

แนวปฏิบัติทาง เภสัชกรรมคลินิก

สำหรับการตรวจ
ลักษณะทางพันธุกรรม

HLA-B*15:02

เพื่อประกอบการใช้ยา

carbamazepine

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



เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้สำหรับยา carbamazepine

ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการตรวจคัดกรอง HLA-B*15:02 มาก่อน และเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยไม่เคยได้รับยา carbamazepine และ ไม่เคยแพ้ยาในกลุ่มยาที่มีโครงสร้างของ aromatic ring[†] มาก่อน
- ผู้ป่วยเคยรับประทานยา carbamazepine อย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเวลาไม่เกินกว่า 3 เดือน[‡] และยังไม่มีอาการแพ้ยา carbamazepine เกิดขึ้นมาก่อน
- ผู้ป่วยเคยรับประทานยา carbamazepine แต่รับประทานไม่สม่ำเสมอ และยังไม่มีอาการแพ้ยาเกิดขึ้นมาก่อน

ใช่

ไม่ใช่

ควรส่ง ตรวจคัดกรอง
HLA-B*15:02

ไม่ควร ส่งตรวจคัดกรอง
HLA-B*15:02

[†] กลุ่มยาที่มีโครงสร้างของ aromatic ring ได้แก่ carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, lacosamide, lamotrigine, phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital และ zonisamide

[‡] การเกิด SCARs จากยา carbamazepine มักเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 2 เดือนหลังได้รับยา อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติพบว่า มีผู้ป่วยบางรายที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ และเกิดอาการแพ้ยาที่เวลาหลังจาก 2 เดือนได้บ้างเล็กน้อย ดังนั้นผู้จัดทำแนวปฏิบัติฯ จึงพิจารณาขยายระยะเวลาในการเฝ้าระวังการแพ้ยาออกเป็น 3 เดือน โดยที่หากผู้ป่วยเคยได้รับยามาก่อนติดต่อกันเกิน 3 เดือน และไม่มีอาการแพ้ยาใด ๆ โอกาสในการเกิดอาการแพ้ยาจึงเป็นไปได้น้อยมาก

ผลการตรวจ	Genotype	การแปลผล
ผลตรวจเป็นบวก (positive result)	มี HLA-B*15:02 อย่างน้อย 1 อัลลีล	ผู้ป่วยมีความ เสี่ยงสูง ต่อการเกิดแพ้ยารุนแรงแบบ SJS/TEN และเสี่ยงต่อการแพ้ยาแบบ MPE
ผลตรวจเป็นลบ (negative result)	ตรวจไม่พบอัลลีล HLA-B*15:02	ผู้ป่วยมีความ เสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่) ต่อการเกิดแพ้ยารุนแรงแบบ SJS/TEN

HLA = human leukocyte antigen, MPE = maculopapular eruptions, SJS =Stevens-Johnson syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis

แนวปฏิบัติทาง เภสัชกรรมคลินิก

สำหรับการตรวจ

ลักษณะทางพันธุกรรม

HLA-B*15:02

เพื่อประกอบการใช้ยา

carbamazepine

ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564

โครงการวิจัย เรื่อง

“เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย”

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ร่วมกับ

กองการแพทย์จีโนมิกส์และสนับสนุนนวัตกรรม

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

และ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ได้รับทุนสนับสนุนจาก สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*15:02*
เพื่อประกอบการใช้ยา carbamazepine
ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564

พิมพ์ครั้งที่ 1

มิถุนายน 2564

จำนวน

800 เล่ม

จัดทำโดย

โครงการวิจัย เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย

หน่วยงานจัดพิมพ์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

447 ถนนศรีอยุธยา แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี

กรุงเทพมหานคร 10400

พิมพ์ที่

บริษัท กิรติชนพัสดุ จำกัด

4/2 ถนนเจริญนคร ซอยเจริญนคร 10 แขวงคลองตันใต้

เขตคลองสาน กรุงเทพมหานคร 10600

ISBN

978-616-443-580-3

คำนิยม

การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ขึ้นในระหว่างการรักษาด้วยยานั้น ขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย อาการและความรุนแรงมากขึ้นกับชนิดของยาและเป็นสิ่งที่ไม่สามารถคาดเดาได้ล่วงหน้า ผู้ป่วยบางรายอาจถึงแก่ชีวิต หรือต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นหากสามารถประเมินได้ก่อนใช้ยาว่าผู้ป่วยมีโอกาสมากขึ้นเพียงใดที่จะเกิดการแพ้ยาโดยเฉพาะยาที่มีการแพ้กันมากและรุนแรงก็จะเป็นเรื่องที่ดีมาก ช่วยให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการแพ้ยาและลดค่าใช้จ่ายในภาพรวมด้วย

เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics หรือ pharmacogenetics) เป็นการนำข้อมูลทางพันธุกรรมมาใช้ในการดูแลผู้ป่วยด้านยา เป็นศาสตร์ที่มีบทบาทมากขึ้นในปัจจุบัน สามารถใช้ทำนายโอกาสการเกิดอาการแพ้ยาที่รุนแรงได้ ทำให้แพทย์ผู้รักษามีโอกาสเลือกยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ช่วยให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการแพ้ยา รุนแรงและได้รับประสิทธิภาพสูงสุดจากยาที่ใช้รักษา อีกมุมหนึ่งคือช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาหากเกิดการแพ้ยาขึ้น ปัจจุบันจากการศึกษาพบมากขึ้นว่าความแปรผันของยีน *HLA* มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยา รุนแรง ดังนั้นการตรวจยีนดังกล่าวจะสามารถนำมาทำนายโอกาสการเกิดอาการแพ้ยาที่รุนแรงได้

หนังสือเล่มนี้จัดทำขึ้นเพื่อเผยแพร่ผลการวิจัยที่นำเภสัชพันธุศาสตร์เข้ามาใช้ เพื่อการเลือกยาที่เหมาะสม เป็นแนวทางในการเลือกผู้ป่วยเพื่อส่งคัดกรองยีน ใช้ประโยชน์ในการประกอบการตัดสินใจทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องให้ยา carbamazepine หัวหน้าโครงการวิจัยนี้เป็นผู้ที่อยู่ในแวดวงวิชาการเรื่องการแพ้ยามานาน ได้เห็นผู้ป่วยในการแพ้ยาชนิดต่าง ๆ และมีผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องอีกจำนวนมาก หนังสือเล่มนี้จึงเหมาะสมอย่างยิ่งสำหรับสหวิชาชีพ ทั้งแพทย์ เภสัชกร พยาบาล และนักเทคนิคการแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเภสัชกรที่ทำงานให้การบริบาลทางเภสัชกรรม และเภสัชกรที่มีหน้าที่โดยตรงในการประเมินการแพ้ยาของผู้ป่วยที่ต้องอ่านเพื่อให้เข้าใจศาสตร์แขนงนี้และนำไปใช้ประโยชน์ และนำเสนอแพทย์เพื่อคัดกรองผู้ป่วยก่อนตัดสินใจส่งตรวจยีน ตลอดจนการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเมื่อผลการตรวจยีนออกมาแล้วเพื่อการปฏิบัติตัวที่ถูกต้อง และสำหรับโรงพยาบาลที่มีการใช้ยาดังกล่าวควรวางระบบการตรวจตัวบ่งชี้ทางพันธุศาสตร์เหล่านี้ สื่อสารให้ผู้ที่เกี่ยวข้องรับทราบ เข้าใจ และดำเนินการตามระบบที่วางไว้ เพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงและเพิ่มความปลอดภัยให้ผู้ป่วยในการใช้ยา

