

เภสัชพันธุศาสตร์ โรคเกาต์ และการแพ้ยา Allopurinol

Pharmacogenetics Gout and Allopurinol Hypersensitivity

ธีรวัฒน์ วรรณตุง¹ และสยามภู สงวนสิทธิอนันต์¹

Tirawat Wannatung¹ and Sayompoo Sanguansittianant¹

¹สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเวสเทิร์น

¹Department of Medical Technology, Faculty of Medicine, Western University

Received: October 31, 2023

Revised: December 6, 2023

Accepted: December 12, 2023

บทคัดย่อ

Allopurinol เป็นยาหลักในการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและโรคเกาต์ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกรดยูริกในเลือด มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการแพ้ยาชนิดนี้ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยว่าเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมของมนุษย์ ปัจจุบันประเทศไทยตามประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ.2564 ได้มีการสนับสนุนการตรวจคัดกรองลักษณะทางพันธุกรรม อัลลีล Human Leukocyte Antigen-B*58:01 (HLA-B*58:01) ก่อนให้ยา Allopurinol ในผู้ป่วยโรคเกาต์รายใหม่ เนื่องจากผลการวิจัยพบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยา Allopurinol กับ อัลลีล HLA-B*58:01 ซึ่งพบในประชากรไทยได้ถึงร้อยละ 16.33 การตรวจคัดกรองอัลลีลนี้มีความไวถึงร้อยละ 100 และความจำเพาะร้อยละ 96 จึงช่วยลดความเสี่ยงไม่ให้เกิดการแพ้ยาทางผิวหนังแบบรุนแรง--SCARs ได้ บทความวิชาการนี้ให้ข้อมูล เกสัชวิทยาของยา Allopurinol ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคเกาต์ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และการป้องกันการแพ้ยาโดยเภสัชพันธุศาสตร์ เพื่อสร้างความตระหนักรู้เกี่ยวกับอันตรายของการแพ้ยา Allopurinol และแนวทางการตรวจวิเคราะห์ทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อป้องกันความเสี่ยงจากการแพ้ยา Allopurinol

คำสำคัญ: เภสัชพันธุศาสตร์ โรคเกาต์ การแพ้ยาอัลโลพูรินอล เอชแอลเอบี*58:01

Abstract

Allopurinol is the primary drug for hyperuricemia and gout treatment, acting on the reduction of blood uric acid levels. Adverse reactions to Allopurinol have been reported worldwide, including in Thailand. The hypersensitivity is genetically related. Currently, Thai National Health Security Board B.E. 2021 has issued an announcement supporting the genetic screening of the Human Leukocyte Antigen-B*58:01 (HLA-B*58:01) allele before prescribing Allopurinol to new gout patients. Since the research results found an association between Allopurinol hypersensitivity and the HLA-B*58:01 allele, which is found in 16.33% of the Thai population, this allele screening test has 100 percent sensitivity and 96 percent specificity, thus helping to avoid Severe Cutaneous Adverse Reactions--SCARs. This review provides information on the pharmacology of Allopurinol, Hyperuricemia, and Gout, Adverse Drug Reactions--ADRs, prevention of ADRs by pharmacogenetics to raise awareness about the harm of Allopurinol hypersensitivity, and pharmacogenetics analysis guidelines to prevent Allopurinol hypersensitivity risk.

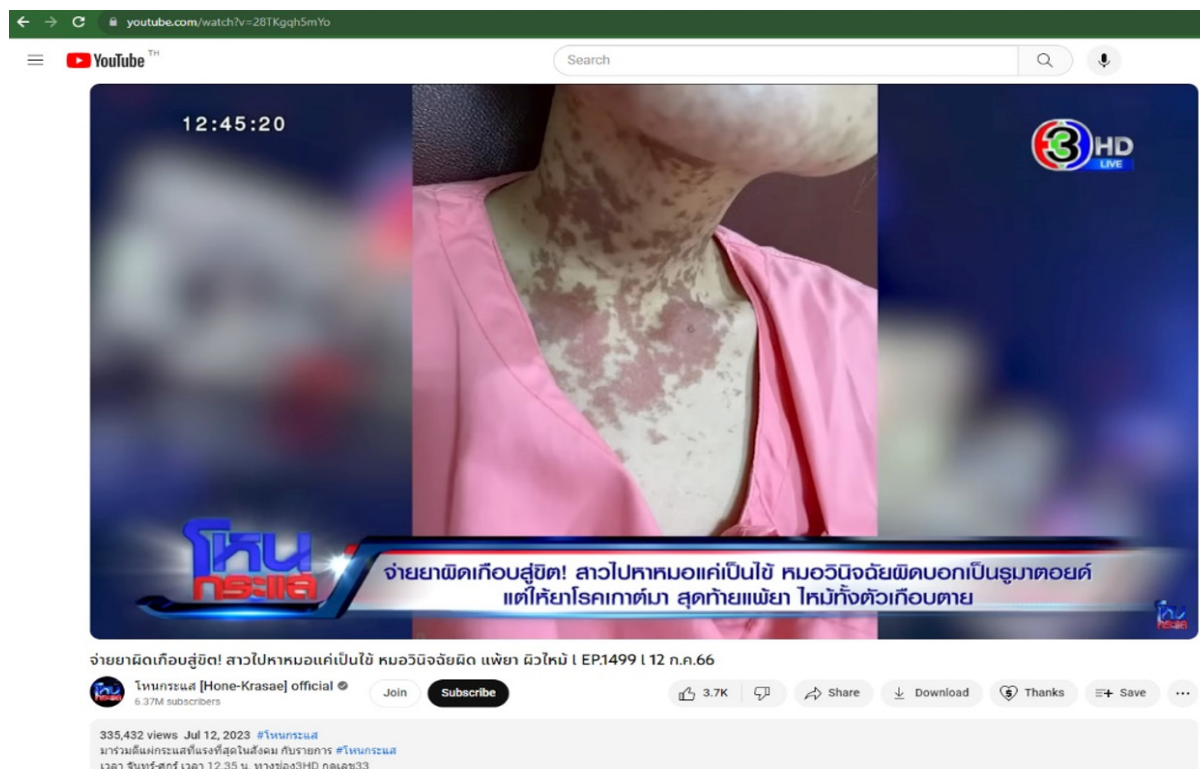
Keywords: pharmacogenetics, gout, Allopurinol Hypersensitivity, HLA B*58:01



