

การปรับเกณฑ์คัดกรองการตรวจพันธุกรรมอัลลีล HLA-B*58:01 ในผู้ป่วยรายใหม่ที่มีข้อบ่งใช้ยา allopurinol เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงในโรงพยาบาลท่าสองยาง

ตรีษฐ เบียมปรีชา¹, เกสร บุญมา², วิทยา ศิริพร³, สุชาติ เบียมปรีชา¹

¹กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลท่าสองยาง จังหวัดตาก

²กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลท่าสองยาง จังหวัดตาก

³กลุ่มงานประกันสุขภาพยุทธศาสตร์และสารสนเทศทางการแพทย์ โรงพยาบาลท่าสองยาง จังหวัดตาก

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาการตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 ในผู้ป่วยรายใหม่ที่มีข้อบ่งใช้ยา allopurinol โดยการปรับเกณฑ์คัดกรอง ตลอดจนศึกษาผลต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการคัดกรอง และศึกษาความแตกต่างของการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ระหว่างผู้ป่วยชาวไทยและผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ และระหว่างเพศชายกับหญิงในโรงพยาบาลท่าสองยาง **วิธีการ:** การศึกษาปรับเปลี่ยนเกณฑ์การคัดกรองใหม่โดยให้มีการส่งตรวจผู้ป่วยทุกรายที่เป็นรายใหม่และมีข้อบ่งใช้ยา allopurinol ทั้งนี้แพทย์ทุกท่านสามารถส่งตรวจได้ในผู้ป่วยทุกคนและทุกสิทธิของการประกันสุขภาพ การศึกษาเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยรายใหม่ที่มีข้อบ่งใช้ยา allopurinol และได้รับการตรวจคัดกรองพันธุกรรมอัลลีล HLA-B*58:01 ก่อนการพัฒนา (1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566) กับหลังพัฒนา (1 มกราคม ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2567) การศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ระหว่างผู้ป่วยชาวไทยและผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ และระหว่างเพศชายกับหญิง **ผลการวิจัย:** หลังการปรับเกณฑ์คัดกรองฯ ผู้ป่วยได้รับการส่งตรวจเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) จากร้อยละ 34.8 (54/155 ราย) เป็น 97.4 (37/38 ราย) พบผู้ป่วยที่มีอัลลีล HLA-B*58:01 ในช่วงก่อนการพัฒนา จำนวน 4 รายจากที่ส่งตรวจ 54 ราย (ร้อยละ 7.4) และช่วงหลังการพัฒนาพบจำนวน 1 รายจากที่ส่งตรวจ 37 ราย (ร้อยละ 2.7) ผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจทั้งหมด 91 ราย แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยชาวไทยจำนวน 44 ราย ตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 11.4 ของกลุ่มผู้ป่วยชาวไทย และร้อยละ 5.5 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการส่งตรวจ) ผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ จำนวน 47 ราย ตรวจพบจำนวน 0 ราย ผู้ป่วยชาวไทยตรวจพบมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.017$) สัดส่วนการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ของเพศชายและหญิง เท่ากับร้อยละ 5.7 และ 4.8 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.867$) ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษาไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง **สรุป:** การปรับเกณฑ์คัดกรองฯ ช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองพันธุกรรมอัลลีล HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol มากขึ้น ผู้ป่วยชาวไทยตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ เพศชายและหญิงพบไม่ต่างกัน ควรมีการนำกระบวนการนี้ไปปรับใช้ในการตรวจคัดกรองอัลลีลของ HLA-B ที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงในรายการต่อไป

คำสำคัญ: แอซแอลเอ-บี*58:01 อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง โรคเกาต์ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง อัลโลพูรินอล

รับต้นฉบับ: 3 มิ.ย. 2567, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 18 ก.ค. 2567, รับลงตีพิมพ์: 25 ก.ค. 2567

ผู้ประสานงานบทความ: สุชาติ เบียมปรีชา กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลท่าสองยาง อำเภอท่าสองยาง จังหวัดตาก 63150

E-mail: richard_rx12@hotmail.com

Change of Eligibility Criteria for Screening of the HLA-B*58:01 Allele in New Patients with Indications for Allopurinol to Prevent Severe Cutaneous Adverse Reactions in Thasongyang Hospital

Treenut Piempreecha¹, Kesorn Boonma², Wittaya Siriporn³, Suchat Piempreecha¹

¹Pharmacy and Health Consumer Protection Department, Thasongyang Hospital, Tak

²Medical Technology Department, Thasongyang Hospital, Tak

³Strategic Health Insurance and Medical Technology Department, Thasongyang Hospital, Tak

Abstract

Objectives: To improve the screening for the HLA-B*58:01 allele in new patients with indications for allopurinol by changing eligible criteria, to study its effect on the proportion of patients being screened and to compare the detection rate of the HLA-B*58:01 allele between Thai patients and ethnic group patients, and between male and female patients at Thasongyang Hospital. **Methods:** The study changed eligible criteria by allowing all new patients with an indication for allopurinol to be screened. All physicians were able to order the screening test for all patients in any health benefit schemes. The study compared proportion of new patients with indications for allopurinol who were genetically screened for the HLA-B*58:01 allele before the change (January 1, 2021 to December 31, 2023) and after the change (January 1 to May 31, 2024). The study also compared the detection rate of the HLA-B*58:01 allele between Thai and ethnic patients, and between males and females. **Results:** After changing eligible criteria, the patients with genetic screening significantly increased from 34.8% (54/155 cases) to 97.4% (37/38 cases) ($P < 0.001$). Four out of 54 screened cases (7.4%) patients with the HLA-B*58:01 allele were detected before the change of criteria, and one out of 37 screened cases (2.7 percent) was detected after the change of criteria. Among 91 screened patients included 44 Thai patients with 5 of them having the HLA-B*58:01 allele (11.4% of Thai patient group and 5.5% of all screened patients). Of the 47 ethnic group patients, the allele was detected in 0 case. The detection of the allele was significantly higher in Thai patients compared to that in ethnic group ($P = 0.017$). Proportions of patients with allele detected for both males and females were 5.7% and 4.8%, respectively but not reaching statistically significant level ($P = 0.867$). **Conclusion:** Changing of the screening criteria helps more patients gain access to the test for the HLA-B*58:01 allele before starting allopurinol. Thai patients were detected with the HLA-B*58:01 allele more than ethnic patients. Males and females were found to be no different in the detection rate. This process should be applied to the screening for HLA-B alleles associated with severe adverse skin reactions in other drugs.

