

# รายการยาที่อยู่ในแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ในด้านคำแนะนำการรักษา

## Medications in Pharmacogenetics Guidelines Related to Therapeutic Recommendations

### นิพนธ์ปริทัศน์

ณงา วงษ์พน<sup>1\*</sup>, นองเล็ก คุณาวรดิษฐ์<sup>2</sup>, ชลธิชา ไสสว่าง<sup>3</sup>, เทวา พันนคร<sup>4</sup>, ภาณุพงศ์ สุขปาน<sup>5</sup> และ อังคณา เจริญยิ่งวัฒนา<sup>6</sup>

<sup>1</sup> กลุ่มงานเภสัชกรรม/ศูนย์ความเป็นเลิศด้านเวชพันธุศาสตร์ทางการแพทย์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ. นครราชสีมา 30000  
<sup>2</sup> กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จ. อุบลราชธานี 34000  
<sup>3</sup> ศูนย์วิจัยชีววัตถุการแพทย์ขั้นสูงเพื่อการศึกษา สถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล จ. นครปฐม 73170  
<sup>4</sup> วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ จ. ปทุมธานี 12120  
<sup>5</sup> กลุ่มงานเคสยกรม ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ จ. นราธิวาส 96000  
<sup>6</sup> ศูนย์วิจัยทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล จ. กรุงเทพมหานคร 10400

\* Corresponding author: legendofnaya@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2568;20(2):243-254.

### Review Article

Naya Vongpoon<sup>1\*</sup>, Nonglex Kunawaraditsai<sup>2</sup>, Chonticha Saisawang<sup>3</sup>, Teva Phanaksri<sup>4</sup>, Panupong Sukpan<sup>5</sup> and Angkana Charoenyingwathana<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Pharmacy Department of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital/Excellent Center for Genomics Medicine of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000, Thailand  
<sup>2</sup> Division of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani, 34000, Thailand  
<sup>3</sup> Center for Advanced Therapeutics, Institute of Molecular Bioscience, Mahidol University, Nakhon Pathom, 73170, Thailand  
<sup>4</sup> Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University, Pathum Thani, 12120, Thailand  
<sup>5</sup> Surgery Department, Medical Education Center, Naradhiwas Rajanagarindra Hospital, Narathiwat, 96000, Thailand  
<sup>6</sup> Center for Medical Genomics, Faculty of Medicine Ramathabodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, 10400

\* Corresponding author: legendofnaya@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2025;20(2):243-254.

### บทคัดย่อ

การทบทวนวรรณกรรมนี้มีจุดประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลรายการยาที่มีแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ในด้านคำแนะนำการรักษาจากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ เช่น CPIC, DPWG, RNPgX และ CPNDS เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติงานทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์เกี่ยวกับผู้ป่วยยีนรวมทั้งหมด 197 รายการยา โดยบางรายการยาที่มีความเกี่ยวข้องกับยีนมากกว่า 1 ยีน ซึ่ง PharmGKB ได้แบ่งกลุ่มการอธิบาย ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ รายการยากับยีนที่มีคำแนะนำการรักษา (recommendation) และรายการยากับยีนที่ยังไม่มีคำแนะนำการรักษา (no recommendation) โดยคำแนะนำการรักษา เช่น เลือกใช้ยาชนิดอื่น/เปลี่ยนยา (Alternate info) ปริมาณยา (Dosing info) หรือให้มีการทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ก่อนเริ่มใช้ยา (Testing info) ทั้งนี้ พบว่า CPIC ออกแนวทางปฏิบัติที่มีคำแนะนำการรักษา 86 รายการ ส่วน DPWG 62 รายการ ในขณะที่กลุ่มอื่นๆ 30 รายการ สำหรับโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีรายการยาที่มีแนวทางปฏิบัติที่มีคำแนะนำการรักษา จำนวน 60 รายการยา โดยรายการยาที่มีแนวทางปฏิบัติ จากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ 3 - 5 กลุ่ม จำนวน 14 รายการ ได้แก่ allopurinol, azathioprine, capecitabine, carbamazepine, clopidogrel, codeine, fluorouracil, irinotecan, mercaptopurine, simvastatin, tamoxifen, tegafur, voriconazole และ warfarin ซึ่งคำแนะนำการรักษา มีทั้ง alternate info, dosing info และ testing info การทบทวนนี้เป็นแหล่งข้อมูลที่สำคัญสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการนำเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ในเวชปฏิบัติ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยของผู้ป่วย

**คำสำคัญ:** จีโนไทป์; ฟีนไทป์จากการทำนาย; CPIC Guidelines, DPWG Guidelines, RNPgX Guidelines, CPNDS Guidelines, Very Importance Pharmacogenes

#### Editorial note

Manuscript received in original form: August 18, 2024;

Revision notified: November 12, 2024;

Revision completed: November 28, 2024;

Accepted in final form: March 31, 2025;

Published online: June 30, 2025.

### Abstract

This literature review compiles a list of medications with pharmacogenetic practice guidelines, focusing on treatment recommendations from expert groups such as CPIC, DPWG, RNPgX, and CPNDS. The goal is to establish a framework for pharmacogenetic practices. The review identifies that various expert groups have issued pharmacogenetic practice guidelines for a total of 197 medications, with some medications associated with multiple genes. PharmGKB categorizes these guidelines into two groups: drug-gene pairs with drug therapy recommendations and those without. Treatment recommendations include selecting alternative medications, adjusting dosages, or conducting pharmacogenetic testing before initiating drug therapy. CPIC, DPWG, and other organizations reported 86, 62 and 30 drug-gene pairs with the treatment recommendation, respectively. While Maharat Nakhon Ratchasima Hospital has incorporated treatment recommendations for 60 medications. Of these, 14 medications have guidelines from 3-5 expert groups, including allopurinol, azathioprine, capecitabine, carbamazepine, clopidogrel, codeine, fluorouracil, irinotecan, mercaptopurine, simvastatin, tamoxifen, tegafur, voriconazole, and warfarin. The treatment recommendations for these medications encompass alternative medication selection, dosage adjustments, and pre-treatment pharmacogenetic testing. This comprehensive review provides a valuable resource for healthcare professionals to integrate pharmacogenetic considerations into clinical practice, potentially improving treatment outcomes and patient safety.

**Key words:** Genotype, Predicted phenotype, CPIC Guidelines, DPWG Guidelines, RNPgX Guidelines, CPNDS Guidelines, Very Importance Pharmacogenes

Journal website:

<http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

### บทนำ

วัตถุประสงค์ของการทบทวนวรรณกรรมนี้เพื่อรวบรวมข้อมูลรายการยาที่มีแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ในด้านคำแนะนำการรักษาจากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ เช่น Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), Dutch Pharmacogenetics

Working Group (DPWG), French National Network of Pharmacogenetics (RNPgX) และ Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS) เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติงานทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์เกี่ยวกับผู้ป่วย

กับยีน รวมทั้งหมด 197 รายการยา จากการสืบค้นข้อมูลใน  
เว็บไซต์ PharmGKB เมื่อเดือนกรกฎาคม 2567

ตัวอย่างกลุ่มผู้เชี่ยวชาญทางด้านเภสัชพันธุศาสตร์ด้านเภสัช  
พันธุศาสตร์ (Pharmacogenomics) จำนวน 8 แห่ง จากเว็บไซต์  
PharmG KB เมื่อเดือนกรกฎาคม 2567 มีดังต่อไปนี้

1) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium  
(CPIC) เป็นสมาคมระหว่างประเทศ ถูกจัดตั้ง เมื่อ ค.ศ. 2009 โดย  
สถาบันสุขภาพแห่งชาติ (National Institutes of Health; NIH) ซึ่ง  
เป็นหน่วยงานวิจัยทางการแพทย์ของประเทศสหรัฐอเมริกา และ  
สถาบันวิจัยจีโนมมนุษย์แห่งชาติ (National Human Genome  
Research Institute; NHGRI) ประกอบด้วยสมาชิกที่เป็น  
อาสาสมัครและบุคลากรซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในหน่วยงานของประเทศ  
สหรัฐอเมริกา ที่มีความสนใจในการนำผลการทดสอบทางด้าน  
pharmacogenetics ไปใช้ดูแลผู้ป่วย ทั้งนี้ CPIC มีเป้าหมายใน  
การนำองค์ความรู้เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างยีนกับยา รวมถึง  
การนำผลการทดสอบ pharmacogenetics ไปใช้ให้เกิดประโยชน์  
ในการปฏิบัติทางคลินิกต่อผู้ป่วย เช่น การกำหนดแนวทาง  
ปฏิบัติทางคลินิกต่าง ๆ

2) Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) เป็น  
สมาคมของประเทศเนเธอร์แลนด์ ที่ถูกจัดตั้ง เมื่อ ค.ศ. 2005 โดย  
Royal Dutch Pharmacist's Association (KNMP) ประกอบด้วย  
สมาชิกจากสหสาขาวิชาชีพ เช่น แพทย์ เภสัชกรเฉพาะทางคลินิก  
นักระบาดวิทยา และนักพิษวิทยา เป็นต้น มีจุดประสงค์ในการ  
ดำเนินงาน เพื่อพัฒนาการให้คำแนะนำการรักษาทางด้าน  
pharmacogenetics เช่น ขนาดยา และเพื่อช่วยเหลือผู้สั่งใช้ยาและ  
เภสัชกร โดยการนำคำแนะนำการใช้ยานั้นเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์

3) Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety  
(CPNDS) เป็นสมาคมเภสัชพันธุศาสตร์ที่มีสมาชิกจากหลาย  
หน่วยงาน จัดตั้งขึ้น เมื่อ ค.ศ. 2004 มีเป้าหมายการดำเนินงาน  
เพื่อศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมต่อการตอบสนองของยา และการ  
นำข้อมูลทางด้าน pharmacogenetics ไปใช้พัฒนาประสิทธิภาพ  
และความปลอดภัยของยา โดยประกอบด้วยนักวิทยาศาสตร์และ  
แพทย์ทั้งในประเทศแคนาดาและทั่วโลก

4) French National Network of Pharmacogenetics  
(RNPGE) เป็นเครือข่ายเภสัชพันธุศาสตร์แห่งประเทศฝรั่งเศส  
โดยมีการกิจ เช่น พัฒนาคำแนะนำหรือแนวทางการส่งตรวจเภสัช  
พันธุศาสตร์ เป็นต้น

5) Spanish Pharmacogenetics and Pharmacogenomics  
Society and the Spanish Society of Medical Oncology  
(SEFF/SEOM) เป็นสมาคมเภสัชพันธุศาสตร์และสมาคม  
โรคมะเร็งแห่งประเทศไทย ตัวอย่างภารกิจ เช่น กำหนด  
คำแนะนำในผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ และ/หรือฟีโนไทป์แบบพร่อง  
เอ็นไซม์ dihydropyrimidine dehydrogenase (dihydropyrimidine

dehydrogenase deficiency; DPYD) ที่ได้รับการรักษาด้วยฟลูออ  
โรไพริมิดีน เป็นต้น

6) American College of Rheumatology (ACR) เป็นสมาคม  
โรคข้อและรูมาติซึมของประเทศสหรัฐอเมริกา ที่ประสานความ  
ร่วมมือการดำเนินงานเกี่ยวกับโรคข้อและรูมาติซึมกับหลาย  
ประเทศของหลายภาคพื้นทวีป เช่น ยุโรป แอฟริกัน มีการกิจ  
หลาย เช่น กำหนดแนวทางการปฏิบัติทางคลินิก เช่น เมื่อ ค.ศ.  
2012 ได้ออกแนวทางปฏิบัติทางคลินิกสำหรับโรคเกาต์ ชื่อว่า  
2012 American College of Rheumatology Guidelines for  
Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic  
and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia  
โดย ACR ได้ให้คำแนะนำให้ตรวจหา HLA -B\*58:01 ก่อนใช้ยา  
allopurinol และให้เปลี่ยนเป็นยารักษาอื่น หากพบ HLA-B\*58:01  
positive

7) Cystic Fibrosis Foundation (CFF) เป็นสมาคมโรค Cystic  
fibrosis (CF) โดยสมาชิกในสมาคมประกอบด้วย ผู้ป่วยโรค CF  
นักวิจัย และแพทย์ เป็นต้น ซึ่งดำเนินงานเกี่ยวกับการศึกษาวิจัย  
และการพัฒนาองค์ความรู้โรค CF รวมถึงการกำหนดแนวทาง  
ปฏิบัติทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยโรค CF เป็นต้น

8) Australian and New Zealand Consensus Guideline  
(AusNZ) เป็นกลุ่มผู้เชี่ยวชาญที่ประกอบด้วย แพทย์ทั่วไปและ  
แพทย์เฉพาะทางของประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์ ที่ออก  
แนวทางปฏิบัติทางคลินิกที่เกิดจากการตกลงร่วมกันอย่างเป็นเอก  
ฉันท์ เช่น AusNZ Guideline for voriconazole and CYP2C19  
โดย guideline นี้ แนะนำให้ตรวจยีน CYP2C19 ก่อนเริ่มใช้ยา  
voriconazole และให้ปรับขนาดยา ในผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้น  
ของ voriconazole ไม่ถึงระดับการรักษา และควรเปลี่ยนเป็นยารักษา  
เชื้อราชนิดอื่นในผู้ป่วยที่มี phenotype CYP2C19 ultrarapid  
metabolizers

ส่วนเว็บไซต์ Pharmacogenomics Knowledgebase หรือ  
PharmGKB จัดตั้งโดย NIH ร่วมกับเครือข่ายวิจัยทางเภสัชพันธุ  
ศาสตร์ (Pharmacogenomics Research Network) เพื่อเป็นแหล่ง  
รวบรวมและเผยแพร่ข้อมูลและความรู้ โดยเก็บรวบรวมและ  
เผยแพร่ความรู้ที่ถูกต้อง เกี่ยวกับความสัมพันธ์ในการเกิด  
variation ของยีนมนุษย์กับยา การจัดการทางด้านคลินิกต่อการ  
เกิดปฏิกิริยาระหว่างยีนกับยา รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่าง  
genotype กับ phenotype

ยีน (gene) เป็นหน่วยพื้นฐานทางพันธุกรรมที่ประกอบด้วย  
ลำดับกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก (deoxyribonucleic acid; DNA)  
ซึ่งบรรจุข้อมูลสำหรับการสังเคราะห์โปรตีนที่มีหน้าที่  
เฉพาะเจาะจง อันนำมาซึ่งการแสดงออกทางกายภาพที่แตกต่าง  
กัน<sup>1</sup> มนุษย์มียีนที่ทำหน้าที่ผลิตโปรตีนดังกล่าวทั้งหมดประมาณ  
20,000 ยีน<sup>2</sup> ส่วนลักษณะทางพันธุกรรม (genotypes) ครอบคลุม  
ทั้งยีนปกติ (wild type) และยีนที่มีความแปรผัน (variations) ของ

ทั้ง 2 อัลลีล (alleles)<sup>3,4</sup> ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดลักษณะการแสดงออกทางกายภาพที่สังเกตได้หรือกำหนดลักษณะสารชีวเคมีในร่างกายที่ตรวจพบจากห้องปฏิบัติการ เช่น ระดับฮอร์โมน จำนวนเซลล์เม็ดเลือด หรือการทำงานของเอ็นไซม์ เป็นต้น ลักษณะการแสดงออกเหล่านี้ เรียกว่า phenotype<sup>5,6</sup>

Pharmacogenes คือ ยีนที่มีอิทธิพลต่อกระบวนการทางเภสัชวิทยาในด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics; PK) หรือด้านเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics; PD) ซึ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา<sup>7</sup> ในบรรดา pharmacogenes นั้น มียีนบางชนิดที่มีความสำคัญเป็นพิเศษเรียกว่า “ยีนสำคัญที่มีผลต่อเภสัชวิทยา (Very Important Pharmacogenes; VIPs)”<sup>8,9</sup> เนื่องจากมีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาหลายชนิด หรือเกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยาอย่างรุนแรง นอกจากนั้น การศึกษาความแปรผันทางพันธุกรรมของมนุษย์ที่ส่งผลต่อการตอบสนองของยา อันนำไปสู่การเลือกใช้อย่างเหมาะสม เรียกว่า “เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics; PGx)”<sup>10</sup> ตัวอย่าง pharmacogenes ที่สำคัญ เช่น ยีน Human leukocyte antigen (HLA) แบ่งเป็น HLA class I และ II โดย HLA class I แบ่งเป็น 3 ยีน คือ HLA-A, HLA-B, และ HLA-C พบความแปรผันของ HLA class I ที่ยีน HLA-A และ HLA-B ในรูปแบบอัลลีล HLA-A\*31:01, HLA-B\*15:02, HLA-B\*57:01 และ HLA-B\*58:01

จากการสืบค้นข้อมูลในเว็บไซต์ PharmGKB เมื่อวันที่ 6 กรกฎาคม 2567 มีการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับ VIPs จำนวน 69 ยีน และแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ระดับ 1 (Tier 1) ระดับ 2 (Tier 2) และยีนมะเร็ง (cancer genome) จำนวน 34, 26 และ 9 ยีน ตามลำดับ ซึ่งหลักเกณฑ์ที่ใช้แบ่งระดับ Tier 1 คือ ยีนที่มีหลักฐานสนับสนุนอย่างมีนัยสำคัญถึงความสำคัญในด้านเภสัชพันธุศาสตร์ ซึ่งยีนชนิดใหม่จะถูกคัดเลือกเข้ามาในระดับนี้ก็ต่อเมื่อมีการกำหนดแนวทางการใช้ทางคลินิกโดย CPIC ตัวอย่างยีนที่จัดอยู่ใน Tier 1 เช่น CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP4F2, CACNA1S, HLA-B, NAT2, NUDT15, RYR1, TPMT, UGT1A1 และ VKORC1 เป็นต้น<sup>9</sup> นอกจากนั้นพบว่า ยีน CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CACNA1S, G6PD, HLA-B, IFNL4, MT-RNR1, RYR1 และ SLC01B1 เป็น pharmacogenes 10 อันดับแรกที่มีรายงานจากฐานข้อมูล CPIC และ DPWG ว่า มีความเกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยาหลายชนิด<sup>11</sup> การเกิดการแปรผันทางพันธุกรรมของยีนเหล่านี้ ทั้งในรูปแบบเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์เดี่ยว (single nucleotide polymorphism; SNPs) หรือการแปรผันจำนวนชุดยีน (copy number variations; CNVs) ในยีนที่ผลิตโปรตีนเพื่อทำหน้าที่เป็นเอ็นไซม์ในกระบวนการเมแทบอลิซึม เช่น CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 หรือเป็นตัวรับ (receptor) หรือตัวขนส่ง (transporter) ของยา จึงเป็นเป้าหมายสำคัญของการศึกษาทางด้าน pharmacogenomics<sup>8</sup> และเนื่องจาก

