL < 60 ml/min) ในกลุ่มศึกษาพบร้อยละ 78 และกลุ่มเปรียบเทียบพบร้อยละ 48 และข้อบ่งใช้สำหรับเริ่มใช้ยาลดกรดยูริกในเลือด แบ่งเป็น

1) รักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่มีอาการในกลุ่มศึกษาพบร้อยละ 51 และกลุ่มเปรียบเทียบพบร้อยละ 35 และ2) โรคเกาต์ในกลุ่มศึกษาพบร้อยละ 49 และกลุ่มเปรียบเทียบพบร้อยละ 65 พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอายุ เพศ โรคไตวายเรื้อรังระดับตั้งแต่ 3 ขึ้นไป ข้อบ่งใช้ยาระหว่างกลุ่มศึกษา และกลุ่มเปรียบเทียบ (p = < 0.001) และไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มสุรา ประวัติการใช้ยาสมุนไพรและอาหารเสริม การได้รับยาขับปัสสาวะร่วม (hydrochlorothiazide, furosemide) ระหว่างกลุ่มศึกษากับกลุ่มเปรียบเทียบดังตารางที่ 1

ค่ามัธยฐานขนาดยา allopurinol ที่ผู้ป่วยได้รับเริ่มต้น(IQR) ในกลุ่มศึกษาผู้ป่วยที่ตรวจยืนแพ้ยาเป็นบวกที่ได้รับยา allopurinol จำนวน 2 ราย เท่ากับ 50 มิลลิกรัมต่อวัน (50) เป็นลบได้รับยา allopurinol จำนวน 163 ราย เท่ากับ 50 มิลลิกรัมต่อวัน (50 - 100) และกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้รับยา allopurinol จำนวน 745 ราย เท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อวัน (50 - 100) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของขนาดยา allopurinol ที่ผู้ป่วยได้รับเริ่มต้นระหว่างกลุ่มที่ตรวจยืนแพ้ยาเป็นบวกกับลบ (p = 0.265) แต่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มศึกษากับกลุ่มเปรียบเทียบ (p = <0.001)

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยา allopurinol ที่ระยะเวลาการติดตามการแพ้ยา 90 วัน ในกลุ่มศึกษาพบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังโดยรวม และชนิดที่ไม่รุนแรงเท่ากันจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 1.4) และกลุ่มเปรียบเทียบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังโดยรวม และชนิดที่ไม่รุนแรงจำนวน 44 ราย (ร้อยละ 5.9) และ 37 ราย (ร้อยละ5.0) ตามลำดับ พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.007, 0.02 ตามลำดับ) สำหรับในกลุ่มศึกษาพบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่รุนแรงเท่ากับร้อยละ 0 และกลุ่มเปรียบเทียบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางชนิดที่รุนแรงเท่ากับ 7 ราย (ร้อยละ 0.9) [p = 0.216] ตารางที่ 2

กลุ่มศึกษาพบผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่ไม่รุนแรง (MCARs) จำนวน 3 ราย ลักษณะอาการแพ้ยาที่พบ prurutic rash 2 ราย และ oral ulcer 1 ราย ผู้ป่วยที่ตรวจยืนแพ้ยาเป็นบวกพบ prurutic rash 1 ราย เป็นลบพบ prurutic rash 1 ราย และ oral ulcer 1 ราย ค่ามัธยฐานระยะเวลาการได้รับยาจนถึงวันที่เกิดอาการแพ้ยาเท่ากับ 29 (21.5-58) วัน ผลการรักษาผู้ป่วยทุกรายหายเป็นปกติ ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่รุนแรง (SCARs) และกลุ่มเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่ไม่รุนแรง (MCARs) จำนวน 37 ราย ลักษณะอาการแพ้ยาที่พบ prurutic rash 9 ราย MP rash 8 ราย erythematous rash 6 ราย oral ulcer 6 ราย fever myalgia and oral ulcer 2 ราย lip rash 1 ราย angioedema 1 ราย urticaria 1 ราย bullus eruption 1 ราย และfixed drug eruption 1 ราย ค่ามัธยฐานระยะเวลาการได้รับยาจนถึงวันที่เกิดอาการแพ้ยาเท่ากับ 20 (13-30) วัน ค่ามัธยฐานจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลจำนวน 4 วัน ผลการรักษาผู้ป่วยทุกรายหายเป็นปกติ พบผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่รุนแรง (SCARs) จำนวน 7 ราย ลักษณะอาการแพ้ยาที่พบ SJS 4 ราย SJS with DRESS 1 ราย SJS overlap TEN with DRESS 1 ราย และ DRESS 1 ราย ค่ามัธยฐานระยะเวลาการได้รับยาจนถึงวันที่เกิดอาการแพ้ยาเท่ากับ 25 (14-41) วัน ค่ามัธยฐานจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลจำนวน 8(4-26) วัน นอนอยู่หอผู้ป่วยวิกฤต 1 รายจำนวน 21 วัน การ