Keywords: HLA-B*58:01, severe cutaneous adverse reactions, gout, hyperuricemia, allopurinol

บทนำ

โรคเกาต์เป็นโรคข้ออักเสบเฉียบพลันที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ มีอุบัติการณ์ร้อยละ 1-2 เป็นผลจากภาวะกรดยูริกที่สูงในเลือดเป็นเวลานานหลายปี ทำให้เกิดการตกผลึกของเกลือยูเรตในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาพบอัตราการของการเป็นโรคเกาต์เพิ่มขึ้นถึง 2 เท่า (1) ข้อมูลการให้บริการในปีงบประมาณ 2564 ถึง 2566 ของโรงพยาบาลท่าสองยาง พบว่ามีผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเกาต์หรือภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและเริ่มยา allopurinol จำนวน 146 ราย

ยา allopurinol มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคเกาต์และภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และเป็นยาที่แนะนำไว้เป็นทางเลือกแรกเพื่อใช้ลดกรดยูริกตามแนวทางการรักษาทั้งของประเทศไทยและสหรัฐอเมริกา (1, 2) แต่ปัญหาสำคัญของยา allopurinol คือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (severe cutaneous adverse reactions: SCARs) โดยเฉพาะชนิด Stevens–Johnson syndrome (SJS) และ toxic epidermal necrolysis (TEN) (3-6) แม้โอกาสในการเกิดจะต่ำ แต่เมื่อเกิดแล้วจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง (4, 7, 8) การศึกษาในโรงพยาบาลศิริราช รายงานว่า ผู้ป่วยที่แพ้ยาชนิด SJS และ TEN มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 6.9 และ 50 ตามลำดับ (7) ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข รายงานว่า ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 ถึง 2565 มีการรายงานจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol แล้วเกิด SJS และ TEN จำนวน 2,342 และ 306 รายงาน ตามลำดับ โดยการเกิด SJS และ TEN จากยา allopurinol นี้พบมากเป็นลำดับที่ 2 รองจากยา co-trimoxazole (9) ข้อมูลย้อนหลังของโรงพยาบาลท่าสองยางตั้งแต่ปีงบประมาณ 2554 เป็นต้นมา พบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยา allopurinol จำนวน 6 ราย แบ่งเป็นชนิดไม่รุนแรง 5 ราย และชนิดรุนแรง (SJS) 1 รายซึ่งไม่เสียชีวิต

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด SCARs จากยา allopurinol นั้นมีหลายปัจจัย เช่น อายุ โรคไตเรื้อรัง ขนาดยาที่ได้รับ เป็นต้น และปัจจัยที่มีหลักฐานชัดเจนคือ พันธุกรรมของผู้ป่วย งานวิจัยที่ผ่านมา (6, 10, 11) แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมของยีนในกลุ่ม human leukocyte antigen (HLA) ชนิด HLA-B*58:01 ต่อการเกิด SCARs ในผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol

โดยเฉพาะประชากรชาวเอเชียรวมถึงชาวไทยด้วย มีการศึกษาพบว่าประชากรไทยนั้นมีอัลลีล HLA-B*58:01 อยู่ร้อยละ 8.62 (จากกลุ่มตัวอย่าง 986 ราย) โดยเป็นอัลลีลที่พบมากเป็นลำดับที่ 2 ในกลุ่มอัลลีลของ HLA-B (12) ประกอบกับมีการศึกษาในประเทศไทยพบว่า ผู้ที่เกิดผื่นแพ้ยาแบบ SJS/TEN จาก allopurinol ในการศึกษาจำนวน 27 ราย ตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ทุกราย (6) และมีการศึกษาที่รายงานว่า ผู้ที่มีอัลลีล HLA-B*58:01 มีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN ได้มากกว่าผู้ที่ไม่ถึง 579 เท่า (5) ดังนั้นการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ในผู้ที่ต้องเริ่มใช้ยา allopurinol จึงเพิ่มโอกาสในการป้องกันการเกิด SCARs ได้ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ทั้งในทางคลินิกและทางเศรษฐศาสตร์ เนื่องจากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness) ของการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol ในบริบทของประเทศไทยพบว่าให้ผลคุ้มค่ากับค่าใช้จ่ายที่เสียไป โดยมีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) เท่ากับ 156,937.04 บาทต่อหนึ่งปี สุขภาพวะ (quality adjusted life-year: QALY) ที่เพิ่มขึ้นซึ่งน้อยกว่า 1.2 เท่าของรายได้ประชาชาติเฉลี่ยต่อคน หรือ 160,000 บาท (13) และมีข้อมูลที่แสดงว่า วิธีการตรวจหาอัลลีล HLA-B*58:01 ชนิด SJS/TEN มีค่าความไวและค่าความจำเพาะในการทำนายอาการแพ้ยาเท่ากับร้อยละ 100 และ 96 ตามลำดับ (14)

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2564 เป็นต้นมา ประเทศไทยเพิ่มสิทธิประโยชน์ในการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol โดยผู้ป่วยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย (15) แต่ในทางปฏิบัติพบว่า แต่ละโรงพยาบาลมีการดำเนินงานที่แตกต่างกัน คือ มีทั้งที่ส่งตรวจคัดกรองทุกรายตามแนวทางการปฏิบัติของประเทศไทย (14) หรือส่งตรวจตามความเห็นของแพทย์ เนื่องจากโรงพยาบาลส่วนใหญ่ไม่สามารถตรวจได้เอง ต้องส่งตรวจที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ของเขตสุขภาพนั้น ๆ ซึ่งมีการเรียกเก็บค่าตรวจ จำนวน 1,000 บาท โรงพยาบาลท่าสองยางเริ่มส่งตรวจคัดกรองตั้งแต่ปีงบประมาณ 2564 โดยผู้ส่งตรวจส่วนใหญ่เป็นอายุรแพทย์และไม่ส่งตรวจทุกราย โดยกำหนดแนวทางส่งตรวจไว้ว่า ต้องเป็นผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไป และ/หรือเป็นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด SCARs มากกว่า และการไม่ส่งตรวจทุกรายจะมีส่วนช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาล

เมื่อศึกษาข้อมูลการส่งตรวจย้อนหลังพบว่ายังมีปัญหาที่สำคัญคือ พบการส่งตรวจไม่เป็นไปตามแนวทางที่กำหนดไว้ เช่น มีการส่งตรวจในผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 60 ปี มีการส่งตรวจซ้ำเนื่องจากขาดการรายงานผลและแจ้งเตือนในระบบคอมพิวเตอร์ และที่สำคัญมากคือ ผู้ที่ส่งตรวจนอกเงื่อนไขคืออายุน้อยกว่า 60 ปีบางรายนั้น พบอัลลีล HLA-B*58:01 แพทย์จึงไม่สั่งยา allopurinol ให้ ซึ่งเป็นผลดีกับผู้ป่วยรายนั้นอย่างมาก ด้วยประเด็นปัญหาเหล่านี้ทีมผู้วิจัยจึงต้องการพัฒนาการดำเนินงานตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ของโรงพยาบาลให้เป็นระบบมากขึ้น มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนในส่วนของผู้ให้บริการที่เกี่ยวข้องทุกฝ่าย มีการดำเนินการ ติดตาม ประเมินผลที่ชัดเจนหลังจากทราบผลตรวจ วัตถุประสงค์ของการวิจัย คือ เพื่อปรับเกณฑ์คัดกรองการตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 ในผู้ป่วยรายใหม่ที่มีข้อบ่งชี้ยา allopurinol และศึกษาผลของการใช้เกณฑ์ดังกล่าวที่ปรับปรุงต่อสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรอง นอกจากนี้ ยังต้องการศึกษาความแตกต่างของการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ในผู้ป่วยชาวไทยและผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ และผู้ป่วยเพศชายกับเพศหญิงของโรงพยาบาลท่าสองยาง

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยและพัฒนาที่ได้รับเอกสารรับรองผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยของสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดตาก เลขที่ 011/2567

กระบวนการในการพัฒนา

ผู้วิจัยกำหนดให้การพัฒนาการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 เป็นวาระการประชุมของคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาลในเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2566 คณะกรรมการฯ มีผู้อำนวยการเป็นประธานหนึ่งในผู้วิจัยเป็นเลขา และมีกรรมการจากสหวิชาชีพต่าง ๆ ในโรงพยาบาล ที่ประชุมร่วมทบทวนผลการดำเนินการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ตั้งแต่เริ่มดำเนินการมา และเห็นปัญหาและโอกาสในการพัฒนาหลายประการ เช่น ความเหลื่อมล้ำของผู้ที่ได้รับการตรวจกับไม่ได้ตรวจซึ่งส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย การส่งตรวจซ้ำในผู้ป่วยรายเดิม ซึ่งแสดงถึงระบบในการรายงานผลและการแจ้งเตือนที่ยังไม่ดี เป็นต้น

ที่ประชุมมีมติให้ปรับเปลี่ยนเกณฑ์การส่งตรวจใหม่ โดยให้มีการส่งตรวจผู้ป่วยทุกรายที่เป็นรายใหม่และมี

ข้อบ่งชี้ยา allopurinol ทั้งนี้ แพทย์ทุกท่านสามารถส่งตรวจได้ในผู้ป่วยทุกคน ทุกสิทธิ์ รวมถึงผู้ป่วยที่ไม่มีสิทธิ์การรักษา โดยไม่เรียกเก็บค่าใช้จ่ายจากผู้ป่วย ซึ่งคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดเล็งเห็นว่า การดำเนินการเช่นนี้จะประโยชน์กับผู้ป่วยทุกคนอย่างทั่วถึงและเท่าเทียม ช่วยป้องกันอันตรายของการเกิด SCARs จากยา allopurinol ได้ และให้เริ่มดำเนินการตามแนวทางใหม่นี้ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2567 เป็นต้นไป

ที่ประชุมมอบหมายให้ผู้ที่เกี่ยวข้องดำเนินการรับผิดชอบในส่วนของตน เช่น งานเทคนิคการแพทย์ ดำเนินการเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจตามคำสั่งตรวจของแพทย์ ไปที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ และรายงานผลให้ทราบเมื่อได้รับผลตรวจ เภสัชกรดำเนินการออกบัตรประจำตัวและให้คำแนะนำกับผู้ป่วย ลงข้อมูลแจ้งเตือนในระบบคอมพิวเตอร์ เป็นต้น

ผู้วิจัยนำข้อสรุปที่ได้จากมติที่ประชุมไปอธิบายให้อายุรแพทย์ของโรงพยาบาลรับทราบเพื่อทำความเข้าใจเพิ่มเติม เนื่องจากอายุรแพทย์เป็นแพทย์ที่มีหน้าที่หลักในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ และที่ผ่านมาเป็นผู้ส่งตรวจการคัดกรองมากกว่าแพทย์ประเภทอื่น ๆ ซึ่งอายุรแพทย์ของโรงพยาบาลรับทราบและเห็นด้วยกับมติและแนวทางดังกล่าว นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังได้ชี้แจงผู้ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 อื่น ๆ ในโรงพยาบาลให้ทราบถึงที่มาและวัตถุประสงค์ของการพัฒนาและสิ่งที่ต้องดำเนินการในส่วนที่ตนรับผิดชอบ