ความแปรผันทางพันธุกรรมมีจำนวนมากและซับซ้อน จึงมีการกำหนดระบบการเรียกชื่อโดยใช้เครื่องหมายดอกจัน ( \* ) ต่อท้ายชื่อยีน (star allele nomenclature system) ตามด้วยตัวเลขหรือตัวอักษรที่ระบุถึงตำแหน่ง ชนิด และรูปแบบการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์<sup>12</sup>

## พัฒนาการของแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์

แนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์มีพัฒนาการโดยกลุ่มผู้เชี่ยวชาญดังต่อไปนี้ นับตั้งแต่ทศวรรษที่ 20 เป็นต้นมา การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยีนกับยาได้นำมาสู่การพัฒนาการรักษาแบบเฉพาะบุคคล โดยมีการแปลผลข้อมูลจาก genotype เป็น predicted phenotype เพื่อนำไปสู่การให้คำแนะนำการรักษาอย่างเหมาะสม โดยกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ เช่น DPWG หรือ CPIC โดย CPIC ได้จัดทำแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ฉบับแรก คือ ยีน CYP2D6 และ CYP2C19 กับกลุ่มยา Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เป็นต้น<sup>13,14</sup> นอกจากนี้ยีนที่ควบคุมการสร้างเอ็นไซม์ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา เช่น CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 สามารถนำมาใช้ในการทำนายระดับการทำงานของเอ็นไซม์ (Activity score system; AS) ได้<sup>15</sup>

จากข้อมูลเมื่อวันที่ 17 กรกฎาคม 2567 ในเว็บไซต์ PharmGKB<sup>16</sup> (<https://www.pharmgkb.org/>) ได้รวบรวมและเผยแพร่แนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ของยา จำนวน 197 รายการ จากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ จำนวน 8 แหล่ง ได้แก่ CPIC, DPWG, CPNDS, RNPgX, SEFF/SEOM, ACR, CFF และ AusNZ โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1) รายการยากับยีนที่มีการให้คำแนะนำการรักษา (recommendation) เช่น เลือกใช้ยาชนิดอื่น/เปลี่ยนยา (alternate guide) ปรับขนาดยา (dose info) หรือแนะนำนอกเหนือจาก 2 ข้อดังกล่าว (other guidance) หรือให้มีการทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ก่อนเริ่มใช้ยา (testing info) และกลุ่มที่ 2) รายการยากับยีนที่ยังไม่มีคำแนะนำการรักษา (no recommendation)

CPIC ได้ตีพิมพ์แนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์แล้ว จำนวน 26 ฉบับ<sup>17</sup> เกี่ยวข้องกับยา 154 รายการ ซึ่งยาบางรายการมีความเกี่ยวข้องกับยีนมากกว่า 1 ยีน โดยอยู่ในกลุ่มที่ 1 จำนวน 86 คู่มือรายการ และกลุ่มที่ 2 จำนวน 109 คู่มือรายการ ในทำนองเดียวกัน DPWG ได้ออกแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ของยาจำนวน 85 รายการ จัดอยู่ในกลุ่มที่ 1 จำนวน 62 คู่มือรายการ และกลุ่มที่ 2 จำนวน 45 คู่มือรายการ ส่วนกลุ่มผู้เชี่ยวชาญอื่น ๆ ได้ออกแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ของยาจำนวน 24 รายการ อยู่ในกลุ่มที่ 1 จำนวน 30 คู่มือรายการ และกลุ่มที่ 2 จำนวน 2 คู่มือรายการ ตามตารางที่ 1

## ตารางที่ 1 จำนวนรายการยาในแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ของแต่ละกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ

| แนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ | จำนวนรายการยา | กลุ่มที่ 1<br>มีคำแนะนำ<br>(ผู้รายการ) | กลุ่มที่ 2<br>ยังไม่มีคำแนะนำ<br>(ผู้รายการ) |
|-------------------------------|---------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|
| CPIC                          | 154           | 86                                     | 109                                          |
| DPWG                          | 85            | 62                                     | 45                                           |
| อื่น ๆ                        | 24            | 30                                     | 2                                            |

## รายการยาของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมาตามแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ในด้านคำแนะนำการรักษา

จากข้อมูลเมื่อ กรกฎาคม 2567 โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา มีรายการยาจำนวน 60 รายการตามแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ในด้านคำแนะนำการรักษา จากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ เช่น CPIC, DPWG, ACR, RNPgX และ SEFF/SEOM โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มย่อย ดังนี้

กลุ่มที่ 1 รายการยาที่มีแนวทางปฏิบัติ จากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ 3 – 5 กลุ่ม จำนวน 14 รายการ ได้แก่ allopurinol, azathioprine, capecitabine, carbamazepine, clopidogrel, codeine,

fluorouracil, irinotecan, mercaptopurine, simvastatin, tamoxifen, tegafur, voriconazole และ warfarin สรุปรายการยาและประเด็นสำคัญในด้านคำแนะนำการรักษาตามแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ จากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ 3 – 5 กลุ่ม (ตารางที่ 2)

กลุ่มที่ 2 รายการยาที่มีแนวทางปฏิบัติ จากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ 2 กลุ่ม จำนวน 15 รายการ ได้แก่ abacavir, amitriptyline, atorvastatin, clomipramine, efavirenz, escitalopram, imipramine, lansoprazole, nortriptyline, phenytoin, sertraline, thioguanine, tramadol และ venlafaxine

กลุ่มที่ 3 รายการยาที่มีแนวทางปฏิบัติ จากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ 1 กลุ่ม จำนวน 31 รายการ ได้แก่ amikacin, antidepressant, atazanavir, celecoxib, cisplatin, dapsone, daunorubicin, desflurane, doxorubicin, flecainide, gentamicin, haloperidol, ibuprofen, lamotrigine, meloxicam, methylene blue, metoprolol, nitrofurantoin, ondansetron, peginterferon alfa – 2a, piroxicam, primaquine, quetiapine, risperidone, rosuvastatin, sevoflurane, streptomycin, succinylcholine, tenoxicam, tobramycin และ vortioxetine

## ตารางที่ 2 รายการยาของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมาและประเด็นสำคัญในด้านคำแนะนำการรักษาตามแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์จากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ 3 – 5 กลุ่ม

