

# ป้องกันการแพ้ยารุนแรงด้วยการตรวจยีน

นศก. อริสา เจนจิตศิริ

นักศึกษาฝึกปฏิบัติงานคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ดร.ภก. สุรศักดิ์ วิชัยโย

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

การแพ้ยา เป็นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันภายในร่างกายที่มีต่อยา เมื่อร่างกายมองว่ายาเป็นสิ่งแปลกปลอมจึงต้องการกำจัด แต่หากมีการตอบสนองที่มากเกินไปอาจส่งผลเสียตามมา โดยอาการแพ้ยาบางครั้งอาจรุนแรงปานกลาง เช่น มีผื่นคันตามผิวหนัง ริมฝีปากบวม เปลือกตาบวม จนถึงอาการแพ้ที่รุนแรงมาก เช่น มีผื่นขึ้นทั่วร่างกาย ผิวหนังหลุดลอก เยื่ออวัยวะและเกิดความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ ภายในร่างกายที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต<sup>[1]</sup> ปัจจุบัน การศึกษาเกี่ยวกับสารพันธุกรรมของมนุษย์ได้เจริญก้าวหน้าขึ้นมาก จนสามารถพบยีนที่มีความสัมพันธ์กับอาการแพ้รุนแรงจากยาบางชนิด กล่าวคือ หากตรวจพบยีนชนิดนี้ในผู้ป่วย แพทย์มักหลีกเลี่ยงการสั่งจ่ายยาที่อาจทำให้เกิดการแพ้รุนแรงด้วยกลไกนี้

## ยีนแพ้ยาคืออะไร

ยีน มีองค์ประกอบสำคัญ คือ ดีเอ็นเอ (DNA = deoxyribonucleic acid) ซึ่งเป็นสารพันธุกรรมภายในเซลล์ โดยยีนทำหน้าที่ถ่ายทอดคำสั่งให้ร่างกายตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น ยกตัวอย่างเช่น เมื่อเกิดเหตุการณ์ที่ทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงในร่างกายน้อยกว่าปกติ เช่น มีการเสียเลือด หรือเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตก จะเหนี่ยวนำให้ไตหลั่งฮอร์โมนชื่อว่า “อีริโทรโพอิติน (erythropoietin)” ไปกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดภายในไขกระดูก (แหล่งสร้างเซลล์เม็ดเลือด) ให้มีการทำงานของยีนหลายชนิดภายในเซลล์ แล้วควบคุมให้เซลล์เหล่านี้เจริญเติบโตไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดแดงมากขึ้น เพื่อชดเชยการสูญเสียเลือด เป็นต้น<sup>[2]</sup>

แม้ว่าสารพันธุกรรมในมนุษย์มีความเหมือนกันถึงร้อยละ 99.5 แต่ความแตกต่างเพียงเล็กน้อยที่เรียกว่า “ความหลากหลายทางพันธุกรรม” ทำให้แต่ละคนมีลักษณะแตกต่างกัน รวมถึงอาจส่งผลให้มีประชากรบางส่วนสามารถเกิดการแพ้ยารุนแรงได้ ขณะที่คนส่วนใหญ่ไม่เกิดอาการเหล่านี้ จากงานวิจัย พบว่า การกลายพันธุ์ของยีนบางชนิด เช่น ยีนที่ชื่อ “เอช-แอล-เอ-บี (HLA-B = Human Leukocyte Antigen-B)” ซึ่งทำหน้าที่สร้างโปรตีน HLA-B บนเซลล์ภูมิคุ้มกัน (เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว) โดยปกติโปรตีน HLA-B จะจับกับสิ่งแปลกปลอมที่เรียกรวม ๆ ว่า “แอนติเจน (antigen)” แต่หากมีการกลายพันธุ์ของยีนเป็น HLA-B\*1502 ทำให้ได้โปรตีน HLA-B ที่แตกต่างออกไป ซึ่งสามารถจับกับยาหรือสารเคมีบางชนิด แล้วเป็นสาเหตุให้มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมากกว่าปกติจนเกิดภาวะภูมิไวเกิน (ดังแสดงในรูปภาพ)<sup>[3-4]</sup>