ตัวอย่าง

เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าสู่การวิจัย คือ ผู้ป่วยรายใหม่ที่มีข้อบ่งชี้ยา allopurinol ทุกรายของโรงพยาบาลท่าสองยาง ในช่วงเวลาที่ศึกษา คือ ก่อนการพัฒนา (1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566) และหลังการพัฒนา (1 มกราคม ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2567) ทั้งนี้ผู้ป่วยรายใหม่ที่มีข้อบ่งชี้ยา allopurinol คือผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นโรคเกาต์ (รหัส ICD-10 ขึ้นต้นด้วย M10 ทั้งหมด) และ/หรือ มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (รหัส ICD-10 E790) ซึ่งแพทย์ประเมินว่าสมควรได้รับยา allopurinol

เกณฑ์คัดออก คือ ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยา allopurinol มาแล้วต่อเนื่องนานกว่า 2 เดือน ผู้ป่วยที่มีผลตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 มาก่อน ผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยา allopurinol และผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยา allopurinol

ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าเงื่อนไขการตรวจคัดกรองได้รับคำอธิบายถึงเหตุผลและความสำคัญของการตรวจจากแพทย์ผู้ให้การรักษาก่อนการส่งตรวจ

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยสืบค้นเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาล (HOSxP version 4) เพื่อเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยประกอบด้วย เพศ อายุ เชื้อชาติ (ไทยหรือกลุ่มชาติพันธุ์) วันที่ได้รับการวินิจฉัยโรค รหัสโรคที่ระบุโดยแพทย์ วันที่ได้รับการส่งตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 ผลการตรวจ และประวัติการเกิด SCARs ในการศึกษา ผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่ได้มีเชื้อชาติไทย (ส่วนใหญ่เป็นชาวกะเหรี่ยง) ที่มารับบริการในโรงพยาบาลท่าสองยาง ซึ่งหมายรวมถึงทั้งผู้ป่วยที่มีภูมิลำเนาอยู่ในประเทศไทยและมีภูมิลำเนาอยู่ประเทศเมียนมาร์ที่ข้ามมารับบริการ โดยจำแนกจากชื่อ-นามสกุล (หรือชื่ออย่างเดี่ยวหากไม่มีนามสกุล) ของผู้ป่วย ชื่อบิดามารดา เลขที่บัตรประชาชน/บัตรประจำตัวอื่นที่รัฐออกให้ (หรือการไม่มีเลขบัตรประชาชน) ภูมิลำเนา ใดๆ ใดอย่างหนึ่ง หรือหลายอย่างประกอบกัน

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาใช้สถิติเชิงพรรณนานำเสนอข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยรายใหม่ที่มีข้อบ่งชี้ยา allopurinol เพศ ช่วงอายุ ประวัติผื่นแพ้ยารุนแรง การเกิดผื่นแพ้ยาหลังได้รับยา allopurinol จำนวนผู้ป่วยที่ได้ส่งตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 และผลการตรวจ

การศึกษาใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ทดสอบความแตกต่างของสัดส่วนในการส่งตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ก่อนและหลังพัฒนากระบวนการความแตกต่างของสัดส่วนการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ในผู้ป่วยชาวไทยและผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ และผู้ป่วยเพศชายกับเพศหญิง การศึกษากำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05

ผลการวิจัย

สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ

จากตารางที่ 1 ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนดในการศึกษามีจำนวน 155 ในช่วงก่อนการพัฒนา และ 38 รายในช่วงหลังการพัฒนา ตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นชาย (ร้อยละ 77.2) ตัวอย่างประมาณครึ่งหนึ่งมีอายุน้อยกว่า 60 ปี ตัวอย่างในช่วงก่อนและหลังการพัฒนาไม่แตกต่างกันในเรื่องเพศและช่วงอายุ (P>0.05)

หลังพัฒนากระบวนการมีผู้ป่วยได้รับการส่งตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 34.8 (54 จากทั้งหมด 155 ราย) เป็น 97.4 (37 จากทั้งหมด 38 ราย) ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.001) ผู้ป่วยที่ตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ในช่วงก่อนพัฒนากระบวนการมีจำนวน 4 รายจากผู้ป่วยที่ส่งตรวจ 54 ราย (ร้อยละ 7.4) ส่วนในช่วงหลังพัฒนากระบวนการพบจำนวน 1 รายจากผู้ป่วยที่ส่งตรวจ 37 ราย (ร้อยละ 2.7) ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.64) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. จำนวนผู้ป่วยรายใหม่ที่มีข้อบ่งชี้ยา allopurinol ที่ได้รับการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 และผลของการตรวจในช่วงก่อนและหลังการพัฒนากระบวนการ

	ก่อนการพัฒนา, ราย (ร้อยละ) (1 ม.ค. 2564 ถึง 31 ธ.ค. 2566)	หลังการพัฒนา, ราย (ร้อยละ) (1 ม.ค. ถึง 31 พ.ค. 2567)	รวม (ร้อยละ)	P ¹
จำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์	155	38	193	
เพศ				
ชาย	124 (80.0)	25 (68.8)	149 (77.2)	0.061
หญิง	31 (20.0)	13 (34.2)	44 (22.8)	
ช่วงอายุ				
ไม่เกิน 60 ปี	80 (51.6)	15 (39.5)	95 (49.2)	0.18
มากกว่า 60 ปี	75 (48.4)	23 (60.5)	98 (50.8)	
จำนวนผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการตรวจ	54 (34.8)	37 (97.4)	91	<0.001
จำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01	4 (7.4)	1 (2.7)	5 (5.5)	0.64

1: Chi-square test

ตารางที่ 2. ผลการตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 ในผู้ป่วย 91 รายตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 จำแนกตามเชื้อชาติและเพศ

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวนที่ส่งตรวจ อัลลีล HLA-B*58:01 (ราย)	จำนวนที่ตรวจพบ อัลลีล HLA-B*58:01 (ราย)	ร้อยละที่ ตรวจพบ	P ¹
ผู้ป่วยชาวไทย	44	5	11.4	1.00
ชาย	37	4	10.8	
หญิง	7	1	14.3	
ผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์	47	0	0.0	0.017
ชาย	33	0	0.0	
หญิง	14	0	0.0	
รวม	91	5	5.5	0.867
ชาย	70	4	5.7	
หญิง	21	1	4.8	