| ลำดับ | ชื่อยา       | แนวทางปฏิบัติของ CPIC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | แนวทางปฏิบัติของ DPWG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | แนวทางปฏิบัติอื่น ๆ                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Allopurinol  | ห้ามใช้ยา allopurinol ในผู้ป่วยที่มี <i>HLA-B*58:01-positive</i> เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญ ในการเกิด SCAR <sup>18</sup>                                                                                                                                                                                                                                                     | 1. ตรวจหา 141K (GT genotype) หรือ 141KK (TT genotypes) ของยีน <i>ABCG2</i><br>2. เพิ่มขนาดยา allopurinol หากพบ 141K (GT genotype) หรือ 141KK (TT genotypes) ของยีน <i>ABCG2</i> <sup>19</sup><br>1. ตรวจหา <i>HLA-B*58:01</i> ก่อนเริ่มใช้ยา<br>2. ให้เปลี่ยนเป็นยารักษาอื่น เช่น febuxostat<br>3. ให้ปรับขนาดยาโดยค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา <sup>20</sup>                                                                                                                                                           | ACR ให้คำแนะนำดังนี้ <sup>21</sup><br>1. ตรวจหา <i>HLA-B*58:01</i><br>2. ให้เปลี่ยนเป็นยารักษาอื่น หากพบ <i>HLA-B*58:01 positive</i>                                                                                                                                                                                   |
| 2     | Azathioprine | 1. ให้เปลี่ยนเป็นยารักษาอื่น หรือลดขนาดยาเริ่มต้นลง (มากกว่า 10 เท่า) ในผู้ป่วยที่มี phenotype TPMT หรือ NUDT15 แบบ poor metabolizers<br>2. ให้ปรับขนาดยาเริ่มต้นเป็น 30 - 80% ในผู้ป่วยที่มี phenotype TPMT หรือ NUDT15 แบบ intermediate metabolizers<br>3. ให้ปรับขนาดยาเริ่มต้นเป็น 20 - 50% ในผู้ป่วยที่มี phenotype ทั้ง TPMT และ NUDT15 แบบ intermediate metabolizers <sup>24</sup> | 1. ตรวจยีน <i>NUDT15</i> ก่อนเริ่มใช้ยา<br>2. ให้เปลี่ยนเป็นยารักษาอื่น หรือลดขนาดยาเริ่มต้นลง ในผู้ป่วยที่มี phenotype NUDT15 poor metabolizers<br>3. ให้ลดขนาดยาเริ่มต้นลง ในผู้ป่วยที่มี phenotype NUDT15 intermediate metabolizers <sup>25</sup><br>1. ตรวจยีน <i>TPMT</i> ก่อนเริ่มใช้ยา<br>2. ให้เปลี่ยนเป็นยารักษาอื่น หรือลดขนาดยาเริ่มต้นลง ในผู้ป่วยที่มี phenotype TPMT poor metabolizers<br>3. ให้ลดขนาดยาเริ่มต้นลง ในผู้ป่วยที่มี phenotype TPMT intermediate metabolizers <sup>26</sup>        | RNPgX ให้คำแนะนำดังนี้ <sup>27</sup><br>1. ตรวจยีน <i>TPMT</i> และแปลผลเป็น phenotype ในผู้ป่วยที่ใช้ยา azathioprine เพื่อควบคุมปริมาณ<br>2. ให้ลดขนาดยาเริ่มต้นลง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของเอนไซม์ TPMP ปานกลาง<br>3. ให้เปลี่ยนเป็นยารักษาอื่น หรือลดขนาดยาเริ่มต้นลงมาก ๆ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของเอนไซม์ TPMP ต่ำ |
| 3     | Capecitabine | 1. ให้เปลี่ยนเป็นยารักษาอื่น หรือลดขนาดยาเริ่มต้นลง ในผู้ป่วยที่มี phenotype DPYD poor metabolizers ด้วยคำแนะนำ AS เท่ากับ 0<br>2. ให้เปลี่ยนเป็นยารักษาอื่น โดยหากยังไม่มียาอื่นแทน 5-fluorouracil หรือ capecitabine ให้ลดขนาดยาเริ่มต้นลง พร้อมกับติดตามการรักษา ในผู้ป่วยที่มี phenotype DPYD poor metabolizers ที่มีคำแนะนำ AS เท่ากับ 0.5                                            | 1. มีความจำเป็นในการตรวจ genotype ของยีน <i>DPYD</i> ก่อนเริ่มใช้ยาในกลุ่ม fluoropyrimidines<br>2. ให้เปลี่ยนเป็นยารักษาอื่น ในผู้ป่วยที่มีคำแนะนำ AS เท่ากับ 0 ทั้งนี้ หากไม่สามารถเปลี่ยนยาได้ ให้ทดสอบการทำงานของเอนไซม์ DPD และขนาดยาเริ่มต้นให้ปรับตามผลการทดสอบ<br>1. มีความจำเป็นในการตรวจ genotype ของยีน <i>DPYD</i> ก่อนเริ่มใช้ยาในกลุ่ม fluoropyrimidines ในผู้ป่วยที่มี phenotype DPYD poor metabolizers<br>3. ให้ลดขนาดยาเริ่มต้นลง 50% ในผู้ป่วยที่มี phenotype DPYD intermediate metabolizers | SEFF/SEOM ให้คำแนะนำดังนี้ <sup>30</sup><br>1. ตรวจยีน <i>DPYD</i> เพื่อหาข้อมูลที่เหมาะสม<br>2. ห้ามใช้ยาในกลุ่ม fluoropyrimidines ในผู้ป่วยที่มี phenotype DPYD poor metabolizers<br>3. ให้ลดขนาดยาเริ่มต้นลง 50% ในผู้ป่วยที่มี phenotype DPYD intermediate metabolizers                                            |

(ต่อ)

หมายเหตุ: CPIC = Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; DPWG = Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG); RNPgX = French National Network of Pharmacogenetics; CPNDS = Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety; AusNZ = Australian and New Zealand Consensus Guideline

## ตารางที่ 2

## ตารางที่ 2 รายการยาของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมาและประเด็นสำคัญในด้านคำแนะนำการรักษาตามแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์จากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ 3 – 5 กลุ่ม (ต่อ)

| ลำดับ | รื้อยา       | แนวทางปฏิบัติของ CPIC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | แนวทางปฏิบัติของ DPWG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | แนวทางปฏิบัติอื่น ๆ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11    | Tamoxifen    | 1. ให้เปลี่ยนการให้ยาเป็นยากลุ่ม aromatase inhibitor ในผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ poor metabolizers<br>2. ในผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ intermediate metabolizers ที่มีคะแนน activity score เท่ากับ 1 แนะนำให้ปฏิบัติเหมือนผู้ป่วย poor metabolizers <sup>52</sup>                                                                                  | 1. ตรวจยีน CYP2D6 ก่อนเริ่มให้ยา<br>2. ให้เปลี่ยนเป็นยารุ่นอื่น ในผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ poor metabolizers<br>3. ในผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ intermediate metabolizers แนะนำให้<br>3.1 เปลี่ยนเป็นยารุ่นอื่น เช่น aromatase inhibitors<br>3.2 หากยังคงใช้ยา tamoxifen ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมที่ออกฤทธิ์เป็น CYP2D6 inhibitors <sup>53</sup>                                                     | CPND5 ให้คำแนะนำดังนี้ <sup>44</sup><br>1. ตรวจยีน CYP2D6 ก่อนเริ่มให้ยา<br>2. ให้เปลี่ยนเป็นยารุ่นอื่น เช่น aromatase inhibitors ในผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ poor metabolizers และ intermediate metabolizers                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 12    | Tegafur      | ไม่มี                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ให้คำแนะนำ เหมือนยา Capecitabine <sup>55</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SEFF/SEOM ให้คำแนะนำ เหมือนยา Capecitabine <sup>30</sup><br>AIOM ให้คำแนะนำ เหมือนยา Capecitabine <sup>52</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 13    | Voriconazole | 1. ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ที่มี phenotype CYP2C19 ultrarapid metabolizers, rapid metabolizers หรือ poor metabolizers ให้เปลี่ยนเป็นยารุ่นอื่น ที่ไม่ได้ใช้เอ็นไซม์ CYP2C19 ในการเมแทบอลิซึม<br>2. ในผู้ป่วยเด็ก ที่มี phenotype CYP2C19 rapid metabolizers ให้เริ่มขนาดยาตามมาตรฐาน และ ติดตามความเข้มข้นของระดับยาเพื่อใช้ในการปรับขนาดยา <sup>56</sup> | 1. ตรวจยีน CYP2C19 ก่อนเริ่มให้ยา<br>2. ลดขนาดลง 50% จากขนาดมาตรฐาน ในผู้ป่วยที่มี phenotype CYP2C19 poor metabolizers<br>3. เพิ่มขนาดยาเริ่มต้นขึ้น 1.5 เท่า จากขนาดมาตรฐาน ในผู้ป่วยที่มี phenotype CYP2C19 ultrarapid metabolizers<br>4. ติดตามระดับยาในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มี phenotype CYP2 C19 poor, intermediate และ ultrarapid metabolizers <sup>57</sup>                                     | AusNZ ให้คำแนะนำดังนี้ <sup>48</sup><br>1. ตรวจยีน CYP2C19 ก่อนเริ่มให้ยา และให้ปรับขนาดยา ในผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของ voriconazole ไม่ถึงระดับการรักษา<br>2. ควรเปลี่ยนเป็นยาฆ่าเชื้อราชนิดอื่น ในผู้ป่วย ที่มี phenotype CYP2C19 ultrarapid metabolizers                                                                                                                                                                                                                        |
| 14    | Warfarin     | ให้พิจารณาเลือกใช้ขนาดยา warfarin ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก บนพื้นฐานข้อมูลของแหล่งกำเนิดเชื้อชาติ และ genotype ของยีน CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 และ rs12777823 <sup>58</sup>                                                                                                                                                                           | ยีน CYP2C9 ให้ลดขนาดยา warfarin ลงในผู้ป่วย<br>1. มี phenotype ของ CYP2C9 แบบ poor metabolizers และ intermediate metabolizers<br>2. มี genotype แบบ CYP2C9*1/*3, *2/*3, *2/*2 หรือ *3/*3 <sup>60</sup><br><br>ยีน VKORC1 ให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้น 60% ของขนาดปกติ ในผู้ป่วยที่มี genotype ของยีน VKORC1 แบบ c.-1639A/A และยังไม่มีความจำเป็นในการรักษาในกรณีผู้ป่วยมี genotype แบบ c.-1639A/G <sup>61</sup> | CPND5 ให้คำแนะนำดังนี้<br>ให้มีการตรวจ genotype ของยีน VKORC1 และ CYP2C9 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก ก่อนเริ่มให้ยา warfarin โดย ตรวจหา SNPs แบบ c.-1639G>A (rs9923231) ของยีน VKORC1 และ ตรวจหา CYP2C9*2 และ CYP2C9*3 เพื่อเป็นแนวทางในการเลือกขนาดยา warfarin อย่างเหมาะสม <sup>62</sup><br>RNP Gx ให้คำแนะนำดังนี้<br>1. ไม่มีการตรวจยีน VKORC1 และ CYP2C9 ก่อนเริ่มให้ยา<br>2. ให้นัเภสัชกรตรวจ genotype ของยีนทั้ง 2 ชนิด มาพิจารณาร่วมกันเสมอในการเลือกขนาดยาที่เหมาะสม <sup>63</sup> |

หมายเหตุ: CPIC = Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; DPWG = Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG); RNP Gx = French National Network of Pharmacogenetics; CPND5 = Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety; AusNZ = Australian and New Zealand Consensus Guideline

