

# การประเมินผลระบบการป้องกันอาการข้างเคียงจากยา Allopurinol ในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง

อดิศักดิ์ ถมอดทา ภ.บ.

ปริญา ถมอดทา ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม) (เกียรตินิยมอันดับ 1), ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม

**บทคัดย่อ** Allopurinol เป็นยาที่ใช้ลดกรดยูริกในเลือดอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยโรคเกาต์ มีรายงานการเกิดภาวะ allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS) ซึ่งเป็นกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อระบบผิวหนังและอวัยวะภายในส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดทุพพลภาพและเสียชีวิตได้ในอัตราที่สูง โดยภาวะดังกล่าวมักเกิดกับผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง ร่วมกับมีปัญหาโรคไตเรื้อรัง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลระบบป้องกันอาการข้างเคียงจากยา allopurinol ในผู้ป่วยนอกโรคเรื้อรัง เป็นการศึกษาแบบ prospective descriptive study โดยทำการติดตามผู้ป่วยนอกโรคเรื้อรังที่ได้รับยา allopurinol ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2552 - มิถุนายน 2554 และทำการปรับขนาดยาให้เหมาะสมตามค่าการทำงานของไต และประเมินการเกิดภาวะ AHS ในทุกครั้งที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยได้รับยา allopurinol จำนวน 524 คน ในจำนวนนี้ พบผู้ป่วยเกิด AHS 5 ครั้ง โดยมีอุบัติการณ์การเกิด AHS เฉลี่ย 0.23 ครั้งต่อ 1,000 ไร่สัปดาห์ ความรุนแรงของการเกิด AHS ระดับไม่อันตราย (ระดับ C) 4 ครั้ง (ร้อยละ 80.0) และระดับอันตรายระยะสั้น (ระดับ E) 1 ครั้ง (ร้อยละ 20.0) โดยทุกรายได้รับยา allopurinol ในขนาดที่สูง ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยของการเกิด AHS 67 ปี ผู้ป่วย 4 ราย มีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย (ร้อยละ 80.0) 1 ราย มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย (ร้อยละ 20.0) อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่พบได้แก่ Maculopapular rash 3 ครั้ง (ร้อยละ 60.0) Erythema multiforme 2 ครั้ง (ร้อยละ 40.0) ไม่พบผื่นแบบ Stevens Johnson's syndrome เมื่อเทียบกับปีงบประมาณ 2550 - 2551 ซึ่งพบผู้ป่วยเกิด AHS 3 ครั้ง มีอุบัติการณ์การเกิด AHS จากยา allopurinol เฉลี่ย 0.14 ครั้งต่อ 1,000 ไร่สัปดาห์ ความรุนแรงของการเกิด AHS ระดับรุนแรงถึงแก่ชีวิต (ระดับ I) 2 ครั้ง (ร้อยละ 66.7) และระดับรุนแรงที่ต้องนอนรักษาตัวนานขึ้น (ระดับ F) 1 ครั้ง (ร้อยละ 33.3) พบผู้ป่วยเกิด Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 2 ครั้ง (ร้อยละ 66.7) ซึ่งเสียชีวิตทั้ง 2 ราย และ Stevens Johnson's syndrome 1 ครั้ง (ร้อยละ 33.3) ตามลำดับ จากผลการศึกษาสรุปได้ว่า การพัฒนาระบบป้องกันภาวะ AHS สามารถป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากยา allopurinol ได้ รวมถึงควรมีการติดตามและปรับขนาดการใช้ยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ป่วยสูงอายุ

**คำสำคัญ:** โรคเกาต์, การพัฒนาระบบ, อาการไม่พึงประสงค์จากยา, ภาวะ allopurinol hypersensitivity syndrome

## บทนำ

ยา Allopurinol ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ hypoxanthine พัฒนาขึ้นเมื่อปี พ. ศ. 2499 เพื่อช่วยเสริมประสิทธิภาพของยา 6-mercaptopurine ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว และพบโดยบังเอิญว่ามีผลลดระดับกรด-

ยูริกในกระแสเลือดได้ จึงมีการนำไปใช้ประโยชน์ในการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและโรคเกาต์<sup>(1)</sup> ยา allopurinol ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี หลังจากนั้น 2-3 ชั่วโมง จะถูกเปลี่ยนเป็น oxypurinol เกือบทั้งหมด oxypurinol จะยับยั้งการทำงานของ xanthine oxidase

ซึ่งช่วยป้องกันการเปลี่ยน hypoxanthine ไปเป็น xanthine และจาก xanthine ไปเป็นกรดยูริก<sup>(2)</sup>

Allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS) เป็นกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรงต่อระบบผิวหนังและอวัยวะภายใน ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดทุพพลภาพและเสียชีวิตได้ในอัตราที่สูงถึงร้อยละ 24 - 37 โดยภาวะดังกล่าวมักเกิดกับผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงและมีปัญหาโรคไตเรื้อรัง ซึ่งส่งผลต่อการขับเมตาบอไลต์ของยาผ่านทางไต ทำให้เกิดการสะสมของยาในร่างกาย และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อต้านเมตาบอไลต์ของยา<sup>(3,4)</sup> นอกจากนี้ยังพบภาวะ AHS ได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจล้มเหลว<sup>(2)</sup> สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ AHS ยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลที่มีอยู่พอจะสันนิษฐานกลไกการเกิดโรคได้จาก 3 ปัจจัยหลักคือ (1) ปัจจัยด้านระบบภูมิคุ้มกัน พบว่า oxypurinol ยับยั้งเอนไซม์ purine nucleoside phosphorylase ยับยั้งการทำงานของ suppressor T cell ส่งผลให้เกิดภาวะภูมิไวเกินได้<sup>(5)</sup> โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคไตเรื้อรัง<sup>(2)</sup> (2) ปัจจัยทางพันธุกรรม คนที่มี human leukocyte antigen-B12 (HLA B12) มีโอกาสในการเกิด toxic epidermal necrolysis (TEN) ที่สูงกว่าปกติ<sup>(6)</sup> ผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเคยเกิด AHS มาก่อนก็มีโอกาสเกิด AHS สูงกว่า<sup>(7)</sup> ในผู้ป่วยที่เกิด Steven Johnson's syndrome (SJS) จากยา allopurinol พบว่าสัมพันธ์กับ HLA\*5801 จีโนไทป์ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่เกิดผื่นแพ้ยาแบบ SJS/TEN จากยา allopurinol<sup>(8)</sup> พบความสัมพันธ์อย่างชัดเจนในคนไทยที่มีอัลลีล HLA-B\*5801 ในการกระตุ้นการเกิดผื่น AHS จากยา allopurinol<sup>(9)</sup> (3) การสะสมของยาระดับความเข้มข้นของ oxypurinol ในกระแสเลือดจะแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ขึ้นกับความสามารถในการทำงานของไต<sup>(10)</sup> ผู้ป่วยที่มีค่า creatinine สูงกว่า 200 mmol/L ที่ได้รับ allopurinol ขนาดวันละ 300 mg จะมีระดับความเข้มข้นของ oxypurinol ในกระแสเลือดสูงเกิน 130 mmol/L ซึ่งเป็นระดับที่สูงกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษา<sup>(11)</sup> พบการสะสม oxypurinol ในผู้ป่วยโรคไต

เรื้อรังที่เกิดภาวะ AHS จึงควรที่มีการปรับขนาดยา allopurinol ตามค่าการทำงานของไตเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ AHS<sup>(12)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า การจ่ายยา allopurinol โดยไม่มีการตรวจติดตามค่าการทำงานของไตเป็นระยะเวลา 1 ปีเพื่อปรับขนาดยา สามารถเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ AHS<sup>(13)</sup>

แม้ว่ากลไกการเกิดภาวะ AHS ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน แต่ก็น่าที่จะเกี่ยวข้องกับการที่ระบบภูมิคุ้มกันถูกระตุ้นจากการสะสมของเมตาบอไลต์ของยา allopurinol ในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคไตเรื้อรัง จึงมีข้อเสนอแนะว่าควรที่จะให้ยาตามมาตรฐานการรักษา และปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ AHS<sup>(2)</sup>

ในปีงบประมาณ 2550 โรงพยาบาลมหาสารคาม พบผู้ป่วย AHS ที่มีอาการข้างเคียงต่อระบบผิวหนังแบบ TEN 2 ราย ซึ่งเสียชีวิตทั้งหมด จากการทำ root cause analysis พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 รายมีปัญหาได้รับยา allopurinol ที่เกินขนาดร่วมกับมีภาวะของโรคไตเรื้อรัง ภายหลังจากเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว คณะกรรมการความปลอดภัยด้านยาของโรงพยาบาลมหาสารคามจึงได้พัฒนาแนวทางการติดตามการใช้ยา allopurinol โดยทีมสหวิชาชีพ โดยมีแนวทาง ในการสั่งจ่ายยา allopurinol ตามข้อบ่งใช้ และการปรับขนาดยาที่เหมาะสมตามค่าการทำงานของไตจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะ AHS ได้

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์จากภาวะ AHS ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ได้รับยา allopurinol หลังจากการพัฒนาระบบป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา allopurinol

## วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ prospective descriptive study ติดตามผู้ป่วยนอกกลุ่มเสี่ยงที่ได้รับยา allopurinol 524 คน ตั้งแต่กันยายน 2552 ถึงมิถุนายน 2554 โดยมีเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษาคือ (1) ผู้ป่วยที่มีกรดยูริกสูงและมีอาการของโรคเกาต์ (2) ผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเกิด AHS มาก่อน (3) ผู้ป่วยที่มี

ประวัติโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง หัวใจล้มเหลว โรคไตเรื้อรัง และมะเร็ง (4) ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องที่มี AST >500 U/L หรือ (5) ผู้ที่มีผลตรวจ creatinine ในกระแสเลือดสูงกว่า 200  $\mu\text{mol/L}$ <sup>(3)</sup>

แพทย์ผู้สั่งจ่ายยาทุกคนพิจารณาส่งตรวจค่าการทำงานของไต และผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ตามภาวะโรคของผู้ป่วย เพื่อนำมาพิจารณาขนาดการสั่งใช้ยา allopurinol ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยคำนวณจากค่า creatinine clearance (CrCl) เพื่อประกอบการสั่งจ่ายยา และทำการนัดผู้ป่วยติดตามการใช้ยาทุก 1 เดือน เกสัชกรผู้จ่ายยาทุกคนทวนสอบขนาดการสั่งจ่ายยาของแพทย์ ให้คำแนะนำการใช้ยาแก่ผู้ป่วย รวมถึงติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา allopurinol ร่วมกับทีมสหวิชาชีพ โดยปรับขนาดการใช้ยา allopurinol ตามค่าการทำงานของไต ใช้เกณฑ์ของ Singer and Wallace's diagnostic criteria for AHS ทำการประเมินผู้ป่วยในการเกิดภาวะ AHS ได้รับยา allopurinol<sup>(1)</sup> ผู้ป่วยที่จะสรุปว่าเกิด AHS ต้องเข้าหลักเกณฑ์ดังต่อไปนี้ คือ ต้องมีอาการใดอาการหนึ่งดังต่อไปนี้ (ซึ่งถือเป็น major criteria) ประเมินและวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรกรรม

- การทำงานของไตลดลง
- Acute hepatocellular injury
- ผื่น: TEN, erythema multiforme หรือ diffuse maculopapular หรือ exfoliative dermatitis

ถ้าพบอาการเพียง 1 อาการจากที่กล่าวมาแล้ว จะต้อง มีอีก 1 อาการจากกลุ่มอาการต่อไปนี้ (minor criteria)

- ไข้
- Eosinophilia
- Leucocytosis

โดยอาการแสดงต้องประกอบด้วย 2 Major criteria หรือ 1 Major criteria ร่วมกับ 1 Minor Criteria

สำหรับระดับความรุนแรงนั้น แบ่งได้เป็น 4 กลุ่มคือ ระดับ C เกิดกับผู้ป่วย แต่ไม่ทำให้ผู้ป่วยได้รับ

อันตราย

ระดับ E เกิดกับผู้ป่วย เป็นอันตรายชั่วคราวและมีการบำบัดรักษา

ระดับ F เกิดกับผู้ป่วย เป็นอันตรายชั่วคราวและนอนโรงพยาบาลนานขึ้น

ระดับ I เกิดกับผู้ป่วย เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AHS ทั้งโดยอาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะได้รับการประเมินติดตามดังนี้คือ (1) ไข้ > 38 องศาเซลเซียส (2) ผื่นแบบ maculopapular rash, erythema multiforme และ Stevens-Johnson syndrome (3) eosinophilia, granulocytosis (4) hepatocellular injury (5) renal insufficiency (6) catatonia with fever<sup>(3)</sup> โดยทำการติดตามเพื่อปรับแผนการรักษาและรักษาอาการข้างเคียงจากยา allopurinol จนผู้ป่วยหายจากอาการของภาวะ AHS

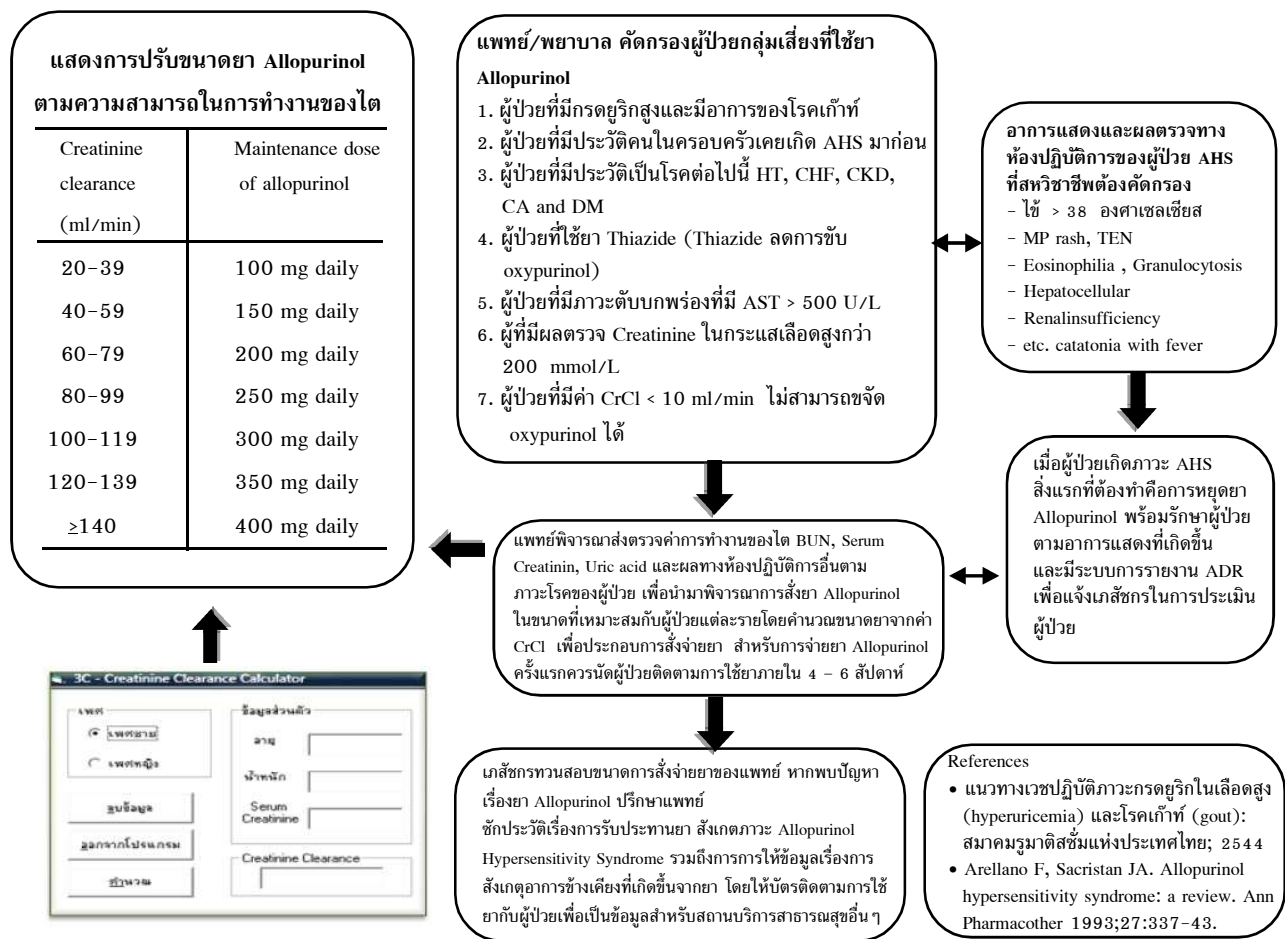
เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะ AHS สิ่งแรกที่ต้องทำคือการหยุดยา allopurinol พร้อมรักษาผู้ป่วยตามอาการแสดงที่เกิดขึ้น และมีระบบการรายงาน adverse drug reaction (ADR) เพื่อแจ้งเภสัชกรทำการประเมินผู้ป่วยต่อไป สำหรับระบบที่โรงพยาบาลมหาสารคามพัฒนาเพื่อลดผลข้างเคียงจากการใช้ยา allopurinol เพื่อเป็นแนวทางกำหนดมาตรฐานการปฏิบัติงานในการดูแลผู้ป่วยของทีมสหวิชาชีพ แสดงดังภาพที่ 1