1: Fisher's exact test

ผลการตรวจจำแนกตามเพศและกลุ่ม

ผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 รวมทั้งหมด 91 ราย (ไม่มีผู้ป่วยที่ปฏิเสธการตรวจคัดกรอง) แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยชาวไทย 44 รายซึ่งตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 5.5) และผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ จำนวน 47 ราย ตรวจพบจำนวน 0 ราย อัตราการตรวจพบในผู้ป่วยชาวไทยสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.017$) เพศชายและหญิงมีอัตราการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ไม่ต่างกัน ($P = 0.867$) ดังแสดงในตารางที่ 2 ในผู้ป่วยทั้ง 5 รายที่มีผลตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 เป็นบวก แพทย์ไม่สั่งใช้ยา allopurinol และมีการบันทึกแจ้งเตือนในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ตลอดจนออกบัตรเฝ้าระวังการแพทย์ให้ผู้ป่วย ผู้ป่วยทุกรายที่ส่งตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 ได้รับบัตรประจำตัวที่แสดงผลการตรวจจากเภสัชกร พร้อมได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัว แพทย์สั่งให้ยา allopurinol กับผู้ป่วยที่มีผลเป็นลบทุกราย จากการติดตามหลังได้รับยา allopurinol ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง (ณ วันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2567)

หลังการพัฒนาไม่พบผู้ป่วยถูกส่งตรวจคัดกรองซ้ำ ค่าใช้จ่ายจากการส่งตรวจ 91 ครั้ง รวมเป็นเงินทั้งหมด 91,000 บาท (ค่าตรวจครั้งละ 1,000 บาท) ไม่รวมค่าใช้จ่ายจากการดำเนินการจัดส่งตัวอย่าง การส่งตรวจส่งโดยอายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไปจำนวน 61 และ 30 ครั้ง ตามลำดับ

การอภิปรายผล

การพัฒนากระบวนการด้วยการปรับเกณฑ์การคัดกรองฯ ทำให้ผู้ป่วยรายใหม่ที่มีข้อบ่งชี้ยา allopurinol ได้รับการส่งตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน จากร้อยละ 34.8 เป็น 97.4 โดยพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรองยีนเริ่มเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัดตั้งแต่เดือนแรกคือ มกราคม พ.ศ. 2567 และ ยอดการส่งตรวจมีจำนวนสม่ำเสมอต่อเนื่องไปทุกเดือนจนถึงสิ้นสุดกรอบระยะเวลาการวิจัย (พฤษภาคม พ.ศ. 2567) คาดว่าปัจจัยแห่งความสำเร็จที่สำคัญ คือ การสื่อสารโดยตรงไปยังอายุรแพทย์ที่เป็นผู้รับผิดชอบหลักในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งสะท้อนด้วยข้อมูลที่พบว่า การส่งตรวจเป็นการสั่งโดยอายุรแพทย์คิดเป็นร้อยละ 67 (61/91 ครั้ง) การมีผู้อำนวยการเป็นประธานคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดซึ่งสามารถสื่อสารทำความเข้าใจไปยังองค์กรแพทย์ได้โดยตรงและมีประสิทธิภาพ ถือเป็นปัจจัยแห่งความสำเร็จที่สำคัญด้วยเช่นกัน

ในช่วงก่อนการพัฒนาพบผู้ป่วยที่มีอัลลีล HLA-B*58:01 จำนวน 4 รายจากการส่งตรวจ 54 ราย (ร้อยละ 7.4) ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 4 ราย แพทย์ไม่สั่งใช้ยา allopurinol ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องเสี่ยงกับการเกิด SCARs จากยา ซึ่งเป็นประโยชน์อย่างยิ่งกับผู้ป่วยและกระบวนการดูแล ส่วนผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่ได้รับการตรวจคัดกรองมีมากกว่า คือ 101 ราย (จากทั้งหมด 155 ราย) ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะเกิด SCARs ได้

แต่จากการติดตามข้อมูลในงานวิจัยนี้พบว่า ทั้ง 101 รายนี้ ไม่มีผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังเช่นกัน ซึ่งเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีอัลลีล HLA-B*58:01 หรือมีอัลลีลบางรายแต่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

ในช่วงหลังการพัฒนา ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ได้รับการตรวจคัดกรองเกือบทั้งหมด ทำให้ทั้งผู้ให้บริการและผู้ป่วยใช้ยา allopurinol ได้อย่างมั่นใจในความปลอดภัยจากยามากขึ้น ซึ่งเป็นความสำคัญหนึ่งที่เป็นผลจากการพัฒนาขึ้น อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้ไม่ได้ติดตามความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย จึงมีความเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยบางรายอาจไม่รับประทานยาหรือรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ หรือผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังแต่ไม่กลับมาที่โรงพยาบาลหรือไปรักษาตัวที่โรงพยาบาลอื่น นอกจากนี้เงื่อนไขในการส่งตรวจในช่วงก่อนการพัฒนาที่ไม่ได้ส่งตรวจทุกรายนั้น แพทย์จะต้องสอบถามและประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยมากเป็นพิเศษ เช่น ประวัติของคนในครอบครัว ประวัติการแพ้ยาอื่น อาจส่งผลให้ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการส่งตรวจมีอัตราการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ต่างไปจากผู้ที่ได้รับการส่งตรวจ

