



## ผลลัพธ์ของการตรวจคัดกรองการแพ้ยาด้วยวิธีตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02*

### ในผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยาคาร์บามาซีป็น: กรณีศึกษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

นิศานุช วราโภค<sup>1</sup>, วรวิทย์ ตั้งวิไล<sup>1</sup>, พีรยศ ภมรศิลป์ธรรม<sup>2,3,\*</sup>

<sup>1</sup> งานเภสัชกรรมคลินิก กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ นครสวรรค์

<sup>2</sup> สาขาวิชาชีวการแพทย์และสารสนเทศศาสตร์ทางสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

<sup>3</sup> กลุ่มวิจัยสารสนเทศศาสตร์ทางสุขภาพและงานเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

\* ติดต่อผู้พิมพ์: Pamonsinlapa\_P@su.ac.th

#### บทคัดย่อ

การศึกษาผลของการพัฒนาระบบตรวจคัดกรองด้วยยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* สำหรับผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องได้รับยาคาร์บามาซีป็น (CBZ) โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง แบ่งเป็น 2 ระยะคือ ช่วงก่อนพัฒนาระบบและหลังพัฒนาระบบ โดย สืบค้นข้อมูลจากระบบ HOSxP version 4.0 และแบบบันทึกประวัติผู้ป่วยในโรงพยาบาล แบบสอบถามความพึงพอใจของบุคลากร นำผลลัพธ์ของการดำเนินการมาวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงวิเคราะห์ ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องได้รับยา CBZ ทั้งหมด 60 ราย (ในช่วงก่อนและหลังพัฒนาระบบจำนวน 31 ราย และ 29 ราย ตามลำดับ) ก่อนการพัฒนาระบบ มีผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองยีน 24 ราย (ร้อยละ 77.42) และมีรายงานผลตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นผลบวก 1 รายซึ่งยังไม่ได้เริ่มใช้ยา พบอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADR) เท่ากับ 0.161 โดยพบจำนวนผู้ป่วยเกิด ADR ในระดับไม่รุนแรง (Non-serious ADR) ทั้งหมด 5 ราย โดยผู้ป่วย 4 รายใน 5 รายนี้มีผลตรวจคัดกรองยีนเป็นลบ และพบ ADR ในระดับรุนแรง (Serious ADR) 1 รายในผู้ป่วยที่ไม่ได้ส่งตรวจยีน หลังการพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ ที่มีขั้นตอนดำเนินงานชัดเจน กำหนดผู้รับผิดชอบที่เกี่ยวข้องและติดตามผู้ป่วยแบบอย่างต่อเนื่อง รวมถึงการให้ความรู้กับผู้ป่วยสังเกตอาการนำ มีผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องได้รับยา CBZ ทั้งหมด 29 ราย ส่งตรวจคัดกรองยีน 28 ราย (ร้อยละ 96.55) สูงขึ้นจากช่วงแรก และมีรายงานผลตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นบวก 5 ราย พบอุบัติการณ์ ADR เท่ากับ 0.206 โดยพบในระดับที่ไม่รุนแรงและพบในผู้ป่วยที่มีผลตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นลบ 6 ราย ผลการดำเนินการด้านระยะเวลาของผลทางห้องปฏิบัติการลดลง ความพึงพอใจของบุคลากรทางการแพทย์อยู่ในระดับสูง จากการดำเนินการพัฒนาระบบดังกล่าวในช่วงหลังจากการพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ แพทย์และทันตแพทย์เห็นความสำคัญของการส่งตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา CBZ ก่อนเริ่มใช้ยามากขึ้น โดยให้ความร่วมมือในการส่งผู้ป่วยตรวจคัดกรอง ทั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา CBZ มีโอกาสเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นลบ ดังนั้นการมีขั้นตอนการติดตาม Intensive ADR ตั้งแต่เริ่มใช้ยาและติดตามไปอีก 6 เดือน ทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยา การศึกษานี้ไม่มีการตรวจ allele อื่น ๆ เช่น *HLA-B\*15:21* หรือ *HLA-B\*46:01* หรือ *HLA-B\*13:01* ที่อาจจะส่งผลต่ออาการไม่พึงประสงค์จาก CBZ ได้เช่นกัน

**คำสำคัญ:** คาร์บามาซีป็น, ผู้ป่วยรายใหม่, วิธีตรวจยีน, อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

รับต้นฉบับ: 11 พฤษภาคม 2565; แก้ไข: 9 สิงหาคม 2565; ตอรับตีพิมพ์: 11 สิงหาคม 2565

# RESULTS OF A SCREENING SYSTEM WITH *HLA-B\*15:02* GENE TEST IN NEW PATIENTS REQUIRING CARBAMAZEPINE (CBZ): A CASE STUDY IN SAWAN-PRACHARAK HOSPITAL

Nisanuch Waraphok<sup>1</sup>, Worawit Thungwilai<sup>1</sup>, Perayot Pamonsinlapatham<sup>2,3,\*</sup>

<sup>1</sup> Pharmacy department, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

<sup>2</sup> Department of Biomedicine and Health Informatics, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

<sup>3</sup> Health-related informatic and pharmacy research group (HI-PRG), Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

\* Corresponding author: Pamonsinlapa\_P@su.ac.th

## ABSTRACT

The development of an *HLA-B\*15:02* gene screening system for new patients requiring carbamazepine (CBZ) was studied in Sawan-pracharak hospital. This retrospective study was divided into 2 phases: pre- and post-development phase. Data were collected from the HOSxP version 4.0 system, the patient history record form, and satisfaction questionnaire. The results were analyzed with descriptive and analytical statistics. Sixty new CBZ-treated patients were identified and included in the study. It was found that before implementation of screening system, 24 from 31 patients were gene-screened (77.42%). One patient who had not started CBZ was reported to be positive for *HLA-B\*15:02*. The incidence of adverse drug reactions (ADR) was 0.161. Five patients experienced ADR; 4 patients who had a negative gene screening test had non-serious ADR; 1 patient without gene testing experienced severe ADR. After implementation of the screening system with clear steps, responsible persons involved, and follow-up procedures including educating patients to observe prodrome symptoms, 29 new patients required initiation treatment with CBZ. Twenty eight (96.55%) patients were sent for genotyping. Five patients were reported to be positive for *HLA-B\*15:02*. An ADR incidence was 0.206. Mild adverse reactions occurred in 6 patients who are negative for *HLA-B\*15:02*. The turnaround time was reduced and the level of satisfaction of the healthcare workers was high. After the development of the *HLA-B\*15:02* gene screening system in new patients receiving CBZ, doctors and dentists began to recognize the importance of *HLA-B\*15:02* gene screening before they prescribed CBZ. However, ADR related to CBZ could also occur in patients who had a negative *HLA-B\*15:02* gene test. Therefore, intensive ADR follow-up procedures should be implemented during initiation of CBZ therapy and upto 6 months. The continued follow-up after CBZ treatment is likely to be beneficial to the patients. However, this study did not examine other alleles such as *HLA-B\*15:21* or *HLA-B\*46:01* or *HLA-B\*13:01* that could contribute to other forms of ADR from CBZ.

Keywords: carbamazepine (CBZ), new patients, gene test, adverse drug reaction

Received: 11 May 2022; Revised: 9 August 2022; Accepted: 11 August 2022

## บทนำ

เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetics) เป็นส่วนสำคัญของการแพทย์แม่นยำ (Precision medicine) ที่มุ่งเน้นในการศึกษาปัจจัยด้านพันธุกรรมแต่ละบุคคลที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อยาในด้านประสิทธิผลจากการใช้ยา และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction: ADR) ในปัจจุบันมีผลการวิจัยแสดงการเกิดผื่นแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรงจากยาบางชนิดมีความสัมพันธ์กับกลุ่มยีน Human leukocyte antigen (HLA) เช่น การเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ Stevens–Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN) ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา CBZ โดยงานวิจัยในประเทศไทยพบว่าคนที่มียีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* มีความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN จากยา CBZ สูงถึงร้อยละ 86.1<sup>1</sup> โดยผู้ป่วยที่มียีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* มีความเสี่ยงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มียีนถึง 55 เท่า<sup>2-5</sup> ความไวและความจำเพาะในการทำนายการเกิดการแพ้ยา CBZ จากการมียีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ในประชากรไทย มีค่าพยากรณ์บวก (positive predictive value, PPV) และค่าพยากรณ์ลบ (negative predictive value, NPV) เท่ากับ ร้อยละ 1.92 และ 99.96 ตามลำดับ<sup>3</sup> ดังนั้นยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* จึงเป็นตัวชี้วัดที่คัดกรองความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN จากการใช้ยา CBZ

ในปีงบประมาณ 2562 ประเทศไทยได้เพิ่มมาตรการควบคุมการตรวจคัดกรองอัลลีล *HLA-B\*15:02* สำหรับการให้ยา CBZ ในทุกข้อบ่งใช้ตามประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (ฉบับที่ 17) พ.ศ. 2562 โดยแนะนำให้ตรวจลักษณะทางพันธุกรรมสำหรับผู้ป่วยที่ต้องได้รับยา CBZ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN<sup>6</sup>

CBZ เป็นยาในบัญชี ก ของบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ถูกนำมาใช้ครั้งแรกเพื่อรักษาอาการปวดเส้นประสาทใบหน้า (trigeminal neuralgia) ภายหลัง