บทนำ

การแพ้ยาเป็นปัญหาทางการแพทย์ที่ผู้ป่วยทุกคนมีความเสี่ยง ยาทุกชนิดที่ได้รับจากร้านขายยาหรือยาที่ได้รับจากคลินิกเวชกรรมหรือโรงพยาบาลสามารถทำให้เกิดการแพ้ยาที่มีผลลัพธ์ที่รุนแรงแตกต่างกัน และอาจเป็นอันตรายจนถึงเสียชีวิตได้ สืบเนื่องจากบันทึกรายการโศกนาฏกรรมที่ออกอากาศทางช่อง 3 และช่อง youtube ของรายการ เมื่อวันที่ 12 กรกฎาคม 2566 (ภาพ 1) ในประเด็น “จ่ายยาผิดเกือบสู่จิต! สาวไปหาหมอแค่เป็นไข้ หมอวินิจฉัยผิด แพ้ยา ผิวไหม” ซึ่งมีผู้เสียหายผู้หญิงไปพบแพทย์ในคลินิกด้วยอาการมีไข้ ปวดเมื่อยตามลำตัว แพทย์ได้วินิจฉัยและจ่ายยารักษาโรคมาตอยด์ ยาแก้ปวด และยาลดกรดยูลิกริกซึ่งใช้รักษาโรคเกาต์ ผู้ป่วยได้รับประทานยาเหล่านั้นต่อเนื่องและอาการในช่วงแรกดีขึ้น แต่กลับมามีอาการเช่นเดิมจึงรับประทานยากลุ่มเดิมอีกครั้ง แต่อาการกลับแย่ลง ผิวหนักอีกเสบเกิดพุพองที่ปากมีเลือด

และน้ำเหลืองซึม เลือดกำเดาไหล มีไข้หนาวสั่น จนต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งแพทย์สรุปว่าเกิดจากการแพ้ยารักษาโรคเกาต์ชื่อ Allopurinol ขึ้นรุนแรง จากเหตุการณ์ดังกล่าวทำให้เกิดกระแสในหลายด้านว่า ผู้ใช้ยารักษาจะทราบได้อย่างไรว่า ตนเองแพ้ยาชนิดใด หากไม่ได้เริ่มใช้ยานั้นก่อนและสังเกตอาการ โดยปัจจุบันมีการวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่สามารถตรวจหาปัจจัยทางพันธุกรรมซึ่งสัมพันธ์กับการแพ้ยาชนิดต่าง ๆ รวมถึงยา Allopurinol ที่เป็นข่าวได้ ตามประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ.2564 ซึ่งสนับสนุนให้ผู้มีสิทธิสามารถตรวจทางห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อคัดกรองอัลลีล Human Leukocyte Antigen-B*5801 (HLA-B*58:01) เนื่องจากมีการศึกษาวิจัยพบว่า คนไทยที่มีอาการแพ้ยา Allopurinol อย่างรุนแรงจะมีอัลลีลนี้ทุกราย (Sukasem et al., 2016; Tassaneeyakul et al., 2009)



ภาพ 1 ภาพบันทึกการฉายภาพโหนดกระแสน้ำที่ออกอากาศทางช่อง 3 และช่อง youtube ของรายการ เมื่อวันที่ 12 กรกฎาคม 2566 ในประเด็น “จายยาผดเกือบสูติ! สาวไปหาหมอแค่เป็นไข้ หมอวินิจฉัยผิด แพ้ยาลมถึงตัวเกือบตาย”

Note. From *Misprescription nearly death! A girl met physician for fever The doctor misdiagnosed drug allergy skin burn* l EP.1499 l 12 ก.ค.66 [Video file]. by Hone-Krasae official, 2023, October 24, retrieved from <https://www.youtube.com/watch?v=28TKgqh5mYo>.

เภสัชวิทยาของยา Allopurinol (pharmacology of Allopurinol)

Allopurinol เป็นยาที่ใช้ลดระดับกรดยูริกในเลือด มีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ Xanthine oxidase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน Xanthine เป็นกรดยูริกในร่างกายมนุษย์ ยานี้จึงถูกนำมาใช้กับผู้ป่วยโรคเกาต์ โรคนี้ในไตบางชนิด โดยแนวทางเวชปฏิบัติส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้เป็นยานี้เป็นลำดับแรกในการรักษารักษาโรคเกาต์เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูง โดยใช้ในรูปแบบรับประทาน (Thai Rheumatism Association, 2012) ส่วนแบบฉีดเข้าเส้นเลือดจะใช้ป้องกันการเกิด tumor lysis syndrome ซึ่งทำให้กรดยูริกในเลือดสูงขึ้น จากรักษาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง เมื่อรับยา Allopurinol เข้าสู่ร่างกายจะเกิด metabolism ที่ตับเปลี่ยนเป็น Oxypurinol ซึ่งออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ดีกว่าและมีค่าครึ่งชีวิตสูงขึ้นถึงประมาณ 15 ชั่วโมงก่อนถูกขับออกทางไต ยานี้ไม่เหมาะ