ผู้ป่วยรายใหม่ที่มีข้อบ่งชี้ยา allopurinol ทั้งกลุ่มผู้ป่วยชาวไทยและผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ ได้รับการส่งตรวจจำนวนใกล้เคียงกัน (44 และ 47 ราย ตามลำดับ) แม้สิทธิในการส่งตรวจจะไม่ครอบคลุมสำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีสิทธิในการรักษาพยาบาล ซึ่งเป็นผู้ป่วยบางส่วนในผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ แต่ทางโรงพยาบาลได้ส่งตรวจผู้ป่วยตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ โดยไม่ได้พิจารณาจากการมีสิทธิในการรักษาพยาบาล เนื่องจากคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสำคัญ อย่างไรก็ตามการพิจารณาส่งตรวจเป็นสิทธิของแพทย์ผู้ตรวจ หากแพทย์พิจารณาแล้วและยืนยันว่าจะไม่ส่งตรวจก็สามารถกระทำได้ ด้วยเหตุนี้ผู้วิจัยจึงไม่ได้กำหนดเป้าหมายของการครอบคลุมการส่งตรวจเอาไว้แต่แรก เช่น ต้องครอบคลุมมากกว่าร้อยละ 80 หรือต้องได้ร้อยละ 100 เป็นต้น แต่ผลการศึกษาในช่วงหลังจากการพัฒนา (5 เดือน) พบว่า ความครอบคลุมของการส่งตรวจมากถึงร้อยละ 97.4 แสดงให้เห็นว่า แพทย์ให้ความสำคัญในการส่งตรวจอย่างมาก เมื่อพิจารณาผู้ป่วย 1 รายที่ไม่ได้ส่งตรวจนั้น เป็นผู้ป่วยของแพทย์ทั่วไปที่ไม่ใช่อายุรแพทย์ที่มีหน้าที่ประจำในการตรวจผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงอาจลืมหรือไม่ใช่ความตั้งใจของแพทย์ จึงเป็นโอกาสพัฒนาในประเด็นการสะท้อนข้อมูลกลับเพื่อยืนยันการตัดสินใจของแพทย์จากจุดบริการ

อื่น เช่น พยาบาลหน้าห้องตรวจ เภสัชกรที่จ่ายยาให้ผู้ป่วย หรือการใช้ระบบแจ้งเตือนโดยเชื่อมกับประวัติการได้รับยา allopurinol ครั้งแรก หรือรหัสโรค เป็นต้น

ผู้วิจัยได้กำหนดนิยามศัพท์สำหรับใช้จำแนกผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ไว้อย่างละเอียด เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยคลาดเคลื่อน แต่จากการเก็บข้อมูลจริงพบว่าสามารถแยกกลุ่มผู้ป่วยได้จากชื่อและนามสกุลทั้งหมด โดยผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ที่ส่งตรวจ 47 รายนี้ ไม่มีนามสกุลมากกว่าร้อยละ 50 ที่เหลือจำแนกได้จากชื่อและนามสกุลที่ต่างจากคนไทยอย่างชัดเจน เช่น ชื่อ พะโทะจ่อ กอส์วย หรือนามสกุล สมใจไพโรพทกษ โสภาทระกุลคีรี เป็นต้น อย่างไรก็ตามเพื่อความมั่นใจผู้วิจัยได้ตรวจสอบชื่อของบิดาและมารดาของผู้ป่วยในฐานะข้อมูลเพิ่มเติมในกรณีที่ผู้ป่วยมีทั้งชื่อและนามสกุลครบถ้วน จึงมั่นใจได้ว่าผู้ป่วยทั้ง 47 รายในกลุ่มชาติพันธุ์นี้ไม่ใช่ผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติไทย

ตัวอย่างในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 77.2) และมีอายุมากกว่า 60 ปีประมาณร้อยละ 50 ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการแพ้ยา allopurinol ได้มากเนื่องจากมีแนวโน้มการทำงานของไตลดลง ทำให้มีโอกาสเกิดการสะสมของยาในร่างกายซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการแพ้ยาได้ (1, 2) ผู้ป่วยผู้สูงอายุหากเกิด SCARs จะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้สูงกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อย ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ ดังนั้นการได้รับการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยิ่งเพิ่มคุณค่าและประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับผลของงานวิจัยนี้ที่พบผู้ป่วยมีอัลลีล HLA-B*58:01 จำนวน 5 ราย โดยเป็นผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปีถึง 4 ราย อย่างไรก็ตามการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยสูงอายุมีจำนวนมากย่อมมีสัดส่วนการส่งตรวจคัดกรองและการตรวจพบอัลลีลนี้มากตามไปด้วย

งานวิจัยที่ผ่านมาแสดงให้เห็นชัดเจนว่า ความชุกในการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 มีความแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ (11, 16) การศึกษาในอดีตรายงานความชุกของการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ในประชากรแยกตามเชื้อชาติ ประกอบด้วย ชาวไทย ชาวอเมริกันเชื้อสายแอฟริกา ชาวอเมริกาเหนือ ชาวผิวขาว (Caucasians) Hispanics และชาวเอเชีย เท่ากับร้อยละ 6.38 (n=470), 6.37 (n=252), 0.80 (n=187), 1.13 (n=265), 1.07 (n=234) และ 7.38 (n=358) ตามลำดับ (16) ทั้งนี้ แนวทางการรักษา

โรคเกาต์ของประเทศสหรัฐอเมริกาแล้วและเห็นว่า ผู้ป่วยคนไทยควรได้รับการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol (2) แต่ยังไม่มียานวิจัยที่มีรายงานข้อมูลการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ ซึ่งในบริบทของอำเภอท่าสองยาง คือ ผู้ป่วยชาวกะเหรี่ยงเป็นส่วนใหญ่ ทั้งที่มีภูมิลำเนาอยู่ในประเทศไทยและฝั่งประเทศเมียนมาร์ที่ข้ามมารับบริการ ผลจากงานวิจัยนี้พบว่า จากการส่งตรวจในผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์จำนวน 47 ราย ไม่พบผู้ที่มีอัลลีล HLA-B*58:01 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยชาวไทยตรวจพบจำนวน 5 ราย จากการส่งตรวจ 44 ราย (ร้อยละ 11.4) ซึ่งแตกต่างกันอย่างชัดเจน จึงเป็นข้อค้นพบสำคัญที่ได้จากการวิจัยนี้ว่า ในบริบทของโรงพยาบาลท่าสองยางนั้น ผู้ป่วยชาวไทยมีโอกาสตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ได้มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ ซึ่งเป็นข้อมูลที่สามารถนำมาใช้เฝ้าระวังและติดตามไข้ยาในผู้ป่วย หรือใช้ศึกษาต่อยอดเพิ่มเติมในอนาคตได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลของความแตกต่างในการตรวจพบนี้ไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงในกลุ่มของผู้ป่วยชาติพันธุ์ทั้งหมดได้ เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษาไม่ใช่ตัวแทนที่ดีของประชากร และความหลากหลายทางเชื้อชาติของผู้ป่วยแต่ละพื้นที่แตกต่างกัน จึงควรมีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมไปข้างหน้าเพราะเมื่อจำนวนการส่งตรวจเพิ่มขึ้น ความแตกต่างและสัดส่วนของการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 อาจเปลี่ยนไป นอกจากนี้ แม้ว่าผลการตรวจอาจพบความแตกต่างระหว่างเชื้อชาติ แต่ก็ยังจำเป็นต้องมีการส่งตรวจคัดกรองตามแนวทางที่วางไว้เช่นเดิม คือ ส่งตรวจในผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายที่มีข้อบ่งชี้ยา allopurinol ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสำคัญ อย่างไรก็ตามหากมีการส่งตรวจในผู้ป่วยชาติพันธุ์มากขึ้นแล้วยังไม่พบอัลลีล HLA-B*58:01 ควรมีการวิจัยอย่างละเอียดเพิ่มเติมจนได้ข้อสรุปที่น่าเชื่อถือ และนำมาใช้เป็นข้อมูลในการกำหนดแนวทางการคัดกรองส่งตรวจใหม่ได้