ส่งตรวจหลังเกิดการแพ้ยา SCARs เพียง 1 ราย และพบผลยีนแพ้ยาเป็นบวก ภาวะเยื่อบุผิวอักเสบ (mucous involvement) พบบริเวณเยื่อบุริมฝีปากจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 86) และอวัยวะเพศ 1 ราย (ร้อยละ 14) พบภาวะแทรกซ้อนของอวัยวะภายในทำงานผิดปกติจากการแพ้ยา (organ involvement) 1 อวัยวะจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 43) และมากกว่าหรือเท่ากับ 2 อวัยวะจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 14) ได้แก่ ภาวะตับอักเสบ (ค่ามัธยฐาน ALT เท่ากับ 171, 147 – 523 IU/L) ภาวะไตอักเสบ 1 ราย (ร้อยละ 14) ภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ (ระดับ CPK 463 IU/L) ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophilia สูง (ค่ามัธยฐาน 1052.81, 961.11 – 1320.21 เซลล์) และพบเม็ดเลือดขาวชนิด atypical lymphocyte (ค่ามัธยฐานร้อยละ 1.5, 1.0 – 2.0) พบผู้ป่วย 1 รายเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนคือ ปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator-associated pneumonia, VAP) กลุ่มเปรียบเทียบพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา allopurinol ที่ไม่ใช่อาการทางผิวหนังจำนวน 3 ราย ได้แก่ fever 2 ราย และ transaminitis 1 ราย

จากข้อมูลผลลัพธ์ค่าความแตกต่างของค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยาระหว่างกลุ่มศึกษา และกลุ่มเปรียบเทียบ คือ 1) ค่าเฉลี่ยของค่าตรวจยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 (cost of HLA-B*58:01 testing; C_1) เท่ากับ 1,000 บาทต่อราย 2) ค่าเฉลี่ยของค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับการรักษาการแพ้ยา (cost of ADRs management; C_2) เท่ากับ -80,486.13 บาทต่อราย 3) ค่าเฉลี่ยของค่ายา allopurinol (cost of allopurinol; C_3) เท่ากับ -14.27 บาทต่อราย 4) ค่าเฉลี่ยของค่ายาลดกรดยูริกในเลือดตัวอื่น (cost of alternative drugs; C_4) เท่ากับ 1,301.87 บาทต่อราย ดังนั้นค่าเฉลี่ยค่าใช้จ่ายโดยรวมระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบ เท่ากับ 6,515.15 และ 84,713.67 บาทต่อราย โดยค่าความแตกต่างเท่ากับ -78,198.52 บาทต่อราย ตารางที่ 3

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	กลุ่มศึกษา (STUDY group)				กลุ่มเปรียบเทียบ (COMPARISON group)	
	HLA-B*58:01 positive N = 53	HLA-B*58:01 negative N = 228	P-value+	Total N=281	Total N =745	P-value*
1. Mean age, years (SD)	71.77 (10.80)	66.76 (12.56)	0.198	67.68 (12.38)	61.56 (13.92)	<0.001
2. Sex (%)						
- Male	36 (67.9)	146 (64)	0.593	182 (64.8)	574 (77)	<0.001
- Female	17 (32.1)	82 (36)		99 (35.2)	171 (23)	
3. Median BMI, kg/m2, (IQR)	24.69 (21.54-26.50)	24.22 (21.68-28.42)	0.308	24.34 (21.62-27.55)	25.39 (22.21-29.30)	0.009
4. Smoking (%)	5 (9.4)	20 (8.8)	1.000	25 (8.9)	77 (10.3)	0.492
5. Alcohol drinking (%)	12 (5.3)	4 (7.5)	0.744	16 (5.7)	56 (7.5)	0.308
6. Underlying disease (%)						
- Hypertension	43 (81.1)	183 (80.3)	0.886	226 (80.4)	510 (68.5)	<0.001
- Dyslipidemia	36 (67.9)	152 (66.7)	0.861	188 (66.9)	494 (66.3)	0.857
- Diabetes mellitus	25 (47.2)	91 (39.9)	0.334	116 (41.3)	226 (30.3)	<0.001