วิเคราะห์ผลการศึกษาโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา

### ผลการศึกษา

เภสัชกรและทีมสหวิชาชีพได้ร่วมกันพัฒนาแนวทางการป้องกันภาวะ AHS โดยติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมตามค่าการทำงานของไต และประเมินการเกิดภาวะ AHS ในทุกครั้งที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา จากผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าทำการศึกษาทั้งหมด 524 คนเป็นเพศชาย 329 คน เพศหญิง 195 คน มีอายุเฉลี่ย 54 ปี ระดับ creatinine clearance  $64 \pm 25$  ml/min โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีกรดยูริกสูงหรือมีอาการของโรคเกาต์ ส่วนหนึ่งมีภาวะโรคร่วมดังนี้คือ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคไตเรื้อรัง (ตารางที่ 1)

ภาพที่ 1 การพัฒนาระบบการป้องกันอาการข้างเคียงจากยา allopurinol ในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง โรงพยาบาลมหาสารคาม



สำหรับข้อบ่งชี้ยา allopurinol พบว่ามีเป็น frequent recurrent gouty attacks มากที่สุด รองลงมา asymp-tomatic hyperuricaemia, chronic tophaceous gout, in-frequent attacks และ non-specific joint painตามลำดับ (ตารางที่ 2)

การปรับขนาดยา allopurinol ตามระดับค่า CrCl เภสัชกรมีบทบาทในเรื่องของการทวนสอบขนาดยาจากแพทย์ตามมาตรฐานแนวทางที่ได้กำหนดไว้ โดยจะทำการคำนวณค่า CrCl เพื่อปรับขนาดยา allopurinol ให้เหมาะสมก่อนจ่ายยาให้กับผู้ป่วยทุกครั้งที่ทำกรรักษา ระดับ CrCl ที่ได้ทำการปรับขนาดยามากที่สุดคือ 60-79 ml/min จำนวน 32 คน รองลงมาคือ 80-99 ml/min จำนวน 16 คน 40-59 ml/min จำนวน 12 คน และ 100-119 ml/min จำนวน 3 คน ตามลำดับ

พบปัญหาการที่ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่สูง 5 คนเกิดภาวะ AHS ในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl 40-59 ml/min 3 คน CrCl 60-79 ml/min 2 คน ภายหลังจากพบปัญหาการได้รับยาในขนาดที่สูงเภสัชกรได้ปรึกษาแพทย์เพื่อปรับขนาด และติดตามการใช้ยาให้เหมาะสมทุกราย จำนวน 63 คน (ตารางที่ 3)

อาการแสดงร่วมของผู้ป่วยที่เกิดภาวะ AHS พบว่าในผู้ป่วย 5 คน ที่เกิดภาวะ AHS มีอาการแสดงร่วมคือ ไข้สูง (อุณหภูมิ > 38 องศาเซลเซียส) ภาวะ eosinophilia เกิด oral erosions และภาวะ leucocytosis นอกจากนี้ในผู้ป่วย 5 คนที่เกิดภาวะ AHS ยังพบผู้ป่วย 2 คน เกิดภาวะ acute renal impairment ร่วมด้วย (ตารางที่ 4)

ภายหลังจากดำเนินงานในปีงบประมาณ 2553

พบผู้ป่วยเกิด AHS 5 ครั้ง โดยมีอุบัติการณ์การเกิด AHS จากยา allopurinol เฉลี่ย 0.23 ครั้ง/1,000 ใบสั่งยา พบผู้ป่วยเกิดผื่นแบบ maculopapular rash 3 ครั้ง (ร้อยละ 60) Erythema Multiforme 2 ครั้ง (ร้อยละ 40) เมื่อเทียบกับปีงบประมาณ 2550 ซึ่งพบผู้ป่วยเกิด AHS 3 ครั้ง โดยมีอุบัติการณ์การเกิด AHS จากยา allopurinol เฉลี่ย 0.14 ครั้ง/1,000 ใบสั่งยา พบผื่นแพ้ยาแบบรุนแรง Stevens Johnson's syndrome 1 ครั้ง

(ร้อยละ 33.30) และ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 2 ครั้ง (ร้อยละ 66.70) (ภาพที่ 2)

ปีงบประมาณ 2553 พบระดับความรุนแรงของการเกิด AHS ระดับ C จำนวน 4 ครั้ง (ร้อยละ 80.0) และระดับ E 1 ครั้ง (ร้อยละ 20.0) โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับยา allopurinol ในขนาดที่สูงทั้ง 5 ครั้ง ผู้ป่วย 4 ราย มีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย (ร้อยละ 80.0) 1 ราย มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย (ร้อยละ 20.0)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษา (n = 524 คน)

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย	(n = 524)
เพศ: ชาย:หญิง	329:195
อายุ: ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	54, 5
CrCl: ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	64, 25
ภาวะโรคร่วม	
โรคไตเรื้อรัง	21
ความดันโลหิตสูง	120
เบาหวาน	52
ไขมันในเลือดสูง	6
โรคหัวใจขาดเลือด	5
โรคหลอดเลือดสมอง	1