สำหรับใช้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและโรคไต อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Allopurinol ที่พบได้ทั่วไป ได้แก่ ผื่นผิวหนัง คลื่นไส้ อาเจียน ค่าเอนไซม์ของตับเพิ่มสูงขึ้น และเกล็ดเลือดต่ำ ส่วนที่พบน้อยกว่า ได้แก่ liver necrosis, granulomatous hepatitis cholestatic jaundice และ interstitial nephritis (Quire, Preuss & Musa, 2023) นอกจากนี้อาจพบอาการแพ้รุนแรงซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ คือ Allopurinol hypersensitivity Syndrome--AHS (Singer & Wallace, 1986) ซึ่งเกิดจากการตอบสนองของ T-cell ต่อยา Allopurinol และอนุพันธ์ของยา ซึ่งพบมีความเสี่ยงมากขึ้นในผู้ที่ใช้ยาขับปัสสาวะ thiazide ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป หรือผู้ที่มีอัลลีล HLA-B*58:01 ส่งผลให้เกิดการแพ้ยาทางผิวหนังแบบรุนแรง (Severe Cutaneous Adverse Reactions--SCARs) ชนิด Stevens-Johnson Syndrome--SJS, Toxic Epidermal Necrolysis--TEN

drug Hypersensitivity Syndrome--HSS ซึ่งทำเสียชีวิตได้ (Hung et al., 2005)

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับโรคเกาต์ (hyperuricemia and Gout)

กรดยูริกเกิดจากการสลาย DNA และ RNA ให้เป็นกรดนิวคลีอิกกลุ่ม purine ประกอบด้วย adenine และ guanine โดย 2 ใน 3 ของ purine มาจากการสลายของกรดนิวคลีอิกในร่างกาย ส่วนที่เหลือมาจากอาหารที่รับประทาน โดยอาหารที่มี purine สูง ได้แก่ เครื่องในสัตว์ เนื้อสัตว์ อาหารทะเล (Kaneko et al., 2014) เมื่อย่อยในลำไส้เล็กจะสลายเป็น Adenosine Monophosphate--AMP และ Guanosine Monophosphate--GMP ซึ่งท้ายสุดถูกเปลี่ยนเป็น xanthine และกรดยูริกโดยเอนไซม์ xanthine oxidase กรดยูริกที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ ร้อยละ 60-70 ร่างกายจะขับทิ้งทางไตไปกับปัสสาวะ (Danve, Sehra & Neogi, 2021) กรดยูริกที่ไม่ได้ขับออกมีการสะสมในเลือดและสารน้ำในร่างกาย หากมีระดับของกรดยูริกในเลือดมากกว่า 7.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศชายและมากกว่า 6.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศหญิง ทำให้เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (Dai et al., 2021) หากสูงต่อเนื่องเป็นเวลานานทำให้มีความเสี่ยงในการเป็นโรคเกาต์หรือนิ่วในไต (nephrolithiasis) (Deng et al., 2023) ผู้ที่มีระดับของกรดยูริกในเลือดสูงต่อเนื่องมากกว่า 9.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเป็นเวลาตั้งแต่ 5 ปี มีโอกาสเป็นโรคเกาต์ถึงร้อยละ 22 เทียบกับผู้ที่มีการมีระดับของกรดยูริกในเลือดในช่วง 7.0-8.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งมีโอกาสเป็นโรคเกาต์อยู่ที่ร้อยละ 3 (Khanna, 2012)

โรคเกาต์พบความผิดปกติในข้อต่อร่างกายซึ่งเกิดอักเสบ ปวดบวม ร้อน เจ็บในข้อซึ่งสามารถวินิจฉัยจากอาการร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาผลึกของโมโนโซเดียมยูเรตที่สะสมในข้อต่อและเนื้อเยื่อในข้อ ซึ่งเป็นผลจากการมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง ผลึกที่เกิดขึ้นทำให้เกิดพยาธิสภาพโดยกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวกลุ่ม macrophage และ neutrophil ให้หลั่งไซโตไคน์กระตุ้นการอักเสบในข้อ อาการมักเริ่มพบที่ข้อต่อบริเวณส่วนล่าง

ของร่างกายโดยเฉพาะข้อโคนนิ้วหัวแม่เท้า นิ้วเท้า ข้อเท้า ข้อเข่า (Pillinger, Rosenthal & Abeles, 2007) โรคเกาต์รักษาได้โดยการให้ยาควบคุมระดับกรดยูริกร่วมกับยาลดการอักเสบ ยาที่ใช้เพื่อลดระดับกรดยูริกในเลือดปัจจุบันมี 2 กลุ่ม คือ กลุ่มยาที่ยับยั้งการสร้างกรดยูริก (uricostatic agent) เช่น Allopurinol, Febuxostat และกลุ่มยาที่เร่งการขับกรดยูริกทางไต (uricosuric agents) เช่น Probenecid, Sulfinpyrazone โดยยากกลุ่มแรกมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคเกาต์ได้ดีกว่า Allopurinol เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคเกาต์ แนวเวชปฏิบัติโดยส่วนใหญ่แนะนำใช้เป็นลำดับแรก (Thai Rheumatism Association, 2012) และใช้ Febuxostat ในกรณีผู้ป่วยแพ้ยาหรือทนต่อยา Allopurinol ไม่ได้ หรือมีระดับกรดยูริกในเลือดไม่ลดลงได้ตามเป้าหมาย (FitzGerald et al., 2020)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse Drug Reactions--ADRs)

ในการใช้ยาขนาดปกติเพื่อการป้องกัน บรรเทา บำบัดรักษาโรคอาจมีปฏิกิริยาของยาต่อร่างกายของผู้ใช้ที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อผู้ใช้เกิดขึ้นเรียกอาการดังกล่าวว่า อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา แต่ไม่รวมถึงการใช้ยาในขนาดสูงจากอุบัติเหตุหรือโดยจงใจ หรือจากการใช้ยาในทางที่ผิด โดยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบ่งได้เป็น 2 แบบ (Coleman & Pontefract, 2016) คือ