รศ. ภญ.ธิดา นิงสานนท์

ที่ปรึกษาสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

คำนำ

การใช้ยาอย่างสมเหตุผลเป็นเรื่องที่มีความสำคัญและส่งผลต่อการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย รวมทั้งค่าใช้จ่ายของระบบสุขภาพในการจัดการดูแลผู้ป่วย เกสซ์พันธุศาสตร์เป็นความรู้ที่นำข้อมูลทางพันธุกรรมมาใช้สำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วย ซึ่งจะทำให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการใช้ยาบำบัดรักษา ขณะที่ผู้ป่วยจะเกิดความปลอดภัยสูงสุด โดยผลลัพธ์ในระดับบุคคลจะสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างเต็มที่ และในที่สุดจะทำให้เกิดผลต่อผลลัพธ์ทางค่าใช้จ่ายอย่างคุ้มค่าในที่สุด 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 ที่เป็นรูปธรรมและคาดว่าจะเป็นเครื่องมือสำหรับเป็นแนวทางปฏิบัติเพื่อส่งเสริมการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย คือ หนังสือเล่มนี้ ซึ่งจัดทำขึ้นเพื่อสนับสนุนให้โรงพยาบาล หรือสถาบันสาธารณสุข ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโดยตรง ได้มีแนวทางที่ชัดเจนจากเดิม และด้วยเป็นเรื่องปกติของการพัฒนาแนวปฏิบัติฯ หากมีหลักฐานเชิงประจักษ์เพิ่มขึ้น แนวทางก็ย่อมจะต้องมีการปรับเปลี่ยนไปตามหลักฐานที่เพิ่มขึ้นที่วิจัยฯ ต้องขอกราบขอบพระคุณผู้ทรงคุณวุฒิ ผู้เชี่ยวชาญทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการพัฒนาแนวทางฉบับนี้ขึ้น 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 ตรีสกุลเพียรกิจ
หัวหน้าโครงการวิจัยฯ
มิถุนายน พ.ศ. 2564

สารบัญ

คำนิยาม

คำนำ

1. คำชี้แจง 8
2. ที่มาของปัญหา 8
3. การคัดกรองผู้ป่วยเพื่อการตรวจอัลลีล *HLA-B*15:02* 9
4. การตรวจอัลลีล *HLA-B*15:02* และข้อจำกัดของการตรวจ 10
5. การแปลผลการตรวจคัดกรองอัลลีล *HLA-B*15:02* 11
6. คำแนะนำสำหรับเภสัชกรหลังจากการประเมิน
ความเหมาะสมของการตรวจ *HLA-B*15:02* 12
7. แนวทางการแจ้งผลการตรวจลักษณะพันธุกรรมของ *HLA-B*15:02*
และคำแนะนำในการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วย 16
8. บทสรุป 17

เอกสารอ้างอิง

รายนามที่ปรึกษา และผู้ร่วมโครงการวิจัย

1. คำชี้แจง

แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*15:02* เพื่อประกอบการใช้ยา carbamazepine ฉบับนี้จัดทำโดยโครงการวิจัยเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุสมผลในประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นแนวทางการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม เพื่อประกอบการใช้ยา carbamazepine โดยอาศัยหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันเป็นข้อมูลสนับสนุน ดังนั้นข้อเสนอแนะต่าง ๆ ในแนวปฏิบัติฯ ฉบับนี้ จึงไม่ใช่ข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ใช้สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อเสนอแนะได้ในกรณีที่สถานการณ์แตกต่างออกไป หรือมีเหตุผลที่สมควร คณะผู้จัดทำขอสงวนสิทธิ์ในการนำไปใช้อ้างอิงทางกฎหมาย โดยไม่ผ่านการพิจารณาจากคณะผู้ทรงคุณวุฒิหรือผู้เชี่ยวชาญในแต่ละกรณี

2. ที่มาของปัญหา

Carbamazepine เป็นอนุพันธ์ของ iminostilbene ซึ่งยามีโครงสร้างเป็น dibenzazepine (aromatic ring) ที่มีลักษณะคล้ายกับยาในกลุ่ม tricyclic antidepressant ถูกนำมาใช้ครั้งแรกเพื่อรักษาอาการปวดเส้นประสาทใบหน้า (trigeminal neuralgia) ซึ่งในภายหลังพบว่ายามีประสิทธิภาพดีในการรักษาอาการชักด้วย¹ ทำให้มีการนำยานี้มาใช้ในโรคลมชักมากขึ้นและยังเป็นยาตัวเลือกแรก (first-line agent) สำหรับ focal/partial seizure และ generalized tonic clonic (GTC) seizure ตามแนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์ ปีพ.ศ. 2559 โดยสมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย² อย่างไรก็ตาม การใช้ยา carbamazepine มีประเด็นสำคัญด้านความปลอดภัย คือ ปัญหาการแพ้ยา (drug hypersensitivity) ทั้งชนิดรุนแรง (severe cutaneous adverse reactions; SCARs) ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) และชนิดไม่รุนแรง เช่น maculopapular exanthema (MPE)³ โดยอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังบางชนิด เช่น การเกิดแพ้ยาแบบ SJS/TEN นั้นสัมพันธ์กับลักษณะทางพันธุกรรมของยีน human leukocyte antigen ชนิด *HLA-B*15:02* ของผู้ป่วยที่ได้รับยา carbamazepine

งานวิจัยทางพันธุศาสตร์ในประเทศไทยพบความชุกของยีน *HLA-B*15:02* ได้ตั้งแต่ร้อยละ 7.33-16^{4,5} ขึ้นกับภูมิภาคที่ทำการตรวจ พร้อมกันนี้ยังพบความสัมพันธ์ของลักษณะการแปรผันของยีน *HLA-B* กับการแพ้ยา carbamazepine แบบรุนแรงอีกด้วย กล่าวคือ ผู้ที่มีอัลลีลของยีน *HLA-B* ชนิด **15:02 (HLA-B*15:02)* จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN ได้สูงกว่าผู้ที่ไม่มียีนดังกล่าวได้ถึง 55 เท่า⁶ ดังนั้นการตรวจคัดกรอง *HLA-B*15:02* จึงมีประโยชน์ในการช่วยตัดสินใจใช้ยา carbamazepine เพื่อลดความเสี่ยงต่อการแพ้ยาโดยเฉพาะชนิดที่รุนแรง (SJS/TEN) รวมถึงมีแนวโน้มที่จะก่อให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์อีกด้วย^{7,8} ดังนั้นการตรวจคัดกรอง *HLA-B*15:02* สำหรับผู้ป่วยที่ต้องเริ่มการรักษาด้วยยา carbamazepine ในทุกกรณีเพื่อป้องกันการแพ้ยาจึงถูกบรรจุอยู่ในประเภทและขอบเขตของบริการสาธารณสุขที่ผู้รับบริการมีสิทธิจะได้รับตามพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2545 โดยมีผลครอบคลุมตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 เป็นต้นมา⁹



3. การคัดกรองผู้ป่วยเพื่อการตรวจอัลลีล HLA-B*15:02

การตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*15:02 ในปัจจุบันครอบคลุมสำหรับการใช้ยา carbamazepine ในทุกข้อบ่งใช้ตามประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (ฉบับที่ 17) พ.ศ. 2562⁹ โดยแนะนำให้ตรวจลักษณะทางพันธุกรรมสำหรับยา carbamazepine เพื่อช่วยลดความเสี่ยงต่อการแพ้ยารุนแรงชนิด SJS/TEN