พบว่ายามีประสิทธิภาพดีในการรักษาอาการชักด้วย<sup>7</sup> ทำให้มีการนำยามาใช้ในโรคลมชักมากขึ้นและจัดเป็นยาตัวเลือกแรก (first-line drug) สำหรับ focal/partial seizure และ generalized tonic-clonic (GTC) seizure ตามแนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์ ปี พ.ศ. 2559 โดย สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย<sup>1</sup> แม้ว่ายา CBZ เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาและราคาไม่แพง แต่พบว่ามีรายงานการเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรง (Severe Cutaneous Adverse Drug Reaction :SCARs) ชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN ในภูมิภาคเอเชียสูงมาก โดยเฉพาะในประเทศไทยและมาเลเซีย<sup>3</sup> สอดคล้องกับการศึกษาในคลินิกโรคลมชักของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบว่าผู้ป่วยโรคลมชักเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS จากยากันชักประมาณ 3.3 คนในผู้ป่วย 1,000 คน และพบผู้ป่วยเกิดผื่นแพ้ยาแบบกลุ่มอาการ SJS ในผู้ป่วยโรคลมชักรายใหม่ที่ได้รับยา CBZ หรือ phenytoin เท่ากับ 2.7 คนในผู้ป่วย 1,000 คน<sup>4</sup> การเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN<sup>5</sup> นอกจากจะส่งผลกระทบต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตจากความรุนแรงแล้วยังส่งผลกระทบต่อด้านเศรษฐกิจของครัวเรือน เพราะผู้ป่วยต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือรักษาที่โรงพยาบาลนานขึ้นโดยเฉลี่ยนาน 2 สัปดาห์<sup>8</sup> มีภาระรายจ่ายจากการรักษาที่เพิ่มขึ้น โดยประมาณ 20,000-100,000 บาทต่อคน<sup>9</sup> ซึ่งอาการแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรงชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN จากยา CBZ มีความสัมพันธ์อย่างมากกับลักษณะทางพันธุกรรมของยีนกลุ่ม *HLA-B\*1502*<sup>10-14</sup>

การตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* สำหรับผู้ป่วยที่ต้องเริ่มการรักษาด้วยยา CBZ ในทุกกรณีเพื่อป้องกันการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง จึงถูกบรรจุอยู่ในประเภทและขอบเขตของบริการสาธารณสุขที่ผู้รับบริการมีสิทธิจะได้รับตามพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2545 โดยมีผลครอบคลุมตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 และเริ่มมีการดำเนินการตั้งแต่ปีงบประมาณ 2562 เป็นต้นมา<sup>6</sup> โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เริ่มมีการ

พัฒนาและปรับปรุงระบบการคัดกรองการส่งตรวจด้วยยีนดังกล่าว แต่ยังไม่มีการดำเนินการปรับปรุงที่เป็นระบบ ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ศูนย์ ADR) กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เล็งเห็นถึงความสำคัญในการพัฒนาระบบเฝ้าระวังและป้องกันการเกิด ADR จากการใช้ยา CBZ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยา รุนแรงชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN จึงมีการประชุมบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง และวางขั้นตอนการดำเนินการระบบการตรวจคัดกรองด้วยยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* สำหรับผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน (รูปที่ 1 และรูปที่ 2) และดำเนินการเต็มรูปแบบในปลายปี พ.ศ. 2563 ทั้งนี้การดำเนินการดังกล่าวยังไม่ได้มีการศึกษาถึงผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อเผยแพร่ผลการดำเนินการ และนำไปปรับปรุงกระบวนการทำงาน ตามแนวทางพัฒนาคุณภาพต่อไป

### นิยามศัพท์เฉพาะ

**ระบบตรวจคัดกรองฯ** หมายถึง ระบบตรวจคัดกรองความเสี่ยงการแพ้ยาที่รุนแรง ด้วยวิธีตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ในผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องได้รับยา CBZ

**Carbamazepine (CBZ)** เป็นยาที่ใช้รักษาอาการปวดเส้นประสาทใบหน้า (trigeminal neuralgia) และยังเป็นยาตัวเลือกแรก (first-line agent) สำหรับรักษาโรคลมชักชนิด focal/partial seizure และ generalized tonic clonic (GTC) seizure ตามแนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์ ปี พ.ศ. 2559 โดย สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย

**ผู้ป่วยที่ใช้ยา CBZ รายใหม่** หมายถึง ผู้ป่วยที่ต้องใช้ยา CBZ เป็นครั้งแรก หรือได้รับยา CBZ มาไม่เกิน 2 เดือน

***HLA-B\*15:02*** หมายถึง human leukocyte antigen (HLA) allele-B\*15:02 (*HLA-B\*15:02*) เป็นยีนที่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดผื่นแพ้ยา รุนแรงชนิด SJS/TEN จากยากันชัก CBZ

**Intensive ADR Monitoring System (Intensive ADR)** หมายถึง ระบบการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีวิธีดำเนินการในการติดตามผลการใช้ยาอย่างพินิจพิเคราะห์ โดยมีการดูแลผู้ป่วยแต่ละรายตั้งแต่เริ่มต้นกระบวนการใช้ยาจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษา เป็นการติดตามเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

### วิธีการศึกษา

#### การพัฒนาระบบคัดกรองฯ

คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (Pharmaceutical and therapeutic Committee: PTC) ของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ กำหนดให้มีการส่งตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ในผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายที่ต้องรับยา CBZ โดยแบ่งตามการให้บริการ คือ ผู้ป่วยนอก (รูปที่ 1) และผู้ป่วยในโรงพยาบาล (รูปที่ 2) มีการนำเสนอผ่านการประชุม สรุปลงขั้นตอนการทำงาน กำหนดขั้นตอนที่ชัดเจน และวิธีการแก้ปัญหาผ่านที่ประชุมคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด **กรณีผู้ป่วยนอก** ผู้ป่วยใหม่ทุกรายที่ต้องได้รับยา CBZ ต้องทำการเจาะเลือดเพื่อตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ที่แผนกภูมิคุ้มกันวิทยา หากมีผลเป็นบวก (Positive) แนะนำให้เปลี่ยนยา และพบเภสัชกรเพื่อให้คำแนะนำและออกบัตรแพ้ยา กรณีผลลบ เภสัชกรให้คำแนะนำผู้ป่วยและญาติสามารถสังเกตอาการนำ (Prodrome) ด้วยตนเอง และมีระบบการติดตามแบบ Intensive ADR ต่อเนื่องอีก 6 เดือนผ่านการติดตามทางโทรศัพท์ (ในช่วงสถานการณ์ระบาดโควิด) และสรุปรายงานเสนอคณะกรรมการความเสี่ยงด้านยา และ PTC ของโรงพยาบาล **กรณีผู้ป่วยใน** ผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับยาแพทย์ลงนามใบส่งตรวจยีน เภสัชกรทำหน้าที่ตรวจสอบคำสั่งการสั่งใช้ยาและผลการตรวจยีน ก่อนส่งมอบยาให้กับผู้ป่วย หากมีผลเป็นบวก (Positive) ดำเนินการเหมือนกับผู้ป่วยนอก กรณีผลลบให้มีการติดตาม เภสัชกรคลังยาเปลี่ยนรหัสใช้ยาจากรอตรวจ DNA เป็นรหัสยาปกติ เพื่อให้แพทย์สามารถสั่งใช้ยา CBZ ในรหัสปกติได้ ส่งพบ

เภสัชกรติดตาม Intensive ADR และให้คำแนะนำ Prodrome ติดตามต่อเนื่องอีก 6 เดือน และสรุปรายงาน เสนอคณะกรรมการความเสี่ยงด้านยา และ PTC ของ โรงพยาบาล

โดยเมื่อพบอุบัติการณ์ ADR จากยา CBZ มีการจัด ประชุมทีมสหสาขาวิชาชีพสำหรับแก้ไขปัญหาการตรวจยีน กลุ่ม *HLA-B\*15:02* ฝ่ายเภสัชกรรมประสานงานกับ หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง พร้อมจัดตั้ง Group line (ตรวจยีน กลุ่ม *HLA-B\*15:02* CBZ- SPR) เพื่อติดต่อประสานงาน ภายในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ รวมถึงมีการ ประเมินความพึงพอใจของผู้เกี่ยวข้องกับระบบตรวจคัด กรองฯ เพื่อนำมาพัฒนาระบบต่อไป

### รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study design) เพื่อเปรียบเทียบผลของการพัฒนาก่อน และหลังการพัฒนาระบบจัดการตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ในผู้ป่วยที่รายใหม่ที่ได้รับยา CBZ ของ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ให้มีประสิทธิภาพ และ เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาทางผิวหนัง จาก ยา CBZ ในผู้ป่วยรายใหม่ และประเมินผลการดำเนินการ โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลการรักษาผู้ป่วยที่มีใน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ แบ่งช่วงเวลาที่เก็บข้อมูล เป็น 2 ช่วง คือช่วงก่อนพัฒนาระบบ และหลังการพัฒนาระบบ แล้วนำมาเปรียบเทียบการเกิดอุบัติการณ์การเกิด ผื่นแพ้ยาทางผิวหนังจากยา CBZ ระหว่างช่วงก่อนและ หลังพัฒนาระบบ ดังนี้ 1) อุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาทาง ผิวหนังและการจัดการ 2) ผลการดำเนินการส่งตรวจยีน กลุ่ม *HLA-B\*15:02* 3) ผลลัพธ์ของระบบตรวจคัดกรองฯ 4) ความพึงพอใจและความคิดเห็นของผู้เกี่ยวข้องกับระบบ ตรวจคัดกรองฯ

### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

**ประชากร** คือ ผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ทั้งหมด ที่เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยา CBZ รายใหม่

**กลุ่มตัวอย่าง** คือ ผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ทั้งหมด ที่อยู่ในช่วงเวลา ที่ทำการศึกษาโดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลัง โดยแบ่งช่วง ข้อมูลเป็น 2 ช่วง ได้แก่ ก่อนพัฒนาระบบ (ตั้งแต่ 1 พฤษภาคม 2562 - 30 เมษายน 2563) และหลังพัฒนา ระบบ (ตั้งแต่ 1 พฤษภาคม 2563 - 30 เมษายน 2564)

**แหล่งข้อมูล** ได้จากการสืบค้นข้อมูลย้อนหลังใน ฐานข้อมูลการรักษาผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ระบบสารสนเทศฯ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ (HOSxP version 4.0) และจากแบบบันทึกประวัติผู้ป่วยใน โรงพยาบาล โดยรวบรวมประวัติทั่วไป ข้อมูลการใช้ยาของ ผู้ป่วย ผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* อุบัติการณ์การ เกิด ADR, ผื่นแพ้ยารุนแรง ได้แก่ SJS, TEN หรือผื่นแพ้ยา อื่น ๆ

**เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ (Inclusion criteria)** คือ

1. เป็นผู้ป่วยรายใหม่ทุกราย ที่มีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับ ยา CBZ ตามความเห็นของแพทย์
2. ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา CBZ ไม่เกิน 2 เดือน

**เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)** คือ

1. ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม Aromatic anti-epileptic drug อื่น ๆ ที่ไม่ใช่ CBZ
2. ข้อมูลผู้ป่วยในฐานข้อมูลไม่ครบถ้วน เช่น ขาด การวินิจฉัยโรค

ผู้วิจัยได้ทำหนังสือขอความเห็นชอบจาก คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เพื่อขออนุญาตในการทำ วิจัยและเก็บรวบรวมข้อมูล โดยคณะกรรมการมีมติ เห็นชอบรับรองโครงการวิจัยหนังสือเลขที่ 34/2564

### เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. ข้อมูลจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ที่ใช้บันทึกการ ใช้ยาของผู้ป่วย และเวชระเบียนผู้ป่วยใน
2. แบบบันทึกข้อมูล ประกอบด้วย

2.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อบ่งชี้ที่ได้รับยา CBZ โรคร่วมอื่น ๆ ขนาดยา CBZ ที่ได้รับ การส่งตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* การรายงานผลตรวจ

2.2 ข้อมูลเกี่ยวผลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ การวินิจฉัยและผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ วิธีแก้ไขและผลของการแก้ไข

2.3 แบบประเมินความพึงพอใจของผู้ที่เกี่ยวข้องกับระบบระบบตรวจคัดกรองฯ

### การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ในข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วย เช่น เพศ ช่วงอายุ ประวัติแพ้ยา ข้อบ่งใช้ยา CBZ การส่งตรวจ ยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* รายงานเป็นจำนวน (ร้อยละ) สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ที่รายงานเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD)

สถิติเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระยะเวลาการรอผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ด้วย Mann-Whitney U test และทดสอบความสัมพันธ์ของสัดส่วนในการส่งตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ด้วยสถิติ Chi-square test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.05

### ผลการศึกษา

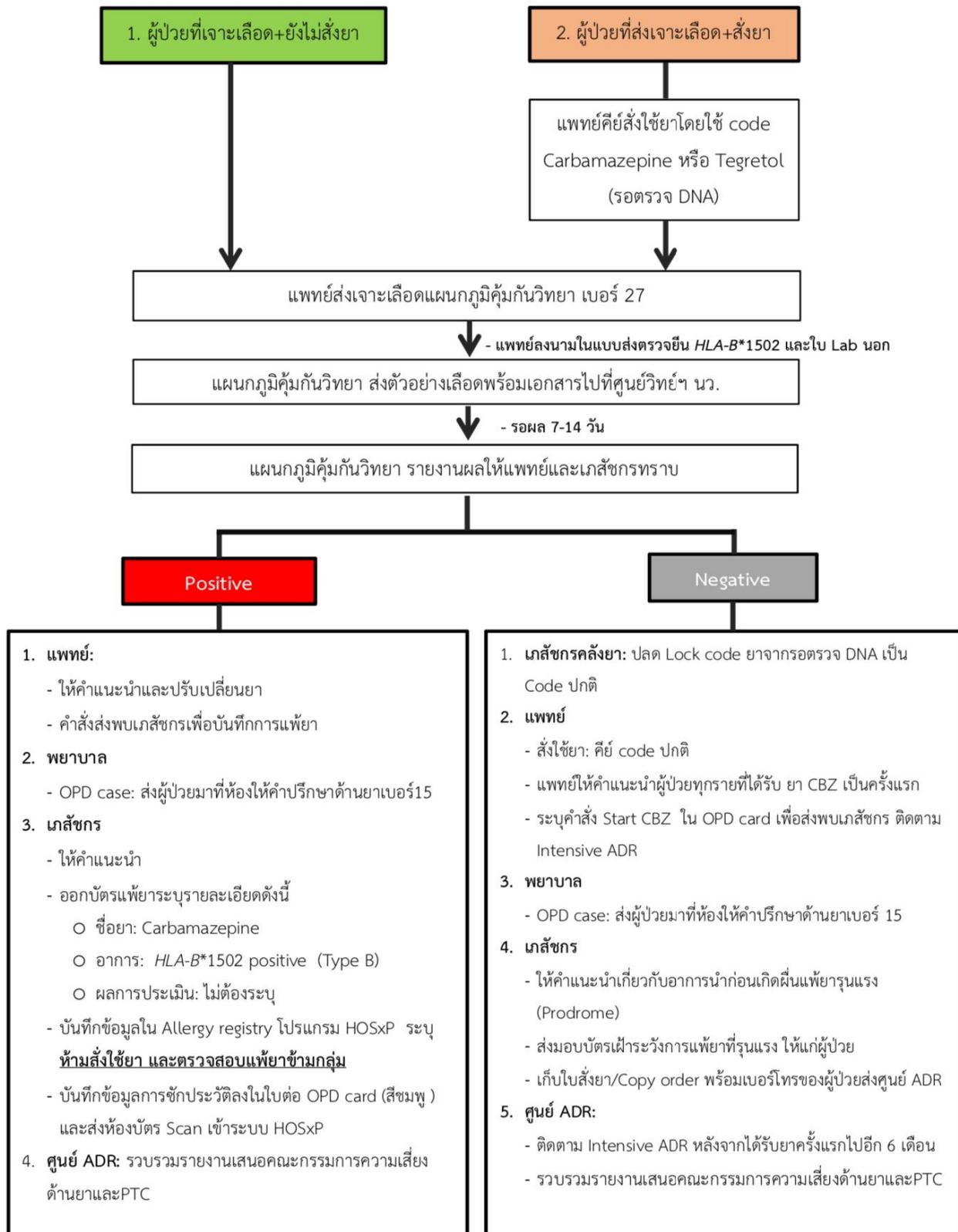
#### A) ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง การตรวจ ยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* และการใช้ยา CBZ

จากการสรุปข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่าง ที่ได้จากแหล่งข้อมูลที่ทำการศึกษา แบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็นก่อนพัฒนาระบบและหลังพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ (จำนวน 31 ราย และ 29 ราย ตามลำดับ) พบว่ามีข้อมูลลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง (ตารางที่ 1) โดยผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายที่ต้องรับยา CBZ จะได้รับการวินิจฉัยโรคจากแพทย์หรือทันตแพทย์ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา มีช่วงอายุเฉลี่ย

