Review Article

ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการทำนายอาการผื่นแพ้ยา

Pharmacogenetic Markers to Predict Drug-induced Allergic Reactions

ชลภัทร สุขเกษม*

ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์และการรักษาเฉพาะบุคคล คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

* Corresponding author: racska@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

แม้จะมีความพยายามในการคิดค้นและพัฒนายาใหม่อย่างต่อเนื่อง เพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิผลดีขึ้น และลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา แต่เมื่อมีการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติยังพบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยอยู่เสมอ โดยเฉพาะเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยไม่ทราบสาเหตุ (idiosyncrasy) เช่น อาการผื่นแพ้ยา ซึ่งในภายหลังพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนเอชแอลเอ (human leukocyte antigen gene; HLA gene) เป็นปัจจัยหลักในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ประเภทนี้ ซึ่งพยาธิกำเนิดไม่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเลย ดังนั้นจึงไม่สามารถคาดคะเนจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาได้ วิธีการจัดการเพียงประการเดียวคือต้องเปลี่ยนชนิดของยาที่ใช้ในการรักษา สำหรับการป้องกันจะสามารถทำได้โดยการตรวจหาตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยาก่อนเริ่มการรักษาหรือเลือกใช้ยา บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่มีการศึกษาวิจัยในระดับคลินิกเพื่อการเปลี่ยนหรือเลือกใช้ยา ซึ่งบางชนิดมีการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติแล้ว และอีกหลายชนิดมีโอกาสที่จะนำไปใช้ในเวลาอันใกล้ พร้อมทั้งแสดงปัญหาและอุปสรรคที่อาจพบได้ ตลอดจนเสนอแนะแนวทางการแก้ไข เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกใช้ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม

คำสำคัญ: ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์, การรักษาเฉพาะบุคคล, ผื่นแพ้ยา, เอชแอลเอ, อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

Thai Pharm Health Sci J 2009;4(4):532-538[§]

บทนำ

แม้ว่าการรักษาด้วยยา จะเป็นแนวทางหลักที่ใช้ในการบำบัดรักษาโรคและความเจ็บป่วย แต่ผลการรักษาด้วยยาอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction; ADR)[1-3] ซึ่งหมายถึง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อการป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค และเพื่อเปลี่ยนแปลงกระบวนการทำงานของกลไกต่าง ๆ ในร่างกายมนุษย์ ซึ่งมีทั้งอาการข้างเคียงจากการใช้ยาและอาการแพ้ยา[4] โดยการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจะมีผลให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา เปลี่ยนชนิดยา หรือต้องมีการปรับขนาดยา[5-7] และอาจส่งผลให้ผู้ป่วยบางรายต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือต้องอยู่รักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น อาจทำให้ผู้ป่วยบางรายเกิดความพิการแบบชั่วคราวหรือถาวร และอาจรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้[4-9]

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบ่งได้เป็น 2 แบบ[10,11] ได้แก่ ประเภทที่สามารถคาดการณ์ได้และที่คาดการณ์ไม่ได้ ซึ่งมีแนวคิดพื้นฐานดังต่อไปนี้ **อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถคาดการณ์ได้ (Type A หรือ augmented reaction)** เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา สามารถทำนายได้ โดยความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้นจะขึ้นกับขนาดยาและการตอบสนองของแต่ละบุคคล โดยมีอุบัติการณ์การเกิดสูง (มากกว่า 80%) แต่มีอัตราการตายต่ำ เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ประเภทนี้จะสามารถคาดการณ์ได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา ดังนั้นการป้องกันและแก้ไขจึงทำได้โดยการปรับขนาดยาลงหรืออาจการเปลี่ยนไปใช้ยาอื่น ก็จะช่วยลดหรือแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ประเภทนี้ได้ เช่นการเกิดภาวะเลือดออกจากยาวาฟารินซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเกร็ดเลือด[12-14] เป็นต้น

สำหรับ **อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ (Type B หรือ bizarre reaction)** เป็นอาการไม่พึงประสงค์เมื่อให้ยาในขนาดปกติ อาการไม่พึงประสงค์ประเภทนี้เป็นอาการที่เกิดขึ้นได้ โดยที่ไม่สามารถคาดคะเนจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา (idiosyncrasy) ไม่พบในระหว่างการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยา แต่มักพบภายหลังจากยาได้รับการขึ้นทะเบียนและมีการใช้อย่างแพร่หลาย มีอุบัติการณ์การเกิดต่ำ (น้อยกว่า 20%) แต่มีอัตราการตายสูง ความหลากหลายทางพันธุกรรมเป็นปัจจัยหลักในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ประเภทนี้ โดยส่งผลให้