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อบ่งใช้ยา carbamazepine บุคลากรทางการแพทย์รวมถึงเภสัชกร ควรคัดกรองผู้ป่วยในเบื้องต้นว่ามีความจำเป็นต้องส่งตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*15:02 หรือไม่ เนื่องจากในบางกรณีผลการตรวจ HLA-B*15:02 อาจไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยได้ โดยแนวทางการคัดกรองนั้นแสดงไว้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แนวทางในการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อส่งตรวจอัลลีล HLA-B*15:02

<p>ผู้ที่ควรได้รับการส่งตรวจอัลลีล HLA-B*15:02</p>	<p>ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการตรวจอัลลีล HLA-B*15:02 มาก่อน และมีคุณสมบัติเข้าได้กับ<u>ข้อใดข้อหนึ่ง</u>ต่อไปนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> • ผู้ป่วยไม่เคยได้รับยา carbamazepine มาก่อน และไม่เคยแพ้ยาในกลุ่มยากันชักที่มีโครงสร้างของ aromatic ring[†] มาก่อน • ผู้ป่วยเคยรับประทานยา carbamazepine อย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเวลา ไม่เกินกว่า 3 เดือน[‡] และยังไม่มีอาการแพ้ยาเกิดขึ้นมาก่อน • ผู้ป่วยเคยรับประทานยา carbamazepine แต่รับประทานไม่สม่ำเสมอ และยังไม่มีอาการแพ้ยาเกิดขึ้นมาก่อน
<p>ผู้ที่ไม่ควรได้รับการส่งตรวจอัลลีล HLA-B*15:02</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ผู้ป่วยเคยได้รับยา carbamazepine มาก่อนและเกิดอาการแพ้ยา • ผู้ป่วยเคยรับประทานยา carbamazepine ติดต่อกันอย่างสม่ำเสมอ นานกว่า 3 เดือน[‡] และยังไม่มีอาการแพ้ยาใด ๆ เกิดขึ้น • ผู้ที่มีประวัติเคยแพ้ยาแบบรุนแรงจากยากันชักที่มีโครงสร้างของ aromatic ring[†] ซึ่งมีโอกาสแพ้ข้ามกลุ่มกับยา carbamazepine ได้ แต่ยังไม่เคยได้รับยา carbamazepine มาก่อน • ผู้ที่มีผลตรวจ HLA-B*15:02 อยู่เดิม แต่ยังไม่เคยได้รับยา carbamazepine มาก่อน • ต้องการตรวจเพื่อยืนยันว่า carbamazepine เป็นสาเหตุของการแพ้ยา ในขณะที่มีการรับประทานยาอื่น ๆ หลายชนิดพร้อมกัน

[†] กลุ่มยากันชักที่มีโครงสร้างของ aromatic ring ได้แก่ carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, lacosamide, lamotrigine, phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital และ zonisamide

[‡] การเกิด SCARs จากยา carbamazepine มักเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 2 เดือนหลังได้รับยาอย่างสม่ำเสมอ¹⁰⁻¹² อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายอาจมีการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอและอาจทำให้ onset ของการเกิดอาการแพ้ยาเกิดขึ้นได้หลังจากระยะเวลาดังกล่าว ดังนั้น ผู้จัดทำแนวปฏิบัติฯ จึงพิจารณาขยายระยะเวลาในการเฝ้าระวังการแพ้ยาออกเป็น 3 เดือน ซึ่งจะเป็นช่วงเวลาที่การเกิดอาการแพ้ยามีความเป็นไปได้น้อย



4. การตรวจอัลลีล *HLA-B*15:02* และข้อจำกัดของการตรวจ

การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมเพื่อคัดกรองอัลลีล *HLA-B*15:02* ในทางปฏิบัติจะใช้ตัวอย่างเลือดที่มีสารกันเลือดแข็งตัวชนิด EDTA (EDTA blood) นำไปสกัดสารพันธุกรรม deoxyribonucleic acid (DNA) และตรวจว่ามี *HLA-B*15:02* หรือไม่ (allele specific screening) ด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) หรือ real-time PCR หรือ hybridization ส่วนการตรวจ HLA-typing จะช่วยระบุชนิดของอัลลีล *HLA* โดยใช้หลักการการหาลำดับเบส (sequencing) หรือการ hybridize กับโพรบจำนวนมาก วิธีการตรวจที่แตกต่างกันนี้ขึ้นกับศักยภาพและความพร้อมของห้องปฏิบัติการของแต่ละหน่วยงาน เช่น ห้องปฏิบัติการของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ทั้ง 12 เขต จะใช้ชุดตรวจ DMSc-PGx¹³ โดยอาศัยหลักการ multiplex allele specific polymerase chain reaction ซึ่งมีความจำเพาะต่อการคัดกรองอัลลีล *HLA-B*15:02*

การตรวจ *HLA-B*15:02* เพียงอัลลีลเดียว แม้จะช่วยคัดกรองผู้ที่อาจมีการแพ้ยาที่รุนแรงได้เป็นส่วนใหญ่ แต่อาจยังไม่สมบูรณ์ ตามที่มีรายงานว่า *HLA-B allele* ที่เป็นสมาชิกของ B75 serotype ซึ่งประกอบไปด้วย *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:08*, *HLA-B*15:11*, *HLA-B*15:21* และ *HLA-B*15:31* เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการแพ้ยารุนแรงได้เช่นเดียวกัน^{14, 15} ดังนั้นเภสัชกรจึงควรประสานงานกับนักเทคนิคการแพทย์ของสถานพยาบาลหรือห้องปฏิบัติการที่ให้บริการเพื่อยืนยันว่าวิธีการตรวจยีนที่ใช้เป็นการคัดกรองเฉพาะอัลลีล *HLA-B*15:02* เพียงอย่างเดียวเท่านั้น หรือเป็นวิธีการอ่านลำดับเบส (sequencing) ของยีน *HLA* ที่จะช่วยระบุทราบว่าเป็นอัลลีล *HLA* ชนิดใดได้เลย ซึ่งกรณีของการคัดกรองเฉพาะอัลลีล *HLA-B*15:02* อาจทำให้มีโอกาสไม่พบอัลลีลอื่น ๆ ที่เป็นสมาชิกของ B75 serotype หรือ *HLA-A*31:01* ซึ่งพบบ่อยในกลุ่มประชากรยุโรป¹² โดยเฉพาะในสถานพยาบาลที่มีการให้บริการผู้ป่วยต่างชาติซึ่งรูปแบบการรายงานผลและวิธีการแปลผลอาจมีความแตกต่างกันได้ ดังนั้นเภสัชกรจึงควรทราบความแตกต่างในส่วนนี้ เนื่องจากมีผลต่อการให้คำแนะนำกับผู้ป่วยหรือให้ข้อมูลกับแพทย์เพื่อประกอบการตัดสินใจในการใช้ยา carbamazepine รวมถึงเภสัชกรอาจต้องดูแลผู้ป่วยที่มีการตรวจยีนจากสถานพยาบาลอื่น ๆ ซึ่งใช้วิธีการตรวจแตกต่างไปจากสถานพยาบาลที่ตนเองปฏิบัติงานอยู่ได้เช่นกัน