1. Type A reactions (augmented reactions) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถคาดการณ์ผลข้างเคียงได้ ความรุนแรงของอาการสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับและการตอบสนองของแต่ละบุคคล เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยานั้น มีอุบัติการณ์การเกิดค่อนข้างสูง แต่มีอัตราการตายต่ำ

2. Type B reactions (bizarre reactions) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ มีอุบัติการณ์การเกิดค่อนข้างต่ำ แต่มีอัตราการ

ตายสูง เกิดจากการแพ้ยาหรือการตอบสนองแบบเฉพาะ (idiosyncrasy) ซึ่งมีความหลากหลายทางพันธุกรรมเป็นปัจจัยหลัก

อาการแสดงทางคลินิกของการแพ้ยาที่มีทั้งอาการแสดงทางผิวหนังที่มองเห็นได้และอาการแสดงเกี่ยวกับความผิดปกติของอวัยวะภายใน สามารถแยกตามระยะเวลาการแสดงอาการได้เป็น 2 แบบ (Tempark et al., 2022) คือ

1. แบบเฉียบพลัน (immediate reaction) พบอาการแสดงภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา มักพบผื่นลมพิษ (urticaria) การบวมใต้ผิวหนังและเยื่อเมือก (angioedema) เสียงหายใจหวีด (wheezing) ท้องเสีย เวียนศีรษะ ความดันโลหิตลดลง

2. แบบไม่เฉียบพลัน (nonimmediate reaction) จะพบหลังจากได้รับยามากกว่า 1 ชั่วโมงหรือหลายวัน สามารถพบผื่นลมพิษที่เกิดช้า (delayed urticaria) หรือกลุ่มอาการแสดงที่จำเพาะทางผิวหนัง (Cutaneous Adverse Drug Reaction--CADR ทั้งชนิดที่ไม่รุนแรง และชนิดที่รุนแรง (Severe Cutaneous Adverse Reactions--SCARs) โดยมีอาการสำคัญที่พบได้ ดังนี้

2.1 Cutaneous Adverse Drug Reaction--CADR ชนิดที่ไม่รุนแรง

- Maculopapular Eruption--MPE เป็นอาการผื่นแพ้ยาชนิดที่ไม่รุนแรง มีลักษณะเป็นผื่นแดงแบนราบหรือนูนเล็กน้อย (macule และ papule) กระจายทั่วร่างกายโดยเฉพาะใบหน้า ฝ่ามือและฝ่าเท้า คันเล็กน้อย และอาจมีไข้ต่ำ ๆ หายได้เองใน 2-3 วัน

2.2 Severe Cutaneous Adverse Reactions--SCARs ชนิดที่รุนแรง

- Stevens-Johnson Syndrome--SJS และ Toxic Epidermal Necrolysis--TEN ผื่นแพ้ยาชนิดที่รุนแรง มีลักษณะเป็นตุ่มน้ำใสพอง โดยเฉพาะบริเวณใบหน้าและลำตัว มีผิวหนังกำพืดตายและหลุดลอก SJS มีพื้นที่ผิวหนังที่หลุดลอกราว 10% ในขณะที่ TEN จะมีพื้นที่ 30% ส่วน overlap SJS-TEN จะอยู่ที่ 10-30% พบการอักเสบที่

เยื่อเมือกรุนแรงโดยเฉพาะที่ตา ช่องปาก และอวัยวะเพศ นอกจากนี้ยังมีการอักเสบที่เยื่อเมือกทางเดินอาหารและทางเดินหายใจ มีไข้สูงโดยเฉพาะใน TEN มีการสูญเสียน้ำทางผิวหนัง ภาวะไตวายแบบ prerenal azotemia และเม็ดเลือดขาวต่ำ

- Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms--DRESS และ Drug Hypersensitivity Syndrome--DHS มีผื่นลักษณะแบบ morbilliform eruption และการบวมของผิวหนังบริเวณใบหน้า มีการดำเนินของโรคต่อจนเป็น exfoliative dermatitis ที่มีการอักเสบของผิวหนังและลอกเป็นขุยมากกว่า 90% ของพื้นที่ร่างกาย นอกจากนี้ยังมีไข้สูง ต่อมน้ำเหลืองโต ข้ออักเสบ ตับอักเสบ การอักเสบแบบ interstitial ที่ไตและปอด เม็ดเลือดขาว eosinophil สูง

- Acute Generalized Exanthematous Pustulosis--AGEP มีผื่นตุ่มหนองขนาดเล็กจำนวนมาก ร่วมกับผื่นแดงทั่วตัว มีไข้สูง เม็ดเลือดขาวสูง และอาจพบการทำงานของไตบกพร่องชั่วคราว

การป้องกันการแพ้ยาโดยเภสัชพันธุศาสตร์

เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetics)

เภสัชพันธุศาสตร์ คือ การศึกษาความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรมโดยเฉพาะยีนที่ส่งผลสัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล ปัจจัยเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ของยาทำให้ขนาดยาที่ใช้ในแต่ละบุคคลอาจแตกต่างกันตามลักษณะพันธุกรรม ได้แก่ ยีนที่ควบคุมการสร้างตัวรับของยาบนผิวเซลล์ ยีนที่ควบคุมการแสดงออกของเอนไซม์ที่มีผลต่อเมตาบอลิซึมของยา ยีนที่ควบคุม Transport proteins นำยาเข้าสู่เซลล์ ยีนที่เกี่ยวข้องดังกล่าวส่งผลถึงประสิทธิภาพของยา การออกฤทธิ์ หรือกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้ตอบสนองต่อยาจนเกิดการแพ้ยาในลักษณะต่าง ๆ ด้วยเทคโนโลยีการตรวจวิเคราะห์ระดับยีนที่มีความก้าวหน้ามากขึ้นในปัจจุบันทำให้ค้นพบลักษณะทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาซึ่งสามารถ