ทั้งนี้ ตัวอย่างรายการยาจำนวน 6 รายการ (allopurinol, carbamazepine, clopidogrel, codeine, tamoxifen และ warfarin) ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมาที่มีแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ในด้านคำแนะนำการรักษา จากผู้เชี่ยวชาญ 3 - 4 กลุ่ม (CPIC, DPWG และอื่น ๆ) โดยแนะนำให้เลือกใช้ยารุ่นอื่น/เปลี่ยนยา ปรับขนาดยา หรือทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ มีดังต่อไปนี้

### Allopurinol

Allopurinol เป็นยาใช้รักษาภาวะกรดยูริกในกระแสเลือดสูง (hyperuricemia) และโรคเกาต์ ซึ่งพบว่าความแปรผันของยีน HLA-B ในรูปแบบ HLA-B\*58:01 มีความเกี่ยวข้องอย่างมากในการเกิดอาการแพ้อย่างรุนแรงที่แสดงออกทางผิวหนัง จากการแพ้ที่รุนแรงของยา allopurinol (allopurinol-induced severe cutaneous adverse reaction (SCAR)) เช่น การเกิดอาการแพ้แบบ Stevens–Johnson syndrome (SJS) หรือ Toxic epidermal necrolysis (TEN) ดังนั้น 3 กลุ่มผู้เชี่ยวชาญ จึงมีแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์เกี่ยวกับคำแนะนำการรักษา ดังนี้

A) CPIC แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ allopurinol ในผู้ป่วยที่มี HLA-B\*58:01 เป็นบวก เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยยะสำคัญในการเกิด SCAR<sup>18</sup>

B) DPWG ระบุว่าผู้ป่วยที่มี HLA-B\*58:01 เป็นบวก มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 1.6 - 2.0% ในการเกิด SJS หรือ TEN จาก allopurinol ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ และเพิ่มเป็น 8 - 18% ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยมีข้อแนะนำ ดังนี้ 1. ให้ทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ โดยตรวจหา HLA-B\*58:01 ก่อนเริ่มใช้ allopurinol 2. พิจารณาเปลี่ยนเป็นยาอื่น เช่น febuxostat 3. ปรับขนาด allopurinol โดยเพิ่มขนาดยาอย่างช้าๆ จนถึง 100 มิลลิกรัมต่อวัน ภายใน 28 วัน<sup>20</sup>

C) ACR แนะนำดังนี้ 1. แนะนำให้มีการทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ โดยตรวจหา HLA-B\*58:01 ในผู้ป่วยเชื้อสายเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น จีนฮั่น จีน เกาหลี และไทย รวมถึงผู้ป่วยเชื้อสายแอฟริกัน-อเมริกัน ก่อนเริ่มใช้ allopurinol 2. แนะนำให้มีตรวจหา HLA-B\*58:01 ในผู้ป่วยเชื้อชาติอื่น ๆ ก่อนเริ่มใช้ allopurinol ด้วย 3. เปลี่ยนเป็นยาอื่น หากพบ HLA-B\*58:01 เป็นบวกในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยเชื้อสายเกาหลีที่เป็นโรคไตระยะที่ 3 หรือผู้ป่วยชาวจีนฮั่นหรือชาวไทยที่เป็นโรคไต<sup>21-23</sup>

### Carbamazepine

Carbamazepine มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยโรคลมชัก (epilepsy) และอาการปวดเส้นประสาทใบหน้า (trigeminal neuralgia) พบว่าความแปรผันของยีน HLA-B ในรูปแบบ HLA-B\*15:02 ในกลุ่ม



ประชากร เช่น จีนฮั่น ไทย อินเดีย มาเลเซีย สิงคโปร์ ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นในการเกิดอาการแพ้แบบ SJS หรือ TEN จากยา carbamazepine นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยบางเชื้อชาติ เช่น คอร์เคเซียน ยุโรป ญี่ปุ่น และเกาหลี ที่มีความแปรผันของยีน HLA-A แบบ HLA-A\*31:01 มีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นในการเกิดอาการแพ้แบบ maculopapular eruptions (MPE), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) รวมถึง SJS หรือ TEN ด้วย<sup>22</sup> ดังนั้น 3 กลุ่มผู้เชี่ยวชาญ จึงมีแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์เกี่ยวกับคำแนะนำการรักษา ดังนี้

#### A) CPIC

A.1) แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ carbamazepine และ oxcarbazepine ในผู้ป่วยที่พบว่า HLA-B\*15:02 เป็นบวก เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงในการเกิด SJS/TEN

A.2) แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ carbamazepine ในผู้ป่วยที่พบว่า HLA-A\*31:01 เป็นบวก เนื่องจากมีความเสี่ยงมากขึ้นที่จะเกิดการแพ้แบบ MPE/DRESS/SJS/TEN<sup>33</sup>

#### B) DPWG ให้คำแนะนำดังนี้

B.1) กรณี HLA-A\*31:01 เป็นบวก ผู้ป่วยมีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นในการเกิดอาการแพ้แบบ DRESS/SJS/TEN โดยความเสี่ยงที่จะเกิด DRESS เพิ่มขึ้น 0.89% ดังนั้น จึงแนะนำให้ 1. แนะนำให้มีการทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ โดยตรวจหา HLA-A\*31:01 ก่อนเริ่มใช้ยา 2. ประเมินความเสี่ยงกับประโยชน์อันเกิดจากยาอย่างระมัดระวัง และ 3. เปลี่ยนการใช้ยา หากประเมินแล้วว่าเป็นทางเลือกที่เหมาะสม<sup>34</sup>

B.2) กรณี HLA-B\*15:02 เป็นบวก ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิด SJS/TEN เพิ่มขึ้น 1.8-3.4% ดังนั้น จึงแนะนำให้ 1. แนะนำให้มีการทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ โดยตรวจหา HLA-B\*15:02 และ 2. เปลี่ยนเป็นยาคืออื่นถ้าเป็นไปได้<sup>35</sup>

B.3) กรณี HLA-B\*15:11 เป็นบวก พบว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิด SJS/TEN เพิ่มขึ้น 0.27 - 0.73% ดังนั้น จึงแนะนำให้ 1. แนะนำให้มีการทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ โดยตรวจหา HLA-B\*15:11 2. ประเมินความเสี่ยงกับประโยชน์อันเกิดจากยาอย่างระมัดระวัง และ 3. เปลี่ยนการใช้ carbamazepine เป็นยาคืออื่นหากประเมินแล้วว่าเป็นทางเลือกที่เหมาะสม<sup>35</sup>

C) CPNDS แนะนำให้ 1. มีการทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ โดยตรวจหา HLA-B\*15:02 และ HLA-A\*31:01 ในประชากรกลุ่มเสี่ยงก่อนเริ่มใช้ carbamazepine และ 2. ห้ามใช้ carbamazepine ในผู้ป่วยที่มี HLA-B\*15:02 เป็นบวก และ HLA-A\*31:01 เป็นบวก ในผู้ป่วยที่มีผลลบสำหรับทั้งสองอัลลีล สามารถใช้ carbamazepine เป็นยาตัวแรกได้ แต่ยังต้องระมัดระวังการเกิดอาการแพ้<sup>36</sup>

#### Clopidogrel

Clopidogrel เป็นยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (antiplatelet) ในกลุ่ม P2Y12 inhibitor มีข้อบ่งใช้ในโรคหลอดเลือด

เลือดหัวใจและสมอง เช่น กลุ่มอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Coronary Syndrome; ACS) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial Infarction; MI) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) เป็นต้น ประสิทธิภาพของ clopidogrel ในการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของเอ็นไซม์ CYP2C19 ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาจากรูปที่ยังไม่ออกฤทธิ์ (prodrug) เป็นรูปออกฤทธิ์ (active metabolites) ทั้งนี้ การแปรผันของยีน CYP2C19 ส่งผลให้ลดประสิทธิภาพของยาอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น 3 กลุ่มผู้เชี่ยวชาญ จึงมีแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์เกี่ยวกับคำแนะนำการรักษา ดังนี้

A) CPIC แนะนำให้เปลี่ยนการใช้ clopidogrel เป็นยาคืออื่นเกล็ดเลือดชนิดอื่นๆ เช่น prasugrel หรือ ticagrelor (หากไม่มีข้อห้ามใช้ในโรคนี้) ในผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ CYP2C19 poor metabolizers หรือ intermediate metabolizers<sup>37</sup>

#### B) DPWG ให้คำแนะนำดังนี้<sup>38</sup>

B.1) ให้มีการทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ โดยตรวจ CYP2C19 ก่อนเริ่ม clopidogrel ในผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูนและใส่ขดลวด (percutaneous coronary intervention, PCI) หรือมีภาวะหลอดเลือดสมองแตก ตีบ หรือตัน (stroke) หรือภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA)

B.2) ผู้ป่วย PCI, stroke หรือ TIA และมี phenotype แบบ CYP2C19 intermediate metabolizers 1. ให้เปลี่ยนการใช้ clopidogrel เป็นยาคืออื่น เช่น prasugrel, ticagrelor, acetylsalicylic acid หรือ dipyridamole เนื่องจากยาเหล่านี้ไม่ได้ใช้เอ็นไซม์ CYP2C19 ในการเปลี่ยนแปลงยา หรือ 2. เพิ่มขนาด clopidogrel เป็น 2 เท่า คือ 150 มิลลิกรัม/วัน (ขนาดยาเริ่มต้น คือ 600 มิลลิกรัม)