โดยทั่วไป ระยะเวลาในการรอผลตรวจ (turnaround time) คือประมาณ 7 วัน หลังจากที่หน่วยงานที่รับผิดชอบการตรวจได้รับส่งตรวจ แต่บางกรณีอาจใช้เวลาน้อยกว่าได้ เช่น ห้องปฏิบัติการของสถานพยาบาลมีความสามารถตรวจลักษณะทางพันธุกรรมได้เอง ซึ่งระยะเวลารอผลนี้เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อแนวทางในการดูแลและจัดการความเสี่ยงจากการแพ้ยาของผู้ป่วยด้วยเช่นกัน ดังนั้น บุคลากรทางการแพทย์ควรพิจารณาประเด็นนี้ในการวางแผนหรือปรับปรุงแนวทางการจัดการผู้ป่วยด้วยเสมอเมื่อมีการส่งตรวจลักษณะทางพันธุกรรม

เนื่องจากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การตรวจ *HLA-B*15:02* มีค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 75-100 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 75-88^{6, 15-17} ในการทำนายการเกิด SJS/TEN โดยเมื่อพิจารณาจากตัวเลขข้างต้นจะพบว่า การตรวจ *HLA-B*15:02* ยังมีโอกาสที่จะเกิดทั้งผลบวกหลวง (false-positive result) และผลลบหลวง (false-negative result) ได้อยู่ ดังนั้น ผลการตรวจที่เป็นลบอาจช่วยยืนยันได้ว่าโอกาสในการแพ้ยา carbamazepine แบบ SJS/TEN นั้นมีต่ำได้ แต่กรณีผลตรวจเป็นบวกอาจไม่สามารถยืนยันได้แน่นอนว่าผู้ป่วยจะ



แพ้ยารุนแรงทุกราย ดังนั้น การตัดสินใจใช้ยาจึงอาจต้องพิจารณาข้อมูลในส่วนนี้ด้วยเพื่อช่วยในการถ่วงน้ำหนักระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์จากการใช้ยา carbamazepine

5. การแปลผลการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*15:02

การแปลผลการตรวจจะขึ้นกับการตรวจพบอัลลีล HLA-B*15:02 ซึ่งแสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการตรวจ HLA-B*15:02 และการแปลผล

ผลการตรวจกรณีใช้ allele specific screening	ผลการตรวจกรณีใช้วิธี sequencing-based screening	การแปลผล
ผลตรวจเป็นบวก (positive result) สำหรับ HLA-B*15:02	HLA-B*15:02 / HLA-B*15:02 หรือ HLA-B*15:02 / X [†]	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดแพ้ยารุนแรงแบบ SJS/TEN
ผลตรวจเป็นลบ (negative result) สำหรับ HLA-B*15:02	X [†] / X [†]	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่) ต่อการเกิดแพ้ยารุนแรงแบบ SJS/TEN

X หมายถึง อัลลีลอื่นๆ ที่ไม่ใช่ HLA-B*15:02

† ในกรณีที่ X เป็นอัลลีล HLA-B*15:08, HLA-B*15:11, HLA-B*15:21, HLA-B*15:31 ให้แปลผลเช่นเดียวกับกรณีที่พบอัลลีล HLA-B*15:02 ส่วนกรณีที่ตรวจพบ HLA-A*31:01 นั้นให้แปลผลว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดแพ้ยารุนแรงแบบ SJS/TEN และ DRESS

DRESS = drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,

HLA = human leukocyte antigen,

MPE = maculopapular exanthema,

SJS = Stevens-Johnson syndrome,

TEN = toxic epidermal necrolysis



6. คำแนะนำสำหรับเภสัชกรภายหลังจากการประเมินความเหมาะสมของการตรวจ HLA-B*15:02

เมื่อพิจารณาความเหมาะสมของการสั่งตรวจ HLA-B*15:02 ดังตารางที่ 1 แล้วเภสัชกรอาจจะมีข้อควรปฏิบัติที่แตกต่างกันออกไป โดยแนวปฏิบัติฯ ฉบับนี้มีคำแนะนำตามกลุ่มความเหมาะสมของการตรวจ หรือสถานการณ์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง รวมถึงผลการตรวจ (ตารางที่ 2) ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

6.1 กลุ่มผู้ป่วยที่ ไม่ควรส่งตรวจ HLA-B*15:02

- 6.1.1 ผู้ที่เคยได้รับยา carbamazepine มาก่อนและเกิดอาการแพ้ยา ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา carbamazepine และพิจารณาใช้ยาทางเลือกเพื่อรักษาโรคหรือภาวะของผู้ป่วย ในกรณีที่ยาทางเลือกเป็นกลุ่มยากันชักนั้น ให้ระมัดระวังหรือพิจารณาหลีกเลี่ยงยาในกลุ่ม aromatic anticonvulsants อื่น ๆ ได้แก่ oxcarbazepine, eslicarbazepine, lacosamide, lamotrigine, phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital และ zonisamide ซึ่งทำให้มีโอกาสเกิดการแพ้ข้ามกลุ่มกันได้ และเภสัชกรควรออกบัตรแพ้ยา carbamazepine หากยังไม่มียับัตรแพ้ยามาก่อน
- 6.1.2 ผู้ที่เคยรับประทานยา carbamazepine ติดต่อกันอย่างสม่ำเสมอมากกว่า 3 เดือน และไม่มีอาการแพ้ยาใด ๆ อาจพิจารณาแนะนำให้ใช้ยา carbamazepine ต่อไปได้ตามปกติ เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้คาดว่าจะเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงแพ้ยาดำ ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์ พบว่าการเกิด SCARs จากยา carbamazepine มักเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 2 เดือนหลังได้รับยาอย่างสม่ำเสมอ¹⁰⁻¹² อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยบางรายที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอและเกิดอาการแพ้ยาที่เวลาหลังจาก 2 เดือนได้บ้างเล็กน้อย ดังนั้น ผู้จัดทำแนวปฏิบัติฯ จึงพิจารณาขยายระยะเวลาในการเฝ้าระวังการแพ้ยาออกเป็น 3 เดือน
- 6.1.3 ผู้ที่ไม่เคยได้รับยา carbamazepine มาก่อน (new user) แต่พบว่ามึประวัติแพ้ยาแบบรุนแรงจาก aromatic anticonvulsants ได้แก่ oxcarbazepine, eslicarbazepine, lacosamide, lamotrigine, phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital หรือ zonisamide โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการแพ้ยาแบบรุนแรงจาก carbamazepine ด้วยเช่นกัน ดังนั้นในทางปฏิบัติมักจะหลีกเลี่ยงการใช้ยา carbamazepine ด้วย เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ซึ่งผลการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมอาจไม่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแนวปฏิบัติ อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาการใช้ยาทางเลือกอื่นๆ ควบคู่ไปกับหลักฐานเชิงประจักษ์ของประโยชน์และความเสี่ยงจากการแพ้ยาแบบรุนแรงแล้ว และพบว่าการใช้ยา carbamazepine มีความจำเป็น สามารถพิจารณาส่งตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*15:02 เพื่อประกอบการตัดสินใจในการใช้ยาเพิ่มเติมได้



6.1.4 ผู้ป่วยมีผลตรวจ *HLA-B*15:02* อยู่เดิม แต่ยังไม่เคยใช้ carbamazepine มาก่อน มีข้อพิจารณาการปฏิบัติตามผลการตรวจดังนี้