ตารางที่ 2 ข้อบ่งชี้ยา allopurinol ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 524 คน

ข้อบ่งชี้	จำนวนผู้ป่วย (คน)
Frequent recurrent gouty attacks	215
Chronic tophaceous gout	115
Asymptomatic hyperuricaemia	126
Infrequent attacks	42
Non-specific joint pain	26
รวม	524

ตารางที่ 3 การปรับขนาดยา allopurinol ตามค่าการทำงานของไต (creatinine clearance)

ระดับ CrCl(ml/min)	ขนาดยาที่เหมาะสม	จำนวนผู้ป่วย (คน)	การปรับขนาดยา allopurinol					
			ขนาดยาที่เหมาะสม		ขนาดยาที่ไม่เหมาะสม			
			(คน)	(%)	high dose		low dose	
				(คน)	(%)	(คน)	(%)	
0-9	100 mg every 3 days	0	0	0.00	0	0.00	0	0.00
10-19	100 mg every 2 days	0	0	0.00	0	0.00	0	0.00
20-39	100 mg daily	4	4	0.70	0	0.00	0	0.00
40-59	150 mg daily	45	33	6.30	12	2.30	0	0.00
60-79	200 mg daily	235	203	38.70	32	6.10	0	0.00
80-99	250 mg daily	190	174	33.20	16	3.10	0	0.00
100-119	300 mg daily	38	35	6.70	3	0.60	0	0.00
120-139	350 mg daily	12	12	2.30	0	0.00	0	0.00
≥ 140	400 mg daily	0	0	0.00	0	0.00	0	0.00
รวม		524	461		63		0	

เมื่อเทียบกับปีงบประมาณ 2550 - 2551 พบความรุนแรงของการเกิด AHS ระดับ I 2 ครั้ง (ร้อยละ 66.7) ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย ระดับ F 1 ครั้ง (ร้อยละ 33.3) (ภาพที่ 3)

สำหรับผลลัพธ์ภายหลังการเกิดภาวะ AHS ในปีงบประมาณ 2553 จากการเกิดภาวะ AHS 5 ครั้ง หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิมจำนวน 4 ครั้ง (ร้อยละ 80) และหายจากภาวะ AHS แต่มีร่องรอยความผิดปกติของระบบผิวหนัง 1 ครั้ง (ร้อยละ 20) เมื่อเทียบกับปี

งบประมาณ 2550 พบผู้ป่วยเสียชีวิตจากการเกิดภาวะ AHS 2 ครั้ง (ร้อยละ 66.70) และหายจากภาวะ AHS แต่มีร่องรอยความผิดปกติของระบบผิวหนัง 1 ครั้ง (ร้อยละ 33.30) (ภาพที่ 4)

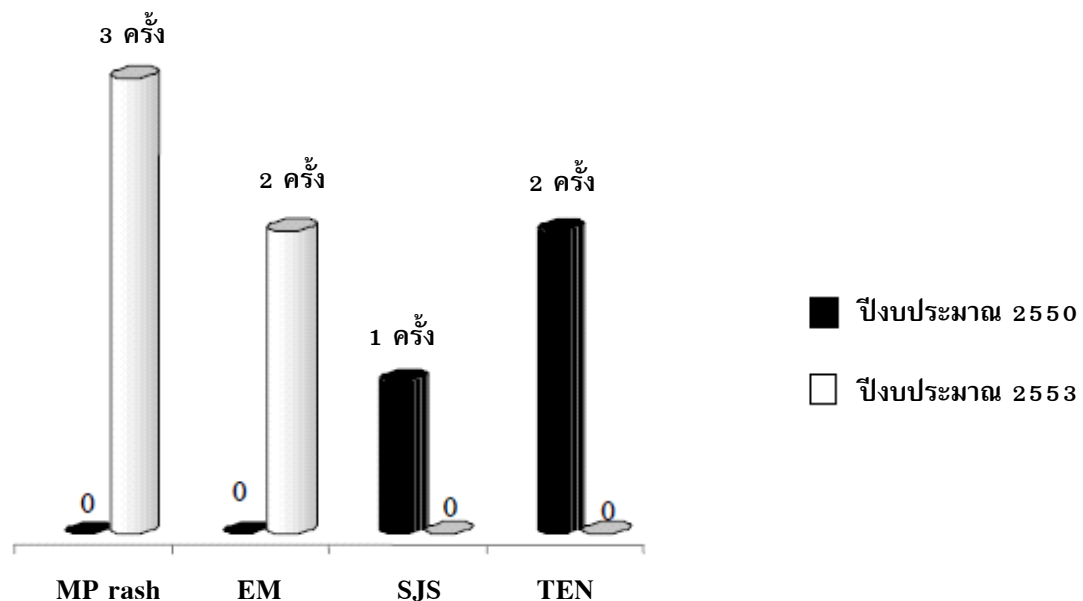
### วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย asymptomatic hyperuricaemia 126 คน คิดเป็นร้อยละ 24 ซึ่งตรงกับผลการศึกษาของ Rucker TD ที่รายงานว่ายาลด allopurinol

ตารางที่ 4 อาการร่วมทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีภาวะ allopurinol hypersensitivity syndrome จำนวน 5 คน