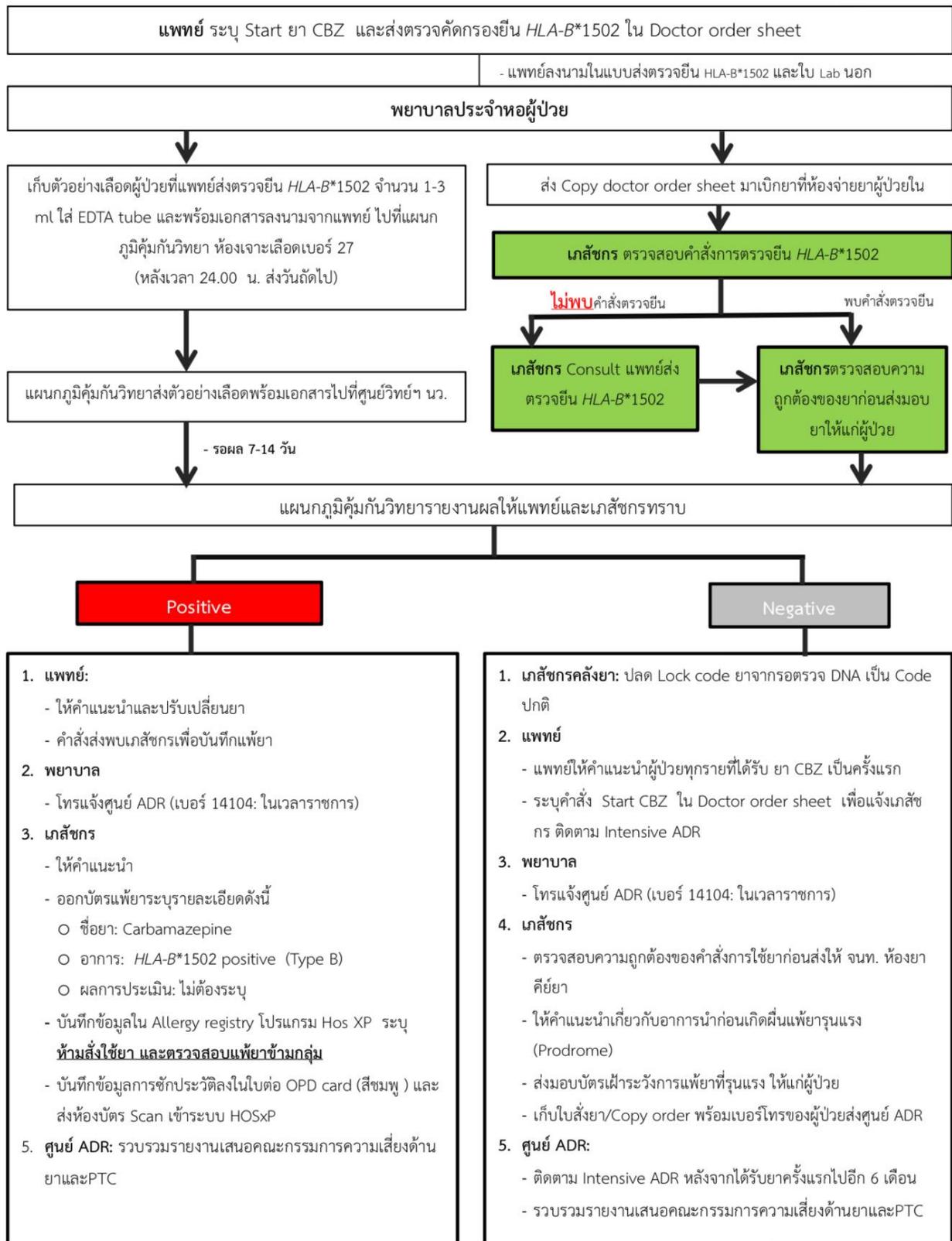
ใกล้เคียงกัน มีทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในโรงพยาบาล ในช่วงหลังพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ กลุ่มผู้ป่วยมีประวัติการแพ้ยา ในสัดส่วนสูงกว่าช่วงก่อนระบบตรวจคัดกรองฯ

ในข้อมูลการส่งตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* โดยแพทย์หรือทันตแพทย์ พบว่าหลังพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ มีการส่งตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* สูงขึ้น จำนวน 28 รายจาก 29 ราย (ร้อยละ 96.55) ผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นบวก (Positive) 5 ราย และผลเป็นลบ (Negative) 23 ราย มีระยะเวลาการรอผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ลดลงจากค่าเฉลี่ย 11.63 วันเหลือ 4.54 วัน โดยก่อนพัฒนาระบบ มีผู้ป่วยที่ส่งตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 77.42) ผลตรวจการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นบวก (Positive) 1 ราย และผลเป็นลบ (Negative) 23 ราย พบความร่วมมือการสั่งใช้ยา CBZ โดยรอผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ก่อนเริ่มใช้ยามากขึ้น และมีการใช้ยา CBZ ตามขนาดการรักษา (ตารางที่ 2)

จากผลการพัฒนาระบบคัดกรองฯ เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาการรอผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* มีค่าเฉลี่ยจำนวนวันลดลง ในกรณีก่อนพัฒนาระบบพบว่าการส่งตรวจยีนและรอผลก่อนการสั่งใช้ยา 24 ราย มีการดำเนินการที่ไม่ส่งตรวจยีนและเริ่มยาให้กับผู้ป่วย 7 ราย และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ADR) 1 รายที่รุนแรง ส่วนหลังการพัฒนาระบบคัดกรองฯ มีเพียง 1 รายที่แพ้ยาให้กับผู้ป่วยโดยไม่ได้ส่งตรวจยีน เนื่องจากผู้ป่วยพบแพทย์ด้วยอาการ Trigeminal neuralgia และแพทย์สั่งจ่าย หลังจากเภสัชกรติดตามผลหลังได้รับยา 2 สัปดาห์ เภสัชกรได้ปรึกษากับแพทย์พบว่าผู้ป่วยมียาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรผสม (Efavirenz มีรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยา CBZ) แพทย์จึงหยุดการใช้ยา CBZ และเปลี่ยนเป็น Gabapentin แทน โดยผู้ป่วยยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์



รูปที่ 1 การปรับปรุงและกำหนดขั้นตอนการส่งตรวจยีนกลุ่ม HLA-B\*15:02 กรณีผู้ป่วยนอกรายใหม่ที่ต้องรับยา CBZ (ปรับปรุง 18 พ.ค. 2563) สำหรับแพทย์ พยาบาล เภสัชกร และห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง



รูปที่ 2 การปรับปรุงและกำหนดขั้นตอนการส่งตรวจยีนกลุ่ม HLA-B\*15:02 กรณีผู้ป่วยในรายใหม่ที่ต้องรับยา CBZ (ปรับปรุง 18 พ.ค. 2563) สำหรับแพทย์ พยาบาล เภสัชกร และห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (N=60)

ข้อมูลผู้ป่วย	ก่อนพัฒนาระบบ (N=31)	หลังพัฒนาระบบ (N=29)
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
<b>เพศ</b>		
ชาย/ หญิง	10 (32.26)/ 21 (67.74)	13 (44.83)/ 16 (55.17)
รวม	31 (100%)	29 (100%)
<b>อายุ (ปี)</b>		
< 20 ปี	4 (12.90)	2 (6.90)
21-40 ปี	6 (19.35)	2 (6.90)
41-60 ปี	13 (41.94)	13 (44.82)
61-70 ปี	3 (9.68)	7 (24.14)
>70 ปี	5 (16.13)	5 (17.24)
เฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบน	48.94 ± 20.39	55.41 ± 18.08
ส่วนสูง เฉลี่ย (ซม.)	154.61 ± 23.28	158.30 ± 10.77
น้ำหนัก เฉลี่ย (กก.)	63.32 ± 24.66	58.95 ± 13.67
<b>โรคร่วมอื่น</b>		
มี/ไม่มี	14 (45.16)/17 (54.84)	18 (62.07)/11 (37.93)
<b>ประวัติแพ้ยา</b>		
มี/ไม่มี	3 (9.68)/28 (87.10)	10 (34.48)/19 (65.52)
<b>ประเภทการเข้ารับการรักษา</b>		
OPD/IPD	26 (83.87)/5 (16.13)	27 (93.10)/2 (6.90)

### B) การติดตามประเมินอาการไม่พึงประสงค์ การวินิจฉัยวิธีแก้ไขและผลของการแก้ไข

ในการดำเนินการของโรงพยาบาล ทั้งก่อนพัฒนาระบบและหลังพัฒนาระบบการคัดกรองฯ พบว่าเกิด ADR ทั้งแบบ Type A และ Type B ในช่วงก่อนพัฒนาระบบ 1 และ 4 ราย ตามลำดับ ซึ่งทั้ง 5 รายเป็นผู้ป่วยที่มีผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นลบ (Negative) 4 ราย เป็น non-serious ADR แต่มีผู้ป่วย 1 ราย ที่ไม่ได้รับการตรวจยีนและเกิด serious ADR ต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ในช่วงหลังพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ เกิด ADR จำนวน 6 รายเป็นแบบ ADR Type A และ B จำนวน 3 และ 3 ราย ตามลำดับ เป็นผู้ป่วยที่มีผลตรวจยีนกลุ่ม

*HLA-B\*15:02* เป็นลบ (Negative) ทั้ง 6 ราย โดยอาการที่พบไม่รุนแรง มีอาการคลื่นไส้อาเจียน การเกิดผื่นแพ้ยา (ชนิด maculopapular rash; MP rash และ Exfoliative dermatitis) ที่หยุดยาแล้วอาการหายไป โดยไม่ต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และมีผลการประเมินด้วย Naranjo score พบว่า ADR ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยในช่วงก่อนและหลังพัฒนาระบบการคัดกรองฯ มีความสัมพันธ์กับยา CBZ ตั้งแต่ระดับ Possible ขึ้นไป (Naranjo score >1) โดยพบว่าระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรับประทานยาจนเกิด ADR ของผู้ป่วยเกิดขึ้นได้ ภายใน 1 อาทิตย์ หรือ 1 เดือนขึ้นไป (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 2** ข้อมูลผู้ตรวจวินิจฉัย การวินิจฉัยโรค การส่งตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ผลการตรวจยีน และการสั่งใช้ยา CBZ ในกลุ่มผู้ป่วยก่อนและหลังพัฒนาระบบ (N=60)