6.1.4.1 หากผลการตรวจระบุว่า **ไม่พบ** อัลลีล *HLA-B*15:02* (ผลตรวจเป็นลบ กรณีตรวจแบบ allele specific screening) หรือตรวจไม่พบอัลลีลอื่น ๆ ที่เป็นสมาชิกของ B75 serogroup (*HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:08*, *HLA-B*15:11*, *HLA-B*15:21*, *HLA-B*15:31*) หรือ *HLA-A*31:01* กรณีตรวจแบบ sequencing-based screening อาจพิจารณาแนะนำการเริ่มใช้ยา carbamazepine ตามปกติ เกสัชกรควรออกบัตรที่ระบุผลการตรวจพร้อมรายละเอียดที่แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีความ **เสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่)** ต่อการแพ้ยา carbamazepine แบบ SJS/TEN ทั้งนี้แม้จะมีผลตรวจเป็นลบแต่ผู้ป่วยยังอาจมีโอกาสดังกล่าวการแพ้ยา ทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงได้อยู่ ดังนั้นผู้ป่วยจึงยังควรได้รับการติดตามการใช้ยาในช่วงแรกอย่างใกล้ชิด และควรชี้แจงข้อมูลในส่วนนี้แก่ผู้ป่วยด้วยเพื่อให้เกิดความเข้าใจที่ถูกต้องของเป้าหมายในการรักษาและการติดตามการรักษา

6.1.4.2 หากผลการตรวจระบุว่าพบอัลลีล *HLA-B*15:02* (ผลตรวจเป็นบวก กรณีตรวจแบบ allele specific screening) หรือ อัลลีลอื่น ๆ ที่เป็นสมาชิกของ B75 serogroup (*HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:08*, *HLA-B*15:11*, *HLA-B*15:21*, *HLA-B*15:31*) หรือ *HLA-A*31:01* กรณีตรวจแบบ sequencing-based screening ควรพิจารณาการใช้ยาบนพื้นฐานของประโยชน์ และความเสี่ยงจากการแพ้ยาแบบรุนแรง หากมียาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพสามารถบรรเทาเป้าหมายของการรักษาได้ อาจพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ยา carbamazepine รวมถึงยากันชักในกลุ่ม aromatic anticonvulsant (เช่น oxcarbazepine, eslicarbazepine, lacosamide, lamotrigine, phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital และ zonisamide) ในอนาคตด้วย โดยเฉพาะ oxcarbazepine, lamotrigine และ phenytoin ที่มีข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่าง *HLA-B*15:02* และการแพ้ยาทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงในกลุ่มประชากรไทย^{16, 18, 19} ยาทางเลือกที่อาจพิจารณาใช้แทนคือยากันชักที่ไม่ได้มีโครงสร้างของ aromatic ring เช่น valproic acid, levetiracetam, gabapentin, topiramate หรือยาในกลุ่มที่ไม่ใช่ยากันชัก อย่างไรก็ตามควรพิจารณาประโยชน์ทางคลินิกของยาในโรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย พร้อมทั้งนี้เกสัชกรควรออกบัตรหรือเอกสารเตือนที่ระบุผลการตรวจและรายละเอียดที่แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีความ **เสี่ยงสูง** ต่อการแพ้ยา carbamazepine แบบรุนแรง (SJS/TEN) รวมถึงความเป็นไปได้ของการแพ้ข้ามกลุ่มกับยากันชักที่เป็น aromatic anticonvulsants เพื่อช่วยลดโอกาสเกิดการแพ้ยาหรือแพ้ยาซ้ำในอนาคต



6.1.5 กรณีต้องการตรวจ *HLA-B*15:02* เพื่อยืนยันการเป็นสาเหตุแพ้ยาของ carbamazepine เมื่อผู้ป่วยมีการแพ้ยาในขณะที่ใช้ยาหลายชนิดพร้อมกันนั้น เนื่องจากข้อมูลการศึกษาบางฉบับพบว่า การตรวจ *HLA-B*15:02* นั้น ยังมีโอกาสที่จะเกิด false negative result และ false positive result ได้อยู่^{6-8, 18} ประกอบกับยังมีอัลลีลอื่น ๆ ที่เป็นสมาชิกของ B75 serogroup ที่สัมพันธ์กับการแพ้ยา carbamazepine ดังที่กล่าวถึงรายละเอียดไว้ในหัวข้อ “4. การตรวจอัลลีล *HLA-B*15:02* และข้อจำกัดของการตรวจ” ดังนั้นหากผลการตรวจมีความผิดพลาด อาจทำให้เสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากการแพ้ยาซ้ำได้ โดยเฉพาะกรณีที่มีอาการแพ้แบบรุนแรง (SJS/TEN) ประกอบกับยังไม่พบการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ทางคลินิกและเศรษฐศาสตร์ สำหรับการตรวจคัดกรองเพื่อวัตถุประสงค์ในการยืนยันสาเหตุของการแพ้ยา ดังนั้น การตรวจคัดกรองอัลลีล *HLA-B*15:02* ในกรณีนี้ จึงอาจพิจารณาได้ว่ายังขาดความสมเหตุสมผลตามบริบทของการดูแลผู้ป่วยและหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบัน และไม่สอดคล้องกับข้อบ่งชี้ของการตรวจคัดกรองอัลลีล *HLA-B*15:02* ก่อนการเริ่มใช้ยา carbamazepine ที่ระบุไว้ในประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (ฉบับที่ 17) พ.ศ. 2562⁹

6.2 กลุ่มผู้ป่วยที่ควรส่งตรวจ *HLA-B*15:02*

แนวทางปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่ควรส่งตรวจ *HLA-B*15:02* อาจแบ่งตามแนวทางปฏิบัติของสถานพยาบาลแต่ละแห่งและผลการตรวจได้ดังนี้

6.2.1 ในกรณีที่แพทย์พิจารณาว่าสมควรเริ่มการรักษาด้วยยา carbamazepine ไปก่อน ในระหว่างที่รอผลการตรวจอัลลีล *HLA-B*15:02* มีข้อควรปฏิบัติดังนี้

- ในระหว่างรอผลการตรวจ ควรมีการติดตามอาการแพ้ยาของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หากผู้ป่วยมีอาการแพ้ยาเกิดขึ้น ควรแจ้งให้ผู้ป่วยกลับมายังโรงพยาบาลทันทีเพื่อรับการประเมินสาเหตุของการแพ้ยาและการจัดการที่เหมาะสม
- หากผลการตรวจระบุว่า ไม่พบ อัลลีล *HLA-B*15:02* (ผลตรวจเป็นลบ กรณีตรวจแบบ allele specific screening) หรือตรวจไม่พบอัลลีลอื่น ๆ ที่เป็นสมาชิกของ B75 serogroup (*HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:08*, *HLA-B*15:11*, *HLA-B*15:21*, *HLA-B*15:31*) หรือ *HLA-A*31:01* กรณีตรวจแบบ sequencing-based screening และขณะนั้นผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของการแพ้ยาใด ๆ สามารถพิจารณาให้ผู้ป่วยรับประทานยา carbamazepine ต่อไปได้ โดยที่ยังคงต้องติดตามอาการแพ้ยาอยู่เช่นเดิม จนถึงวันที่นัดติดตามครั้งถัดไป เนื่องจากแม้ผลตรวจจะเป็นลบสำหรับ *HLA-B*15:02* หรืออัลลีลเสี่ยงอื่น ๆ ดังกล่าวข้างต้น ผู้ป่วยยังอาจมีโอกาสเกิดอาการแพ้ยาชนิดอื่น ๆ ทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงได้อยู่ ดังนั้นหากมีอาการแสดงถึงหรือสงสัยได้ว่าจะมีอาการแพ้ยาเกิดขึ้นหลังจากนี้ ให้ผู้ป่วยหยุดยาและกลับมาพบแพทย์ทันทีเพื่อเข้ารับการรักษา