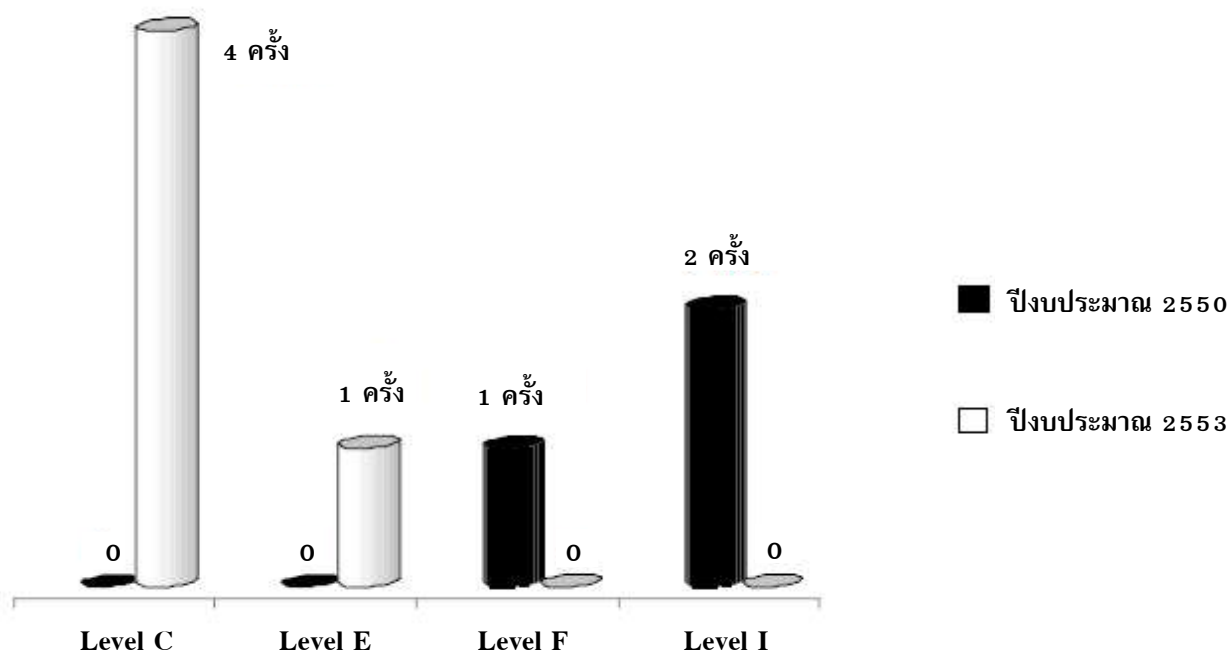
อาการแสดง	จำนวนผู้ป่วย (คน)
ไข้สูง (อุณหภูมิ >38 องศาเซลเซียส)	5
Transaminitis	0
Eosinophilia	5
Acute renal impairment	2
Oral erosions	5
Leucocytosis	5
Conjunctivitis	0

ภาพที่ 2 แสดงลักษณะและจำนวนอาการไม่พึงประสงค์จากภาวะ AHS ในปีงบประมาณ 2553 เทียบกับปี 2550



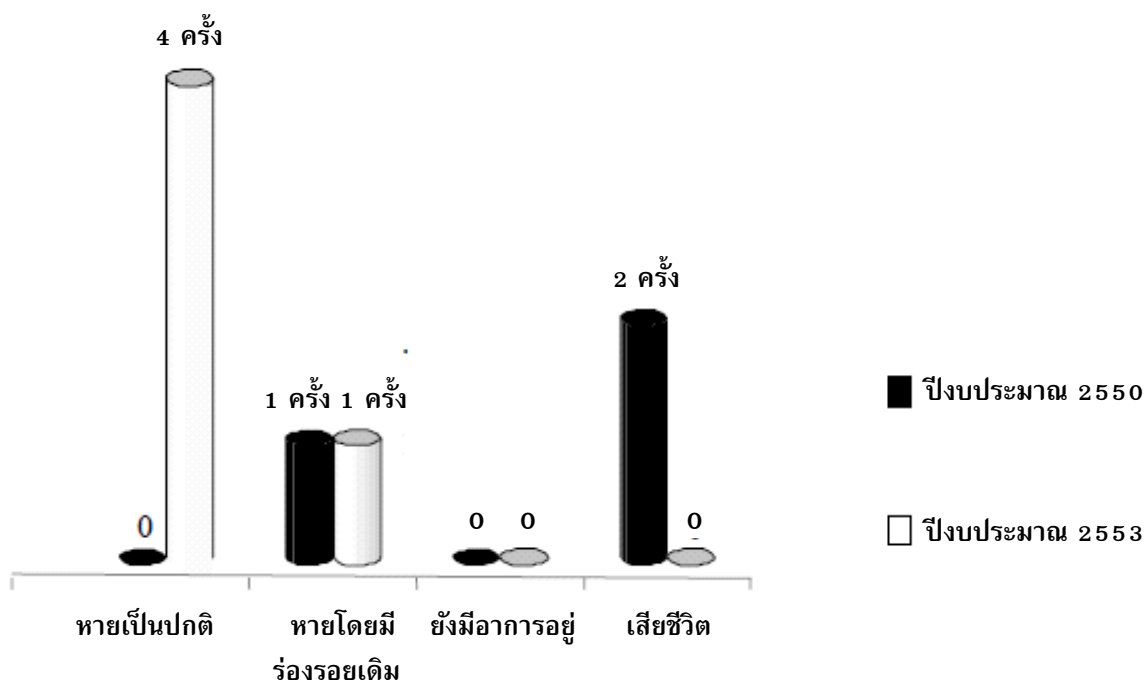
หมายเหตุ MP rash = Maculopapular Rash, EM = Erythema Maltiforme, SJS = Stevens-Johnson syndrome, TEN = Toxic Epidermal Necrolysis

ภาพที่ 3 แสดงระดับความรุนแรงและจำนวนการเกิดภาวะ AHS ในปีงบประมาณ 2553 เทียบกับปี 2550