นำมาใช้ตรวจคัดกรองเป็นตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetic markers) ใช้ทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดต่าง ๆ (Cecchin & Stocco, 2020) เช่น ยีนกลุ่ม Cytochrom P450--CYP ที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์เมตาบอลิซึมของยาที่ตับ มีลักษณะทางพันธุกรรมย่อยที่ต่างกันในแต่ละบุคคล ส่งผลให้ตับเปลี่ยนยาให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้แตกต่างกัน รวมทั้งการสลายยาซึ่งส่งผลต่อระดับยาในกระแสเลือดจึงให้ผลลัพธ์การรักษาด้วยยาที่ต่างกันหากใช้ปริมาณที่เท่ากัน (Torni & Backman, 2018) variant ของยีน CYP2D6 ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคซึมเศร้า amitriptyline ยาลดอาการปวด codeine ยารักษามะเร็งทรวงอก tamoxifen (Austin-Zimmerman et al., 2021) variant ของยีน CYP2C19 ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาด้านเกล็ดเลือด clopidogrel ยารักษาโรคซึมเศร้า escitalopram ยาฆ่าเชื้อรา voriconazole (Dean & Kane, 2012) นอกจากนี้ยังมียีน SLC01B1 (Solute carrier organic anion transporter family member 1B1) ที่ควบคุมการสร้าง transporter เพื่อขนยาเข้าสู่ตับ ซึ่งหากตรวจพบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมแบบ SNPs ที่ intron ลำดับที่ 11 บนยีนนี้ซึ่งเปลี่ยนจาก Thymine เป็น Cytosine จะทำให้ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin ไม่ออกฤทธิ์เนื่องจากยาไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ตับและส่งผลข้างเคียงให้เกิดภาวะ Statin-Associated Muscle Symptoms--SAM (SEARCH Collaborative Group et al., 2008; Voora et al., 2022) ส่วนการป้องกันการแพ้ยาโดยเภสัชพันธุศาสตร์ใช้องค์ความรู้ซึ่งได้จากการศึกษาวิจัยที่พบความสัมพันธ์กับกลุ่มยีน Human Leukocyte Antigens--HLA ซึ่งควบคุมการแสดงออกของแอนติเจนบนผิวเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ เนื่องจากยาหรืออนุพันธ์ของยาที่ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมจะถูกจับโดย HLA บน Antigen-Presenting Cells--APC และกระตุ้น T Cell Receptors--TCRs ให้เกิดการตอบสนองต่อยานั้น (Redwood, 2018) ดังนั้นการตรวจยีน HLA ที่จำเพาะก่อนการเริ่มใช้ยาจึงป้องกันความเสี่ยงต่อการแพ้ยาหรือผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ทำให้เกิดอาการเจ็บป่วยซึ่งอาจรุนแรงจนถึงพิการหรือถึงแก่ชีวิตได้

HLA เป็น glycoprotein บนผิวของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่มีหน้าที่นำเสนอสิ่งแปลกปลอมให้กับ T-lymphocyte ชนิดของ HLA แบ่งได้เป็น 2 แบบ คือ class I และ class II ซึ่งแบ่งย่อยตามตำแหน่งของอัลลีลที่เรียกว่าโลคัสของ HLA (HLA locus) บนโครโมโซมคู่ที่ 6 โดยที่ HLA class I มีโลคัสหลักอยู่ 3 ตำแหน่ง คือ HLA-A HLA-B และ HLA-C ส่วน HLA class II มีโลคัสหลักอยู่ 3 ตำแหน่งเช่นกัน คือ HLA-DP HLA-DQ และ HLA-DR ตามรายงานของ WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System (2023) สรุปความหลากหลายของจำนวนอัลลีล HLA ซึ่งมีถึง 36,814 อัลลีล โดยแต่ละอัลลีลอาจพบแตกต่างกันไปตามแต่ละบุคคล ความหลากหลายของอัลลีล HLA สัมพันธ์กับการเกิดการแพ้ยาหรือเกิดภาวะภูมิไวเกินต่อยา (drug hypersensitivity) (Fan et al., 2017) ปัจจุบันหลายประเทศมีการนำตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับยาชนิดต่าง ๆ ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายและมีอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น Allopurinol Carbamazepine Abacavir Nevirapine มาใช้ในทางคลินิก(ตาราง 1) ซึ่งรวมถึงประเทศไทยซึ่งคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้เพิ่มสิทธิในการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ก่อนให้ยา Allopurinol ในผู้ป่วยโรคเกาต์รายใหม่เพื่อป้องกันการแพ้ยา ใน พ.ศ. 2564 (The National Health Security Board, 2021) และการตรวจ HLA-B*15:02 ในผู้ป่วยโรคลมชักก่อนเริ่มยา Carbamazepine ใน พ.ศ. 2561 (The National Health Security Board, 2018)

การตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 เพื่อป้องกันการแพ้ยา Allopurinol

การแพ้ยา Allopurinol ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังได้ทั้งชนิดไม่รุนแรง (Cutaneous Adverse Drug Reaction--CADR) มีลักษณะเป็นผื่นแดงแบบราบตามใบหน้า ฝ่ามือและฝ่าเท้า มีอาการคัน และมีไข้ต่ำ ๆ ซึ่งหายได้เอง และชนิดรุนแรง (Severe Cutaneous Adverse Reaction--SCARs) ที่ทำให้ผิวหนังภายนอกและเยื่อภายในเกิดการอักเสบรุนแรงจนเกิดการพุพองหลุด