- Stroke	8 (15.1)	12 (5.3)	0.019	20 (7.1)	44 (5.9)	0.474
- Rheumatoid	0 (0)	1 (0.4)	1.000	1 (0.4)	3 (0.4)	1.000
- Chronic Kidney Disease, CKD	41 (77.4)	178 (78.1)	0.910	219 (77.9)	357 (47.9)	<0.001
+ CKD stage 3 (≤ 30 CrCL< 60 ml/min/m^2)	21 (39.6)	88 (38.6)	0.890	109 (38.8)	244 (32.8)	0.069
+ CKD stage 4 (≤ 15 CrCL< 30 ml/min/m^2)	16 (30.2)	73 (32)	0.797	89 (31.7)	98 (13.2)	<0.001
+ CKD stage 5 (CrCL< 15 ml/min/m^2)	4 (7.5)	17 (7.5)	1.000	21 (7.5)	15 (2)	<0.001
- Ischemic heart disease	8 (15.1)	21 (9.2)	0.205	29 (10.3)	111 (14.9)	0.057
- Chronic heart disease	0 (0)	15 (6.6)	0.083	15 (5.3)	26 (3.5)	0.178
- Cancers	3 (5.7)	6 (2.6)	0.378	9 (3.2)	14 (1.9)	0.202
- Others	16 (30.2)	62 (27.2)	0.661	78 (27.8)	187 (25.1)	0.386
7. Adverse drug reactions history (%)						
- Side effect	5 (9.4)	7 (3.1)	0.054	12 (4.3)	34 (4.6)	0.840
- Drug allergy	5 (9.4)	33 (14.5)	0.334	38 (13.5)	72 (9.7)	0.075
10. Herbal /supplement use (%)	0 (0)	6 (2.6)	0.365	6 (2.1)	22 (3)	0.473
11. Diuretic use (%)						
- Hydrochlorothiazide	0 (0)	2 (0.9)	1.000	2 (0.7)	15 (2)	0.178
- Furosemide	7 (13.2)	40 (17.5)	0.446	47 (16.7)	110 (14.8)	0.437
12. indication (%)						
- Asymptomatic hyperuricemia	23 (43.4)	121 (53.1)	0.204	144 (51.2)	263 (35.3)	<0.001
- Gout	30 (56.6)	107 (46.9)		137 (48.8)	482 (64.7)	
13. Median Starting Dose, mg/day (IQR)	N = 2	N=163		N=165	N =745	
- allopurinol	50 (50)	50 (50-100)	0.265	50 (50-100)	100 (50-100)	<0.001

+Compare between HLA-B*58:01(+) and HLA-B*58:01 (-) groups, *Compare between study and comparison groups, Statistic significance P-value<0.05, CKD; Chronic Kidney Disease, CrCL; Creatinine Clearance (Cockcroft-Gault Equation);

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบอุบัติการณ์แพ้ยาทางผิวหนังระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบ

อุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนัง (%)	HLA-B*580:1 positive n = 53	HLA-B*58:01 negative n = 163	P-value+	รวม n=216	กลุ่มเปรียบเทียบรวม n=745	P-value*
- I_{CADRs}	1 (1.9%)	2 (1.2%)	1.000	3 (1.4%)	44 (5.9%)	0.007*
• I_{MCARS}	1 (1.9%)	2 (1.2%)	1.000	3 (1.4%)	37 (5.0%)	0.02*
• I_{SCARs}	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	7 (0.9%)	0.216

+เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษา HLA-B*58:01 (+) และHLA-B*58:01 (-)

*เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบ, Statistic significance P-value<0.05

ตารางที่ 3 ตารางแสดงการวิเคราะห์ข้อมูลค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยา

ค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยา	ผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 (C_{Test})	ผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ($C_{No\ test}$)	ผลลัพธ์ (Δ mean difference = C_{Test}- $C_{No\ test}$)
1. ค่าเฉลี่ยของค่าตรวจยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 (cost of HLA-B*58:01 testing; C_1), บาทต่อราย	1,000	-	1,000
2. ค่าเฉลี่ยของค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับการรักษาการแพ้ยา (cost of ADRs management; C_2), บาทต่อราย			
2.1 ค่ารักษาการแพ้ยาชนิดที่ไม่รุนแรง (cost of MCARs)	6.33	118.82	-112.49
2.2 ค่ารักษาการแพ้ยาชนิดที่รุนแรง (cost of SCARs)	0	80,373.64	-80,373.64
3 ค่าเฉลี่ยของค่ายาallopurinol (cost of allopurinol; C_3), บาทต่อราย	73.82	88.09	-14.27
4 ค่าเฉลี่ยของค่ายาลดกรดยูริกในเลือดตัวอื่น (cost of alternative drugs; C_4), บาทต่อราย,			
4.1 ค่ายา febuxostat	2,276.70	1,580.38	696.32
4.2 ค่ายา sulfinpyrazone	2,310.8	2,393	-82.20
4.3 ค่ายา probenecid	262.50	0	262.50
4.4 ค่ายา benzbromarone	585	159.75	425.25
รวม, (บาทต่อราย)	**6,515.15**	**84,713.67**	**-78,198.52**