ผู้ป่วยชาวไทยที่ตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ในงานวิจัยนี้คิดเป็นร้อยละ 11.4 ของผู้ป่วยชาวไทย (5/44 ราย) แต่คิดเป็นร้อยละ 5.5 ของผู้ป่วยที่มีการส่งตรวจทั้งหมด (5/91 ราย) ความชุกดังกล่าวสอดคล้องกับผลการวิจัยก่อนหน้านี้ในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม งานวิจัยในอดีตชี้ว่าอาจมีความแตกต่างของอัตราการตรวจพบอัลลีลดังกล่าวในแต่ละภาคของประเทศไทยได้ (10, 17)

ในช่วงก่อนการพัฒนากระบวนการ พบอัลลีล HLA-B*58:01 ในผู้ป่วยที่ส่งตรวจร้อยละ 7.4 ส่วนในช่วง

หลังการพัฒนากระบวนการ พบลดลงเหลือร้อยละ 2.7 ซึ่งอาจเกิดจากในช่วงก่อนการพัฒนา แพทย์จะส่งตรวจผู้ป่วยเฉพาะในผู้ที่มีความเสี่ยงในการตรวจพบมากกว่า

ผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 ในงานวิจัยนี้มี 91 ราย เมื่อคำนวณเฉพาะค่าใช้จ่ายที่มีการเรียกเก็บจากการส่งตรวจครั้งละ 1,000 บาท จะมียอดรวมเท่ากับ 91,000 บาท การศึกษาในอดีตของประเทศไทย (18) พบว่า เมื่อผู้ป่วยเกิด SCARs จาก allopurinol ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลโดยจำนวนวันนอนเฉลี่ยที่ 9.57 วัน และมีค่ามัธยฐานของค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยเท่ากับ 15,203 บาท (ต่ำสุดและสูงสุด เท่ากับ 1,571 และ 118,046 บาท ตามลำดับ) นอกจากนี้ ข้อมูลจากการวิจัยของ Tassaneeyakul และคณะ (6) รายงานว่า ผู้ป่วยร้อยละ 100 (27 ราย) ที่เกิด SCARs ตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 เมื่อใช้ข้อมูลเหล่านี้มาคำนวณค่าใช้จ่ายหากผู้ป่วยที่ตรวจพบอัลลีลดังกล่าวจำนวน 5 รายเกิด SCARs เพราะไม่มีการตรวจ จะคิดเป็นมูลค่ามัธยฐานเท่ากับ 76,015 บาท แต่ค่าใช้จ่ายนี้ยังไม่ได้รวมค่าใช้จ่ายในมุมมองของผู้ป่วยและญาติ หรือการที่ผู้ป่วยอาจเสียชีวิต จึงมีแนวโน้มว่าการส่งตรวจคัดกรองมีความคุ้มค่าหากคิดในมุมมองของผู้ป่วยร่วมด้วย การศึกษาถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ก่อนหน้านี้สรุปว่า การส่งตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol ในบริบทของประเทศไทยมีความคุ้มค่า (13)

ข้อจำกัดที่สำคัญของงานวิจัยนี้คือ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 มีจำนวนน้อย และจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ก็มีน้อยเช่นกัน จำนวนตัวอย่างจึงไม่มากพอที่จะวิเคราะห์เปรียบเทียบในบางประเด็นที่ต้องการศึกษาในรายละเอียดได้

ข้อเสนอแนะของงานวิจัยนี้ มีดังนี้ 1) ควรพิจารณาพยาบาลตรวจยूरิกรายการอื่นอย่างน้อย 1 รายการเข้ามาในบัญชียาโรงพยาบาล เพื่อให้แพทย์ใช้รักษาผู้ป่วยที่ตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 เช่น probenecid, benzbromarone หรือ febuxostat ซึ่งมีจำหน่ายในประเทศไทย และอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ 2) การส่งตรวจอัลลีล HLA-B*58:01 ต้องส่งตรวจที่ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ของเขตสุขภาพ ซึ่งมีระยะเวลาในการรอคอยก่อนจะทราบผลตรวจ ในอนาคตหากมีการเพิ่มศักยภาพให้ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลทั่วไปที่เป็นโรงพยาบาล