ประเมินอาการแพ้ยาและการรักษาที่เหมาะสม รวมถึงเภสัชกรควรออกบัตรหรือเอกสารที่ระบุผลการตรวจและรายละเอียดที่แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีความ**เสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่)** ต่อการแพ้ยา carbamazepine แบบ SJS/TEN

- หากผลการตรวจระบุว่าพบอัลลีล *HLA-B*15:02* (ผลตรวจเป็นบวก) กรณีตรวจแบบ allele specific screening หรือ ตรวจไม่พบ ควรแจ้งผลการตรวจ พร้อมกับให้ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์เพื่อทำการปรับยาโดยเร็วที่สุด โดยการตัดสินใจใช้ยา carbamazepine ในกรณีนี้ควรพิจารณาการใช้ยาบนพื้นฐานของประโยชน์และความเสี่ยงต่อการแพ้ยาแบบรุนแรงและผลกระทบบที่ตามมา หากมียาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพในการบรรลุปเป้าหมายของการรักษาได้เทียบเท่าหรือใกล้เคียงกัน อาจพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ยา carbamazepine รวมถึง aromatic anticonvulsants โดยเฉพาะ oxcarbazepine, lamotrigine และ phenytoin ที่มีข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่าง *HLA-B*15:02* และการแพ้ยาทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงในกลุ่มประชากรไทย^{16, 18, 19} พร้อมกันนี้ควรออกบัตรเตือนหรือเอกสารที่ระบุผลการตรวจและรายละเอียดที่แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีความ**เสี่ยงสูง**ต่อการแพ้ยา carbamazepine แบบ SJS/TEN และ MPE

6.2.2 กรณีที่แพทย์พิจารณาว่าการเริ่มยา carbamazepine จะต้องทราบผลการตรวจ *HLA-B*15:02* ก่อนเท่านั้น มีคำแนะนำในการปฏิบัติดังนี้

- ในกรณีของผู้ป่วยโรคลมชักหรือโรคอื่น ๆ ที่มีความเสี่ยงสูงและจำเป็นต้องได้รับยาเพื่อป้องกันหรือควบคุมอาการของโรคในขณะนั้น ควรพิจารณาใช้ยากันชักชนิดอื่น (อาจ**เสี่ยง**การใช้ aromatic anticonvulsants ด้วย หากเป็นไปได้) หรือใช้ยาในกลุ่มที่ไม่ใช่ยากันชักไปด้วยในระหว่างที่รอผลตรวจ
- หากผลการตรวจระบุว่า**ไม่พบ** อัลลีล *HLA-B*15:02* (ผลตรวจเป็นลบ กรณีตรวจแบบ allele specific screening) หรือตรวจไม่พบอัลลีลอื่น ๆ ที่เป็นสมาชิกของ B75 serogroup (*HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:08*, *HLA-B*15:11*, *HLA-B*15:21*, *HLA-B*15:31*) หรือ *HLA-A*31:01* กรณีตรวจแบบ sequencing-based screening สามารถเริ่มหรือเปลี่ยนมาใช้ยา carbamazepine ได้ และเภสัชกรออกบัตรที่ระบุผลการตรวจและรายละเอียดที่แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้**มีความเสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่)** ต่อการแพ้ยา carbamazepine แบบ SJS/TEN แต่อย่างไรก็ตามควรแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการแสดงของการแพ้ยาหลังจากเริ่มยา carbamazepine ไปแล้วด้วยเช่นกัน
- หากผลการตรวจระบุว่าพบอัลลีล *HLA-B*15:02* (ผลตรวจเป็นบวก) กรณีตรวจแบบ allele specific screening ควรพิจารณาการใช้ยาบนพื้นฐานของประโยชน์และความเสี่ยงจากการแพ้ยาแบบรุนแรง หากมียาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพในการบรรลุปเป้าหมายของ



การรักษาได้เทียบเท่าหรือใกล้เคียงกันและผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ อาจพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ยา carbamazepine รวมถึงยากันชักในกลุ่ม aromatic anticonvulsants โดยเฉพาะ oxcarbazepine, lamotrigine และ phenytoin ที่มีข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่าง HLA-B*15:02 และการแพ้ยาทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงในกลุ่มประชากรไทย^{16, 18, 19} และเภสัชกรออกบัตรเตือนที่ระบุผลการตรวจและรายละเอียดที่แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีความ**เสี่ยงสูง**ต่อการแพ้ยา carbamazepine แบบรุนแรง (SJS/TEN)

7. แนวทางการแจ้งผลการตรวจลักษณะพันธุกรรมของ HLA-B*15:02 และคำแนะนำในการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วย

รูปแบบของการแจ้งผลการตรวจมีความแตกต่างกันออกไปตามแนวทางปฏิบัติที่กำหนดไว้ในสถานพยาบาลแต่ละแห่ง อย่างไรก็ตาม รายละเอียดการแจ้งผลการตรวจและคำแนะนำสำหรับผู้ป่วยในเบื้องต้นสามารถระบุได้ดังนี้

- กรณีผลตรวจเป็นบวก: อธิบายให้ผู้ป่วยทราบว่าตนเองมีลักษณะทางพันธุกรรมที่แสดงถึง**ความเสี่ยงสูง**ต่อการเกิดการแพ้ยา carbamazepine ทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงที่พบได้บ่อย ดังนั้นจึงควรพกบัตรเตือนหรือบัตรบัตรแพ้ยา (กรณีที่มีอาการแพ้ยาเกิดขึ้นแล้ว) ติดตัวไปด้วยทุกครั้งที่เข้ารับบริการในสถานพยาบาลต่าง ๆ เพื่อป้องกันการเกิดแพ้ยาซ้ำในอนาคต
- กรณีผลตรวจเป็นลบ: อธิบายให้ผู้ป่วยทราบว่าตนเองมีความ**เสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรโดยส่วนใหญ่)** ต่อการเกิดการแพ้ยา carbamazepine แต่อย่างไรก็ตามอาจยังมีโอกาสแพ้ยาทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงได้อยู่ ดังนั้นจึงควรติดตามอาการผื่นผดปกติที่อาจเกิดขึ้นหลังจากการใช้ยา carbamazepine ไปแล้วอย่างใกล้ชิด และหากมีอาการผื่นผดผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้นควรหยุดยาและกลับมาพบแพทย์เพื่อรับการประเมินการรักษาที่เหมาะสมต่อไป นอกจากนี้ควรพกบัตรหรือเอกสารที่แสดงผลตรวจลักษณะทางพันธุกรรมติดตัวไปด้วยเสมอเมื่อเข้ารับบริการในสถานพยาบาลต่าง ๆ



8. บทสรุป

การตรวจคัดกรองอัลลีล *HLA-B*15:02* มีประโยชน์ต่อการตัดสินใจรักษาด้วยยา carbamazepine ทั้งในทางคลินิกและทางเศรษฐศาสตร์ อย่างไรก็ตาม การตรวจคัดกรองนั้นจำเป็นต้องมีการพิจารณาความเหมาะสม รวมถึงทราบข้อจำกัดของวิธีการตรวจคัดกรองอัลลีล *HLA-B*15:02* ของสถานพยาบาลที่เภสัชกรปฏิบัติงานอยู่ โดยที่เภสัชกรจะเป็นผู้ปฏิบัติงานเพื่อประสานงานร่วมกับบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ เพื่อให้เกิดการตัดสินใจอย่างสมเหตุผลและมีแนวทางในการติดตามผู้ป่วยหลังจากการใช้อย่างมีประสิทธิภาพบนพื้นฐานของหลักฐานทางวิชาการที่เป็นปัจจุบัน