หมายเหตุ Level C เกิดกับผู้ป่วยแต่ไม่ทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตราย  
 Level E เกิดกับผู้ป่วย เป็นอันตรายชั่วคราวและมีการบำบัดรักษา  
 Level F เกิดกับผู้ป่วย เป็นอันตรายชั่วคราวและนอน รพ. นานขึ้น  
 Level I เกิดกับผู้ป่วย เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต

ภาพที่ 4 แสดงผลลัพธ์ภายหลังการเกิดภาวะ AHS ในปีงบประมาณ 2553 เทียบกับปี 2550



อยู่ใน 10 อันดับแรกของยาที่จ่ายโดยทั่วไปในสหรัฐอเมริกา<sup>(13)</sup> ยานี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อชีวิตของผู้ป่วยได้ จากการรายงานในผู้ป่วย 80 รายที่เกิดภาวะ allopurinol hypersensitivity syndrome พบผู้ป่วย 9 คน จาก 67 คนที่ติดตามข้อมูลได้ รับประทาน ที่มีข้อบ่งใช้ไม่เหมาะสม โดยมีผู้ป่วย 20 คนที่เสียชีวิตจากภาวะ AHS นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Ranu H และคณะ ที่พบว่า อุบัติการณ์และความเสี่ยงในการเกิด AHS สามารถที่จะลดลงได้โดยการปฏิบัติตามแนวทางการรักษาอย่างเคร่งครัด คือการจ่ายยา allopurinol ให้เหมาะสมกับข้อบ่งใช้<sup>(14)</sup>

พบผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol ในขนาดที่สูง 63 คน คิดเป็นร้อยละ 12.00 โดยพบในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังจำนวน 21 คน โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เกิด AHS 5 คน ซึ่งเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับหลายๆ งานวิจัยที่พบว่าผู้ป่วย AHS มักเกิดจากปัญหาของภาวะโรคไตเรื้อรัง ที่มีการสะสมเมตาบอลิท์ของยา allopurinol และถูกกระตุ้นด้วยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย<sup>(3,15-17)</sup> จึงมีข้อแนะนำว่าควรที่จะให้ยาตามมาตรฐานการรักษา และปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต ทุกครั้งที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล<sup>(1,2,18)</sup> สำหรับอาการทางคลินิกที่พบในผู้ป่วย AHS 5 รายนั้น มีอาการทางคลินิกที่สำคัญคือมีไข้สูงเกิน 38 องศาเซลเซียส หลังได้รับยาไปแล้วประมาณ 1 สัปดาห์ พบภาวะ eosinophilia พบลักษณะผื่นแบบ maculopapular rash จำนวน 3 ราย และผื่นแบบ erythema multiforme จำนวน 2 ราย ซึ่งตรงกับอาการทางคลินิกของการเกิดภาวะ AHS โดยผู้ป่วยจะมีไข้หลังจากได้รับยาประมาณ 1 สัปดาห์ และมีผื่นแบบ maculopapular rash ซึ่งเป็นผื่นแพ้ยาที่พบได้บ่อยในปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบ Type IV reaction หากผู้ป่วยยังมีการใช้ยาอยู่ผื่นที่เกิดขึ้นจะพัฒนารูปแบบเป็นผื่นแบบ erythema multiforme และ SJS/TEN ในที่สุด<sup>(1,2,4)</sup> จากผลการดำเนินการในปีงบประมาณ 2553 เป็นต้นมายังคงพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ AHS เป็นจำนวน 5 คนแต่เมื่อวิเคราะห์ดูแล้วจะพบว่าระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นในระดับ E 1 ครั้ง และระดับ C 4 ครั้ง

ซึ่งถือว่าเป็นระดับที่ไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับปีงบประมาณ 2550 ซึ่งมีผู้ป่วยเกิด AHS จำนวน 3 ครั้ง ความรุนแรงระดับ F 1 ครั้ง และระดับ I 2 ครั้ง ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิต จะเห็นได้ว่าการพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol อย่างใกล้ชิด โดยมีการปฏิบัติตามแนวทางการรักษาอย่างเคร่งครัด พร้อมทั้งมีกระบวนการให้ความรู้กับผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง สามารถป้องกันและลดระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะ AHS ได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามการเกิดภาวะ AHS นอกจากปัจจัยสาเหตุการสะสมของเมตาบอลิท์ยา allopurinol และปัจจัยทางด้านระบบภูมิคุ้มกันแล้วยังมีปัจจัยที่สำคัญของการเกิดภาวะ AHS คือปัจจัยด้านพันธุกรรม<sup>(4,19-21)</sup> ซึ่งป้องกันได้ด้วยการตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อหาฮีน HLA B\*5801 ก่อนจ่ายยา allopurinol และอาจเป็นแนวทางที่พัฒนาต่อยอดต่อไป

## สรุป

การพัฒนาระบบการจัดการและติดตามการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol สามารถลดและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่รุนแรงถึงชีวิตผู้ป่วยได้ โดยหากมีการปฏิบัติให้เป็นมาตรฐานตามแนวทางการรักษาที่ได้กำหนดไว้ โดยสิ่งสำคัญที่ควรจะต้องปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา allopurinol คือ การใช้ยาให้ตรงตามข้อบ่งใช้ การเฝ้าระวังการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเกิด AHS มาก่อน ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง หัวใจล้มเหลว โรคไตเรื้อรัง ตับบกพร่อง และมะเร็ง โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอุบัติการณ์การเกิด AHS สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป ควรได้รับการตรวจค่าการทำงานของไตเพื่อปรับขนาดยาทุกครั้งที่มาทำการรักษา สำหรับแผนพัฒนาต่อไปคือใช้ระบบเทคโนโลยีสารสนเทศในการคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมตามค่าการทำงานของไตในการสั่งจ่ายของแพทย์ทุกครั้ง เพื่อป้องกันปัญหาการสั่งยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย ในอนาคตอาจมีการตรวจหาฮีน HLA\*5801 ก่อนจ่ายยา allopurinol เพื่อป้องกันอาการไม่พึง