ข้อมูล	ก่อนพัฒนาระบบ (N=31)	หลังพัฒนาระบบ (N=29)
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
<b>ผู้ตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วย</b>		
แพทย์/แพทย์เฉพาะทาง	26 (83.87)	19 (65.52)
ทันตแพทย์	5 (16.13)	10 (34.48)
<b>การวินิจฉัยโรคเมื่อรับผู้ป่วยรักษา</b>		
Trigeminal neuralgia	15 (48.39)	21 (72.41)
Epilepsy	5 (16.13)	2 (6.89)
Polyneuropathy, unspecified	2 (6.45)	5 (17.24)
Acute transverse myelitis demyelinating disease of CNS	2 (6.45)	0 (0.00)
Others <sup>(a)</sup>	7 (22.60)	1 (3.45)
<b>การส่งตรวจยีนกลุ่ม <i>HLA-B*15:02</i></b>		
ส่งตรวจ/ไม่ส่งตรวจยีน**	24 (77.42)/7 (22.58)	28 (96.55)/1 (3.45)
ผลตรวจการตรวจยีน ผลลบ (Negative)	23	23
ผลบวก (Positive)	1	5
<b>ระยะเวลาการรอผลตรวจยีนกลุ่ม <i>HLA-B*15:02</i></b>		
≤ 7 วัน	24 ราย	28 ราย
≥ 8 วัน	13 (41.94)	25 (89.28)
	11 (35.48)	3 (10.71)
เวลาเฉลี่ย (วัน)*	11.63±18.34	4.54 ±2.27
<b>การรอผลตรวจยีนและการสั่งใช้ยา</b>		
รอผลตรวจยีนก่อนจ่ายยา CBZ ให้ผู้ป่วย	24 ราย	28 ราย
รอผลตรวจยีน แต่ไม่ได้สั่งใช้ยา CBZ	8	10
ส่งตรวจยีนพร้อมให้ยากับผู้ป่วย	10	13
ไม่ส่งตรวจยีนและเริ่มยาให้กับผู้ป่วย	6	4 / 1 ราย (+ve)
	7 ราย (พบ ADR 1 ราย)	1 ราย (Off คำสั่งใช้ยา)
<b>ขนาดยา CBZ และวิธีรับประทานยา</b>		
200 mg tablet 1x2pc	8+6+7=21 ราย	10+4+1=15 ราย
200 mg tablet 1x1pc	19	10
200 mg tablet 0.5x2pc	1	1
200 mg tablet 1.5x2pc	-	3
200 mg tablet 2x2pc	-	1
ไม่มีการสั่งใช้ยา CBZ	1	-
	10 ราย <sup>(b)</sup>	13 ราย <sup>(b)</sup>

หมายเหตุ <sup>(a)</sup> Others: Herpes zoster, Blepharospasm, Dystonia, Clonic hemifacial spasm, Guillain-Barre syndrome, <sup>(b)</sup> แพทย์หรือทันตแพทย์ปรับเปลี่ยนให้ยาตัวอื่นแทนยา CBZ, \* Mann-Whitney U test, \*\* Chi-square test, (+ve) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นผลบวก

ตารางที่ 3 การติดตามประเมิน ADR จากการใช้ยา และรูปแบบของอาการไม่พึงประสงค์

การติดตามประเมินอาการไม่พึงประสงค์	ก่อนพัฒนาระบบ	หลังพัฒนาระบบ
	ผู้ป่วย (ราย) จากผู้ป่วยใช้ยา 21 ราย	ผู้ป่วย (ราย) จากผู้ป่วยใช้ยา 15 ราย
<b>อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยที่ใช้ยา CBZ</b>		
การส่งตรวจคัดกรองด้วยยีนกลุ่ม <i>HLA-B*15:02</i> มีผล	5 ราย	6 ราย
- ผลตรวจยีนเป็นลบ (Negative) และมี ADR	4	6
- ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองด้วยยีนและมี ADR	1*	0
<b>ADR Type**</b>		
A/ B	1 / 4	3/ 3
<b>ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์</b>		
Nausea/ Vomiting	1	3
MP rash	4 (รุนแรง 1 ราย)	2
Exfoliative dermatitis	0	1
<b>ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยาจนเกิด ADR</b>		
ภายใน 1-7 วัน	1	1
1-3 เดือน	3	3
4-6 เดือน	1	2
<b>ผลการประเมิน Naranjo score</b>		
Possible	2	2
Probable	2	4
Certain	1	0

หมายเหตุ \*กรณีก่อนพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ ผู้ป่วย 1 รายใช้ยา CBZ และไม่ได้รับการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* มีอาการรุนแรงและต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแบบผู้ป่วยใน แพทย์สงสัย ADR จากยา CBZ ด้วยผื่นแพ้ยาชนิด MP Rash

\*\*ADR Type A หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่สัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์และขนาดยา (Dose related ADR)

ADR Type B หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่สัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์และขนาดยา ไม่สามารถคาดการณ์ล่วงหน้าได้และเป็นอาการที่รุนแรง จัดเป็น idiosyncratic ADR ที่เกิดจาก immune-mediated hypersensitivity reaction ที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ ไม่สัมพันธ์กับขนาดยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา สามารถเกิดในช่วง 1-2 สัปดาห์แรกจนถึง 3 เดือนแรกหลังได้รับยา ซึ่งเมื่อเกิดขึ้นแล้วต้องหยุดยาทันที<sup>1,15</sup>

ก่อนพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ ผู้ป่วยเลขที่ 26 มีการตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ก่อนเริ่มยา CBZ มีผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นบวก แต่เนื่องจากผู้ป่วยยังไม่ได้เริ่มยา CBZ จึงยังไม่พบ ADR ผู้ป่วยที่มีผลตรวจยีนเป็นลบ (ผู้ป่วยเลขที่ 5, 8, 12, 23

รูป 3-A) หลังติดตามผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มยาต่อเนื่องไป 6 เดือน พบ non-serious ADR 5 ราย ที่ระยะเวลาแตกต่างกัน ในกรณีผู้ป่วยเลขที่ 7 ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ก่อนเริ่มใช้ยา พบ ADR จากการใช้ยา CBZ ในลักษณะเป็นผื่นแพ้ยา MP rash ระดับ

serious ADR ทำให้ผู้ป่วยต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล เป็นเวลา 5 วัน (รูปที่ 3-A)

หลังพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ จะมีการตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ก่อนเริ่มยา CBZ ให้กับผู้ป่วยทุกราย หากผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยีนเป็นบวก แพทย์จะยังไม่สั่งจ่ายยา CBZ ยกเว้นผู้ป่วยหมายเลขที่ 19 ที่แพทย์สั่งตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* พร้อมเริ่มยา CBZ ในข้อบ่งใช้ Epilepsy ภายหลังผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นบวก แพทย์จึงให้ผู้ป่วยหยุดยา CBZ โดยที่ผู้ป่วยยังไม่เกิด ADR ส่วนผู้ป่วยที่มีผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ที่มีผลลบ (ผู้ป่วยเลขที่ 3, 5, 13, 15, 21 และ 28 รูป 3-B) หลังติดตามแบบ Intensive ADR เมื่อเริ่มใช้ยาอย่างต่อเนื่องไป 6 เดือน พบ non-serious ADR ในระยะเวลาที่แตกต่างกัน

C) ความพึงพอใจของผู้ที่เกี่ยวข้องกับระบบตรวจคัดกรองความเสี่ยงการเกิดแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรง ด้วยวิธีตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02*

ในการดำเนินการของโรงพยาบาล มีการสำรวจความพึงพอใจของผู้ที่เกี่ยวข้องกับระบบการทำงาน ทั้งแพทย์ พยาบาล เภสัชกร นักเทคนิคการแพทย์ พบว่าผลประเมินการใช้ระบบตรวจคัดกรองฯ อยู่ในระดับพึงพอใจสูงมาก ( $4.57 \pm 0.68$ ) ความสะดวกในการเข้าถึงระบบตรวจคัดกรองฯ อยู่ในระดับดี ( $3.97 \pm 0.89$ ) ระยะเวลาในการได้รับผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* อยู่ในระดับดี ( $3.73 \pm 0.87$ ) ส่วนความพึงพอใจด้านเอกสารที่ใช้ประกอบการส่งตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* อยู่ในระดับปานกลาง ( $3.33 \pm 0.80$ ) และมีผลประเมินความพึงพอใจด้านวิธีรายงานผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ต่ำที่สุด ( $2.93 \pm 1.31$ ) (ตารางที่ 4)

A) ก่อนพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ

No	Gene Test	Result	Lab report	Allergy History	วันที่เริ่มทานยา	F/U	ADR F/U (month)						ADR Symptom	Naranjo score	Level	Onset ADR
						2 wk after CBZ	1	2	3	4	5	6				
26	+	+	day 7	-	No	☑							No	No	No	0
5	+	-	day 69	-	day35	☑	☑	☑					N/V หยุดยาเอง	Possible	No severity	42
8	+	-	day 12	-	day0	☑	☑	☑	☑				MP rash	Certain	No severity	59
12	+	-	day 16	-	day16	☑							MP rash	Possible	No severity	4
23	+	-	day 2	-	day27			☑	☑	☑			Rash	Propable	No severity	132
7	-	No	No	+	day0	☑	Admit แพทย์สงสัยแพ้ยา						MP rash	Probable	Severity	16

B) หลังพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ

No	Gene Test	Result	Lab report	Allergy History	วันที่เริ่มทานยา	F/U	ADR F/U (month)						ADR Symptom	Naranjo score	Level	Onset ADR
						2 wk after CBZ	1	2	3	4	5	6				
8	+	+	day 7	+	No	☑							-	-	-	0
11	+	+	day 2	-	No	☑							-	-	-	0
14	+	+	day 8	-	No	☑							-	-	-	0
17	+	+	day 2	+	No	☑							-	-	-	0
19	+	+	day 6	-	day0	☑	แพทย์แจ้งผล Positive ให้หยุดยา						-	-	-	0
3	+	-	day 9	-	day56	☑		☑	เริ่มตีบตัน หดตัวของ				MP rash	Probable	No severity	58
5	+	-	day 3	-	day24	☑							Exfoliative derm	Probable	No severity	71
13	+	-	day 5	-	day54	☑							MP rash	Possible	No severity	62
15	+	-	day 7	-	day108					☑			N/V	Probable	No severity	92
21	+	-	day 1	+	day29					☑			N/V	Possible	No severity	99
28	+	-	day 5	+	day18	☑							N/V	Probable	No severity	2