อภิปรายผล:

ข้อมูลยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ในการศึกษานี้พบว่าผลเป็นบวกร้อยละ 18.86 ซึ่งสอดคล้องกับความชุกของยีน HLA-B*58:01 ในประชากรชาวไทยที่พบร้อยละ 7.7 – 16.33 คำแนะนำจาก

the American college of rheumatology (ACR) ปี พ.ศ. 2563 แนะนำให้มีการตรวจคัดกรองยีนในกลุ่มประชากรที่มีความชุกของยีน HLA-B*58:01 สูง ได้แก่ ชาวจีนฮั่น ชาวเกาหลี ชาวไทย และชาวแอฟริกันอเมริกันก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ผลของการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ตาม statement from the clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) ปี พ.ศ.2558 และ summary of recommendations from the Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) of the Royal Dutch association for the advancement of pharmacy (KNMP) ปี พ.ศ. 2560 ให้ข้อมูลว่าในกรณีที่ผู้ป่วยตรวจพบยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 เป็นบวกไม่แนะนำให้การรักษาด้วยยา allopurinol หากไม่จำเป็นและพิจารณาใช้ยาทางเลือกตัวอื่น เช่น febuxostat ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ตรวจยีนแพ้ยาเป็นบวกแพทย์พิจารณาเลือกใช้ยาลดกรดยูริกทางเลือกอื่นเรียงลำดับจากมากไปน้อย ได้แก่ febuxostat sulfinpyrazone benzbromarone probenecid ตามลำดับ โดยการศึกษานี้ร้อยละ 91 แพทย์พิจาราณารอผลการตรวจยีนก่อนสั่งใช้ยาตามผลยีน แต่พบผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่เริ่มยา allopurinol พร้อมส่งตรวจยีนแพ้ยาภายหลังทราบผลยีนเป็นบวกพบแพ้ยาชนิดไม่รุนแรง 1 ราย และทั้ง 2 รายเปลี่ยนเป็นยา febuxostat ผู้วิจัยมีความเห็นถึงการเริ่มใช้ยาลดกรดยูริกในเลือดควรพิจารณาเริ่มใช้หลังทราบผลยีนแพ้ยาจะเป็นแนวทางที่ปลอดภัยกับผู้ป่วยมากที่สุด ตามคำแนะนำจาก ACR ปี พ.ศ. 2563 การรักษาในระยะยาวด้วยยาลดกรดยูริกในเลือด พิจาราณาเลือกใช้ allopurinol หรือ febuxostat เป็นยาทางเลือกแรก หากไม่สามารถควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดได้ตามเป้าหมายพิจารณาเพิ่มยากลุ่มที่เร่งการขับยูริกออกทางไต uricosuric (sulfinpyrazone, probenecid, benzbromarone) เป็นทางเลือกลำดับถัดมา แต่สำหรับประเทศไทยจำเป็นต้องใช้ยา allopurinol ก่อนหากควบคุมอาการไม่ได้หรือพบอาการแพ้ยาให้เลือกยากลุ่ม uricosuric (sulfinpyrazone, probenecid, benzbromarone) เป็นลำดับถัดมาโดยไม่มีข้อห้ามใช้ยากลุ่ม uricosuric เนื่องจากเงื่อนไขการสั่งใช้ยา febuxostat ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ(บัญชียา ง) ปี พ.ศ. 2566 แพทย์สามารถพิจารณาสั่งใช้ยา febuxostat แบบมีเงื่อนไข กรณีตรวจพบยีนแพ้ยาเป็นบวก ดังนี้ 1) ผู้ป่วยตรวจพบยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 เป็นบวก และมีข้อห้ามยากลุ่ม uricosuric หรือ2) ผู้ป่วยโรคเกาต์ที่มีระดับกรดยูริกมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ภายหลังจากการใช้ยากลุ่ม uricosuric (กรณีผู้ป่วยที่แพ้ยา allopurinol ชนิดรุนแรง หรือมียีนแพ้ยา HLA-B*58:01 เป็นบวก)