เอกสารอ้างอิง

1. Pearce RE, Lu W, Wang Y, Uetrecht JP, Correia MA, Leeder JS. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2,3- dihydroxycarbamazepine. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(8):1637-49.
2. สมาคมโรคภูมิแพ้แห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติโรคภูมิแพ้สำหรับแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บริษัท ธาราเพรส จำกัด; 2559.
3. Meenakshi B, Nirmala Devi P, Radha M, Rahuman AMB, Shantaraman K. Profile of cutaneous adverse drug reactions of carbamazepine. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2017;6:2876-80.
4. สุรัคเมธ มหาศิริมงคล, ชยพล สมบูรณ์ยศเดช, สานิตย์ คัมภีรศาสตร์, สุกัญญา วัฒนาโกคยกิจ, นุสรรา สัตย์เพชรพราย, วิมาลา อินอุ๋นโชติ, วิชัย เอกพลากร, นवलจันทร์ วิจักขณ์จินดา. การกระจายตัวของ *HLA-B* อัลลีล ในตัวอย่างจาก โครงการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยครั้งที่ 3. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2557;23:191-200.
5. 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.
6. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH, et al. Association between *HLA-B*1502* and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia.* 2010;51(5):926-30.
7. Tiamkao S, Jitpimolmard J, Sawanyawisuth K, Jitpimolmard S. Cost minimization of *HLA-B*1502* screening before prescribing carbamazepine in Thailand. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(4):608-12.
8. 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):1628-38.
9. ประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (ฉบับที่ 17) พ.ศ. 2562 เรื่อง ประเภทและขอบเขตของ บริการสาธารณสุข. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 136, ตอนพิเศษ 106 ง (ลงวันที่ 29 เมษายน 2562).
10. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology.* 1997;49(2):542-6.
11. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1600-7.
12. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Muller DJ, Dunnenberger HM, Chantratita W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):574-81.

13. สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์. คู่มือบริการประชาชน [อินเทอร์เน็ต]. กรกฎาคม 2563 (เข้าถึงเมื่อ 20 สิงหาคม 2563).สืบค้นได้จาก: <https://drive.google.com/file/d/11xS94ZLbrHLOkKJIKGvTKsbciBMqNSZr/view>.
14. Jaruthamsophon K, Tipmanee V, Sangiemchoey A, Sukasem C, Limprasert P. *HLA-B*15:21* and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: pooled-data and in silico analysis. *Sci Rep.* 2017;7:45553.
15. Sukasem C, Chaichan C, Nakkrut T, Satapornpong P, Jaruthamsophon K, Jantararoungtong T, et al. Association between *HLA-B Alleles* and Carbamazepine-Induced Maculopopular Exanthema and Severe Cutaneous Reactions in Thai Patients. *J Immunol Res.* 2018;2018:2780272.
16. Locharernkul C, Loplumert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with *HLA-B*1502* allele in Thai population. *Epilepsia.* 2008;49(12):2087-91.
17. Kulkantrakorn K, Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Prabmechai N, Vannaprasaht S, et al. *HLA-B*1502* strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain. *Pain Pract.* 2012;12(3):202-8.
18. Euasobhon P, Jirachaipitak S, Chanpradub S, Rushatamukayanunt P, Limwongse C, Courtney P. Association of Oxcarbazepine-induced Cutaneous Adverse Drug Reactions with *HLA-B*15:02* Allele. *Siriraj Med J* 2020;72:174-80.
19. Koomdee N, Pratoomwun J, Jantararoungtong T, Theeramoke V, Tassaneeyakul W, Klaew-songkram J, et al. Association of HLA-A and HLA-B Alleles with Lamotrigine-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions in the Thai Population. *Front Pharmacol.* 2017;8:879.

รายนามที่ปรึกษา และผู้ร่วมโครงการวิจัย เรื่อง “เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย”

ที่ปรึกษา

ภญ.วิมล สุวรรณเกษาวงษ์	ที่ปรึกษา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
ภก.อำนาจ พงษ์ภาคภูมิ	นายกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลนพรัตน์ราชธานี	กระทรวงสาธารณสุข
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก	กระทรวงสาธารณสุข
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา สภากาชาดไทย	

ทีม AdCoPT สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ภญ.จันทิมา โยธาพิทักษ์	โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
ภญ.จารุณี วงศ์วัฒนาเสถียร	โรงพยาบาลบุรีรัมย์
ภญ.รุ่งนภา ทรงศิริพันธ์ุ	โรงพยาบาลหาดใหญ่
ภญ.จันทร์จิรา ขอบประดิษฐ์	โรงพยาบาลสมุทรสาคร
ภญ.นงนภรณ์ วิมลสารช่วงศ์	สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
ภญ.สุชาดา ธนภัทร์กวี	คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยวชิราวุฒิราช

หัวหน้าโครงการ

รศ. ดร. ภก.ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
------------------------------------	---------------------------------

ทีมวิจัยคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

รศ. ดร. ภญ.อุษา ฉายเกล็ดแก้ว	
ผศ. ดร. ภญ.จิระพรรณ จิตติคุณ	
ผศ. ภก.ศุภทัต ชุมนุมวัฒน์	
อ. ภญ.เจนนิษฐ์ มีนวัฒนา	
ผศ. ภญ.พิชญา ดิลกพัฒน์มงคล	
อ. ภญ.ศยามล สุขชา	
อ. ภญ.วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนท์	
ผช.อ. ภญ.เสาวลักษณ์ ตุงคราวิ	
ผช.อ.นพดล จันทร์หอม	
อ. ดร.ภญ.ศุภรัตน์ สุวิชาพานิชย์	
ดร. ภญ.อรวิภา โรจนานธิ์	

ทีมวิจัยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ดร. นพ.สุรศักดิ์ เมธ มาหาศิริมงคล
ดร. นวลจันทร์ วิจักขณ์จินดา
น.ส.สุกัญญา วัฒนาโกคยกิจ
ดร. นุศรา สัตย์เพริศพราย

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อ. ภก.นเรนทร์ฤทธิ์ กรุณา

ทีมวิจัยโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ภญ.ศศิธร มামীชัย
ภก.สุทธิเกียรติ สำเภา
น.ส.ดวงใจ ตันติยาภรณ์
ภก.สมรัฐ ตระกูลกาญจน์

ทีมวิจัยโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก จังหวัดพิษณุโลก

ภญ.นภวรรณ เจียรพิรพงศ์
พญ.อรวรรณ ไชยมหาพฤกษ์
ภญ.รุ่งกานต์ พรรณารุโณทัย
พญ.พรพิศ ตรีบุพชาติสกุล
ภญ.ระวีวรรณ ยิ้มแพร
ภญ.จิรดา ศรีอาวุธ

ทีมวิจัยโรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา จังหวัดชลบุรี

นพ.นพวุฒิ กীরติกรณ์สุภักดิ์
พญ.สกวรัตน์ กรบงกชมาศ
ภญ.เกษญา ทันทวงษา
ภญ.มาลินี ชลนวกุล
นายยงยุทธ นันทจินดา
นางวันเพ็ญ สุขส่ง
น.ส.สุพนิดา อุทปา

† ในระหว่างรอผลการตรวจ บุคลากรทางการแพทย์ควรมีการติดตามอาการ
แพ้ยาของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หากผู้ป่วยมีอาการแพ้ยาเกิดขึ้น ควรแจ้งให้ ผู้
ป่วยกลับยังโรงพยาบาลทันทีเพื่อรับการประเมินสาเหตุของการแพ้ยาและ
การจัดการที่เหมาะสม