รูปที่ 3 แสดงตัวอย่างรายละเอียดของผู้ป่วยที่มีการติดตามในช่วง A) ก่อนการพัฒนาและ B) หลังการพัฒนา ระบบตรวจคัดกรองฯ

หมายเหตุ เลขที่ผู้ป่วย (No.) มีการส่งตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* (Gene test) และผลการตรวจยีน (Result) โดย (+) หมายถึง มีการส่งตรวจหรือ มีผลตรวจเป็นบวก (-) หมายถึง ไม่ได้ส่งตรวจหรือ มีผลตรวจเป็นลบ (No) หมายถึง ไม่มีผลหรือไม่ได้รับยาหรือไม่พบอาการข้างเคียง (แถบสีแดง) แสดงช่วงเวลาที่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (แถบสีเขียว) แสดง ช่วงเวลาที่ไม่มีพบอาการไม่พึงประสงค์ โดยวันที่แพทย์สั่งตรวจคัดกรองด้วยยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* นับเป็นวันที่ day 0

ตารางที่ 4 ความพึงพอใจของผู้เกี่ยวข้องกับระบบตรวจคัดกรองความเสี่ยงการเกิดแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรงด้วยวิธีตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ในผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องได้รับยา CBZ (N=30)

ลักษณะข้อมูลของผู้ที่เกี่ยวข้องกับระบบ	จำนวน (ร้อยละ)
<b>เพศ</b>	
ชาย/หญิง	9 (30.00)/ 21 (70.00)
<b>อายุ (ปี)</b>	
21-30 ปี	4 (13.33)
31-40 ปี	15 (50.00)
≥ 41 ปี	11 (36.67)
<b>วิชาชีพ</b>	
แพทย์ทั่วไป	3 (10.00)
แพทย์เฉพาะทาง	6 (20.00)
ทันตแพทย์	3 (10.00)
เภสัชกรโรงพยาบาล	10 (33.33)
นักเทคนิคการแพทย์	3 (10.00)
พยาบาล	5 (16.67)
<b>ความคิดเห็นเกี่ยวกับการใช้ระบบตรวจคัดกรองความเสี่ยงการเกิดแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรงด้วยวิธีตรวจยีนกลุ่ม <i>HLA-B*15:02</i> ในผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องได้รับยา CBZ (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)</b>	
ความสะดวกในการเข้าถึงระบบ	3.97±0.89
เอกสารที่ใช้ประกอบการส่งตรวจยีนกลุ่ม <i>HLA-B*15:02</i>	3.33±0.80
ระยะเวลาในการได้รับผลการตรวจยีนกลุ่ม <i>HLA-B*15:02</i>	3.73±0.87
<u>วิธีรายงานผลการตรวจยีนกลุ่ม <i>HLA-B*15:02</i></u>	<u>2.93±1.31</u>
สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้	4.63±0.56
<b>โดยรวม ท่านประเมินการการใช้ระบบฯ อยู่ระดับใด</b>	<b>4.57±0.68</b>

#### อภิปรายผลการศึกษา

การตรวจคัดกรองความเสี่ยงการเกิดแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรงด้วยวิธีตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ในผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายที่ต้องได้รับยา CBZ ตามนโยบายของกระทรวงสาธารณสุข<sup>6</sup> เพื่อความปลอดภัยจากการใช้ยาของผู้ป่วย โดยการพัฒนาระบบการตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ในผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายได้รับยา CBZ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ผ่านการดำเนินงานจาก การประชุมคณะกรรมการเภสัชกรรม

และการบำบัด ของโรงพยาบาล โดยปรับปรุงและพัฒนากระบวนการให้มีการส่งตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ในผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายที่ต้องรับยา CBZ (รูปที่ 1 และ รูปที่ 2) และประสานงานกับทีมสหวิชาชีพทั้งหมดที่เกี่ยวข้อง มีการกำหนดขั้นตอนและวิธีการทำงานที่ชัดเจน เช่น มีระบบติดตามประเมิน ADR ของผู้ป่วยหลังจากเริ่มยา CBZ และโทรศัพท์ติดตามอาการต่อเนื่องไปอีก 6 เดือนแบบ Intensive ADR พร้อมให้คำแนะนำผู้ป่วยและญาติ สามารถสังเกตอาการนำ (Prodrome) ด้วยตนเอง เพื่อ

ป้องกันผลกระทบที่อาจจะเกิดขึ้นจากการแพ้ยารุนแรง ทั้งในด้านค่าใช้จ่ายในการรักษา สูญเสียทางเศรษฐกิจในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทำงานได้

ในช่วงก่อนพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ พบว่าแพทย์มีการสั่งจ่าย CBZ ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* จำนวน 1 ราย เนื่องจากยังไม่มีระบบการตรวจคัดกรองฯ ยีนแพ้ยาที่เป็นรูปแบบชัดเจน แต่ได้มีการนัดติดตามผู้ป่วยหลังเริ่มยา 2 อาทิตย์ วันที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัด ผู้ป่วยมีอาการผื่นแพ้ยา CBZ ชนิด MP rash ทำให้ผู้ป่วยต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล เป็นระยะเวลา 5 วัน หลังจากนั้นผื่นแพ้ยาของผู้ป่วยดีขึ้นและสามารถกลับบ้านได้ และแพทย์ส่งตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ของผู้ป่วยเพื่อยืนยันผลการเกิด ADR พบว่าผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นผลบวก จึงบันทึกไว้ในระบบสารสนเทศโรงพยาบาล ในช่วงก่อนพัฒนาระบบ พบอัตราการเกิดการแพ้ยาได้ 4 รายใน 21 รายที่จ่ายยา แม้ว่าผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นผลลบ

หลังพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ พบว่ามีการส่งตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ก่อนเริ่มยา CBZ ในผู้ป่วยมากขึ้น (ร้อยละ 77.42 และ 96.55) การส่งตรวจคัดกรองดังกล่าวทำให้พบผู้ป่วยที่มีผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นบวกเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 0.04 และ 0.18) เป็นผลดีกับผู้ป่วยที่ทราบก่อนการเริ่มจ่ายยา ผลการตรวจดังกล่าวทำให้แพทย์หรือทันตแพทย์จะหลีกเลี่ยงการจ่ายยา CBZ และยาที่อาจจะเกิดการแพ้ยาข้ามกลุ่ม (cross-reactivity) เช่น ยาในกลุ่ม aromatic anticonvulsants โดยเฉพาะ oxcarbazepine, lamotrigine และ phenytoin ด้วย กลุ่มผู้ป่วยที่มีผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นลบ และมีการสั่งจ่าย CBZ พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ 6 รายจาก 15 ราย ทั้งนี้อาจจะเนื่องจากการตรวจ *HLA-B\*15:02* มีค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 75-100 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 75-88<sup>3-5,16</sup> อาจจะมีปัจจัยอื่น ๆ เช่น ยีนอื่น ๆ หรือการตอบสนองทาง

ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ที่ส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้เช่นเดียวกัน โดยในช่วงที่ทำการศึกษาไม่พบการเกิดผื่นแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรงชนิด SJS/TEN

ระยะเวลาในการรอผลตรวจ (Turnaround time) โดยทั่วไปนับตั้งแต่หน่วยงานที่รับผิดชอบการตรวจได้รับส่งส่งตรวจจนกระทั่งรายงานผล โดยเฉลี่ยไม่เกิน 7 วัน<sup>17</sup> แต่ในช่วงก่อนการพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ มีระยะเวลาในการรอผลตรวจ โดยเฉลี่ยมากกว่า 7 วัน เนื่องจากการส่งส่งตรวจไปยังศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ เขต 3 นครสวรรค์ มีรอบการจัดส่งในแต่ละอาทิตย์ และไม่มีแนวทางในการส่งตรวจนอกเวลาราชการที่ชัดเจน ดังนั้นในช่วงหลังการพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ ศูนย์ ADR ได้นำข้อมูลปัญหาและอุปสรรคดังกล่าวเสนอให้กับที่ประชุมฯ คณะกรรมการความเสี่ยงด้านยาของโรงพยาบาล จึงมีมติที่ประชุมในการกำหนดแนวทางการพัฒนาระบบตรวจคัดกรองฯ ดังนี้ เพิ่มความคล่องตัวห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยา (Serology) ให้ขยายเวลาในการรับส่งตรวจของทุกจุดบริการ (ในและนอกเวลาราชการ) พร้อมประสานศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ เขต 3 นครสวรรค์ ขอให้รายงานผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* แบบเร่งด่วนมายังห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยาทันที และห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยาจะรายงานผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ผ่านทาง Group line “ตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* CBZ” เพื่อให้ศูนย์ ADR ดำเนินการบันทึกแจ้งเตือนในระบบ HOSXP จากการพัฒนาระบบดังกล่าวทำให้สามารถลดระยะเวลาการรอคอยผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* (จาก 11.6 วัน เหลือ 4.5 วัน) และยังช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงชนิดกลุ่มอาการ SJS และ TEN จากการจ่ายยา CBZ ในผู้ป่วยที่มีผลตรวจ ยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นบวก