§ 14th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

การตอบสนองต่อยาซึ่งถือเป็นสิ่งแปลกปลอมที่ถูกนำเข้าสู่ร่างกายแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย ที่มีการศึกษาอย่างแพร่หลายคือความหลากหลายของยีนเอชแอลเอซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินต่อยา (drug hypersensitivity) โดยไม่ขึ้นกับปริมาณยาที่ร่างกายได้รับ (dose-independent) วิธีแก้ไขเพียงประการเดียวคือต้องเปลี่ยนชนิดของยา สำหรับการป้องกันจะสามารถทำได้โดยการตรวจหาตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยาก่อนเริ่มการรักษาหรือเลือกใช้ยา[15,16] เช่น การเกิดภาวะ Stevens-Johnson syndrome จากการใช้ยาอัลโลพูรินอล (allopurinol)[16] จะทำให้สามารถลดปัญหาทางสาธารณสุขต่าง ๆ ได้มาก[7,8] เช่น ลดการสูญเสียงบประมาณในการดูแลรักษา ป้องกันปัญหาเรื่องการฟ้องร้องต่อบุคลากรทางการแพทย์ เป็นต้น

ดังนั้นนักวิจัยจึงได้มีความพยายามทำการศึกษาเพื่อให้ทราบถึงตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetic markers) ที่สามารถใช้ทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาชนิดต่าง ๆ ตลอดจนหาวิธีการตรวจวินิจฉัยที่สะดวกและแม่นยำสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ เพื่อแก้ปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้[17-20] ซึ่งหากแบ่งตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ตามการประยุกต์ใช้ในระดับเวชปฏิบัติแล้วจะแบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือ การตรวจหาตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการเปลี่ยนหรือเลือกชนิดของยา และการตรวจวินิจฉัยเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการปรับขนาดยา ซึ่งการตรวจเพื่อการเพื่อการปรับขนาดยาจะมีความยุ่งยากซับซ้อนและการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติทำได้ยากกว่า จึงทำให้การตรวจหาตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการเปลี่ยนหรือเลือกชนิดของยามีการใช้อย่างแพร่หลายกว่า ให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่า และเห็นผลชัดเจนกว่าเมื่อเทียบกับการเลือกใช้ยาโดยไม่ทราบลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วยก่อนการจ่ายยา

เอชแอลเอ: ตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการเปลี่ยนหรือเลือกชนิดของยา

ยีน major histocompatibility complex (MHC) เป็นกลุ่มยีนบนโครโมโซมคู่ที่ 6 ทำหน้าที่สร้าง glycoprotein บนผิวเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันมีหน้าที่นำเสนอสิ่งแปลกปลอม (ฟ ntigen) ให้กับ T-lymphocyte ในคนเรียกว่าเอชแอลเอ[15,16] ซึ่งแบ่งเป็น 2 ชนิดตามตำแหน่งบนยีน[21,22] ดังรายละเอียดต่อไปนี้

เอชแอลเอชนิดที่ 1 (HLA class I antigen; HLA-A, HLA-B และ HLA-C) เป็นกลุ่มยีนที่สามารถพบได้ในเซลล์ทุกชนิดที่มีนิวเคลียส โดยมีหน้าที่เสนอแอนติเจนที่มาจากภายในเซลล์ เป็นโปรตีนที่ช่วยจับยาหรือสิ่งแปลกปลอมที่บุกรุกเข้าเซลล์เพื่อให้เซลล์ระบบภูมิคุ้ม เช่น T-lymphocyte ได้รู้จักและเข้าทำลายเซลล์ที่ถูกยาหรือสิ่งแปลกปลอมรุกรานได้ถูกต้อง ปัจจุบันพบความหลากหลายของของยีนเอชแอลเอชนิดที่ 1 ได้มากถึง 2,348 แบบ โดยแบ่งเป็น HLA-A (767 แบบ) HLA-B (1,178 แบบ) HLA-C (439 แบบ)

ส่วนเอชแอลเอชนิดที่ 2 (HLA class II antigen; HLA-DR, HLA-DP และ HLA-DQ) พบได้บนผิวเซลล์เฉพาะ เช่น เซลล์เดนไดรติกส์ แมโครเฟจ เซลล์บี (B cell) และเซลล์ที (T cell) ที่ถูกกระตุ้นบางชนิด ทำหน้าที่นำเสนอโปรตีนที่ได้มาจากภายนอกเซลล์ เป็นโปรตีนที่จับยาหรือสิ่งแปลกปลอมแสดงต่อเซลล์ B lymphocyte ของระบบภูมิคุ้มกันเพื่อสร้าง antibody ต่อต้านสิ่งแปลกปลอม ปัจจุบันพบความหลากหลายของของยีนเอชแอลเอชนิดที่ 1 ได้มากถึง 8,976 แบบ โดยแบ่งเป็น HLA-DR (3,591 แบบ) HLA-DP (3,264 แบบ) และ HLA-DQ (2,121 แบบ)