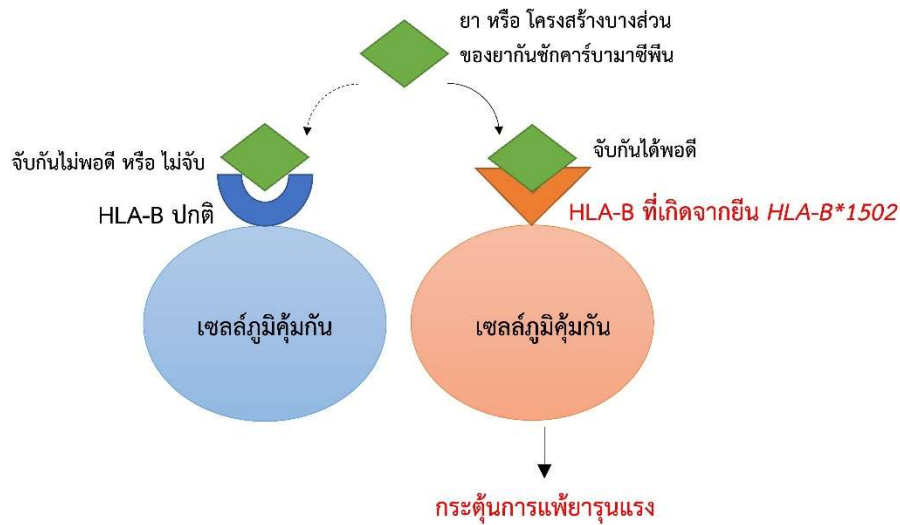
## ทำไมต้องตรวจหายีนแพ้ยา

ในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2527-2553 พบผู้ป่วยแพ้ยาชนิดรุนแรงประมาณ 6,965 ราย และเสียชีวิต 260 ราย โดยรายการยาที่สงสัยมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ ยาฆ่าเชื้อ “โคไตรม็อกซาโซล (co-trimoxazole)” ยากันชัก “คาร์บามาซีพีน (carbamazepine)” และยาลดกรดยูริกสำหรับรักษาโรคเกาต์ “อัลโลพูรินอล (allopurinol)”<sup>[5-6]</sup>

โดยส่วนใหญ่ แนวทางป้องกันการแพ้ยา คือ ต้องทราบก่อนว่าผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยาชนิดใด แล้วอาจทำนายโอกาสการแพ้ยาตัวอื่นจากโครงสร้างของยาที่คล้ายกัน อย่างไรก็ตาม วิธีนี้มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ไม่สามารถรู้อย่างแน่ชัดว่าผู้ป่วยแพ้

ต่อโครงสร้างส่วนใดของยา และไม่สามารถทำนายหรือป้องกันการแพ้ยาในกรณีที่ได้รับยานั้นเป็นครั้งแรก จึงทำได้เพียงติดตามผลระหว่างใช้ยาและทำการรักษาเมื่อมีอาการแพ้เกิดขึ้น ซึ่งหากอาการแพ้มีความรุนแรงมาก (เช่น ภูมิแพ้คาร์บามาซีพีน) อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตและยังต้องเสียค่าใช้จ่ายสูงในการรักษา [6-7]

จากการศึกษาเกี่ยวกับสารพันธุกรรมในปัจจุบัน พบว่า ผู้ที่มียีน *HLA-B\*1502* เสี่ยงต่อการแพ้ชนิดรุนแรงจากยาคาร์บามาซีพีน มากกว่าปกติ 55 เท่า ซึ่งเชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับกลไกด่างที่กล่าวมาแล้ว (แสดงในรูปภาพ) นอกจากนี้ พบว่าผู้ที่มียีน *HLA-B\*5801* เสี่ยงต่อการแพ้ชนิดรุนแรงจากยาอัลโลพูรินอล มากกว่าปกติถึง 348 เท่า เป็นต้น ซึ่งการตรวจหายีนแพ้ยาเหล่านี้สามารถช่วยป้องกันการแพ้ยารุนแรงได้ตั้งแต่การให้ยาครั้งแรก จึงมีประโยชน์ทั้งด้านความปลอดภัยและลดค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดจากการรักษาอาการแพ้ยาอีกด้วย [6-7]



รูปภาพแสดงความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีน HLA-B กับการแพ้ยาคาร์บามาซีพีน