ลอกของผิวหนัง เยื่อเมือกดวงตา ช่องปาก อวัยวะเพศ ทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ มีภาวะไตวาย จำนวนเซลล์เม็ดเลือดต่ำลง และถึงแก่ชีวิตได้ ซึ่งอาการเหล่านี้อาจเกิดขึ้นทันทีหรืออาจใช้เวลาหลายวันหรือหลายสัปดาห์ ผู้ที่มีอาการแพ้ยารุนแรงพบอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 11.39 (Saksit et al., 2017) จึงเป็นเรื่องสำคัญในการป้องกันไม่ให้เกิดการแพ้ยาดังกล่าว ข้อมูลจากหลายงานวิจัยพบว่าการเกิด SCARs ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Allopurinol มีความสัมพันธ์กับปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ เพศหญิง อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป การเป็นโรคอื่นร่วม เช่น โรคไตเรื้อรัง หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด การใช้ยาในผู้ป่วย asymptomatic hyperuricemia และการใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide (Singer & Wallace, 1986) และมีความสัมพันธ์กับปัจจัยด้านพันธุกรรมของอัลลีลในกลุ่ม HLA ชนิด HLA-B*58:01 (Somkruea et al., 2011; Sukasem et al., 2016; Tassaneeyakul et al., 2009) ในประชากรไทยพบอัลลีลนี้ได้ถึงร้อยละ 16.33 (Puangpetch et al., 2015) โดยพบว่า ผู้ที่มีอัลลีล HLA-B*58:01 มีโอกาสเกิด SJS/TEN DRESS และ MPE ได้มากกว่าผู้ที่ไม่มียาลักษณะดังกล่าวถึง 579 430 และ 144 เท่า (Sukasem et al., 2016) ตามลำดับ ดังนั้นการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 จึงช่วยให้ทราบถึงความเสี่ยงและป้องกันการแพ้ยาโดยเฉพาะในผู้ที่ต้องเริ่มใช้ยา Allopurinol เป็นครั้งแรกหรือผู้ที่เพิ่งเริ่มรับประทานยา Allopurinol อย่างสม่ำเสมอติดต่อกันไม่เกิน 2 เดือน โดยผู้ป่วยยังไม่เกิดอาการแพ้ยา เนื่องจากระยะเวลาการเกิด SCARs จากยา Allopurinol ในประชากรไทยที่มีรายงาน คือ 7-42 วัน นับตั้งแต่เริ่มรับประทานยา (Sukasem et al., 2016) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เคยได้รับยามาก่อนในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ และไม่ต่อเนื่องแต่มีความจำเป็นต้องหยุดยาไปก่อน หรือรับประทานยาไม่สม่ำเสมอโดยไม่มีอาการแพ้รุนแรงเกิดขึ้นในระหว่างหรือหลังจากรับประทานยาไปแล้ว หากต้องใช้ยา Allopurinol อีกครั้งอาจต้องพิจารณาตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 เหมือนผู้ที่เริ่มใช้ยาเป็นครั้งแรก

การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมเพื่อคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ทางห้องปฏิบัติการใช้เลือดผู้ป่วยที่มีสาร

กันเลือดแข็งตัวชนิด EDTA นำไปสกัดสารพันธุกรรมชนิด DNA และนำมาเพิ่มจำนวนอัลลีล HLA-B*58:01 ด้วยวิธี Polymerase Chain Reaction-PCR หรือ real-time PCR นอกจากนี้อาจใช้วิธีการตรวจ HLA-typing เพื่อระบุชนิดของอัลลีล HLA โดยหลักการการหาลำดับเบส (sequencing) ความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 กับการแพ้ยาแบบ SJS/TEN มีค่าความไวของการตรวจที่ร้อยละ 100 ค่าความจำเพาะของการตรวจที่ร้อยละ 96 ค่าทำนายผลบวก (PPV) อยู่ที่ร้อยละ 76.47 และค่าทำนายผลลบ (NPV) อยู่ที่ร้อยละ 100 ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบอัลลีลนี้กับการแพ้ยาแบบ DRESS มีค่าความไวของการตรวจที่ร้อยละ 100 ค่าความจำเพาะของการตรวจที่ร้อยละ 96 ค่าทำนายผลบวกอยู่ที่ร้อยละ 76.43 และค่าทำนายผลลบอยู่ที่ร้อยละ 100 ความสัมพันธ์กับการแพ้ยาแบบ MPE มีค่าความไวของการตรวจอยู่ที่ร้อยละ 85.71 ค่าความจำเพาะของการตรวจเท่ากับร้อยละ 96 ค่าทำนายผลบวกอยู่ที่ร้อยละ 60 และค่าทำนายผลลบอยู่ที่ร้อยละ 98.97 แต่ยังไม่พบข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 กับการแพ้ยาแบบ AGEP (Sukasem et al., 2016)

การแปลผลการตรวจวิเคราะห์สำหรับผู้ตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ทั้งจากเทคนิค PCR หรือ Sequencing (ตาราง 2) แสดงถึงการมีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยา Allopurinol แบบรุนแรง หากแพทย์ตัดสินใจใช้ยา Allopurinol ต่อไป ควรแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการแพ้ยา โดยเฉพาะในช่วง 2 เดือนแรกหลังจากเริ่มใช้ยา หากตรวจไม่พบอัลลีล HLA-B*58:01 แสดงว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการแพ้ยา Allopurinol ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่ ทั้งนี้ควรติดตามอาการผื่นผื่นตกสะเก็ดที่อาจเกิดขึ้นหลังจากการใช้ยา Allopurinol ไปแล้วอย่างใกล้ชิด และหากมีอาการผื่นตกสะเก็ดเกิดขึ้นควรหยุดยาและกลับมาพบแพทย์เพื่อประเมินอาการและปรับยาที่รักษาให้เหมาะสมต่อไป (Pharmacogenomics Research Project for Rational Use of Drugs in Thailand, 2021)