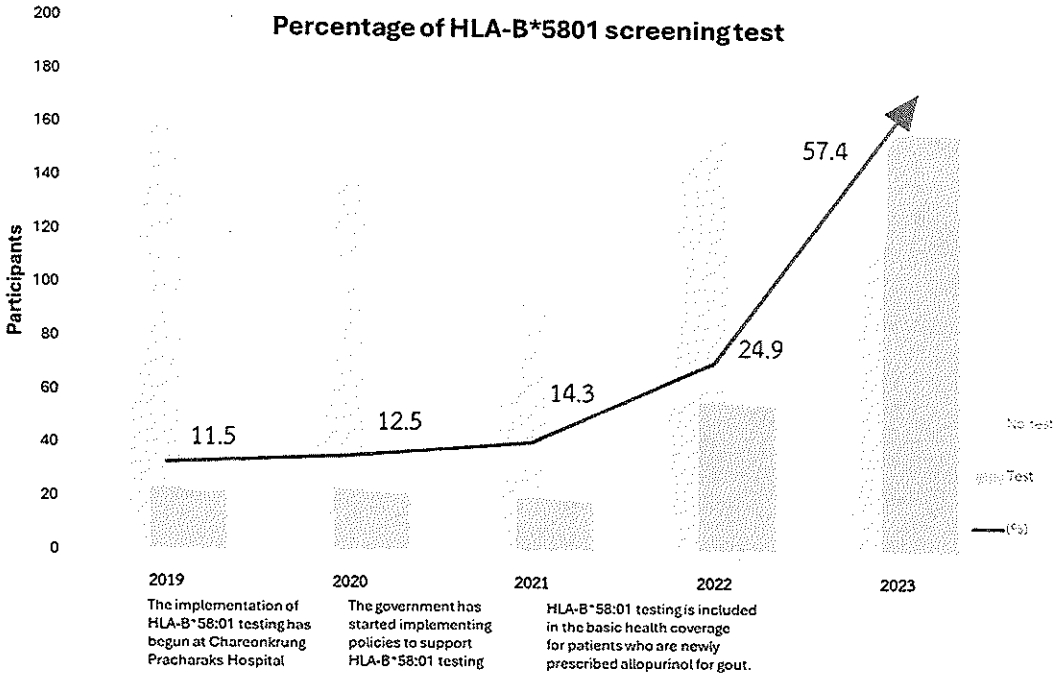
อุบัติการณ์การแพ้ยาในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรกที่ระยะแวลาการติดตาม 90 วัน สามารถลดอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังโดยรวมและอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่ไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่รุนแรงในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 โดยสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ทุกราย สามารถช่วยลดการเกิดอุบัติการณ์การแพ้ยาทั้งชนิดผิวหนังโดยรวม (CADRs) และอุบัติการณ์การแพ้ยาที่รุนแรง (SCARs) ได้ แต่อาการแพ้ยาชนิดที่ไม่รุนแรง (MCARS) ยังสามารถพบได้อยู่แม้จะตรวจไม่พบยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ซึ่งอาจขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงต่อการแพ้ยาอื่น ๆ

จากการศึกษานี้พบว่าลักษณะผู้ป่วยที่พบการแพ้ยาระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยาจนถึงวันที่เกิดอาการผิดปกติเท่ากับ 20 – 29 วัน โดยใกล้เคียงกับลักษณะผู้ป่วยที่พบอาการแพ้ยา allopurinol ที่รุนแรงใน

ประเทศไทย ระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยาจนถึงวันที่เกิดอาการผิดปกติเท่ากับ 22 วันจากข้อมูลผู้วิจัย จึงแนะนำให้ส่งตรวจตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา allopurinol ต่อเนื่องมาไม่เกิน 1 เดือน โดยยังไม่เกิดอาการแพ้ยา

ค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยาถึงแม้จะมีต้นทุนของการตรวจการแพ้ยาแต่สามารถลดค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยาได้ถึง 13 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยาที่ระยะเวลาการติดตาม 90 วัน

โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ได้เริ่มใช้การตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2562 ในช่วงปี พ.ศ. 2565 - 2566 ร้อยละการส่งตรวจคัดกรองยีนแพ้ยามีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น โดยเริ่มจาก 11.5% ในปี พ.ศ. 2562 ไปจนถึง 57.4% ในปี พ.ศ. 2566 อาจมีผลมาจากนโยบายของรัฐบาลในการสนับสนุนการส่งตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol ที่เริ่มมีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563 และการรับรองการส่งตรวจฟรีตามที่สิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช) ตั้งแต่วันที่ 15 มีนาคม พ.ศ. 2564 เป็นต้นมา ซึ่งทำให้ผู้ป่วยโรคเกาต์รายใหม่สามารถเข้าถึงการส่งตรวจได้มากขึ้น (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 ร้อยละการส่งตรวจยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 แบ่งตามจำนวนปี