ความหลากหลายของยีนเอชแอลเอมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินต่อยา (drug induced hypersensitivity)[15,16,20] เนื่องจากเอชแอลเอบางตัวสามารถนำเสนอยาหรือ antigen ให้กับ T-lymphocyte ซึ่งจะเปลี่ยนเป็น activated T-lymphocyte ได้มากกว่าคนทั่วไป[23-27] ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการก่อให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินต่อยาได้[20-27] ดังนั้นการตรวจหาตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการเปลี่ยนหรือเลือกชนิดของยา จึงเป็นการตรวจหาความหลากหลายทางพันธุกรรมบนยีนเอชแอลเอ ที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ (idiosyncratic reactions)[14,20] มักแสดงอาการทางผิวหนัง โดยอาจเป็นเพียงผื่นแพ้แบบธรรมดาถึงระดับรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ เช่น toxic epidermal necrolysis (TEN) และ Stevens-Johnson syndrome (SJS) ซึ่งจะมีอาการลอกทั้งตัว มีแผลที่เยื่อบุตา ปาก และอวัยวะสืบพันธุ์ ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้ หากพิจารณาจะเห็นว่าเป็นอาการแสดงที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย[3,23-31] ซึ่งการปรับขนาดของยาไม่สามารถลดหรือป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ดังนั้นวิธีที่ดีที่สุดคือการเปลี่ยนหรือเลือกชนิดยาให้เหมาะสมกับบุคคล

นอกจากนั้นตัวบ่งชี้ประเภทนี้ยังมีประโยชน์ในการเลือกชนิดของยาให้เหมาะสมและเกิดประสิทธิผลสูงสุดกับคนไข้อีกด้วย ดังนั้นการตรวจหาตัวบ่งชี้ประเภทนี้ควรทำก่อนการให้หรือเลือกใช้ยา[32] โดยเฉพาะกับยาที่มีอุบัติการณ์อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาบ่อย จะเป็นประโยชน์อย่างมากสำหรับแพทย์และเภสัชกรในการดูแลรักษาผู้ป่วย ปัจจุบันมีตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่สามารถนำมาใช้ทางคลินิกเพื่อทำนายอุบัติการณ์ในผู้ป่วยแต่ละรายสำหรับยาหลายชนิดได้แล้ว ได้แก่ ยาคาร์บามาเซปีน เนวิราปีน อบาคาเวียร์ อัลโลพูรินอล ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

HLA B*1502 สำหรับยาคาร์บามาเซปิน (carbamazepine)

คาร์บามาเซปินเป็นยาที่ใช้ในการรักษาอาการชัก (anti-epileptics) รักษา bipolar-disorder และ neuropathic pain อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเช่น ผื่นแพ้แบบ TEN และ SJS [33,34] โดยพบว่าอัตราเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ คือประมาณ 6 ต่อ 10,000 ในคนผิวขาว แต่ในคนเอเชียจะมีอัตราเสี่ยงสูงกว่าถึง 10 เท่า[35] ซึ่งต่อมาทราบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดแผกของยีนแบบ HLA-B* 1502 จะมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้คาร์บามาเซปินสูงถึง 2,504 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มี HLA-B* 1502 เนื่องจากภาวะแพ้ยาแบบ SJS/TEN มีโอกาสพบได้น้อยมากแต่มีความรุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิต บางครั้งก่อให้เกิดความสูญเสียถาวร เช่น ตาบอด โดยจากรายงานพบว่าความผิดแผกของยีนแบบ HLA-B* 1502 จะเกิดได้มากในคนเอเชีย (Asian ancestry) และมีความจำเพาะกับชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มาก คือประมาณ 2.7 - 11.6% แต่พบไม่เกิน 0.1% ในคนผิวขาว ซึ่งสอดคล้องกับอุบัติการณ์การเกิดภาวะแพ้ยา SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปินในคนผิวขาวซึ่งพบน้อยกว่าคนเอเชียตะวันออกเฉียงใต้[36-46]