ดังนั้นระบบการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ในผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายได้รับยา CBZ ที่มีประสิทธิภาพช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดแพ้ยารุนแรงหรือเสียชีวิต

จากผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN ผู้ที่ตรวจพบยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นผลบวก แพทย์จะให้คำแนะนำและหลีกเลี่ยงการใช้ยา CBZ และเลือกใช้ในกลุ่มอื่น ๆ โดยมีข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่าง *HLA-B\*15:02* กับการแพ้ยาข้ามกลุ่ม (cross-reactivity) เช่น aromatic anticonvulsants โดยเฉพาะ oxcarbazepine, lamotrigine และ phenytoin ทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงในกลุ่มประชากรไทย<sup>4,18,19</sup> จากนั้นผู้ป่วยจะพบเภสัชกรเพื่อออกบัตรแพ้ยา CBZ สำหรับผู้ป่วยที่มียีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นผลบวก (Positive) เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN รวมถึงตั้งห้ามมีการสั่งจ่ายยา CBZ ในระบบสารสนเทศ HOSxP version 4.0 ของโรงพยาบาล

หากผลการตรวจไม่พบยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* หรือผลตรวจเป็นลบ และขณะนั้นผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงของการแพ้ยา แพทย์จะพิจารณาให้ผู้ป่วยรับประทานยา CBZ ต่อไปได้ โดยยังต้องติดตามผู้ป่วยเนื่องจากมีโอกาสเกิดอาการแพ้ยา CBZ ทั้งแบบรุนแรงและไม่รุนแรงได้<sup>16,17</sup> เนื่องจากการแพ้ยา CBZ มีในลักษณะ Delayed-type แบบผื่นแพ้ยารุนแรง (SCARs: SJS, TEN, DRESS) เกิดขึ้นในระยะเวลา 1-2 เดือนหลังได้รับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ<sup>21-24</sup> อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยบางรายที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอและเกิดอาการแพ้ยาหลังจากใช้ยาเป็นเวลา 3-6 เดือน<sup>16</sup> ดังนั้น ระบบติดตาม Intensive ADR ของโรงพยาบาล จึงต้องติดตามเฝ้าระวังการเกิด ADR จากการใช้ยาตั้งแต่เริ่มใช้ยาไปอีก 6 เดือน โดยการโทรศัพท์สอบถามอาการของผู้ป่วยทุก 1 เดือน เภสัชกรให้คำแนะนำให้ผู้ป่วยทราบอาการสงสัยแพ้ยาที่ต้องรีบมาพบแพทย์ และศูนย์ ADR มีเภสัชกรที่ประสานงานกับแพทย์/พยาบาลที่เกี่ยวข้องเมื่อได้รับแจ้งการเกิด ADR ในช่วงหลังการดำเนินงานไม่พบผื่นแพ้ยารุนแรงจากยา CBZ สอดคล้องกับการศึกษาที่พบ non-serious ADR เกิดขึ้นได้ตั้งแต่ ภายใน 1 อาทิตย์หรือ 1 เดือนขึ้นไปหลังจากใช้ยา

โดยในช่วงหลังจากการพัฒนากระบวนการตรวจคัดกรองฯ พบความร่วมมือในการส่งตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ก่อนเริ่มยา CBZ สูงขึ้น สอดคล้องกับผลประเมินความพึงพอใจของบุคลากรทางการแพทย์ในโรงพยาบาล เป็นการดำเนินการที่เป็นประโยชน์กับผู้ป่วย โดยการตรวจคัดกรองฯ ทำให้พบจำนวนผู้ป่วยที่มีผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นบวก ก่อนเริ่มยา CBZ จำนวนเพิ่มขึ้น และการสั่งจ่ายยาของแพทย์และทันตแพทย์ให้มีความสำคัญกับการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* โดยไม่สั่งจ่ายยา CBZ ก่อนทราบผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* สูงขึ้น และจากระบบตรวจคัดกรองฯ ที่ดำเนินการพบการสั่งจ่ายยา 1 รายและได้ปรึกษาแพทย์ เมื่อทราบผลการตรวจที่เป็นบวกตามขั้นตอนที่กำหนดไว้ แพทย์ได้สั่งหยุดใช้ยาและมีการบันทึกในระบบประวัติการตรวจไว้ที่ระบบสารสนเทศของโรงพยาบาล

จากการประเมินความพึงพอใจการใช้งานระบบฯ ของบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง ผลประเมิน อยู่ในระดับพึงพอใจสูงมาก ( $4.57 \pm 0.68$ ) ควรมีการปรับปรุงด้านวิธีการรายงานผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* และด้านเอกสารที่เกี่ยวข้อง เนื่องจากระบบการรายงานผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นการสำเนาเอกสารเข้าระบบสารสนเทศของโรงพยาบาล (HOSxP version 4.0) ซึ่งแพทย์หรือพยาบาลต้องเข้าระบบสารสนเทศของโรงพยาบาล ไปดูผลการรายงานผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ตามวันที่มีการส่งตรวจคัดกรองยีน ทำให้ใช้เวลาในการค้นหา และมีโอกาสเสี่ยงต่อการส่งตรวจยีนดังกล่าวซ้ำ ทางโรงพยาบาลจึงได้มีระบบการแจ้งเตือน (Pop-up alert) ในระบบสารสนเทศของโรงพยาบาล โดยให้แสดงชื่อยีนที่ส่งตรวจ วันเดือนปีที่แพทย์ส่งตรวจ และผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรง ชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN และอาจจะต้องมีการพัฒนาวิธีการรายงานผลตรวจยีน และแจ้งเตือนในระบบสารสนเทศของโรงพยาบาลสวรรค์

ประชากรชี้ให้ตอบสนองความต้องการใช้งานของผู้ใช้งานมากขึ้น

ผู้วิจัยยังไม่พบการศึกษาที่ใกล้เคียงกับการพัฒนาระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา CBZ ในโรงพยาบาลของประเทศไทย ด้วยวิธีการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* พบเฉพาะการศึกษาอื่น ๆ ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์<sup>5,16</sup> หรืออาการไม่พึงประสงค์กับกลุ่มยีนอื่น ๆ เช่น *HLA-A* หรือ *HLA-B\*15:11* ในกลุ่มคนญี่ปุ่น<sup>11,13,19</sup> ด้วยข้อจำกัดของการศึกษานี้ การส่งตรวจมีเฉพาะยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ไม่ได้มีการส่งตรวจ allele อื่น ๆ เช่น *HLA-B\*15:21* ที่เคยมีรายงานการแพ้ยาในประชากรไทยร่วมด้วย (OR=9.54) หรือความสัมพันธ์อื่น ๆ กับ *HLA-B\*46:01* หรือ *HLA-B\*13:01* หรือที่พบได้บ่อยในกลุ่มประชากรภาคเหนือ หรือ *HLA-A\*31:01* ที่พบความสัมพันธ์กับการแพ้ยา CBZ ในกลุ่มประชากรใต้หวัน ญี่ปุ่น และยุโรป<sup>19</sup> นอกจากนี้อุบัติการณ์ ADR ที่เกิดจากการศึกษานี้เป็นช่วงระยะเวลาใดเวลาหนึ่ง ไม่สามารถใช้อ้างอิงเป็นอุบัติการณ์ที่เกิด ADR จากการใช้ยา CBZ ได้ทั้งหมดเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษามีจำนวนน้อย (ประมาณ 30 คนในแต่ละช่วงของการศึกษา) ผลลัพธ์ด้านอื่น ๆ ของระบบตรวจคัดกรองความเสี่ยงการแพ้ยาที่รุนแรงฯ เช่น ระยะเวลาทำงาน ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น ไม่มีการประเมินผลในการศึกษานี้

การดำเนินการพัฒนาระบบตรวจคัดกรองด้วยวิธีตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ในผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องได้รับยา CBZ ของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ การบริหารจัดการด้านการส่งตรวจห้องปฏิบัติการ การรายงานผลการมีขั้นตอนการทำงานที่ชัดเจน การให้คำแนะนำกับผู้ป่วยหรือญาติเพื่อสังเกตอาการนำ นอกจากนี้มีระบบติดตามการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง ทำให้การตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ก่อนเริ่มยา CBZ ในผู้ป่วยรายใหม่

ได้รับความร่วมมือจากบุคลากรทางการแพทย์ และสร้างความปลอดภัยในการใช้ยากับผู้ป่วย

## สรุปผลการศึกษา

ระบบตรวจคัดกรองความเสี่ยงการแพ้ยาทางผิวหนังที่รุนแรง ด้วยวิธีตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ในผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายที่ต้องได้รับยา CBZ ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดแพ้ยาแบบรุนแรงในผู้ป่วยได้ การมีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน ทำให้บุคลากรทางการแพทย์ให้ความสำคัญกับการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* ก่อนเริ่มใช้ยา CBZ มีความพึงพอใจสูงต่อระบบตรวจคัดกรองฯ

กรณีผู้ป่วยที่มีผลการตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* เป็นลบ เมื่อผู้ป่วยเริ่มใช้ยา CBZ ควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยหรือญาติ เกี่ยวกับการสังเกตอาการนำ (Prodrome) ก่อนเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงชนิดกลุ่มอาการ SJS/TEN ด้วยตนเอง และควรมีการติดตามผู้ป่วย แบบ Intensive ADR จากบุคลากรทางการแพทย์ โดยทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้น