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ 1) ในการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังในกลุ่มเปรียบเทียบที่พบการแพ้ยาส่วนใหญ่ไม่ได้รับการส่งตรวจยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 เพื่อยืนยันผลของการแพ้ยา ทำให้ไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดเกี่ยวกับอิทธิพลของปัจจัยของทางพันธุกรรม HLA-B*58:01 ต่อการแพ้ยาได้ 2) การศึกษานี้ไม่ได้มีการควบคุมปัจจัยกวนอื่น ๆ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่พบการแพ้ยามีจำนวนน้อยทำให้ไม่เพียงพอต่อการควบคุมปัจจัยกวนทั้งหมดได้ 3) การติดตามการแพ้ยาในการศึกษานี้มีระยะเวลาไม่นานเพียง 90 วัน

ข้อเสนอแนะควรทำการศึกษาต่อไปในกลุ่มประชากรที่มีขนาดใหญ่และมีความหลากหลายมากขึ้น โดยอาจทำการศึกษาในรูปแบบ multicenter study ที่มีการเก็บรวบรวมข้อมูลจากหลายโรงพยาบาลที่มีนโยบายและประสบการณ์ในการส่งตรวจยีนแพ้ยา หรือการจัดการข้อมูลเชิงนโยบายที่แตกต่างกัน ซึ่งจะช่วยในการวิเคราะห์และสรุปข้อมูลอย่างครอบคลุมและมีประสิทธิภาพ โดยการศึกษาดังกล่าวอาจช่วยสร้างแนวทางปฏิบัติของการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 และแนวทางในการดูแลผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการแพ้ยา allopurinol รวมถึงระบบการจัดการข้อมูลหลังจากทราบผลยีนแพ้ยาที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นในอนาคต

ดังนั้นจากผลการศึกษา แนะนำให้ตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรก หรือผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา allopurinol ต่อเนื่องมาไม่เกิน 1 เดือน โดยยังไม่เกิดอาการแพ้ยา ในกรณีที่พบว่าผลยีนเป็นลบ แนะนำให้เริ่มใช้ยา allopurinol ในขนาดเริ่มต้น 100 มิลลิกรัมต่อวัน หากพบผลยีนแพ้ยาเป็นบวก แนะนำให้ใช้ยาลดกรดยูริกเป็นตัวเลือกอื่นตามความเหมาะสมของสภาวะผู้ป่วย เช่น febuxostat หรือ uricosuric (sulfinpyrazone, probenecid, benzbromarone) พร้อมทั้งเฝ้าระวังและติดตามการแพ้ยาในผู้ป่วยต่อเนื่องอย่างน้อยเป็นระยะเวลา 90 วัน

๒.๓ ประโยชน์ที่ได้รับ

๒.๓.๑ ☑ ต่อตนเอง ทำให้ทราบถึงประสิทธิผลของการตรวจคัดกรองปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม HLA-B*๕๘:๐๑ ก่อนเริ่มยา allopurinol ต่อจำนวนอุบัติการณ์แพ้ยาทางผิวหนังจากยา allopurinol ค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยา ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการป้องกัน และลดระดับความร้ายแรงของการแพ้ยา รวมถึงลดค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดขึ้นจากการแพ้ยา

๒.๓.๒ ☑ ต่อองค์กร อาศัยผลของงานวิจัยเพื่อสนับสนุนให้มีส่งเสริมนโยบายการส่งตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*๕๘:๐๑ ก่อนเริ่มยา allopurinol เพิ่มมากขึ้น

๒.๓.๓ ☑ อื่น ๆ ต่อผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองปัจจัยเสี่ยงทางด้านพันธุกรรมก่อนเริ่มใช้ยาทำให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา แนวทางการรักษาที่เหมาะสม ได้รับคำแนะนำการปฏิบัติตัวในการเฝ้าระวังการแพ้ยา และการจัดการข้อมูลยีนแพ้ยาอย่างถูกต้องเหมาะสม