สำหรับในประเทศไทย มีการศึกษาโดยใช้กลุ่มตัวอย่าง 81 ราย พบว่าในคนไทยที่มี HLA B*1502 จะเกิด Stevens-Johnson syndrome ได้หากมีการใช้ยาคาร์บามาเซปิน และในปี 2549 มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย พบว่าในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทยจำนวน 40 ราย ที่ได้รับการตรวจ DNA เพื่อหา HLA-B geneotypes โดย PCR-SSP พบว่าผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบ SJS จะมีความจำเพาะกับการมีพันธุกรรม HLA-B* 1502 โดยมีความไวถึงร้อยละ 100 และความจำเพาะถึงร้อยละ 87.5 โดยพบในผู้ที่แพ้ยาคาร์บามาเซปินแบบ SJS ทั้ง 4 ราย แพ้แบบผื่น 1 ใน 5 ราย และไม่พบเลยในผู้ที่ไม่แพ้ยาชนิดนี้[57] ซึ่งตรงกับบางรายงานที่ว่าจะพบเฉพาะในชาวเอเชียที่มีเชื้อสายจีน และพบน้อยมากในชาวยุโรป[37,40,41] ดังนั้นการตรวจหาตัวบ่งชี้ HLA B*1502 ก่อนการใช้ยาคาร์บามาเซปินในชาวเอเชียตะวันออกเฉียงใต้น่าจะคุ้มค่ามาก[44] เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาคาร์บามาเซปินและผู้ป่วยสามารถเลี่ยงไปใช้ยาต้านชักอื่นทดแทนได้ ดังนั้นในปี 2550 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา[46] ได้ออกข้อกำหนดให้บริษัทผู้ผลิตยาต้องระบุข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับยีนที่เป็นตัวกำหนดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาบนกล่องและฉลากยา และมีการรับรองให้ประเทศในกลุ่มเอเชียและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีการตรวจหาตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ HLA B*1502 ก่อนเริ่มการรักษาด้วยคาร์บามาเซปิน เพื่อให้ข้อมูลแก่แพทย์และเภสัชกรในการตัดสินใจเลือกใช้ยา โดยหากพบว่าผู้ป่วยมี HLA-B*1502 ก็ไม่ควรใช้ยาคาร์บามาเซปินในการรักษาผู้ป่วยรายนี้ เพราะมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการแพ้ยารุนแรงชนิด SJS ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิตได้

HLA B*3505 และ HLA-Cw*04 สำหรับยาเนวิราปีน (Nevirapine; NVP)

ยาเนวิราปีนเป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) ซึ่งเป็นยาตัวหนึ่งในสูตรยาพื้นฐาน GPO-VIR ซึ่งเป็นสูตรยาผสมกับยาอีก 2 ชนิดคือ ลามิวูดิน (lamivudine; 3TC) และสตาวูดิน (stavudine; d4T) หรือซิโดวูดิน (zidovudine; AZT) ซึ่งเป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 ต่อมามีรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากเนวิราปีน โดยพบการเกิดผื่นแพ้ยาที่ผิวหนัง (NVP-induced skin rash)[47] ประมาณร้อยละ 15 – 20 ในผู้ป่วยชาวไทย ซึ่งความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะแตกต่างกันไป โดยอาจรุนแรงจนเป็น SJS และ TEN ได้[48]

จากการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีชาวไทย โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มควบคุมกับกลุ่มตัวอย่าง (case–control study) ต่อการเกิดผื่นแพ้ยาเนวิราปีน พบว่าหากผู้ป่วยมียีน HLA-B*3505[48] จะมีโอกาสเกิดผื่นแพ้ต่อยาเนวิราปีนได้ และจากข้อมูลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่มียีน HLA-B*3505 ร้อยละ 17.5 เกิดผื่นแพ้ยาที่ผิวหนัง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มียีนผิดแผกซึ่งเกิดผื่นเพียงร้อยละ 1.1 และผู้ป่วยที่มียีน HLA-B*3505 จะมีโอกาสเกิดผื่นแพ้ต่อยาเนวิราปีนมากถึงเกือบ 50 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มียีนดังกล่าว ซึ่งต่อมามีผู้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีชาวไทยแล้วพบว่า ยีน HLA-Cw*04[49] สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ต่อการเกิดผื่นแพ้ต่อยาเนวิราปีนได้ด้วย ดังนั้นการตรวจหาตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ทั้งสองชนิดนี้ในผู้ป่วยที่จะเริ่มการรักษาด้วยยาที่มีเนวิราปีนเป็นส่วนประกอบจะช่วยลดอุบัติการณ์ผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยเอชไอวีชาวไทยได้[48,49]

HLA B*5701 สำหรับยาอบาคาเวียร์ (Abacavir; ABC)

จากการศึกษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาอบาคาเวียร์ พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยพบอาการผื่นแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี[50,51] ที่มีความผิดแผกของยีนแบบ HLA B*5701 (Abacavir-hypersensitivity reaction; ABC-HRS) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาอบาคาเวียร์และไม่มีความผิดแผกของยีนชนิดนี้[32,52-55] โดยมีค่าพยากรณ์ผลลบ (negative predictive value) สูงถึงร้อยละเก้าสิบในทุกเชื้อชาติ[53-56] นั่นคือหากมีการตรวจหาตัวบ่งชี้นี้ในผู้ติดเชื้อ 100 แล้วให้ผลการตรวจคัดกรองเป็นลบ (HLA B*5701

negative) จะมีเพียง 10 รายที่มีโอกาสเกิดผื่นแพ้ยาได้จากปัจจัยอื่น ส่วนค่าพยากรณ์ผลบวก (positive predictive value) พบว่ามีความหลากหลายในแต่ละชนชาติ โดยในคนผิวขาวพบร้อยละ 53 ในคนผิวดำพบร้อยละ 14 ส่วนในคนไทยหรือเชื้อสายเอเชียจะพบสูงถึงร้อยละ 87 แปลว่าผู้ที่ผลการตรวจเป็นบวก (HLA allele เป็น HLA B*5701) ในคนไทยมีโอกาสเกิดภูมิคุ้มกันไวเกินเนื่องจากรับยาอบาคาเวียร์สูงถึงร้อยละ 87 ในขณะที่คนผิวขาวมีโอกาสเกิดเพียงร้อยละ 53 คนผิวดำมีโอกาสเพียงร้อยละ 14 เท่านั้น[57] ดังนั้นตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ชนิด HLA B*5701allele สามารถใช้ทำนายการเกิดอาการผื่นแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงได้ดีในคนเอเชียและคนไทยด้วย[53-58]

สำหรับการตรวจหาความผิดแผกของยีนแบบ HLA B*5701 เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอบาคาเวียร์ สามารถทำได้โดยให้มีการตรวจคัดกรอง (screening test) เพื่อหาความผิดแผกของยีนแบบ HLA B*5701 ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีก่อนให้การรักษาด้วยยาอบาคาเวียร์[53,54,57-61] ซึ่งองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้ให้ข้อเสนอแนะว่าควรมีการตรวจหา HLA-B*5701 ก่อนการให้ยาอบาคาเวียร์แก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดอาการผื่นแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง อย่างไรก็ตามการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติเพื่อการตรวจคัดกรองผู้ป่วยทุกรายก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยายาอบาคาเวียร์ หรือยาที่มียาอบาคาเวียร์เป็นส่วนประกอบในประเทศกำลังพัฒนาอย่างประเทศไทยนั้นอาจยังไม่นิยมมากนัก เนื่องจากในประเทศไทยและประเทศกำลังพัฒนามีการใช้ยาอบาคาเวียร์น้อยมาก เพราะยามีราคาสูง และอาจต้องมีการศึกษาเพื่อประเมินความคุ้มทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness)[59-64] ของการตรวจด้วย เนื่องจากในประชากรชาวไทยจะมีความถี่ของการพบความผิดแผกของยีนแบบ HLA B*5701 น้อย[59]

HLA B*5801 สำหรับยาอัลโลพูรินอล (Allopurinol)

อัลโลพูรินอลเป็นยาลดกรดยูริกที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายเพื่อรักษาโรคเกาต์ (gout) และภาวะยูริกเกินในกระแสเลือด (hyperuricemia) เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูง ราคาถูก สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง หรือมีนิ่วในไต ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอาจพบได้หลายรูปแบบ เช่น severe cutaneous adverse reactions (SCAR), SJS และ TEN แต่สำหรับ allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS) เป็นผลข้างเคียงจากยาที่มีความรุนแรงถึงชีวิต อุบัติการณ์ของ AHS ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดและพบได้น้อยมาก แต่ถึงแม้ว่าจะพบได้น้อย แต่ ABC-HRS ก็เป็นผลข้างเคียงของยาที่สำคัญและมีความรุนแรงมาก ทำให้ต้องรับผู้ป่วยไว้ดูแลในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน มีอัตราการเกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตสูง

จากการศึกษาในประชากรจีนพบว่า ผู้ที่มี HLA B*5801 จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอัลโลพูรินอล โดยเกิดเป็น severe cutaneous adverse reactions (SCAR)[65, 66] การตรวจหาตำแหน่ง HLA B*5801 คาดว่าจะสามารถใช้พยากรณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้กับทุกเชื้อชาติ[40,41,65,66] เนื่องจากพบตำแหน่ง HLA B*5801 กระจายในทุกเชื้อชาติ เช่น คนแอฟริกัน 2 - 4% คนผิวขาว 1 - 6% และคนเอเชีย 3 - 15% แม้ว่าจะยังไม่มีการรายงานผลการศึกษาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอัลโลพูรินอลในคนไทย แต่เนื่องจากพันธุกรรมของคนไทยและจีนมีความใกล้เคียงกัน และมีการใช้ยาอัลโลพูรินอลอย่างแพร่หลายในคนไทย เนื่องจากมีราคาถูกและมีประสิทธิผลดี ดังนั้นในอนาคตอาจเป็นไปได้ที่จะมีการแนะนำให้ตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อหายีน HLA B*5801 ก่อนจ่ายยาอัลโลพูรินอล เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้

แม้ว่าการตรวจวินิจฉัยตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการเปลี่ยนหรือเลือกใช้ยา จะสามารถชี้ให้เห็นถึงคุณประโยชน์ของการตรวจวินิจฉัยยีนก่อนให้การรักษาด้วยยา (pre-prescription genotyping) อย่างเด่นชัด แต่การตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ดังกล่าวก็ยังไม่เป็นที่นิยม และมีการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติในวงจำกัด ด้วยเหตุผลหลายประการดังต่อไปนี้[67]

สาเหตุประการแรกคือ การที่ไม่มีการวิจัยทางคลินิกแบบ prospective randomized trial ที่สนับสนุนและแสดงให้เห็นว่าการตรวจยีนก่อนการจ่ายยา (pre-prescription genotyping) มีประสิทธิภาพมากในการคาดการณ์ต่อประสิทธิผลของยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มากพอ[40-42] ในกรณีนี้ ในประเทศไทยกำลังมีการศึกษาในลักษณะดังกล่าวอยู่ โดยเป็นการศึกษาความสัมพันธ์ของตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยีน HLA-B*3505 ในผู้ป่วยเอชไอวีชาวไทยต่อการเกิดผื่นแพ้ยาเนวิราปีน โดยการสนับสนุนของโครงการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ของประเทศไทย (Thailand Center of Excellence for Life Science; TECLS)[70,73]

สาเหตุประการที่สอง คือ ความน่าเชื่อถือของการศึกษาวิจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ในประเด็นต่าง ๆ ที่ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ เช่น จำนวนตัวอย่าง การเก็บรักษาตัวอย่าง วิธีการคัดเลือกอาสาสมัคร มาตรฐานการแปลผลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น ระดับของการเกิดผื่นแพ้ที่ผิวหนัง และระบบฐานข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร ประเด็นเหล่านี้จะมีความสำคัญมากและถือเป็นรากฐานสำคัญของทุกการศึกษาวิจัย บางครั้งพบว่าการศึกษาวิจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ในระดับ whole genome อาจมีการเก็บข้อมูลทางคลินิกที่คลาดเคลื่อน เช่น ข้อมูลเพศของตัวอย่างไม่ตรงกับผลทางจีโนไทป์ ซึ่งอาจมีความผิดพลาดและเกิดการสลับตัวอย่างขณะทำการเก็บหรือขณะสกัดสารพันธุกรรม เป็นผลให้ขาดความน่าเชื่อถือของกลุ่มตัวอย่าง และไม่สามารถดำเนิน

การศึกษาในขั้นตอนต่อไป ดังนั้นการดำเนินการศึกษาวิจัยตามมาตรฐานการปฏิบัติงานในห้องปฏิบัติการ (Good Laboratory Practices; GLP) และมาตรฐานการปฏิบัติงานทางคลินิก (Good Clinical Practices; GCP) จะช่วยทำให้งานวิจัยมีความน่าเชื่อถือและมีมาตรฐานในระดับสากล

ปัญหาประการที่สามมีพื้นฐานมาจากความหลากหลายทางชาติพันธุ์ซึ่งมีส่วนอย่างมากต่อการตัดสินใจตรวจตัวบ่งชี้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการทำวิจัยในกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน ซึ่งการนำเอาตัวบ่งชี้ที่พบความสัมพันธ์กับประชากรกลุ่มหนึ่งมาใช้กับประชากรอีกกลุ่ม อาจไม่ให้ประโยชน์มากนัก ยกเว้นยีนบางตัวที่พบว่ามีการกระจายในประชากรที่หลากหลายชาติพันธุ์

สาเหตุประการที่สี่เนื่องจากการที่ยีนบางตัวนั้นถึงแม้มีการกระจายอย่างสม่ำเสมอในชาติพันธุ์ต่าง ๆ แต่อยู่ในระดับความถี่ต่ำมาก เมื่อทำการประเมินความคุ้มทุนเมื่อต้องทำการตรวจในผู้ป่วยทุกรายก่อนการเริ่มรักษาด้วยยาอาจไม่คุ้มค่า