ตาราง 1

แสดง HLA ที่สัมพันธ์กับการเกิด ADR ของยาแต่ละชนิด

ชื่อยา	โรคที่ใช้รักษา	HLA ที่สัมพันธ์กับการเกิด ADR	กลุ่มประชากรที่พบ	ลักษณะ ADR ที่พบ
Allopurinol	เกาต์	B*58:01	Thai Han Chinese Caucasian Japanese Taiwanese	SJS/TEN, DRESS, MPE SJS/TEN
Carbamazepine	ลมชัก	B*15:02	Thai Taiwanese Han Chinese Malaysian Asian	 MPE, DHS, SJS/TEN
		A*31:01	Han Chinese Caucasian Japanese	 SJS/TEN
		B*15:11	Japanese	DHS
Abacavir	HIV	B*57:01	Thai Australian African American Brazilian British Indian Iranian	 DHS
Nevirapine	HIV	B*35:05	Thai	DRESS
		DRB1*01:01	Hispanics African	 DHS
		B*14:02	Sardinian	

Note. From HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions by W. L. Fan, M. S. Shiao, R. C. Hui, S. C. Su, C. W. Wang, Y. C. Chang, and W. H. Chung, 2017, *Journal of Immunology Research*, 2017(Special), p. 4

ตาราง 2

ลักษณะผลการตรวจ HLA-B*58:01 และการแปลผล

ผลการตรวจกรณีใช้วิธี allele specific screening (PCR)	ผลการตรวจกรณีใช้วิธี sequencing-based screening	การแปลผล
ผลตรวจเป็นบวก (positive result) สำหรับ HLA-B*58:01	HLA-B*58:01/HLA-B*58:01 หรือ	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดแพ้ยา ได้แก่ SJS/TEN DRESS และ MPE
ผลตรวจเป็นลบ (negative result) สำหรับ HLA-B*58:01	HLA-B*58:01/X (ไม่พบ) X (ไม่พบ)/X (ไม่พบ)	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงปกติ (ไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่) ต่อการเกิดแพ้ยา ได้แก่ SJS/TEN DRESS และ MPE

Note. From *Clinical Pharmacy Guidelines for Genetic Characterization of HLA-B*58:01 for Allopurinol Drug Use* by Pharmacogenomics Research Project for Rational Use of Drugs in Thailand, 2021, Bangkok: Kiratithanapat Co., Ltd. p. 11.

สรุป

การแพ้ยาเป็นปัญหาทางการแพทย์ที่พบมาอย่างต่อเนื่อง ยาทุกชนิดล้วนมีความเสี่ยงทำให้เกิดการแพ้ได้ ขึ้นอยู่กับความแตกต่างทางพันธุกรรม โรคที่เป็นอยู่ วัย และสภาพร่างกายของผู้ใช้แต่ละคน ด้วยความก้าวหน้าด้านเภสัชพันธุศาสตร์ทำให้ปัจจุบันสามารถตรวจวิเคราะห์หาความเสี่ยงการแพ้ยาในระดับยีนที่ไวและจำเพาะสูงก่อนเริ่มใช้ยาได้ ซึ่งคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้เพิ่มสิทธิตรวจคัดกรองการแพ้ยาที่ส่งผลการรุนแรงให้แก่ผู้มีสิทธิทุกคน ซึ่งยา Allopurinol ที่ใช้รักษาโรคเกาต์ตามที่เป็นข่าวเป็นหนึ่งในยาที่สามารถใช้สิทธิตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ก่อนให้ยาได้ในผู้ป่วยโรคเกาต์ราย

ใหม่เพื่อป้องกันการเกิดผื่นแพ้ยาแบบรุนแรง (SCARs) ซึ่งทำให้เกิดการตายของผิวหนังพบหนึ่งพุ่มอง หลุดลอกเป็นบริเวณกว้าง รวมถึงการอักเสบรุนแรงจนเกิดการหลุดลอกของเยื่อเมือกที่ตา ช่องปาก อวัยวะเพศ ทางเดินอาหาร ทางเดินหายใจ จำนวนเม็ดเลือดต่ำลง เกิดไตวาย และทำให้เสียชีวิตได้ การตระหนักถึงอันตรายของการแพ้ยาโดยแพทย์ผู้รักษาที่จะเลือกส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมก่อนจ่ายยาที่มีรายงานความเสี่ยงร่วมกับความรู้ของผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา รวมถึงการสังเกตความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างใช้ยา จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการป้องกันอันตรายที่จะเกิดขึ้นจากการแพ้ยา



References

- Austin-Zimmerman, I., Wronska, M., Wang, B., Irizar, H., Thygesen, J. H., Bhat, A., ...& Bramon, E. (2021). The influence of CYP2D6 and CYP2C19 genetic variation on diabetes mellitus risk in people taking antidepressants and antipsychotics. *Genes*, 12(11), 1-17. <https://doi.org/10.3390/genes12111758>
- Cecchin, E., & Stocco, G. (2020). Pharmacogenomics and personalized medicine. *Genes*, 11(6), 679. <https://doi.org/10.3390/genes11060679>

- Coleman, J. J., & Pontefract, S. K. (2016). Adverse drug reactions. *Clinical medicine (London, England)*, 16(5), 481–485. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-481>
- Dai, C., Wang, C., Xia, F., Liu, Z., Mo, Y., Shan, X., & Zhou, Y. (2021). Age and gender-specific reference intervals for uric acid level in children aged 5-14 years in Southeast Zhejiang Province of China: Hyperuricemia in children may need redefinition. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 1-6. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.560720>
- Danve, A., Sehra, S. T., & Neogi, T. (2021). Role of diet in hyperuricemia and gout. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 35(4), 101723. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101723>
- Dean, L., & Kane, M. (2012). Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype. In V. M. Pratt et. al. (Eds.). *Medical Genetics Summaries*. Maryland: National Center for Biotechnology Information (US).
- Deng, H., Zhang, X., Cheng, N., Zhang, J., Song, C., Sun, Y., ... & Meng, Q. (2023). Asymptomatic hyperuricemia associated with increased risk of nephrolithiasis: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 23(1), 1525. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16469-y>
- Fan, W. L., Shiao, M. S., Hui, R. C., Su, S. C., Wang, C. W., Chang, Y. C., & Chung, W. H. (2017). HLA association with drug-induced adverse reactions. *Journal of Immunology Research*, 2017, 3186328. <https://doi.org/10.1155/2017/3186328>
- FitzGerald, J. D., Dalbeth, N., Mikuls, T., Brignardello-Petersen, R., Guyatt, G., Abeles, ...& Neogi, T. (2020). 2020 American College of rheumatology guideline for the management of Gout. *Arthritis care & research*, 72(6), 744–760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>
- Hone-Krasae official. (2023, October 24). *Misprescription nearly death! A girl met physician for fever The doctor misdiagnosed drug allergy skin burn* l EP.1499 l 12 July 2023 [Video file]. Retrieved from <https://www.youtube.com/watch?v=28TKgqh5mYo> (in Thai)
- Hung, S. I., Chung, W. H., Liou, L. B., Chu, C. C., Lin, M., Huang, H. P., ... & Chen, Y. T. (2005). HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(11), 4134–4139. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409500102>
- Kaneko, K., Aoyagi, Y., Fukuuchi, T., Inazawa, K., & Yamaoka, N. (2014). Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperuricemia. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 37(5), 709–721. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00967>
- Khanna, P. P., & Khanna, D. (2012). Chapter 18-health-related quality of life and outcome measures in gout In R. Terkeltaub (Ed.). *Gout & other crystal arthropathies* (pp. 217-225). Philadelphia: W. B. Saunders.
- Notification of the National Health Security Board on Types and Scope of Public Health Services (No. 13) 2018 (2018, 21 August). *Thai Government Gazette*. Vol. 135, Chapter 201 d, 20. (in Thai)

- Notification of the National Health Security Board on Types and Scope of Public Health Services (No. 22) 2021 (2021, 7 May). *Thai government Gazette*. Vol. 138, Chapter 98 d, 19. (in Thai)
- Pharmacogenomics Research Project for Rational Use of Drugs in Thailand. (2021). *Clinical pharmacy guidelines for genetic characterization of HLA-B*58:01 for Allopurinol drug use*. Bangkok: Kiratithanapat Co., Ltd. (in Thai)
- Pillinger, M. H., Rosenthal, P., & Abeles, A. M. (2007). Hyperuricemia and gout: New insights into pathogenesis and treatment. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 65(3), 215–221.
- Puangpetch, A., Koomdee, N., Chamnanphol, M., Jantararoungtong, T., Santon, S., Prommas, S., ... & Sukasem, C. (2015). HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients identified by PCR-SSOP: Evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity. *Frontiers in genetics*, 5, 1-7. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00478>
- Quirie, A., Preuss, C. V., & Musa, R. (2023). *Allopurinol*. United States: StatPearls Publishing.
- Redwood, A. J., Pavlos, R. K., White, K. D., & Phillips, E. J. (2018). HLAs: Key regulators of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *HLA*, 91(1), 3–16. <https://doi.org/10.1111/tan.13183>
- Saksit, N., Tassaneeyakul, W., Nakkam, N., Konyoung, P., Khunarkornsiri, U., Chumworathayi, P., ... & Tassaneeyakul, W. (2017). Risk factors of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenetics and genomics*, 27(7), 255–263. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000285>
- SEARCH Collaborative Group, Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., Matsuda, F., ... & Collins, R. (2008). SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *The New England Journal of Medicine*, 359(8), 789–799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>
- Singer, J. Z., & Wallace, S. L. (1986). The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis and Rheumatism*, 29(1), 82–87. <https://doi.org/10.1002/art.1780290111>
- Somkrua, R., Eickman, E. E., Saokaew, S., Lohitnavy, M., & Chaiyakunapruk, N. (2011). Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genetics*, 12, 118. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-118>
- Sukasem, C., Jantararoungtong, T., Kuntawong, P., Puangpetch, A., Koomdee, N., Satapornpong, P., ... & Rerkpattanapit, T. (2016). HLA-B (*) 58:01 for allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: Implication for clinical interpretation in Thailand. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 1-8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00186>
- Tassaneeyakul, W., Jantararoungtong, T., Chen, P., Lin, P. Y., Tiamkao, S., Khunarkornsiri, U., ... & Tassaneeyakul, W. (2009). Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenetics and genomics*, 19(9), 704–709. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328330a3b8>

- Tempark, T., John, S., Rerknimitr, P., Satapornpong, P., & Sukasem, C. (2022). Drug-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions: Insights Into Clinical Presentation, Immunopathogenesis, Diagnostic Methods, Treatment, and Pharmacogenomics. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1-21. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.832048>
- Thai Rheumatism Association. (2012). *Guideline for management of gout 2012*. Bangkok: Thai Rheumatism Association. (in Thai)
- Tornio, A., & Backman, J. T. (2018). Cytochrome P450 in pharmacogenetics: An update. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*, 83, 3–32. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007>
- Voorra, D., Baye, J., McDermaid, A., Narayana Gowda, S., Wilke, R. A., Nicole Myrmoe, A., ...& Larson, E. A. (2022). SLCO1B1*5 Allele is associated with atorvastatin discontinuation and adverse muscle symptoms in the context of routine care. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 111(5), 1075–1083. <https://doi.org/10.1002/cpt.2527>
- WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. (2023). *HLA Alleles numbers*. Retrieved from <https://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>