การพัฒนาระบบการตรวจคัดกรองฯ ในการศึกษานี้ยังสามารถนำไปเป็นแนวทางปรับประยุกต์ใช้ในการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา allele อื่น ๆ ต่อไปได้ เช่น ตรวจคัดกรองยีนกลุ่ม *HLA-B\*58:01* ก่อนเริ่มใช้ยา Allopurinol รวมถึงยังสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางการดำเนินงานให้กับเครือข่ายบริการสุขภาพต่อไปได้

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณท่านผู้อำนวยการ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ที่สนับสนุนการทำวิจัย และขอขอบคุณทีมงานสหวิชาชีพ (แพทย์ ทันตแพทย์ เภสัชกร นักเทคนิคการแพทย์ และทีมพยาบาล) ที่ให้ความร่วมมือดำเนินการเป็นอย่างดี

## เอกสารอ้างอิง

1. Clinical guidelines for drug epilepsy administration. In: Kanchana Auntwong, editors. Clinical practice guidelines for epilepsy 1<sup>st</sup> edition BKK: Neurological Institute of Thailand; 2016. p.35-50. (In Thai)
2. Lochareernkul C, Shotelersuk V, Hirankarn N. Pharmacogenetic screening of carbamazepine- induced severe cutaneous allergic reactions. *J Clin Neurosci.* 2011; 18(10):1289-94.
3. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararungtong 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.
4. Lochareernkul 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.
5. Kulkantrakorn K, Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararungtong 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.* 2011;12(3):202-8.
6. Secretary of the Cabinet [Internet]. Announcement of the National Health Security Board (Number 17) topic: Type and scope of Public health services. [cited 2020 May 5] Available from: <https://ratchakittha2.soc.go.th/>
7. 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.
8. Roongpisuthipong W, Klangjareonchai T, Komkris T. Stevens- Johnson Syndrome ( SJS) , Toxic Epidermal Necrolysis ( TEN) and SJS- TEN Overlap: Etiologies and Clinical Outcomes in BMA Medical College and Vajira Hospital. *Vajira Medical Journal.* 2009;53(1):69-75. (In Thai)
9. Phiwat Thai Public Health Foundation and Hfocus news agency in-depth health system [Internet]. NHSO board approves 'gene testing' before drug initiation in epilepsy patients Reduce the risk of allergic reactions to the drug "Stevens Johnson Syndrome" [Cite 2020 May 12] Available from: <https://www.hfocus.org/>
10. Chen P, Lin J-J, Lu C-S, Ong C-T, Hsieh PF, Yang C-C, et al. Carbamazepine- Induced Toxic Effects and HLA- B\* 1502 Screening in Taiwan. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1126-33.
11. Lim KS, Kwan P, Tan CT. Association of HLA-B\* 1502 allele and carbamazepine induced severe adverse cutaneous drug reaction among Asians, a review. *Neurol Asia.* 2008;13:15-21.
12. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, et al. Association between HLAB\* 1502 allele and antiepileptic drug- induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia.* 2007;48(5):1015-8.
13. Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics.* 2012;13( 11) : 1285-306.
14. Wang Q, Zhou JQ, Zhou LM, Chen ZY, Fang ZY, Chen SD, et al. Association between HLA- B\* 1502 allele and carbamazepine- induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure.* 2011;20(6):446-8.
15. Maan JS, Duong TvH, Saadabadi A. Carbamazepine [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2022 [Updated 2021 Aug 6; cited 2021 Dec 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482455/>
16. Sukasem C, Chaichan C, Nakkrut T, Satapornpong P, Jaruthamsophon K, Jantararungtong T, et al. Association between HLA- B Alleles and Carbamazepine- Induced Maculopapular Exanthema and Severe Cutaneous Reactions in Thai Patients. *J Immunol Res.* 2018;2018:2780272.
17. Faculty of Pharmacy, Mahidol University [Internet]. Clinical pharmacy guideline for genetic testing HLA- B\* 15: 02 in carbamazepine use. [cited 2020 May 5] Available form: <https://pharmacy.mahidol.ac.th/>
18. Euasobhon P, Jirachaitak 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, Jantararungtong 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.
20. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurol.* 1997;49(2):542-6.
21. 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.
22. 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.
23. Yang C, Dao R, Lee T, Lu C, Yang C, Hung S, et al. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurol.* 2011;77(23):2025-2033
24. Park C, Kang D, Kang M, Kim S, Ye Y, Kim S, et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs: A Nationwide Registry-Based Study in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(5):709.

### ภาคผนวก

#### 1. บัตรเฝ้าระวังการแพ้ยารุนแรง

Allopurinol Phenytoin Phenobarbital Carbamazepine  
Cotrimoxazole/Sulfa/Bactrim Salazopyrin  
Nevirapine Efavirenz GPO-vir  
Capecitabine (Xeloda<sup>®</sup>)

เมื่อท่านรับประทานยานี้ ผู้ป่วยหรือผู้ใกล้ชิดต้องสังเกตอาการผิดปกติต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการใช้ยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วง 3 เดือนแรกของการรักษาด้วยยา หรืออาจนานกว่านี้ในผู้ป่วยบางราย หากเกิดอาการ

- มีไข้สูง ปวดเมื่อย เจ็บคอ คล้ายอาการไข้หวัด (ที่ไม่ใช่อาการที่มีอยู่เดิม)

ร่วมกับ

- มีผื่น ตุ่มพอง หรือจุดแดงบริเวณผิวหนัง
- มีตุ่มน้ำหรือแผลในปาก/หู/จมูก/ก้น/อวัยวะเพศ
- เจ็บตา หนึ่งตาบวม แดง เยื่อตาอักเสบ

ท่านควรหยุดยาและกลับมาพบแพทย์ทันที (กรุณานำยาทั้งหมดมาด้วย) ด้วยความปรารถนาดี จากกลุ่มงานเภสัชกรรม รพ.สวรรค์ประชารักษ์

#### 2. กระดาษ Sticker สีชมพู สำหรับติดหน้า chart กรณีผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องรับยา CBZ ผลตรวจยีนกลุ่ม *HLA-B\*15:02* Positive

**ผู้ป่วยแพ้ยา**

ชื่อยา/อาการ

.....

.....

กรณี case ใหม่  ประวัติแพ้ยา  แพ้ใน รพ.

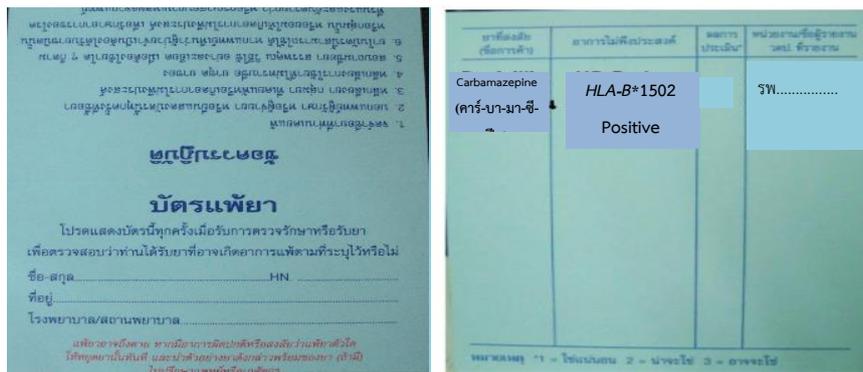
แจ้งเภสัชกร (4104,9841) วันที่ .....

เภสัชกรประเมิน ADR วันที่ .....

ผลการประเมิน  ออกบัตรแพ้ยา  ไม่แพ้ยา

ออกบัตรอาการไม่พึงประสงค์จากยา

3. บัตรแพ้ยากรณี ผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องรับยา CBZ ผลตรวจยีนกลุ่ม HLA-B\*15:02 Positive



4. ใบต่อ OPD card สีชมพู สำหรับผู้ป่วยแพ้ยาสำหรับเภสัชกรซักประวัติและส่ง Scan เข้าโปรแกรม HOSxP

5. ใบ Consult แพทย์ การส่งตรวจยีนกลุ่ม HLA-B\*1502 ในผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องรับยา Carbamazepine (CBZ)

ใบ Consult แพทย์ การส่งตรวจยีน HLA-B\*1502 ในผู้ป่วยรายใหม่ที่ต้องรับยา Carbamazepine (CBZ)  
 ว/ด/ป.....

เรียนแพทย์ผู้ตรวจ  
 ผู้ป่วยชื่อ.....อายุ.....  
 HN.....Ward.....Bed.....

**Intervention**  
 Startยา CBZ รายใหม่ (ใช้ยามา < 2 เดือน) ยังไม่ส่งตรวจยีน HLAB\*1502 (ขอสงวนสิทธิ์การจ่ายยา)  
 อื่นๆ.....

ขอแสดงความนับถือ

เภสัชกร.....เวร  เช้า  บ่าย  ดึก

**Outcome**  
 ส่งตรวจยีน HLAB\*1502 แล้วเมื่อ ว/ด/ป.....  
 ผู้ป่วยรายเก่าเคยรับยา CBZ จาก.....  
 - ระยะเวลาที่ใช้.....  
 อื่นๆ.....

ลงนาม นพ./พญ.....ว/ด/ป.....  
 \*\*\*กรุณาส่งคืนใบ Consult นี้ กลับมาห้องจ่ายยาผู้ป่วยในด้วย\*\*\*  
 ขอบคุณค่ะ