ประการที่ห้า เป็นสาเหตุจากการที่นักวิจัยยังขาดองค์ความรู้ในเรื่องกระบวนการของร่างกายต่อการออกฤทธิ์ของยา ประสิทธิผลของยา และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งมีความซับซ้อนและมีปัจจัยเกี่ยวข้องจำนวนมาก ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยทางพันธุกรรม คืออาจมียีนมากกว่าหนึ่งตัวเกี่ยวข้อง ปัจจัยทางกายภาพ เช่น เพศ อายุ สุขภาพ พยาธิสภาพของตับและไต เป็นต้น ซึ่งการทำการวิจัยอย่างต่อเนื่องจะช่วยให้ได้องค์ความรู้ที่ครบถ้วนและสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ปัญหาประการที่หกนั้นมีสาเหตุจากการที่การตรวจวินิจฉัยเภสัชพันธุศาสตร์ต้องอาศัยเทคโนโลยีขั้นสูงซึ่งอาจมีราคาแพง ทำให้ผู้ที่สนใจไม่สามารถจ่ายเงินได้ ในอดีตไม่มีชุดตรวจจำเพาะสำหรับการตรวจวินิจฉัย HLA allele ที่พบไม่บ่อยในกลุ่มประชากร จึงต้องอาศัยวิธีการถอดรหัสพันธุกรรม (high resolution HLA genotyping) ในส่วนของยีน HLA ซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูง ปัจจุบันสามารถใช้เทคนิค real-time PCR ในการตรวจหาตัวบ่งชี้ดังกล่าวได้แล้ว ทำให้ค่าใช้จ่ายถูกลงมาก

สาเหตุประการสุดท้าย คือ แพทย์และเภสัชกรยังขาดความรู้ความเข้าใจทางเภสัชพันธุศาสตร์ ทำให้ยังไม่มั่นใจต่อประสิทธิผลและความคุ้มค่าของการตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ก่อนการวางแผนการรักษาด้วยยา จึงไม่เกิดแนวคิดในการสนับสนุนในการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติ ดังนั้นหากมีการเผยแพร่ความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์ ในรูปแบบต่าง ๆ เช่นการจัดประชุมวิชาการ การฝึกอบรม การสอดแทรกเนื้อหาในการเรียนการสอนทั้งระดับก่อนและหลังปริญญาโดยฉพาะในสาขาเภสัชศาสตร์และแพทยศาสตร์ การแต่งตำราและคู่มือต่าง ๆ ซึ่งจะช่วยเพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจ และเป็นการสร้างบุคคลากรที่มีความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์อย่างแท้จริง อันจะเป็นกำลังสำคัญในการพัฒนางานด้านนี้ให้แพร่หลายและเป็นที่ยอมรับต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *Br Med J* 1998;316:1295–1298.
2. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 1998; 351:1200–1201.
3. Pirmohamed M, Kitteringham NR, Park BK. The role of active metabolites in drug toxicity. *Drug Safety* 1994;11:114–144.
4. World Health Organization, Medicines: safety of medicines – adverse drug reactions. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/en/; 21/8/2010
5. Gharaibeh MN, Greenberg HE, Waldman SA. Adverse drug reaction: a review. *Drug Inf J* 1998;32:323-338.
6. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions — a critical review. *JAMA* 1975;234:1236–1241.
7. Hallas J, Harvald B, Gram LF, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med* 1990;228:83–90.
8. Edwards RI, Aronson JK. Adverse Drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356: 1255-1259.
9. Stephens MBD. Detection of new adverse drug reactions. 3rd ed. London. Macmillan publishers Ltd., 1993: p.15.
10. Rawlins MD, Thomas SHL. Mechanism of adverse drug reaction. In: Textbook of adverse drug reactions, 5th ed. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers, 1998: pp. 40-64.
11. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998;316:1295–1298.
12. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1633–1652.
13. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *Am Fam Physician* 1999;59: 635–646.
14. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007;50:433–440.
15. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. The role of drug disposition in drug hypersensitivity: a chemical, molecular

and clinical perspective. *Chem Res Toxicol* 1998;11:969–988.