แม่ข่ายของแต่ละจังหวัดสามารถตรวจได้ จะทำให้กระบวนการส่งตรวจของโรงพยาบาลชุมชนสะดวก รวดเร็ว และทราบผลตรวจได้ไวขึ้น ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่จะเริ่มยาได้เร็วขึ้นหากผลตรวจไม่พบอัลลีล HLA-B*58:01 และทำให้การพิจารณาส่งตรวจของแพทย์มีมากขึ้น 3) ควรเก็บข้อมูลเพิ่มเติมไปข้างหน้าและวัดวิเคราะห์ผลเป็นระยะ ๆ เมื่อมีจำนวนผู้ป่วยรายใหม่และจำนวนการส่งตรวจที่มากขึ้น เพราะผลที่ได้อาจเปลี่ยนแปลงไปหรือไม่เปลี่ยนแปลงไปก็จะมีน้ำหนักน่าเชื่อถือมากขึ้นจากจำนวนตัวอย่างที่เพิ่มขึ้นและอาจได้ข้อค้นพบใหม่ ๆ อันจะเป็นประโยชน์ในทางวิชาการและการนำมาปรับใช้ในการให้บริการต่อไป 4) การวิจัยในอนาคตควรศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเปรียบเทียบการตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 ของผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ที่มีภูมิลำเนาในประเทศไทยและที่มีภูมิลำเนาอยู่ประเทศเมียนมาร์ 5) การเกิด SCARs จากยา allopurinol มีปัจจัยอื่นร่วมได้อีก เช่น อายุ ขนาดของยาที่ได้รับ การเป็นโรคไตเรื้อรัง หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงปัจจัยเหล่านี้ในอนาคต การดูแลผู้ป่วยของเภสัชกรต้องคำนึงถึงทุก ๆ ปัจจัย

สรุป

การพัฒนาการดำเนินงานโดยปรับเปลี่ยนเกณฑ์การคัดกรองนี้ช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองอัลลีล HLA-B*58:01 ก่อนเริ่มยา allopurinol เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ผลการตรวจคัดกรองพบว่า ผู้ป่วยชาวไทยตรวจพบอัลลีล HLA-B*58:01 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มชาติพันธุ์ การพัฒนาการดำเนินงานในงานวิจัยนี้ช่วยลดความเสี่ยงที่อาจเกิด SCARs จากยา allopurinol ได้ จึงควรมีการนำกระบวนการนี้ไปปรับใช้ในการตรวจคัดกรองอัลลีลของ HLA-B ที่สัมพันธ์กับการเกิด SCARs ในรายการอื่นที่มีข้อมูลทางวิชาการชัดเจนแล้วเพิ่มเติมต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ นายแพทย์รัชชชัย ยิงทวีศักดิ์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลท่าสองยาง ที่สนับสนุนการวิจัยนี้ เภสัชกรตัมภีร์ ตันภูมิประเทศ ที่กรุณาให้แนวคิดที่สำคัญในการวิจัย นายแพทย์ณัฐวุฒิ อยู่เบิก ประธานคณะกรรมการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ สาขาอายุรกรรมจังหวัดสุโขทัย ที่กรุณาให้คำปรึกษาที่เป็นประโยชน์งานวิจัยขอขอบพระคุณ ดร.ปราโมทย์ เลิศขามป้อม ดร.จีระเกียรติ

ประสานธนกุล และ รศ.ดร.ภก.สงวน ลือเกียรติบัณฑิต ที่กรุณาช่วยชี้แนะในการวิจัยที่เพิ่มคุณค่าของงานให้มากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Thai Rheumatism Association. Guideline for management of gout [online]. 2012 [cited Feb 20, 2024]. Available from: drive.google.com/file/d/1rtevMTJ9pxsgED5ja-B6vVp22QrIs8sm/view.
2. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72: 744-60.
3. Keller SF, Lu N, Blumenthal KG, Rai SK, Yokose C, Choi JWJ, et al. Racial/ethnic variation and risk factors for allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1187-93.
4. Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2011; 12: 118.
5. Sukasem C, Jantararoungtong T, Kuntawong P, Puangpetch A, Koomdee N, Satapornpong P, et al. HLA-B*58: 01 for allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: implication for clinical interpretation in Thailand. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 186.
6. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin PY, Tiangkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenomics*. 2009; 19: 704-9.
7. Limkobpaiboon S. Prevalence and mortality rate of severe cutaneous adverse reactions at Siriraj Hospital. *Chulalongkorn Medical Journal*. 2010; 54: 467-77.

8. Saksit N, Tassaneeyakul W, Nakkam N, Konyoung P, Khunarkornsiri U, Chumworathayi P, et al. Risk factors of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2017; 27: 255-63.
9. Health Product Safety Surveillance Center, Food and Drug Administration, Ministry of Public Health. Spontaneous report of adverse drug reaction 2022. Bangkok: Aksorn Graphics and Design; 2023.
10. Satapornpong P, Jinda P, Jantararoungtong T, Koom dee N, Chaichan C, Pratoomwun J, et al. Genetic diversity of HLA class I and class II alleles in Thai populations: contribution to genotype-guided therapeutics. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 78.
11. Wu R CY, Zhu LL, Yu L, Zhao XK, Jia M, et al. Impact of HLA-B*58:01 allele and allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: evidence from 21 pharmacogenetic studies. *Oncotarget*. 2016; 7: 81870-9.
12. 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.
13. Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness analysis of HLA-B*5801 testing in preventing allopurinol-induced SJS/TEN in Thai population. *PLoS One*. 2014; 9: e94294.
14. Pharmacogenetics Research Project for Rational Drug Use in Thailand. Clinical pharmacy practice guidelines for genetic testing HLA-B*58:01 for use of allopurinol, 2021 edition. Bangkok: Kiratithanaphat; 2021.
15. Announcement of the National Health Security Commission on types and scope of public health services (No. 22). Royal Gazette No. 138, Part 98D special (May 7, 2021).
16. Kloypan C, Koomdee N, Satapornpong P, Tempark T, Biswas M, Sukasem C. A comprehensive review of HLA and severe cutaneous adverse drug reactions: implication for clinical pharmacogenomics and precision medicine. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14: 1077.
17. Mahasirimongkol S, Somboonyosdech C, Kumperasart S, Wattanapokayakit S, Satproedprai N, Inunchot W, et al. HLA-B allelic distribution in samples from Thailand national health examination survey. *Journal of Health Science*. 2014; 23: 191-200.
18. Kunakornsiri U, Konyoung P, Kongpan T, Kwangsukstid S, Kanjanawart S, Tassaneeyakul W. HLA-B*58:01 genotype is associated with risk of severe cutaneous reactions induced by allopurinol in patients admitted in Udonthani hospital. *Srinagarind Medical Journal*. 2014; 29: 127-32.