B.3) ผู้ป่วย PCI, stroke หรือ TIA และมี phenotype แบบ CYP2C19 poor metabolizers ให้หลีกเลี่ยงการใช้ clopidogrel

C) RNPx แนะนำให้ 1. มีการทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ โดยตรวจหา CYP2C19 ก่อนเริ่มใช้ยา clopidogrel โดยเฉพาะในผู้ป่วย PCI และ 2. ให้เปลี่ยนการใช้ clopidogrel เป็น antiplatelet ชนิดอื่น เช่น prasugrel หรือ ticagrelor ในผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามียาลีลาช้าลงของยีน CYP2C19 ที่ทำให้ประสิทธิภาพของเอ็นไซม์ลดลง<sup>39</sup>

#### Codeine

Codeine เป็นยาระงับอาการปวด ยาถูกเปลี่ยนแปลงจากรูป prodrug (codeine) เป็นรูป active metabolites (morphine) โดยเอ็นไซม์ CYP2D6 พบว่า genotype ของยีน CYP2D6 ส่งผลต่อปริมาณ active metabolites และประชากรที่มี phenotype แบบ “ultra-rapid metabolizers, UM” มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษจาก morphine ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะกดการหายใจจนเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ (life-threatening respiratory depression) ดังนั้น 3 กลุ่ม

ผู้เชี่ยวชาญจึงมีแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์เกี่ยวกับคำแนะนำการรักษาดังนี้

A) CPIC แนะนำให้เปลี่ยน codeine เป็นยาระงับอาการปวดชนิดอื่นที่ไม่ใช่กลุ่ม tramadol ในผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ ultrarapid metabolizers (อาจเกิดพิษจากยา) และ poor metabolizers (ยาอาจใช้ไม่ได้ผล) ส่วนผู้ป่วยที่มี phenotype แบบปกติ (normal metabolizers) และแบบปานกลาง (intermediate metabolizers) ให้พิจารณาการใช้ยาตามเอกสารกำกับยา โดยให้คำนึงถึงอายุและขนาดยาอย่างจำเพาะเจาะจง<sup>40</sup>

B) DPWG ให้คำแนะนำดังนี้<sup>41</sup>

B.1) ให้มีการตรวจยีน CYP2D6 ก่อนเริ่มใช้ยา codeine ในผู้ใหญ่ที่ใช้ขนาดยาสูงกว่า 20 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง และในผู้ป่วยเด็กอายุ 12 ขึ้นไป ที่ใช้ขนาดยา 10 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง รวมถึงผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น อยู่ในระหว่างใช้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ CYP3A4 และ/หรือเป็นโรคไต โดยใช้ข้อมูลการตรวจยีนนี้ก่อนเลือกชนิดและขนาดยา

B.2) ห้ามใช้หรือเปลี่ยน codeine เป็นยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ tramadol เนื่องจากถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอ็นไซม์ CYP2D6 เช่นกัน ในผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ ultrarapid metabolizers

B.3) ให้ปรับขนาดยา codeine ในผู้ป่วยมี phenotype แบบ intermediate metabolizers โดยให้เผื่อการไวต่อยาไม่ได้ผล ทั้งนี้ ให้เพิ่มขนาดยา หากพบว่ายาให้ผลการรักษาไม่เพียงพอ และให้เปลี่ยนยา หากพบว่ายาใช้รักษาไม่ได้ผล

B.4) ให้เปลี่ยนยา codeine เป็นยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยาระงับปวดในกลุ่ม tramadol ในผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ poor metabolizers

C) CPNDS42 ให้คำแนะนำดังนี้ 1. ให้มีการตรวจยีน CYP2D6 ก่อนเริ่มใช้ยา codeine ในผู้ป่วยเด็กทุกคนและในผู้ใหญ่เพื่อให้ทราบการตอบสนองต่อยาหรือความไวต่ออาการข้างเคียงจากยา และ 2. ไม่ควรใช้ยา codeine เพื่อระงับอาการปวด ในผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ poor metabolizers และ ultrarapid metabolizers<sup>40</sup>

### Tamoxifen

Tamoxifen เป็นยารักษา มะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor-positive) ถูกเปลี่ยนแปลงจากรูป prodrug (tamoxifen) เป็นรูป active metabolites (endoxifen) โดยเอ็นไซม์ CYP2D6 พบหลักฐานเชื่อมโยงความสัมพันธ์ระหว่าง genotype ต่าง ๆ ของยีน CYP2D6 กับ phenotype ที่แสดงออกด้วยระดับความเข้มข้นต่าง ๆ ของ endoxifen ในกระแสเลือด เช่น พบความเข้มข้นของ endoxifen ในกระแสเลือดลดลงต่ำลงในผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ “poor metabolizers” เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย “normal

metabolizers”<sup>52</sup> ดังนั้น 3 กลุ่มผู้เชี่ยวชาญจึงมีแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์เกี่ยวกับคำแนะนำการรักษา ดังนี้

A) CPIC ให้คำแนะนำดังนี้<sup>52</sup>

A.1) กรณีผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ poor metabolizers และไม่มีข้อห้ามใช้ยากกลุ่ม aromatase inhibitor (AI) ให้เปลี่ยนการใช้ยาจาก tamoxifen เป็นยากกลุ่ม aromatase inhibitor ในผู้ป่วยหญิงหลังหมดประจำเดือนหรือที่รังไข่ถูกกดการทำงานในวัยใกล้หมดประจำเดือน แต่หากมีข้อห้ามใช้ยา AI ให้ปรับขนาดยา tamoxifen โดยเพิ่มขนาดยาเป็น 40 มิลลิกรัม/วัน โดยติดตามระดับความเข้มข้นของ endoxifen ในกระแสเลือด ไม่ให้เกินระดับปกติ และต้องระมัดระวังการใช้ยาร่วมที่มีฤทธิ์ CYP2D6 inhibitor

A.2) กรณีผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ intermediate metabolizers ที่มีคะแนน activity score เท่ากับ 1 แนะนำให้ปฏิบัติเหมือนผู้ป่วย poor metabolizers

B) DPWG ให้คำแนะนำดังนี้<sup>53</sup>

B.1) ให้มีการตรวจยีน CYP2D6 ก่อนเริ่มใช้ tamoxifen เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา

B.2) สำหรับผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ poor metabolizers ให้เปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่น เช่น aromatase inhibitors สำหรับผู้ป่วยหญิงหลังหมดประจำเดือน หรือ เพิ่มขนาดยา tamoxifen เป็น 40 มิลลิกรัม/วัน โดยให้ติดตามระดับ endoxifen ในกระแสเลือด

B.3) สำหรับผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ intermediate metabolizers แนะนำให้ 1. เปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่น เช่น aromatase inhibitors สำหรับผู้ป่วยหญิงหลังหมดประจำเดือน หรือ เพิ่มขนาดยา tamoxifen โดยติดตามระดับ endoxifen ในกระแสเลือด และ 2. หากยังคงใช้ยา tamoxifen ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมที่ออกฤทธิ์เป็น CYP2D6 inhibitors เช่น paroxetine และ fluoxetine

C) CPNDS ให้คำแนะนำดังนี้<sup>54</sup>

C.1) ให้มีการตรวจยีน CYP2D6 ก่อนเริ่มใช้ยา tamoxifen

C.2) สำหรับผู้ป่วยที่มี phenotype แบบ poor metabolizers และ intermediate metabolizers ให้เปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่น เช่น aromatase inhibitors ในผู้ป่วยหญิงที่รังไข่ถูกกดการทำงานในวัยใกล้หมดประจำเดือน หรือ เพิ่มขนาดยา tamoxifen เป็น 40 มิลลิกรัม/วัน

### Warfarin

Warfarin เป็นยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ด้วยการออกฤทธิ์ต้านการทำงานของวิตามิน K ทั้งนี้ รูปที่ออกฤทธิ์ของ Warfarin มี 2 รูป คือ R และ S-enantiomer โดย R-enantiomer ถูกเปลี่ยนเป็นสารไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolites) ด้วยเอ็นไซม์ CYP3A4 และ CYP1A2 ส่วนเอ็นไซม์ CYP2C9 ทำหน้าที่เปลี่ยน S-enantiomer ซึ่งออกฤทธิ์แรงกว่า R-enantiomer 3 - 5 เท่า ให้เป็นรูป inactive metabolites โดยรูปที่ออกฤทธิ์ทั้ง 2 รูปออกฤทธิ์ต้านการทำงานของวิตามิน K โดยยับยั้งการทำงานของ



ของเอนไซม์ Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1 (VKORC1) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่อยู่ในวงจร vitamin K ทำหน้าที่เปลี่ยน vitamin K epoxide ให้เป็น vitamin K ซึ่งจำเป็นในการเปลี่ยนรูป clotting factor II, VII, IX และ X ให้อยู่ในรูปที่ทำงาน อันนำไปสู่การแข็งตัวของเลือด<sup>59</sup> พบว่าการแปรผันของยีนที่ทำหน้าที่ผลิตเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิดมีผลต่อขนาดการใช้ยา warfarin โดย การแปรผันของยีน CYP2C9 แบ่ง phenotype ได้ 3 กลุ่ม ได้แก่