16. Halevy S, Ghislain P-D, Mockenhaupt M, et al, for Euro SCAR Study Group. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *JAAD* 2008;58:25-32.
17. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet* 1999; 56:247-258.
18. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics J* 2006;6:162-165.
19. Kalow W. Pharmacogenomics: historical perspective and current status. *Methods Mol Biol* 2005;311:3-15.
20. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:377–395.
21. European Bioinformatics Institute. IMGT/HLA Database [online]. (Accessed on Oct. 2009, at http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/).
22. Karp DR, Marthandan N, Marsh SG, et al. Novel sequence feature variant type analysis of the HLA genetic association in systemic sclerosis. *Human Molecular Genetics* 2010;19(4): 707–719.
23. Pichler WJ, Yawalkar N , Britschgi M , et al . Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. *Am J Clin Dermatol* 2002;3 :229 – 238.
24. Naisbitt DJ , Britschgi M , Wong G , et al . Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specifi city, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. *Mol Pharmacol* 2003;63:732–741.
25. Naisbitt DJ, Farrell J, Chamberlain PJ, et al. Characterization of the T-cell response in a patient with phenindione hypersensitivity. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;313:1058-1065.
26. Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, et al. Characterization of drugspecific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1393-1403.
27. Pichler WJ, Zanni M, von Greyerz S, Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Wendland T. High IL-5 production by human drug-specific T cell clones. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:177–180.
28. Murphy WG, Kelton JG. Methyldopa-induced auto antibodies against red blood cells. *Blood Rev* 1988;2:36–42.
29. Breckenridge A. A clinical pharmacologist's view of drug toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:53–58.
30. Breckenridge A. Science medicine and clinical pharmacology. The Lilly Lecture 1994. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:1–9.
31. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:2285–2290.
32. Deresinski S. Screening for abacavir hypersensitivity. *AIDS Alert* 2007;22:140-141.
33. Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998;39:S8-S16.
34. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999;353:2190-2194.
35. Lim KS, Kwan P, Tan CT. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepineinduced severe adverse cutaneous drug reactionamong Asians, a review. *Neurology Asia* 2008;13: 15–21.
36. Yang CW, Hung SI, Juo CG, et al. HLA-B*1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:870-877.
37. Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007;48:1015-1018.
38. Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297-306.
39. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:317-323.
40. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9:1617-1622.
41. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysisrelated to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:99-107.
42. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428: 486.
43. Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297-306.

44. Locharernkul C, Loplumlert J, Limotai C, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia* 2008;49(12):2087-2091.
45. Löscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(1):1-23.
46. U.S. Food and Drug Administration. Carbamazepine prescribing information to include recommendation of genetic test for patients with Asian ancestry [online]. (Accessed on Oct. 2009, http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW 01755.html)
47. Owen A, Pirmohamed M, Khoo SH, Back DJ. Pharmacogenetics of HIV therapy. *Pharmacogenetics Genomics* 2006; 16:693–703.
48. Chantarangsu S, Cressey T, Mahasirimongkol S, et al. Comparison of the TaqMan and LightCycler systems in evaluation of CYP2B6 516G>T polymorphism. *Mol Cell Probes* 2007;21:408-411.
49. Likanonsakul S, Rattanatham T, Feangvad S, et al. HLA-Cw*04 allele associated with nevirapine-induced rash in HIV-infected Thai patients. *AIDS Research Therapy* 2009; 6:1-7.
50. Escaut L, Lotier JY, Albengres E, et al. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS* 1999;13:1419–1420.
51. Peyrieere H, Nicolas J, Siffert M, et al. Hypersensitivity related to abacavir in two members of family. *Ann Pharmacther* 2001;35:1291–1292.
52. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359:1121–1122.
53. Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, et al. Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics J* 2008; 8(6):365-374.
54. Young B, Squires K, Patel P, et al. First large, multicenter, open-label study utilizing HLA-B*5701 screening for abacavir hypersensitivity in North America. *AIDS* 2008;22:1673-1675.
55. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727-732.
56. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *NEJM* 2008;358:568-579.
57. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some but not all populations. *Pharmacogenomics* 2004;5:203–211.
58. Phillips EJ, Wong GA, Kaul R, et al. Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *AIDS* 2005;19:979–981.
59. Phillips EJ. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? *Clin Infect Dis* 2006;43:103–105.
60. Rauch A, Nolan D, Martin A, et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006;43:99–102.
61. Zucman D, Truchis P, Majerhold C, et al. Prospective screening for human leukocyte antigen-B_5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Aquir Immune Defic Syndr* 2007;45:1–3.
62. Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, Shear NH. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS* 2002;16:2223–2225.
63. Phillips E, Rauch A, Nolan D, et al. Pharmacogenetics and clinical characteristics of patch test confirmed patients with abacavir hypersensitivity. *Rev Antivir Ther* 2006;3:57.
64. Hernandez J, Cutrell A, Bonny T, et al. Diagnosis of abacavir hypersensitivity reactions among patients not receiving abacavir in two blinded studies. *Antivir Ther* 2003;8:L88.
65. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 4134-4139.
66. Gatanaga H, Honda H, Oka S. Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles. *Pharmacogenomics* 2008;9:207-214.
67. Sukasem C. Pharmacogenetic diagnostics for public health in Thailand. In: Chantratita W (ed.). Use of bioinformatics for extensive genome analysis. 1st ed. Bangkok. Graphics Hut Publisher, 2009: pp.384-410.