### จำเป็นต้องตรวจยีนแพ้ยาในผู้ป่วยทุกคนหรือไม่

การตรวจหายีนแพ้ยาไม่สามารถทำได้กับยาทุกชนิด แต่ควรทำเมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาที่ทราบข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างยีนกับการแพ้ยารุนแรง โดยปัจจุบันรัฐบาลได้มีนโยบายสนับสนุนให้ตรวจยีนที่พบว่ามีความคุ้มค่าทางการแพทย์ ได้แก่ ยีน *HLA-B\*1502* ในผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยากันชักคาร์บามาซีพีน โดยเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยแล้วนำมาวิเคราะห์ด้วยเครื่องมือทางชีวโมเลกุลและเครื่องถอดรหัสพันธุกรรม ซึ่งประชาชนที่ใช้สิทธิสวัสดิการข้าราชการและหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สิทธิบัตรทอง) จะได้รับการสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการตรวจ [7] และยีน *HLA-B\*5801* ในผู้ป่วยโรคเกาต์รายใหม่ที่ได้รับยาอัลโลพูรินอล ซึ่งสามารถเบิกจ่ายได้ในผู้ที่ใช้สิทธิสวัสดิการข้าราชการ [8] โดยผู้ป่วยรายใหม่ หมายถึง ผู้ที่ไม่เคยได้รับยาหรือได้รับยาไม่เกิน 2 เดือน เนื่องจากอาการแพ้ยาสามารถเกิดได้ทั้งแบบฉับพลัน (ภายในนาที่หรือชั่วโมงหลังจากสัมผัสยา) และแบบช้า (อาการเกิดขึ้นหลังจากได้รับยา 1-6 สัปดาห์) [9-10] ซึ่งอาการแพ้รุนแรงจากยาคาร์บามาซีพีน และยาอัลโลพูรินอล มักเกิดซ้ำ [11-12]

จากข้อมูลเหล่านี้ จะเห็นได้ว่าการตรวจหาฮีนแพ้ยาสามารถช่วยป้องกันการแพ้ยารุนแรงในผู้ป่วยรายใหม่ได้ ซึ่งปัจจุบันมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของฮีนและการแพ้ยาต่าง ๆ อย่างต่อเนื่อง โดยหากมีข้อมูลเพิ่มมากขึ้นร่วมกับการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ ในอนาคตประชาชนอาจได้รับสิทธิการตรวจหาฮีนแพ้ยาตัวอื่น ๆ ตามมา เพื่อให้สามารถเฝ้าระวังได้อย่างปลอดภัย

#### เอกสารอ้างอิง

1. Mayo clinic staff. Drug allergy. 2017 [cited 2020 May 22]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/drug-allergy/symptoms-causes/syc-20371835>
2. Mello FV, Land MGP, Costa ES, Teodosio C, Sanchez ML, Barcena P, et al. Maturation-associated gene expression profiles during normal human bone marrow erythropoiesis. *Cell Death Discov* 2019;5:69.
3. Fan WL, Shiao MS, Hui RC, Su SC, Wang CW, Chang YC, et al. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *J Immunol Res* 2017;2017:3186328.
4. Nguyen DV, Chu HC, Nguyen DV, Phan MH, Craig T, Baumgart K, et al. HLA-B\*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese. *Asia Pac Allergy* 2015;5:68-77.
5. สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ. แนะนำวิธีตรวจสอบสารพันธุกรรมป้องกันการแพ้ยา. 2555 [เข้าถึงเมื่อ 22 พ.ค. 2563]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.thaihealth.or.th/Content/3761-แนะนำวิธีตรวจสอบสารพันธุกรรมป้องกันการแพ้ยา.html>
6. ศูนย์สื่อสารวิทยาศาสตร์ไทย สวทช. นักวิจัยพบการตรวจฮีน HLA-B\*1502 ใช้ทำนายกลุ่มเสี่ยงแพ้ยารักษาลมชัก อาการชนิดรุนแรง สตีเวนส์ จอห์นสัน ในคนไทยได้สำเร็จ. 2553 [เข้าถึงเมื่อ 22 พ.ค. 2563]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.nstda.or.th/sci2pub/thaismc/september2010/FS079.pdf>
7. โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ. สปสช. เห็นชอบสิทธิประโยชน์ ‘ตรวจฮีน HLA’ ลดความเสี่ยงผู้ป่วยโรคลมชักแพ้ยา. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 22 พ.ค. 2563]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.hitap.net/news/172341>
8. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. กรมวิทย์ฯ ตรวจฮีนแพ้ยาโรคเก๊าท์ฟรี 1 หมื่นรายเป็นของขวัญปีใหม่. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 7 มิ.ย. 2563]. เข้าถึงได้จาก: <https://pr.moph.go.th/?url=pr/detail/2/02/136126>
9. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:60.
10. Daniel VE. Drug Allergies. 2014 [cited 26 May 2020]. Available from: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/drug-allergies>
11. Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, Gil-Mata S, Araujo L, Correia O, et al. HLA and Delayed Drug-Induced Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;170:163-79.
12. Stamp LK, Barclay ML. How to prevent allopurinol hypersensitivity reactions? *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:i35-i41.