- 1) Normal metabolizers แสดงด้วยสัญลักษณ์ \*1/\*1
- 2) Intermediate metabolizers สัญลักษณ์ \*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*2 และ
- 3) Poor metabolizers สัญลักษณ์ \*2/\*2 และ \*3/\*3

ส่วนการแปรผันของยีน VKORC1 มักเกิด ณ ตำแหน่งนิวคลีโอไทด์ที่ -1639 เป็นบริเวณโปรโมเตอร์ของยีน โดยปกติต้องเป็นนิวคลีโอไทด์ชนิดกวานีน (Guanine; G) แสดงด้วย “GG” พบว่าหากมีการเปลี่ยนแปลง มักเปลี่ยนจากกวานีนไปเป็นอะลานีน (c.-1639G>A) ซึ่งทำให้ผลิตเอนไซม์ VKORC1 ลดลง ทั้งนี้ หากมีการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเพียง 1 อัลลีล แสดงด้วย “GA” หากเปลี่ยนแปลงทั้ง 2 อัลลีล แสดงด้วย “AA” เนื่องจากการแปรผันของยีนที่ทำหน้าที่ผลิตเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิดมีผลต่อขนาดการใช้ยา warfarin ดังนั้น ผู้เชี่ยวชาญจำนวน 4 กลุ่มจึงได้ให้คำแนะนำการรักษา ซึ่งสรุปโดยภาพรวมดังนี้

A) CPIC ให้คำแนะนำโดยสรุป ดังนี้<sup>59</sup> ให้พิจารณาเลือกใช้ขนาดยา warfarin ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก บนพื้นฐานข้อมูลของแหล่งกำเนิดเชื้อชาติ และ genotype ของยีน CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 และ rs12777823

B) DPWG ให้คำแนะนำดังนี้,

B.1) ยีน CYP2C9<sup>60</sup> ให้ลดขนาดยา warfarin ลงในผู้ป่วยเหล่านี้

ก) มี phenotype ของ CYP2C9 แบบ poor metabolizers และ intermediate metabolizers

ข) มี genotype แบบ CYP2C9\*1/\*3, \*2/\*3, \*2/\*2 หรือ \*3/\*3 ทั้งนี้ ขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาต่อเนื่องอย่างเฉพาะเจาะจงสามารถคำนวณได้จาก EU-PACT

B.2) ยีน VKORC1<sup>61</sup> ให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้น 60% ของขนาดยาปกติ ในผู้ป่วยที่มี genotype ของยีน VKORC1 แบบ c.-1639A/A โดยขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาต่อเนื่องอย่างเฉพาะเจาะจงสามารถคำนวณได้จาก EU-PACT และยังไม่มีการคำแนะนำการรักษาในกรณีผู้ป่วยมี genotype แบบ c.-1639A/G

C) CPNDS ให้คำแนะนำดังนี้<sup>62</sup> ให้มีการตรวจยีน VKORC1 และ CYP2C9 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก ก่อนเริ่มใช้ยา warfarin โดย 1. ตรวจหา SNPs แบบ -1639G>A (rs9923231) ของยีน VKORC1 และ 2. ตรวจหาอัลลีล CYP2C9\*2 และ CYP2C9\*3 เพื่อเป็นแนวทางในการเลือกใช้ขนาดยา warfarin อย่างเหมาะสม

D) RNPgx ให้คำแนะนำดังนี้<sup>63</sup>

D.1) ให้มีการตรวจยีน VKORC1 และ CYP2C9 ก่อนเริ่มใช้ยา vitamin K antagonists (VKA) เช่น warfarin เพื่อประเมินขนาดยาที่เหมาะสมที่สุด หรือการเลือกใช้ยาชนิดอื่น รวมถึงการให้คำแนะนำเกี่ยวกับการเกิดเลือดออก (hemorrhage) หรือการต้องอดการรักษาในช่วงเริ่มต้น

D.2) เนื่องจากผลการแปรผันของยีน VKORC1 และ CYP2C9 มีความเกี่ยวข้องกัน ดังนั้นจึงต้องนำผลการตรวจ ของยีนทั้ง 2 ชนิดมาพิจารณาร่วมกันเสมอ ในการเลือกใช้ขนาดยาที่เหมาะสม เช่น พบว่าผู้ป่วยที่มี SNPs แบบ c.-1639A ของยีน VKORC1 ที่โครโมโซมข้างใดข้างหนึ่ง (heterozygous) หรือทั้งสองข้างของโครโมโซม (homozygous) ส่งผลให้มีปริมาณเอนไซม์ VKORC1 น้อยกว่าปกติ มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มมากขึ้นต่อการเกิด hemorrhage จากยา VKA ในขนาดยาปกติ นอกจากนั้น ผู้ป่วยที่มีอัลลีลแบบ homozygous/heterozygous CYP2C9\*2 หรือ CYP2C9\*3 จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดอาการข้างเคียงจากการเพิ่มขึ้นของระดับยาในกระแสเลือด ทั้งนี้ ขนาดยาแนะนำที่เหมาะสมต่อวันตามผลการตรวจ genotype ของยีน CYP2C9 และ VKORC1 (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3** ขนาดยา warfarin (มิลลิกรัม/วัน) ที่แนะนำ ตามผลการตรวจ genotype ของยีน CYP2C9 และ VKORC1<sup>63</sup>

| VKORC1 GENOTYPE | CYP2C9*1/*1 | CYP2C9*1/*2 | CYP2C9*1/*3 | CYP2C9*2/*2 | CYP2C9*2/*3 | CYP2C9*3/*3 |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| GG              | 5 - 7       | 5 - 7       | 3 - 4       | 3 - 4       | 3 - 4       | 0.5 - 2     |
| GA              | 5 - 7       | 3 - 4       | 3 - 4       | 3 - 4       | 0.5 - 2     | 0.5 - 2     |
| AA              | 3 - 4       | 3 - 4       | 0.5 - 2     | 0.5 - 2     | 0.5 - 2     | 0.5 - 2     |

## สรุป

กลุ่มผู้เชี่ยวชาญ เช่น Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG), French National Network of Pharmacogenetics (RNPgx) และ Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS) ได้ออกแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์เกี่ยวกับคู่ยีนทั้งหมด 197 รายการยา โดยบางรายการยามีความเกี่ยวข้องกับยีนมากกว่า 1 ยีน ทั้งนี้ PharmGKB ได้แบ่งกลุ่มการอธิบายออกเป็น 2 กลุ่ม คือ รายการยากับยีนที่มีคำแนะนำการรักษา และรายการยากับยีนที่ยังไม่มีคำแนะนำการรักษา โดยคำแนะนำการรักษา เช่น เลือกใช้ยาชนิดอื่น/เปลี่ยนยา ปรับขนาดยา หรือให้แนะนำ นอกเหนือจาก 2 ข้อดังกล่าว หรือให้มีการทดสอบเภสัชพันธุศาสตร์ก่อนเริ่มใช้ยา ทั้งนี้ พบว่า CPIC ออกแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์จำนวนมากที่สุด คือ 154 รายการยา มีคำแนะนำการรักษา 86 คู่รายการ ยังไม่มีคำแนะนำการรักษา 109 คู่รายการ ส่วน DPWG มีจำนวนรวม 85 รายการ มีคำแนะนำการรักษา 62 คู่รายการ และยังไม่มีการคำแนะนำการรักษา 45 คู่รายการ ในขณะที่

กลุ่มอื่น ๆ มีจำนวนรวม 24 รายการ มีคำแนะนำการรักษา 30 คู่มือการรักษา และยังมีคำแนะนำการรักษา 2 คู่มือการรักษา

โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีรายการยาที่มีแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ที่มีคำแนะนำการรักษาจำนวน 60 รายการ โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 รายการยาที่มีแนวทางปฏิบัติจากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ 3 – 5 กลุ่ม จำนวน 14 รายการ ได้แก่ allopurinol, azathioprine, capecitabine, carbamazepine, clopidogrel, codeine, fluorouracil, irinotecan, mercaptopurine, simvastatin, tamoxifen, tegafur, voriconazole และ warfarin ซึ่งคำแนะนำการรักษา มีทั้งเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่น ปรับขนาดยา หรือตรวจเฝ้าระวังก่อนเริ่มใช้ยา ส่วนกลุ่มที่ 2 เป็นรายการยาที่มีแนวทางปฏิบัติจากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ 2 กลุ่ม จำนวน 15 รายการ และกลุ่มที่ 3 คือรายการยาที่มีแนวทางปฏิบัติจากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ 1 กลุ่ม จำนวน 31 รายการ อย่างไรก็ตาม ณ ปัจจุบันนี้ การศึกษาวิจัยและเทคโนโลยีทางด้าน Genomics รวมถึง Pharmacogenomics มีความก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว ข้อมูลจึงอาจมีการเปลี่ยนแปลงให้ทันสมัยตลอดเวลา ดังนั้นจึงควรมีการบูรณาการและสืบค้นข้อมูล ณ จุดเวลานั้นอีกครั้ง เพื่อการนำข้อมูลไปใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการดูแลผู้ป่วย โดยสามารถสืบค้นข้อมูลเพื่อศึกษา pharmacogenes ในประเด็นหลัก ๆ จากเว็บไซต์ดังต่อไปนี้ เช่น 1) PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations>) เพื่อศึกษาแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ และ 2) <https://www.pharmgkb.org/vips> เพื่อศึกษายีนสำคัญที่มีผลต่อเภสัชวิทยา 3) Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar) (<https://www.pharmvar.org>) เพื่อศึกษาการแปรผันของยีนที่มีผลต่อเภสัชวิทยา รวมถึงแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง 4) CPIC (<https://cpicpgx.org/guidelines/>) เพื่อศึกษาแนวทางปฏิบัติเภสัชพันธุศาสตร์ที่มีการปรับปรุงรายการให้เป็นปัจจุบัน จากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญ CPIC โดยตรง 5) USFDA (<https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/research-tools-and-resources>) เพื่อศึกษาข้อมูลการเขียนชื่อยีนบนส่วนต่าง ๆ ของฉลากยา นอกจากนี้ มีความเห็นว่า การทบทวนนี้สามารถเป็นแหล่งข้อมูลที่สำคัญสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการนำเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ในเวชปฏิบัติ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยของผู้ป่วยได้ เนื่องจากการให้คำแนะนำจากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านเภสัชพันธุศาสตร์หลายกลุ่ม