ส่วนที่ ๓ ปัญหาและอุปสรรค

เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจยีนแพ้ยาก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol มีอัตราการส่งน้อย โดยมีการเริ่มส่งตรวจยีนแพ้ยาตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๕๖๒ รูปแบบการศึกษาเป็นการวิจัยจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง ดังนั้นผู้วิจัยจะรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวางแผนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยา allopurinol และผ่านเกณฑ์คัดเข้าร่วมการวิจัยระหว่างวันที่ ๑ มกราคม พ.ศ. ๒๕๖๒ จนถึงวันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๖๖

ส่วนที่ ๔ ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะ

การได้รับการศึกษาจากหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สามารถทำให้เพิ่มทักษะของการทำงานวิจัย และวิเคราะห์ข้อมูลในเชิงปฏิบัติให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

ลงชื่อ.....ผู้รายงาน

ส่วนที่ ๕ ความคิดเห็นของผู้บังคับบัญชา

ถือได้ว่าการไปศึกษาครั้งนี้ ได้รับความรู้ ได้ทราบถึงประสิทธิผลของการตรวจคัดกรองปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม และอาศัยผลของงานวิจัยเพื่อสนับสนุนให้มีการส่งเสริมนโยบายการส่งตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*๕๘:๐๑ ก่อนเริ่มยา allopurinol เพิ่มมากขึ้น ทำให้มีความปลอดภัยจากการใช้ยา มีแนวทางการรักษาที่เหมาะสม ตลอดจนลดค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดขึ้นจากการแพ้ยา เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วยและหน่วยงาน

ลงชื่อ.....หัวหน้าส่วนราชการ

(นายพรเทพ แซ่เฮ้ง)

ผู้อำนวยการโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

ผลการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ที่โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

ที่มาและความสำคัญ: ยีนแพ้ยา HLA-B58:01 เป็นปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมที่สำคัญต่อการเกิดปฏิกิริยาผิวหนังที่ไม่พึงประสงค์จากยา allopurinol (cutaneous adverse drug reactions; CADRs) ซึ่งรวมถึงปฏิกิริยาที่รุนแรง (severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs) และปฏิกิริยาที่ไม่รุนแรง (mild cutaneous adverse drug reactions; MCARs) แต่การส่งตรวจคัดกรอง HLA-B58:01 ในประเทศไทยยังต่ำกว่าที่ควร เนื่องจากยังไม่มีการกำหนดให้ตรวจเป็นข้อบังคับสำหรับผู้ป่วยทุกคน และยังขาดการศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบของการตรวจคัดกรอง HLA-B*58:01 ในการปฏิบัติทางคลินิก

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังจากยา allopurinol โดยรวมทั้งชนิดที่ไม่รุนแรงและรุนแรง และศึกษาความแตกต่างของค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจยีนแพ้ยา (กลุ่มศึกษา) และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจยีนแพ้ยา (กลุ่มเปรียบเทียบ)

วิธีการศึกษา

การวิจัยจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ กรุงเทพมหานคร ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2566

เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้า และผู้ป่วยออกจากงานวิจัย

เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้า

1. ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 20 ขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคเกาต์ หรือภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่มีอาการ และวางแผนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยา allopurinol ตามความเห็นของแพทย์
3. ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรก หรือใช้ยา allopurinol ต่อเนื่องมาไม่เกิน 1 เดือน โดยยังไม่เกิดการแพ้ยาใด ๆ (กลุ่มศึกษา)

และผู้ป่วยที่ไปได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรก (กลุ่มเปรียบเทียบ)

เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา allopurinol มาก่อนเข้าร่วมการวิจัย
2. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยา allopurinol มาก่อนเข้าร่วมการวิจัยมากกว่า 1 เดือน
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol สำหรับป้องกันการเกิด tumor lysis syndrome
4. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามผลของการใช้ยา allopurinol ต่อเนื่องได้ครบตามระยะเวลา 90 วัน

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ผ่านคุณสมบัติตามที่ผู้วิจัยกำหนดทั้งหมด 1,026 ราย แบ่งเป็นกลุ่มศึกษา 281 รายและกลุ่มเปรียบเทียบ 745 ราย ผลการศึกษา: ผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 281 ราย ตรวจพบยีนแพ้ยาเป็นบวก 53 ราย (ร้อยละ 18.8) ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดยูริกในเลือดอื่น ๆ 32 ราย ตรวจพบยีนแพ้ยาเป็นลบ 228 ราย (ร้อยละ 81.14) ได้รับการรักษาด้วยยา allopurinol 163 ราย และกลุ่มเปรียบเทียบ 745 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยา allopurinol ที่ระยะเวลาการติดตามการแพ้ยา 90 วัน ในกลุ่มศึกษาพบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังโดยรวม และชนิดที่ไม่รุนแรงเท่ากันร้อยละ 1.4 และกลุ่มเปรียบเทียบร้อยละ 5.9 และ 5.0 ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.007$, 0.02 ตามลำดับ) และในกลุ่มศึกษาไม่พบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่รุนแรงแต่กลุ่มเปรียบเทียบพบร้อยละ 0.9 ($p = 0.216$) ความแตกต่างของค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยาระหว่างกลุ่มศึกษาน้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ 78,198.52 บาทต่อราย