ประสงค์ที่รุนแรง หากมีรายงานวิจัยที่ชัดเจนที่บอกถึงประสิทธิภาพของการตรวจ HLA\*5801 ที่ส่งผลต่อความปลอดภัยด้านยาต่อผู้ป่วย และมีต้นทุนประสิทธิผลดี (cost-effectiveness)

### กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยเรื่องนี้ได้รับการสนับสนุนด้วยดีจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาสารคาม นายแพทย์สุนทร ยนต์ตระกูล ขอขอบคุณเภสัชกรหญิงเพ็ญพร วุฒิจำนงค์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม ที่เป็นที่ปรึกษาที่ดีสำหรับโครงการนี้ เภสัชกรงานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกที่เป็นกำลังสำคัญในการดูแลผู้ป่วยและ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกคนที่ให้ความร่วมมือในการศึกษาครั้งนี้จนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

### เอกสารอ้างอิง

1. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:82-7.
2. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:337-43.
3. ชัยโรจน์ ชิงสนธิพร, บุญจริง เกียรติก้องศิริ, ประภาพร พิสิษฐกุล, วรวิทย์ เล่าห์เรณู, สมชาย อรรถศิลป์. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (Hyperuricemia) และโรคเก๊าท์ (Gout). *วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่ม* 2545;13:32-41.
4. มณีรัตน์ ธนกิติวิรุฬ, อัจฉรา กุลวิสุทธิ. Allopurinol hypersensitivity syndrome. *วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่ม* 2548;16:19-35.
5. Braden GL, Warzynski MJ, Golightly M, Ballow M. Cell-mediated immunity in allopurinol-induced hypersensitivity. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;70:145-51.
6. Roujeau JC. Epidermic necrolysis: advances in pathogenesis. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:546-7.
7. Melsom RD. Familial hypersensitivity to allopurinol with subsequent desensitization. *Rheumatology* 1999;38:1301.
8. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008;9:1617-22.
9. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B\*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:704-9.
10. Day RO, Graham GG, Hicks M, McLachlan AJ, Stocker SL, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:623-44.
11. Emmerson BT, Hazelton RA, Frazer IH. Some adverse reactions to allopurinol may be mediated by lymphocyte reactivity to oxypurinol. *Arthritis Rheum* 1988;31:436-40.
12. Hande KR, Noone MR, Stone WG. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47-56.
13. Rucker TD. The top-selling drug products: how good are they? *Am J Hosp Pharm* 1980; 37: 833-7.
14. Ranu H, Jiang J, Ming PS. A case series of allopurinol-induced toxic epidermal necrolysis. *Indian J Dermatol* 2011;56:74-6.
15. Arellano F, Sacristan JA. Frequency of serum creatinine monitoring during allopurinol therapy in ambulatory patients. *Ann Pharmacother* 2006;40:386-91.
16. Lee SS, Lin HY, Wang SR, Tsai YY. Allopurinol hypersensitivity syndrome. *Chin J Microbiol Immunol* 1994;27:140-7.
17. Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J* 2008;49:384-7.
18. Athisakul S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Inappropriate prescription of allopurinol in a teaching hospital. *J Med Assoc Thai* 2007;90:889-94.

19. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4134-9.
20. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy SA, et al. European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:99-107.
21. Sukasem C. Pharmacogenetic markers to predict drug-induced allergic reaction. *Thai Pharm Health Sci J* 2009;4:532-38.

**Abstract: Evaluation system to prevent adverse drug reaction from allopurinol in patients with chronic diseases**

**Adisak Thomudtha, B.Sc. (Pharm); Pariya Thomudtha, PharmD.(Hons), M.Sc. (Clinical Pharmacy)**

*Pharmacy Department, Mahasarakham Hospital*

*Journal of Health Science 2014;23:850-9.*

Allopurinol is a drug widely used to reduce uric acid in patients with gout. An adverse reaction from the drug, allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS), has been reported to cause severe effects to the skin and some internal organs, resulting in high morbidity and mortality. Such condition was found to be associated with high dosage prescription and the underlying chronic kidney diseases. The objective of this study was to evaluate a programme to prevent AHS. It was conducted as a prospective descriptive study from October 2009-June 2011 in Mahasarakham Hospital, Thailand. Patients with chronic diseases who required allopurinol would be monitored and routinely followed-up by a multidisciplinary team based on a guideline which was established to adjust dosage of allopurinol to fit with the renal function parameters. At the end of the study, there were 524 patients recruited. It was found that AHS was detected in 4 patients with the incidence of 0.23 per 1,000 prescriptions. The complications were found to be mild with 4 cases of level C (not harmful) and 1 case of level E (temporary and require a medication); and all incidents were associated with the consumption of high dose of the drug. The AHS patients were of older age (with mean age of 67 years old); and four of the 5 cases had concurrent renal disease and one with high blood pressure. The skin rashes were found to be maculopapular (3 cases) and erythema multiforme (2 cases). The program demonstrated a lower level of drug reaction compared to the years 2007-2008 when 3 cases (0.14 per 1,000 prescriptions) of severe AHS was observed with serious complications resulting in 2 deaths. Among the three, toxic epidermal necrolysis were found in 2 cases and Stevens-Johnson syndrome in one. Therefore, it could be concluded that the AHS prevention program was effective in preventing severe complications of adverse allopurinol reaction. Continued implementation of the approach is recommended, with particular attention on the patients with old age or kidney diseases.

**Key words: Evaluation, Adverse Drug Reaction, allopurinol Hypersensitivity Syndrome.**