‡ ในกรณีของผู้ป่วยโรคลมชักหรือโรคอื่นๆ ที่มีความเสี่ยงสูงและจำเป็นต้อง
ได้รับยากันชักเพื่อป้องกันหรือควบคุมอาการของโรค บุคลากรทางการแพทย์
ควรพิจารณาใช้ยากันชักอื่น (อาจเสี่ยงการใช้ aromatic anticonvulsants
ด้วย หากเป็นไปได้) หรือใช้ยาในกลุ่มที่ไม่ใช่ยากันชักไปด้วยในระหว่างที่รอ
ผลตรวจ

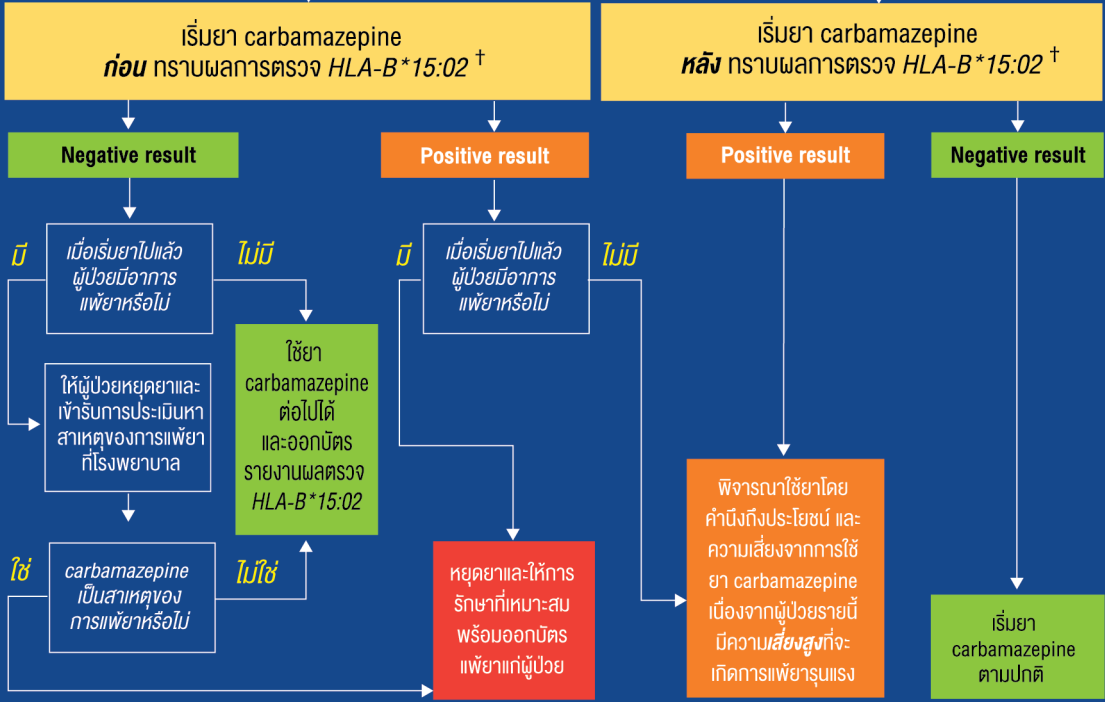


† กลุ่มยากันชักที่มีโครงสร้างของ aromatic ring ได้แก่ carbamazepine,
oxcarbazepine, eslicarbazepine, lacosamide, lamotrigine, phenytoin,
fosphenytoin, phenobarbital และ zonisamide

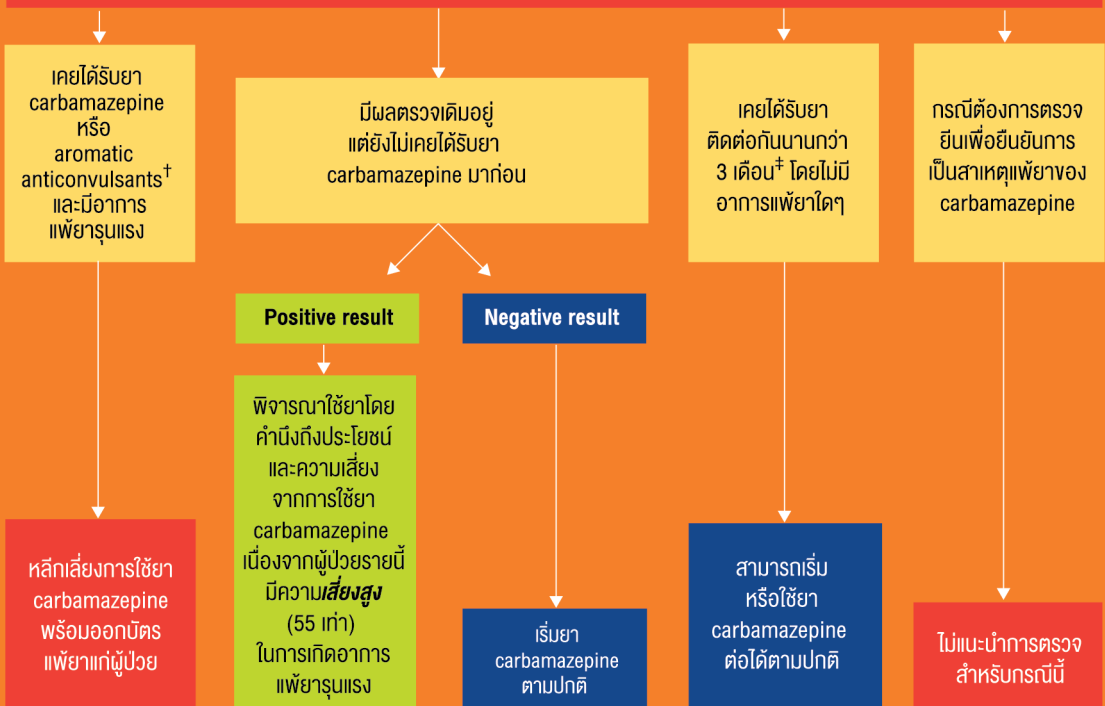
‡ การเกิด SCARs จากยา carbamazepine มักเกิดขึ้นภายในระยะเวลา
2 เดือนหลังได้รับยา อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยบางรายที่
รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ และเกิดอาการแพ้ยาที่เวลาหลังจาก 2 เดือน
ได้บ้างเล็กน้อย ดังนั้น ผู้จัดทำแนวทางฯ จึงพิจารณาขยายระยะเวลาในการ
เฝ้าระวังการแพ้ยาออกเป็น 3 เดือน โดยที่หากผู้ป่วยเคยได้รับยามาก่อน
ติดต่อกันเกิน 3 เดือน และไม่มีอาการแพ้ยาใด ๆ โอกาสในการเกิดอาการ
แพ้ยาจึงเป็นไปได้้น้อยมาก



ควร ได้รับการตรวจคัดกรอง HLA-B*15:02



ไม่ควร ส่งตรวจคัดกรอง HLA-B*15:02



แนวปฏิบัติทาง เภสัชกรรมคลินิก

สำหรับการตรวจ
ลักษณะทางพันธุกรรม

HLA-B*15:02

เพื่อประกอบการใช้ยา

carbamazepine

ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564

บัญญัตินำเข้า

โครงการวิจัย เรื่อง

“เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลการในประเทศไทย”

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ร่วมกับ

กองการแพทย์จีโนมิกส์และสนับสนุนนวัตกรรม

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

และ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ได้รับทุนสนับสนุนจาก สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)



สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข



มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะเภสัชศาสตร์



กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
Department of Medical Sciences