## References

1. National Cancer Institute. GENE. 2020. (Accessed on Jul. 8, 2024, at <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/gene>)
2. National Human Genome Research Institute. GENE. 2019. (Accessed on Jul. 8, 2024, at <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene>)
3. Nature Education. Genotype. 2018. (Accessed on Jul. 11, 2024, at <https://www.nature.com/scitable/definition/genotype-234/>)
4. National Human Genome Research Institute. Genotype. 2020. (Accessed on Jul. 11, 2024, at <https://www.genome.gov/genetics-glossary/genotype>)
5. Nature Education. Phenotype. 2018. (Accessed on Jul. 11, 2024, at <https://www.nature.com/scitable/definition/phenotype-phenotypes-35/>)
6. Genomic Education Programme. Phenotype. 2019. (Accessed on Jul. 11, 2024, at <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/glossary/phenotype/>)
7. Katara P, Yadav A. Pharmacogenes (PGx-genes): Current understanding and future directions. *Gene* 2019;718:144050. (doi: 10.1016/j.gene.2019.144050)
8. Al-Mahayri ZN, Patrinos GP, Wattanapokayakit S, et al. Variation in 100 relevant pharmacogenes among emiratis with insights from understudied populations. *Nat Res* 2020;10:21310. (doi: 10.1038/s41598-020-78231-3)
9. PharmGKB. VIPs: Very important pharmacogenes. 2018. (Accessed on Jul. 8, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/vips>)
10. Nature Education. Pharmacogenomics and personalized medicine. 2014. (Accessed on Jul. 11, 2024, at <https://www.nature.com/scitable/topicpage/pharmacogenomics-and-personalized-medicine-643/>)
11. Alshabeeb MA, Alyabsi M, Aziz MA, Abohelaika S. Pharmacogenes that demonstrate high association evidence according to CPIC, DPWG, and PharmGKB. *Front Med* 2022;9:1001876. (doi: 10.3389/fmed.2022.1001876)
12. PharmVar. PharmVar consortium and database. 2020. (Accessed on Jul. 9, 2024, at <https://www.pharmvar.org/about>)
13. Muller DJ, Rizhanovsky Z. From the origins of pharmacogenetics to first applications in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2020;53:155-161. (doi: 10.1055/a-0979-2322)
14. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM, et al. Incorporation of Pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline development process. *Curr Drug Metab* 2014;15:209-217. (doi: 10.2174/1389200215666140130124910)
15. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, et al. The CYP2D6 activity score: Translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(2):234-422. (doi: 10.1038/sj.clpt.6100406)
16. PharmGKB. Clinical guideline annotations. 2019. (Accessed on Jul. 17, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations>)
17. CPIC. Guideline. 2020. (Accessed on Jul. 18, 2024, at <https://cpicpgx.org/guidelines/>)
18. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for Human Leukocyte Antigen B (HLA-B) Genotype and Allopurinol Dosing: 2015 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99(1):36-37. (doi: 10.1002/cpt.161)
19. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for allopurinol and ABCG2. 2021. (Accessed on Jul. 19, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166264961>)
20. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for allopurinol and HLA-B. 2020. (Accessed on Jul. 19, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166265141>)

21. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012;64(10):1431-1446. (doi: 10.1002/acr.21773)
22. Zhou Y, Krebs K, Milani L, et al. Global frequencies of clinically important HLA alleles and their implications for the cost-effectiveness of preemptive pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109(1):160-174. (doi: 10.1002/cpt.1944)
23. Leik Ng W, Hussein N, Jenn Ng C, et al. Implementing HLA-B\*58:01 testing prior to allopurinol initiation in Malaysian primary care setting: A qualitative study from doctors' and patients' perspective. *PLOS ONE* 2024;1-17. (doi: 10.1371/journal.pone.0296498)
24. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(5):1095-1105. (doi: 10.1002/cpt.1304)
25. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for azathioprine and NUDT15. 2021. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166184614>)
26. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for azathioprine and TPMT. 2021. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104934>)
27. PharmGKB. Annotation of RNPGx Guideline for azathioprine and TPMT. 2020. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166202521>)
28. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(2):210-216. (doi: 10.1002/cpt.911)
29. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for capecitabine and DPYD. 2018. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104963>)
30. PharmGKB. Annotation of SEFF/SEOM Guideline for capecitabine, fluorouracil, tegafur and DPYD. 2019. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166254881>)
31. PharmGKB. Annotation of RNPGx Guideline for capecitabine, fluorouracil and DPYD. 2020. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166202721>)
32. PharmGKB. Annotation of AIOM Guideline for capecitabine, fluorouracil, tegafur and DPYD. 2019. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166312801>)
33. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(4):574-581. (doi: 10.1002/cpt.1004)
34. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for carbamazepine and HLA-A. 2019. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166265161>)
35. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for carbamazepine and HLA-B. 2020. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166265162>)
36. PharmGKB. Annotation of CPNDS Guideline for carbamazepine and HLA-A, HLA-B. 20219. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166117280>)
37. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112(5):959-967. (doi: 10.1002/cpt.2526)
38. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for clopidogrel and CYP2C19. 2020. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104956>)
39. PharmGKB. Annotation of RNPGx Guideline for clopidogrel and CYP2C19. 2020. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166202501>)
40. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110(4):888-896. (doi: 10.1002/cpt.2149)
41. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for codeine and CYP2D6. 2019. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104970>)
42. PharmGKB. Annotation of CPNDS Guideline for codeine and CYP2D6. 2020. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166122666>)
43. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for irinotecan and UGT1A1. 2019. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104951>)
44. PharmGKB. Annotation of RNPGx Guideline for irinotecan and UGT1A1. 2020. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166127626>)
45. PharmGKB. Annotation of AIOM Guideline for irinotecan and UGT1A1. 2018. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166312821>)
46. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for mercaptopurine and TPMT. 2019. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104952>)
47. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for mercaptopurine and NUDT15. 2019. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166184613>)
48. PharmGKB. Annotation of RNPGx Guideline for mercaptopurine and TPMT. 2022. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166202761>)
49. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111(5):1007-1021. (doi: 10.1002/cpt.2557)
50. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for simvastatin and SLCO1B1. 2020. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166182844>)
51. PharmGKB. Annotation of RNPGx Guideline for HMG-CoA reductase inhibitors, simvastatin and SLCO1B1. 2019. (Accessed on Jul. 21, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166202561>)
52. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103(5):770-777. (doi: 10.1002/cpt.1007)

53. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for tamoxifen and CYP2D6. 2018. (Accessed on Jul. 22, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104966>)
54. PharmGKB. Annotation of CPNDS Guideline for tamoxifen and CYP2D6. 2020. (Accessed on Jul. 22, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166181721>)
55. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for tegafur and DPYD. 2022. (Accessed on Jul. 22, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104944>)
56. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. Clin Pharmacol Ther 2017;102(1):45-51. (doi: 10.1002/cpt.583)
57. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for voriconazole and CYP2C19. 2021. (Accessed on Jul. 22, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104990>)
58. PharmGKB. Annotation of AusNZ Guideline for voriconazole and CYP2C19. 2020. (Accessed on Jul. 22, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166257241>)
59. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for pharmacogenetics-Guided warfarin dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther 2017;102(3):397-404. (doi:10.1002/cpt.668)
60. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for warfarin and CYP2C9. 2020. (Accessed on Jul. 22, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166182842>)
61. PharmGKB. Annotation of DPWG Guideline for warfarin and VKORC1. 2021. (Accessed on Jul. 22, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166182841>)
62. PharmGKB. Annotation of CPNDS Guideline for warfarin and CYP2C9, VKORC1. 2022. (Accessed on Jul. 22, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166170752>)
63. PharmGKB. Annotation of RNPgX guideline for acenocoumarol, fluindione, warfarin and CYP2C9, VKORC1. 2020. (Accessed on Jul. 22, 2024, at <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166202621>)