สรุปผลการศึกษา:

การตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol มีประสิทธิผลในการลดอุบัติการณ์แพ้ยาทางผิวหนัง และลดค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยา

ผลการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ที่โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

ที่มาและความสำคัญ: ยีนแพ้ยา HLA-B58:01 เป็นปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมที่สำคัญต่อการเกิดปฏิกิริยาผิวหนังที่ไม่พึงประสงค์จากยา allopurinol (cutaneous adverse drug reactions; CADRs) ซึ่งรวมถึงปฏิกิริยาที่รุนแรง (severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs) และปฏิกิริยาที่ไม่รุนแรง (mild cutaneous adverse drug reactions; MCARs) แต่การส่งตรวจคัดกรอง HLA-B58:01 ในประเทศไทยยังต่ำกว่าที่ควร เนื่องจากยังไม่มีการกำหนดให้ตรวจเป็นข้อบังคับสำหรับผู้ป่วยทุกคน และยังขาดการศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบของการตรวจคัดกรอง HLA-B*58:01 ในการปฏิบัติทางคลินิก

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังจากยา allopurinol โดยรวมทั้งชนิดที่ไม่รุนแรงและรุนแรง และศึกษาความแตกต่างของค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจยีนแพ้ยา (กลุ่มศึกษา) และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจยีนแพ้ยา (กลุ่มเปรียบเทียบ)

วิธีการศึกษา

การวิจัยจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ กรุงเทพมหานคร ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2566

เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้า และผู้ป่วยออกจากงานวิจัย

เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้า

1. ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 20 ขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคเกาต์ หรือภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่มีอาการ และวางแผนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยา allopurinol ตามความเห็นของแพทย์
3. ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรก หรือใช้ยา allopurinol ต่อเนื่องมาไม่เกิน 1 เดือน โดยยังไม่เกิดการแพ้ยาใด ๆ (กลุ่มศึกษา)

และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol ครั้งแรก (กลุ่มเปรียบเทียบ)

เกณฑ์คัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา allopurinol มาก่อนเข้าร่วมการวิจัย
2. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยา allopurinol มาก่อนเข้าร่วมการวิจัยมากกว่า 1 เดือน
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol สำหรับป้องกันการเกิด tumor lysis syndrome
4. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามผลของการใช้ยา allopurinol ต่อเนื่องได้ครบตามระยะเวลา 90 วัน

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ผ่านคุณสมบัติตามที่ผู้วิจัยกำหนดทั้งหมด 1,026 ราย แบ่งเป็นกลุ่มศึกษา 281 รายและกลุ่มเปรียบเทียบ 745 ราย ผลการศึกษา: ผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 281 ราย ตรวจพบยีนแพ้ยาเป็นบวก 53 ราย (ร้อยละ 18.8) ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดยูริกในเลือดอื่น ๆ 32 ราย ตรวจพบยีนแพ้ยาเป็นลบ 228 ราย (ร้อยละ 81.14) ได้รับการรักษาด้วยยา allopurinol 163 ราย และกลุ่มเปรียบเทียบ 745 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยา allopurinol ที่ระยะเวลาการติดตามการแพ้ยา 90 วัน ในกลุ่มศึกษาพบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังโดยรวม และชนิดที่ไม่รุนแรงเท่ากันร้อยละ 1.4 และกลุ่มเปรียบเทียบร้อยละ 5.9 และ 5.0 ตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.007$, 0.02 ตามลำดับ) และในกลุ่มศึกษาไม่พบอุบัติการณ์การแพ้ยาทางผิวหนังชนิดที่รุนแรงแต่กลุ่มเปรียบเทียบพบร้อยละ 0.9 ($p = 0.216$) ความแตกต่างของค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเมื่อพบการแพ้ยาระหว่างกลุ่มศึกษาน้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ 78,198.52 บาทต่อราย

สรุปผลการศึกษา:

การตรวจคัดกรองยีน HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มใช้ยา allopurinol มีประสิทธิผลในการลดอุบัติการณ์แพ้ยาทางผิวหนัง และลดค่าใช้จ่ายทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยา