

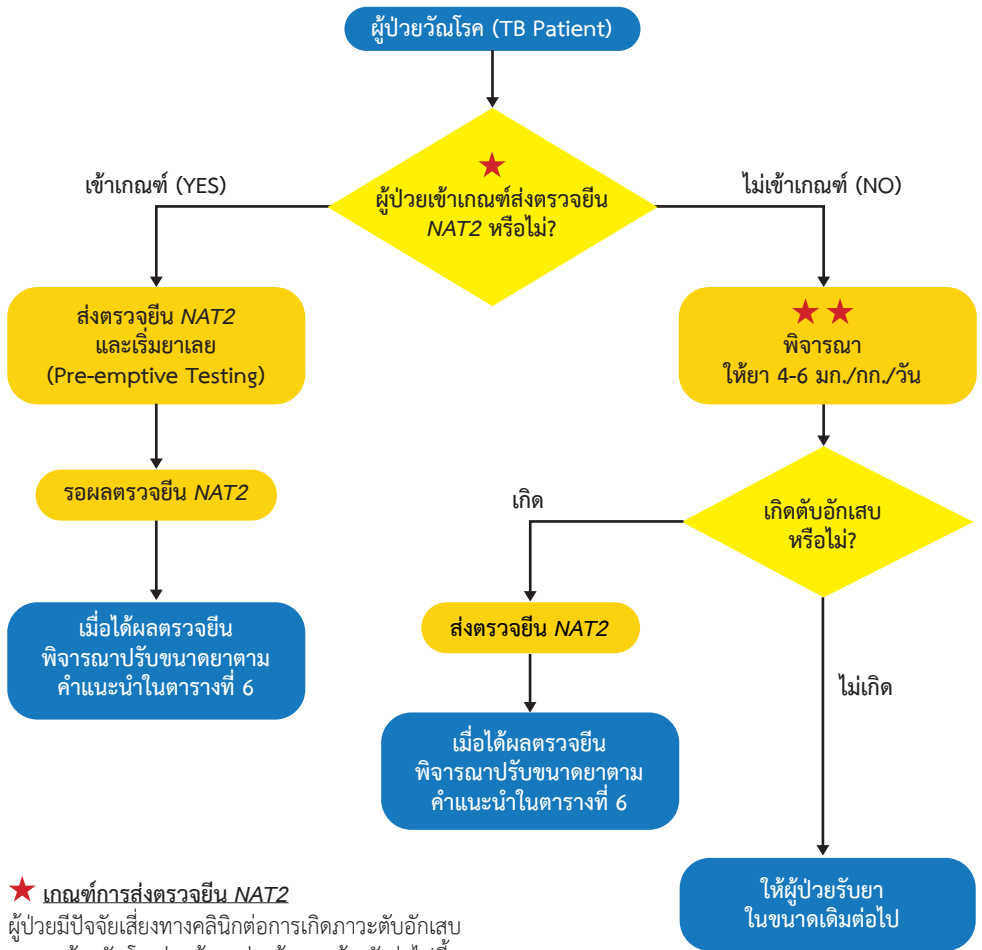


แนวทางการส่งตรวจ ยีน **NAT2**

และการปฏิบัติด้าน

เภสัชพันธุศาสตร์
สำหรับยา **Isoniazid**
ตามผลการตรวจยีน

แนวทางการตัดสินใจส่งตรวจยีน NAT2



★ เกณฑ์การส่งตรวจยีน NAT2

ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกต่อการเกิดภาวะดับอักเสบจากยาต้านวัณโรคร่วมด้วยอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. อายุ ≥ 60 ปี
2. มีประวัติการติดเชื้อสุราเป็นประจำ
3. มีประวัติโรคตับแข็ง ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง หรือมีผลการตรวจการทำงานของตับ (LFT) ผิดปกติ
4. ติดเชื้อเอชไอวี
5. มีภาวะ hypoalbuminemia (serum albumin < 3.5 g/dL)
6. มีภาวะน้ำหนักตัวน้อย (ดัชนีมวลกาย < 18.5 kg/m²)
7. รับประทานหรือสารอื่นร่วมด้วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับ

★★ ตามแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2569



สารบัญ

● คำนิยม	3
● คำชี้แจง	6
● บทนำ	7
○ การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	10
○ Isoniazid และการใช้รักษาวัณโรค	10
○ Gene NAT2	13
○ ความสัมพันธ์ระหว่างการแปรผันของยีน NAT2 และความปลอดภัยจากการใช้ยา Isoniazid	20
○ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยา Isoniazid	24
● แนวทางการส่งตรวจยีน NAT2 และการปฏิบัติด้านเภสัชพันธุศาสตร์ สำหรับยา Isoniazid ตามผลการตรวจยีน	29
● การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีน NAT2 และข้อจำกัด	35
● เอกสารอ้างอิง	37
● อภิธานศัพท์	43
● รายชื่อคณะทำงานจัดทำแนวทางการปรับขนาดยา Isoniazid ด้วยข้อมูลจีโนไทป์ของยีน NAT2	46

คำนิยาม

การนำองค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์มาใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อการดูแลประชาชน คือหัวใจสำคัญของการพัฒนาระบบสุขภาพ “แนวทางการส่งตรวจยีน NAT2 และการปฏิบัติด้านเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับยา Isoniazid ตามผลการตรวจยีน” ฉบับนี้เป็นผลงานที่สะท้อนความร่วมมือในการเชื่อมโยงองค์ความรู้ด้านพันธุศาสตร์และหลักฐานเชิงประจักษ์สู่การปฏิบัติทางคลินิก เพื่อสนับสนุนการรักษาโรคที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และคำนึงถึงประสิทธิภาพควบคู่กับความปลอดภัยในการใช้ยา

แนวทางฉบับนี้เกิดจากความร่วมมือระหว่างคณะทำงานจัดทำแนวทางการปรับขนาดยา Isoniazid ด้วยข้อมูลจีโนไทป์ของยีน NAT2 ภายใต้การสนับสนุนของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และโครงการวิจัยการศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์ของการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งได้รับทุนวิจัยจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ความร่วมมือดังกล่าวเป็นตัวอย่างของการนำผลงานวิจัยมาพัฒนาเป็นแนวทางที่บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขสามารถใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วยได้อย่างเป็นระบบ

การใช้ข้อมูลพันธุกรรมประกอบการเลือกและปรับขนาดยา เป็นส่วนสำคัญของการแพทย์แม่นยำ (Precision Medicine) และสอดคล้องกับทิศทางการพัฒนาระบบสุขภาพที่มุ่งนำวิทยาศาสตร์ เทคโนโลยี และนวัตกรรมมาเพิ่มคุณภาพบริการ แนวทางฉบับนี้จึงเป็นก้าวสำคัญในการสนับสนุนการใช้ข้อมูลยีน NAT2 ประกอบการรักษาด้วยยา Isoniazid โดยมีเป้าหมายเพื่อเพิ่มความเหมาะสมในการใช้ยา ลดความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์ และส่งเสริมคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรค

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ให้ความสำคัญกับการพัฒนาศักยภาพห้องปฏิบัติการการส่งเสริมมาตรฐานการตรวจทางพันธุศาสตร์และเภสัชพันธุศาสตร์ ตลอดจนการสนับสนุน

ให้ประชาชนเข้าถึงบริการ ที่มีคุณภาพอย่างทั่วถึง การนำแนวทางฉบับนี้ไปใช้ในสถานพยาบาล ควบคู่กับการพัฒนาเครือข่ายห้องปฏิบัติการและความร่วมมือของทีมสหวิชาชีพ จะช่วยเชื่อมโยงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการกับการตัดสินใจรักษา และขับเคลื่อนการแพทย์แม่นยำให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างเป็นรูปธรรม

ผมขอขอบคุณคณะทำงาน ผู้เชี่ยวชาญ คณาจารย์ นักวิจัย และบุคลากรทุกท่าน ที่ร่วมกันรวบรวม วิเคราะห์ และสังเคราะห์องค์ความรู้ด้วยความมุ่งมั่น จนสำเร็จเป็นแนวทางฉบับนี้ และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวทางดังกล่าวจะเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ และสาธารณสุขในการดูแลผู้ป่วยโรค พร้อมทั้งเป็นรากฐานของการพัฒนาบริการเภสัชพันธุศาสตร์ เพื่อยกระดับระบบสุขภาพไทยให้มีคุณภาพ ปลอดภัย และตอบสนองต่อความต้องการของประชาชนได้อย่างยั่งยืน



(ดร.นพ.อดิสรณ์ วรรณะศักดิ์)

อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

ที่ปรึกษาคณะทำงานจัดทำแนวทางการปรับขนาดยา Isoniazid

ด้วยข้อมูลจีโนไทป์ของยีน NAT2

คำชี้แจง

แนวทางการสังเกตรอยโรค NAT2 และการปฏิบัติด้านเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับยา isoniazid ตามผลการตรวจยีน ฉบับนี้ จัดทำขึ้นโดยคณะทำงานจัดทำแนวทางการปรับขนาดยา isoniazid ด้วยข้อมูลจีโนมไทป์ของยีน NAT2 ร่วมกับโครงการวิจัยการศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์ของการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยา โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นแนวทางการประกอบการพิจารณาปรับขนาดยา Isoniazid ในผู้ป่วยวัณโรค โดยอาศัยหลักฐานทางวิชาการที่เป็นปัจจุบัน ประกอบกับความคิดเห็นและประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญในคณะทำงานฯ

ข้อเสนอแนะในแนวทางฉบับนี้เป็น แนวทางสำหรับประกอบการพิจารณาในการปฏิบัติงาน มิใช่ข้อบังคับหรือข้อกำหนดตายตัว ผู้ปฏิบัติงานสามารถพิจารณาปรับเปลี่ยนหรือปฏิบัติแตกต่างจากข้อเสนอแนะได้ตามเหมาะสม โดยคำนึงถึงบริบท สภาวะของผู้ป่วย ข้อมูลทางคลินิก และเหตุผลทางวิชาการในแต่ละกรณี แนวทางฯ ฉบับนี้จัดทำขึ้นเพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจทางคลินิกและการปฏิบัติงานด้านเภสัชพันธุศาสตร์ ทั้งนี้ คณะผู้จัดทำขอสงวนสิทธิ์ในการนำข้อความหรือข้อเสนอแนะในแนวทางฉบับนี้ไปใช้เป็นหลักฐานอ้างอิงทางกฎหมาย โดยการนำไปใช้ในผู้ป่วยแต่ละรายควรผ่านการพิจารณาและดุลยพินิจของแพทย์หรือผู้ประกอบวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง โดยพิจารณาข้อมูลและสถานการณ์เฉพาะรายร่วมด้วย



บทนำ

การใช้ยาอย่างสมเหตุผลเป็นองค์ประกอบสำคัญของระบบสุขภาพ เนื่องจากมีผลโดยตรงต่อประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษา ตลอดจนค่าใช้จ่ายทั้งในระดับผู้ป่วยและระบบบริการสุขภาพ ปัจจุบันการประยุกต์ใช้ความรู้ด้านเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics) ทางคลินิกมีบทบาทเพิ่มขึ้นในการอธิบายความแตกต่างระหว่างบุคคลต่อการตอบสนองต่อยา รวมถึงการลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา และสนับสนุนการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมกับลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วยแต่ละราย

วัณโรค (tuberculosis; TB) ยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย แม้จะมีความก้าวหน้าในการวินิจฉัยและการรักษา แต่การลดการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากวัณโรคยังคงเป็นความท้าทายสำคัญ การรักษาวัณโรคจำเป็นต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกันและต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน โดย isoniazid (INH) เป็นยาหลักที่มีบทบาทสำคัญในสูตรการรักษา อย่างไรก็ตาม การเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค (anti-tuberculosis drug-induced liver injury; AT-DILI) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยา isoniazid (INH) ร่วมกับยาต้านวัณโรคชนิดอื่นในสูตรมาตรฐาน ภาวะดังกล่าวอาจทำให้ต้องหยุดหรือปรับเปลี่ยนการรักษา ส่งผลให้การรักษาล่าช้า เพิ่มความเสี่ยงต่อการรักษาล้มเหลวและการเกิดเชื้อวัณโรคดื้อยา และในกรณีที่รุนแรงอาจนำไปสู่ภาวะตับวายเฉียบพลันและเสียชีวิตได้

ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *N-acetyltransferase 2* (NAT2) มีผลต่อความสามารถในการเปลี่ยนแปลงและกำจัดยา INH ออกจากร่างกาย โดยผู้ที่มีลักษณะการทำงานของเอนไซม์ NAT2 แบบ slow acetylator มีการกำจัดยา INH ได้ช้ากว่าและมีระดับยาสะสมในร่างกายสูงขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด AT-DILI การตรวจ

จีโนไทป์ของยีน NAT2 จึงเป็นข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่มีศักยภาพในการนำมาใช้ประกอบการพิจารณาขนาดยา INH ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อเพิ่มความปลอดภัย และลดความเสี่ยงจากการใช้ยา

ประเทศไทยมีการพัฒนาองค์ความรู้และระบบบริการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ของยีน NAT2 อย่างต่อเนื่อง โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้วิจัยและพัฒนาวิธีตรวจ NAT2 diplotype สำหรับใช้ในทางคลินิก และมีการพัฒนาวิธีการตรวจให้เหมาะสมกับระบบบริการห้องปฏิบัติการ รวมทั้งสนับสนุนการถ่ายทอดเทคโนโลยีและการขยายเครือข่ายการตรวจไปยังหน่วยบริการในภูมิภาค ส่งผลให้ผู้ป่วยวัณโรคสามารถเข้าถึงการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ได้มากขึ้น นอกจากนี้ การตรวจดังกล่าวยังได้รับการผลักดันและอยู่ระหว่างการพิจารณานำเข้าสู่ระบบสิทธิประโยชน์ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ซึ่งเป็นก้าวสำคัญในการนำเภสัชพันธุศาสตร์เข้าสู่ระบบบริการสุขภาพของประเทศไทย

อย่างไรก็ตาม แม้ประเทศไทยจะมีความพร้อมด้านการตรวจ NAT2 และมีการสนับสนุนให้ประชาชนสามารถเข้าถึงบริการตรวจได้มากขึ้น แต่การนำผลตรวจทางพันธุกรรมไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยยังจำเป็นต้องมีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนและเป็นระบบ โดยเฉพาะในขั้นตอนการพิจารณาข้อบ่งชี้และการส่งตรวจ การแปลผล NAT2 diplotype เป็นลักษณะการทำงานของเอนไซม์ และการนำผลดังกล่าวไปประกอบการพิจารณาปรับขนาดยา INH รวมถึงการติดตามและประเมินผู้ป่วยร่วมกับข้อมูลทางคลินิกอื่น ๆ ปัจจุบันยังขาดแนวทางปฏิบัติด้านเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับการใช้ผลตรวจ NAT2 เพื่อการปรับขนาดยา INH ที่มีความชัดเจน เป็นระบบ และเหมาะสมกับบริบทของการให้บริการผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย

ดังนั้น เพื่อให้การตรวจ NAT2 สามารถเชื่อมโยงจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไปสู่การใช้ประโยชน์ทางคลินิกได้อย่างเป็นรูปธรรม จึงมีความจำเป็นต้องจัดทำ “แนวทางการส่งตรวจยีน NAT2 และการปฏิบัติด้านเภสัชพันธุศาสตร์สำหรับยา Isoniazid ตามผลการตรวจยีน” เพื่อเป็นแนวทางสำหรับแพทย์ เภสัชกร บุคลากรห้องปฏิบัติการ และ



ผู้เกี่ยวข้องในการส่งตรวจ แผลผล และประยุกต์ใช้ข้อมูล NAT2 ในการดูแลผู้ป่วยวัณโรค โดยมุ่งหวังให้เกิดการใช้ยา INH อย่างเหมาะสม เพิ่มความปลอดภัย ลดความเสี่ยงจาก AT-DILI และสนับสนุนการรักษาวัณโรคให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องประกอบด้วยหัวข้อดังนี้

- Isoniazid และการใช้รักษาวัณโรค
- Gene: *NAT2*
- ความสัมพันธ์ระหว่างการแปรผันของยีน *NAT2* และความปลอดภัยจากการใช้ยา Isoniazid
- ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยา Isoniazid

Isoniazid และการใช้รักษาวัณโรค

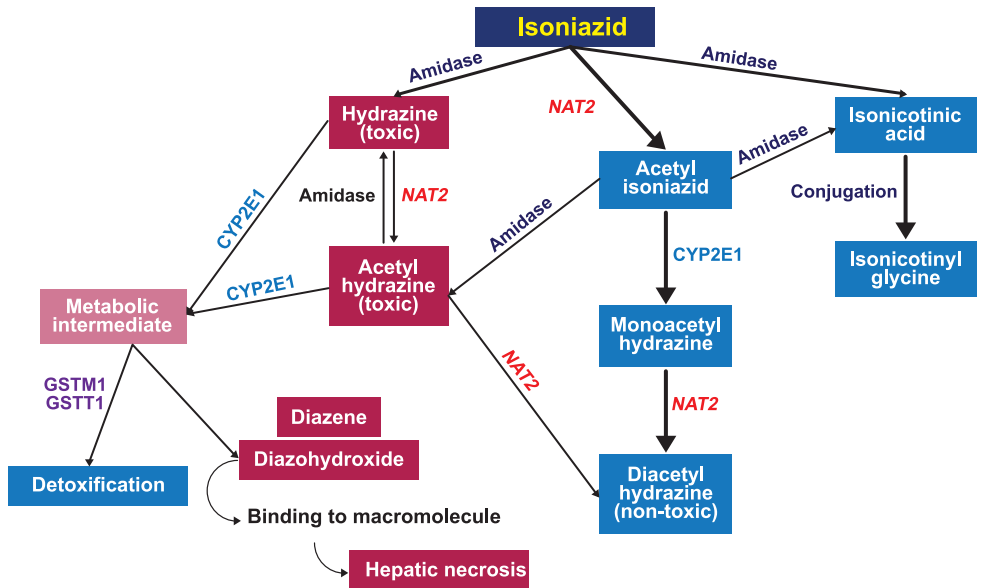
isoniazid (isonicotinic acid hydrazide; INH) เป็นหนึ่งในยาที่สำคัญในสูตรการรักษาวัณโรคปอดและวัณโรคนอกปอด ในประเทศไทยมีการใช้ยา INH ในรูปแบบชนิดเม็ดสำหรับรับประทาน ซึ่งมีทั้งแบบที่เป็นยาเดี่ยว (ขนาด 100 และ 300 มิลลิกรัม) และเป็นยาในสูตรผสม (fixed-dose drug combination; FDC) กับ Rifampicin (RIF) หรือผสมกับ Rifampicin, Pyrazinamide (PZA) และ Ethambutol (EMB)^{1,2}

ขนาดยา INH ที่แนะนำตามแนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย พ.ศ. 2561 สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัว 35-70 กิโลกรัม คือ 300 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือนหรือนานกว่า เช่น 9-12 เดือน กรณีวัณโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบหรือวัณโรคของกระดูกและข้อ สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 35 กิโลกรัม หรือมากกว่า 70 กิโลกรัม ควรคำนวณขนาดยาตามน้ำหนักตัวจริง (actual body weight) อย่างไรก็ตาม การกำหนดขนาดยา INH ตามน้ำหนักตัวเพียงอย่างเดียวอาจไม่สามารถสะท้อนความแตกต่างระหว่างบุคคลในการเปลี่ยนแปลงและกำจัดยาได้ทั้งหมด เนื่องจากปัจจัยทางพันธุกรรม โดยเฉพาะความหลากหลายของยีน *N-acetyltransferase 2 (NAT2)* มีผลต่ออัตราการ acetylation ของ INH และทำให้ระดับการสัมผัสยาของผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน



INH เป็นยาที่มีการดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหารโดยเฉพาะตอนท้องว่าง (อาหารอาจลดปริมาณการดูดซึมของยา) ระยะเวลาที่ใช้ในการทำให้เกิดระดับยาสูงสุดในเลือด (time to maximum plasma concentration; T_{max}) คือ 1-2 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา^{3,4} ยามีการกระจายตัวไปตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี (ค่า volume of distribution โดยเฉลี่ยเท่ากับ 0.6 ลิตรต่อกิโลกรัม) การเปลี่ยนสภพยา INH เกิดขึ้นที่ตับร้อยละ 50-90 โดยอาศัยเอนไซม์หลักคือ N-acetyltransferase 2 (NAT2) ได้เป็น N-acetylisoniazid (AcINH) ซึ่งมีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อต่ำกว่า INH ประมาณ 100 เท่า⁵⁻⁹ และเมตาบอไลต์ (metabolites) นี้จะถูกเปลี่ยนสภพเป็น Acetylhydrazine และ Diacetylhydrazine ก่อนถูกขับทิ้งออกจากร่างกาย นอกจากนี้ INH บางส่วนยังถูกเปลี่ยนสภพด้วยเอนไซม์ Cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1 (CYP2E1) ได้เป็นเมตาบอไลต์ Diazohydroxide ที่อาจเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxic) แต่เมตาบอไลต์ดังกล่าวจะถูกกำจัดโดยเอนไซม์ Glutathione S-transferase (GST) ต่ออีกทอดหนึ่ง⁵⁻¹⁰ การขับทิ้งของยาออกจากร่างกายจะเกิดที่ไตเป็นหลัก (ประมาณร้อยละ 90 ของขนาดยาที่รับประทาน) และส่วนที่เหลือจะถูกขับทิ้งทางอุจจาระ โดยยาร้อยละ 80 ที่ถูกขับทิ้งทางไตจะอยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์^{5,8,9} ดังนั้นการใช้ยา INH ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา

การใช้ยา INH โดยทั่วไปมักมีความปลอดภัยที่ดี อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบได้ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ง่วง อาการชาปลายมือ-ปลายเท้า (peripheral neuropathy)¹¹ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้มักไม่รุนแรง และมีแนวทางการป้องกันและจัดการปัญหา เช่น การรับประทานพร้อมอาหาร รับประทานยาก่อนนอน หรือรับประทานวิตามินบี 6 นอกจากนี้ INH ยังสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 และส่งผลเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ที่ใช้รักษาโรคร่วมของผู้ป่วยได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม การใช้ยา INH เพื่อรักษาวัณโรคในปัจจุบันเป็นการใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ โดยเฉพาะ RIF ซึ่งมีผลเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP isozymes ได้มากกว่าผลยับยั้งจาก INH ทำให้ผลสุทธิของการใช้ยาร่วมกันจึงเป็นไปได้ในทางเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP isozymes จาก RIF เป็นหลัก¹¹ นอกจากอาการไม่พึงประสงค์ของ INH ข้างต้นแล้ว ยังมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาอีกหลายประการ เช่น ผื่นแพ้ยา อาการทางจิตเวช และภาวะตับอักเสบ (hepatitis)



รูปที่ 1 Metabolic pathway ของยา INH (ดัดแปลงจาก Klein DJ และคณะ¹⁶)

CYP2E1 = Cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1, GSTM1= Glutathione S-transferase M1, GSTT1= Glutathione S-transferase T1, NAT2 = N-acetyltransferase 2

ที่มักไม่สามารถคาดการณ์ได้ชัดเจนและอาจมีความรุนแรง ส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้ป่วยและความสม่ำเสมอของการใช้ยาที่เป็นหนึ่งในปัจจัยชี้วัดประสิทธิภาพของการรักษาโรคได้ โดยเฉพาะปัญหาภาวะตับอักเสบที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในช่วงที่ผ่านมา เนื่องจากเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงและทำให้เสียชีวิตได้ในบางราย ประกอบกับมีการค้นพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรม (genetic variation/polymorphism) ของยีน **NAT2** ที่ทำให้การทำงานของเอนไซม์ **NAT2** ลดลง (slow acetylation) มีความสัมพันธ์กับระดับยา INH ในเลือดที่สูงขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงต่อเกิดภาวะตับอักเสบจากยา INH¹²⁻¹⁴ จากการที่ INH ถูกย่อยด้วยเอนไซม์ Amidase มากขึ้นได้เป็นเมตาบอไลต์ที่มีความเป็นพิษต่อดับ เช่น Hydrazine และ Acetylhydrazine ที่อาจทำให้เกิด reactive oxygen species (ROS) หรือรบกวนการทำงานของ Mitochondria¹⁵ หรือ Diazohydroxide ที่อาจเป็น Hapten จับกับสาร Macromolecule และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิด Hepatic necrosis¹⁵⁻¹⁷ (รูปที่ 1) ดังนั้นการตรวจคัดกรองลักษณะ



ทางพันธุกรรมของยีน NAT2 จึงอาจมีส่วนช่วยให้การใช้ยา INH มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากขึ้นได้

Gene: NAT2

ยีน NAT2 อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 8 มีความหลากหลายทางพันธุกรรม (genetic variation) หลายรูปแบบ โดยเฉพาะชนิด single nucleotide polymorphism (SNP) ที่พบได้หลายตำแหน่ง ความหลากหลายดังกล่าวสามารถเกิดร่วมกันเป็นรูปแบบจำเพาะของอัลลีล (allele) หรือแฮพโลไทป์ (haplotype) ซึ่งแต่ละรูปแบบอาจมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ NAT2 แตกต่างกัน ความหลากหลายของยีน NAT2 มีผลต่อความสามารถในการเปลี่ยนแปลงและกำจัดยา INH ส่งผลให้เกิดลักษณะทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่เรียกว่า acetylator phenotype ซึ่งสามารถจำแนกเป็นกลุ่มตามระดับการทำงานของเอนไซม์ NAT2 ดังนั้น การตรวจ NAT2 genotype เพื่อให้ทราบคู่ของอัลลีลหรือแฮพโลไทป์ (diplotype) จึงสามารถนำมาใช้ทำนาย acetylator phenotype และใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาความเหมาะสมของขนาดยา INH ในผู้ป่วยแต่ละราย

ปัจจุบัน Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar) ได้พัฒนาระบบการตั้งชื่ออัลลีลหรือแฮพโลไทป์ของยีน NAT2 (allele/haplotype nomenclature) ให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน และสอดคล้องกับข้อมูลทางพันธุกรรมและหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เป็นปัจจุบันมากยิ่งขึ้น ระบบใหม่นี้แตกต่างจากระบบเดิม (legacy nomenclature) ในหลายประการ โดยเฉพาะการเปลี่ยนชนิดเบสที่ตำแหน่งอ้างอิง c.803 (variant switching) ซึ่งในระบบเดิมใช้ลำดับเบสอ้างอิง X14672.1 ซึ่งมีเบสที่ตำแหน่ง c.803 เป็น Adenine (A) ส่งผลให้อัลลีล NAT2*4 ถูกกำหนดให้เป็นอัลลีลอ้างอิง (reference allele) ในขณะที่ระบบใหม่ของ PharmVar ใช้ลำดับเบสอ้างอิง NG_012246.1 ที่มีเบสที่ตำแหน่ง c.803 เป็น Guanine (G) ซึ่งตรงกับอัลลีลที่เคยเรียกว่า *12A ในระบบเดิม จึงถูกใช้เป็นอัลลีลอ้างอิงแทน และกำหนดชื่อใหม่เป็น NAT2*1.001 การเปลี่ยนแปลงลำดับเบสอ้างอิงดังกล่าวมีผลต่อการตั้งชื่ออัลลีลของ NAT2 โดยอัลลีลที่เคยรายงานเป็น NAT2*4 ตามระบบเดิมได้รับการกำหนดชื่อใหม่เป็น NAT2*4.001 แทน

นอกจากนี้ PharmVar ได้ทบทวนและปรับปรุงฐานข้อมูลและการตั้งชื่ออัลลีลของ ยีน *NAT2* ทั้งหมด โดยอัลลีลที่มีหลักฐานสนับสนุนไม่เพียงพอจะถูกยกเลิกการใช้งาน (retired allele) เช่น **5H*, **5X* และ **11B* ขณะที่บางอัลลีลมีการเปลี่ยนชื่อเพื่อให้ สอดคล้องกับระบบ nomenclature และลำดับอ้างอิงที่เป็นปัจจุบัน เช่น **20* ซึ่งได้รับการ ปรับชื่อใหม่เป็น *NAT2*4.004*

ดังนั้น การรายงานผลการตรวจยีน *NAT2* ควรระบุระบบการตั้งชื่ออัลลีล/ แสพโทไทป์ที่ใช้ให้ชัดเจน และควรอ้างอิง nomenclature ของ PharmVar ที่เป็นปัจจุบัน เพื่อป้องกันความคลาดเคลื่อนในการเรียกชื่อและแปลผล โดยเฉพาะเมื่อมีการเปรียบเทียบ ผลการตรวจระหว่างห้องปฏิบัติการ หรือการเชื่อมโยงผลการตรวจกับฐานข้อมูล หรือ แนวทางทางเภสัชพันธุศาสตร์ที่อาจใช้ระบบการตั้งชื่อแตกต่างกัน ทั้งนี้ รายละเอียดการ เปลี่ยนแปลงชื่ออัลลีลแสดงไว้ใน **ตารางที่ 1**

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลง nomenclature ของ *NAT2* gene
โดย the Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar)

ชื่อเรียกเดิม (legacy names)	การ เปลี่ยนแปลง (change)	รายละเอียดการเปลี่ยนแปลง/แก้ไข (description of changes/edits)
<i>*12A</i> , <i>*12B</i> , <i>*12C</i> , และ <i>*12I</i>	เปลี่ยนชื่อ	<i>*12A</i> ถูกเปลี่ยนชื่อเป็น <i>*1.001</i> เนื่องจากลำดับเบส สอดคล้องกับลำดับอ้างอิง (RefSeq) NG_012246.1 และถูก กำหนดให้เป็นอัลลีลอ้างอิงของกลุ่ม <i>*1</i> ส่วน <i>*12B</i> , <i>*12C</i> , และ <i>*12I</i> ถูกจัดเป็นอัลลีลย่อย (suballele) ของกลุ่มอัลลีล <i>*1</i> และ เปลี่ยนชื่อเป็น <i>*1.002</i> , <i>*1.003</i> , และ <i>*1.004</i> ตามลำดับ ทั้งนี้ อัลลีลในกลุ่ม <i>*12</i> เดิม ที่มี SNP อื่นเพิ่มเติมอาจได้ รับเลขใหม่ ขณะที่บางอัลลีลถูกยกเลิกเนื่องจากมีหลักฐาน สนับสนุนไม่เพียงพอ
<i>*4</i> , <i>*11A</i> , <i>*13A</i> , และ <i>*20</i>	เปลี่ยนชื่อ	<i>*4</i> ถูกเปลี่ยนชื่อเป็น <i>*4.001</i> เนื่องจากมี c.803G>A ส่วน <i>*11A</i> , <i>*13A</i> และ <i>*20</i> ถูกจัดเป็นอัลลีลย่อยของกลุ่มอัลลีล <i>*4</i> และเปลี่ยนชื่อเป็น <i>*4.002</i> , <i>*4.003</i> , และ <i>*4.004</i> ตามลำดับ



ชื่อเรียกเดิม (legacy names)	การ เปลี่ยนแปลง (change)	รายละเอียดการเปลี่ยนแปลง/แก้ไข (description of changes/edits)
*5	เปลี่ยนชื่อ	อัลลีลที่มี c.341T>C และไม่มี SNP อื่นที่ทำให้การเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนจะถูกจัดกลุ่มเป็น *5 โดย *5B, *5C, *5F และ *5W เดิม ถูกเปลี่ยนชื่อเป็น *5.002, *5.001, *5.003, และ *5.004 ตามลำดับ ทั้งนี้ อัลลีลในกลุ่ม *5 เดิม ที่มี SNP อื่นเพิ่มเติมอาจได้รับเลขใหม่ ขณะที่บางอัลลีลถูกยกเลิกเนื่องจากมีหลักฐานสนับสนุนไม่เพียงพอ
*5A และ *5D	เปลี่ยนชื่อ	*5A และ *5D ถูกเปลี่ยนชื่อเป็น *16.002 และ *16.001 ตามลำดับ
*6	เปลี่ยนชื่อ	อัลลีลที่มี c.590G>A และ c.803G>A จะถูกจัดกลุ่ม *6 ได้แก่ *6A, *6B, *6D, *6E และ *6L เดิม เปลี่ยนชื่อเป็น *6.002, 6.001, 6.003, 6.004, และ 6.005 ตามลำดับ ทั้งนี้ อัลลีลในกลุ่ม *6 เดิม ที่มี SNP อื่นเพิ่มเติมอาจได้รับเลขใหม่ ขณะที่บางอัลลีลถูกยกเลิกเนื่องจากมีหลักฐานสนับสนุนไม่เพียงพอ
*6C	เปลี่ยนชื่อ	*6C ถูกเปลี่ยนชื่อเป็น *34.001 โดยอัลลีลที่มี c.590G>A และไม่มี SNP อื่นที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน จะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม *34
*7	เปลี่ยนชื่อ	อัลลีลที่มี c.803G>A และ c.857G>A และไม่มี SNP อื่นที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน จะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม *7 ได้แก่ *7A และ *7B เดิมที่ถูกเปลี่ยนชื่อเป็น *7.001 และ *7.002 ตามลำดับ
*7C	เปลี่ยนชื่อ	*7C ถูกเปลี่ยนชื่อเป็น *40.001 โดยอัลลีลที่มี c.857G>A และไม่มี SNP อื่นที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน จะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม *40

ชื่อเรียกเดิม (legacy names)	การเปลี่ยนแปลง (change)	รายละเอียดการเปลี่ยนแปลง/แก้ไข (description of changes/edits)
*12E	เปลี่ยนชื่อ	*12E ถูกเปลี่ยนชื่อเป็น *41.001 เนื่องจากมี SNP ที่ทำให้กรดอะมิโนเปลี่ยนคือ c.578C>T
*14	เปลี่ยนชื่อ	อัลลีลที่มี c.191G>A และ c.803G>A และไม่มี SNP อื่นที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน จะถูกจัดเป็น *14 โดย *14A และ *14B เดิม ที่ถูกเปลี่ยนชื่อเป็น *14.001 และ *14.002 ตามลำดับ
*14E, *14G, และ *14I	เปลี่ยนชื่อ	อัลลีลที่มี c.191G>A เพียงตำแหน่งเดียวจะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม *46 ได้แก่ *14E, *14G และ *14I เดิม ที่ถูกเปลี่ยนชื่อเป็น *46.001, *46.002 และ *46.003 ตามลำดับ
*15 และ *16	นำกลับมาใช้ใหม่	นำเลข *15 และ *16 กลับมาใช้ใหม่ในระบบการตั้งชื่อสำหรับมนุษย์ (เดิมเคยใช้เรียกอัลลีลในหนูแฮมสเตอร์ซีเรียแต๋ ยกเลิกไป) โดยเปลี่ยนชื่อ *14D เป็น *15.001 และเปลี่ยนชื่อ *5D, *5A เป็น *16.001, *16.002 ตามลำดับ
*5H, *5X, และ *11B	ยกเลิกการใช้ (retired)	อัลลีลเหล่านี้ถูกถอดออกจากระบบการตั้งชื่อ เนื่องจากมีหลักฐานสนับสนุนไม่เพียงพอ
*12	ยกเลิกการใช้	ชื่อกลุ่มอัลลีล *12 ถูกยกเลิก โดยบางอัลลีลถูกจัดอยู่ในกลุ่ม *1 และบางอัลลีลได้รับหมายเลขใหม่ตามลักษณะของ SNP ที่ทำให้กรดอะมิโนเปลี่ยน
*20	ยกเลิกการใช้	ชื่ออัลลีล *20 ถูกยกเลิก และอัลลีลที่เคยใช้ชื่อนี้ถูกเปลี่ยนชื่อเป็น *4.004 เนื่องจากมี c.803G>A

หมายเหตุ: การเปลี่ยนแปลง nomenclature เป็นการปรับมาตรฐานการเรียกชื่ออัลลีล และลำดับอ้างอิงให้เป็นระบบเดียวกัน มิได้หมายความว่าลักษณะทางพันธุกรรมหรือ acetylator phenotype ของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงไป ดังนั้น ในการแปลผลควรพิจารณาความสอดคล้องระหว่าง nomenclature ที่ใช้กับลำดับเบสหรือ genetic variants ที่ตรวจพบด้วย



การกำหนดหน้าที่ของอัลลีล (allele function assignment) ดำเนินการโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ N-Acetyltransferase 2 Pharmacogene Curation Expert Panel, (NAT2-PCEP) ของ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) โดยพิจารณาจากหลักฐานทางวิชาการและข้อมูลจากวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง เพื่อประเมินผลของความหลากหลายทางพันธุกรรมที่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ NAT2 และจัดกลุ่มอัลลีลตามระดับการทำงาน ดังนี้

- Increased function: อัลลีลที่มีความสามารถในการ acetylation ของเอนไซม์ NAT2 เพิ่มขึ้น เช่น อัลลีลในกลุ่ม *4 หรือ *1 (หรือ *12 ในระบบการเรียกชื่อเดิม)
- Decreased function: อัลลีลที่มีความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ NAT2 ลดลง เช่น อัลลีล กลุ่ม *5, *6, *7 และ *14
- Uncertain/Unknown function: อัลลีลที่ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอหรือไม่ชัดเจน สำหรับการกำหนดหน้าที่ของอัลลีล

เกณฑ์การแปลผล NAT2 diplotype เป็น Predicted phenotype

การแปลผล diplotype ซึ่งประกอบด้วย haplotype/allele จำนวน 2 ชุด เป็น predicted phenotype อ้างอิงตามหลักเกณฑ์การแปลผล (translation rules) ของ CPIC โดยพิจารณาหน้าที่ของอัลลีลทั้งสองร่วมกัน เพื่อจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มหลัก ดังแสดงในตารางที่ 2 ได้แก่

- Rapid metabolizer (acetylator) มีอัลลีลที่อยู่ในกลุ่ม increased function ทั้ง 2 ชุด
- Intermediate metabolizer (acetylator) มีอัลลีลที่จัดอยู่ในกลุ่ม increased function จำนวน 1 ชุด และอัลลีลที่จัดอยู่ในกลุ่ม decreased function จำนวน 1 ชุด
- Poor metabolizer (เดิมเรียกว่า slow acetylator) มีอัลลีลที่จัดอยู่ในกลุ่ม decreased function ทั้ง 2 ชุด

ในบริบทของยีน NAT2 คำว่า metabolizer ตามระบบการแปลผลของ CPIC

หมายถึงการจำแนกระดับความสามารถของเอนไซม์ NAT2 ในการเปลี่ยนสภาพยา โดยเฉพาะ INH ดังนั้น ในบทความวิชาการ วรรณกรรม หรือแนวทางต่างๆ อาจพบการใช้คำว่า acetylator เช่น rapid acetylator, intermediate acetylator หรือ slow acetylator ซึ่งเป็นคำที่สื่อถึงความสามารถในการ acetylation ของ NAT2 เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม เพื่อให้สอดคล้องกับระบบการแปลผลของ CPIC ในแนวทางนี้จะใช้คำว่า rapid metabolizer, intermediate metabolizer และ poor metabolizer เป็นหลัก และอาจใช้คำว่า acetylator เป็นคำอธิบายประกอบตามความเหมาะสม

สำหรับกลุ่ม ultra-slow acetylator มีรายงานทางวิชาการที่กล่าวถึงผู้ที่มีอัลลีล NAT2*6 หรือ *7 ซึ่งอาจมีความสามารถในการ acetylation ต่ำมากเมื่อเปรียบเทียบกับอัลลีลที่มีการทำงานลดลงกลุ่มอื่น^{12,13} อย่างไรก็ตาม ปัจจุบัน CPIC ยังไม่ได้กำหนด ultra-slow acetylator เป็นกลุ่ม predicted phenotype แยกต่างหากสำหรับการแปลผลทางคลินิก โดยยังจัดผู้ที่มีอัลลีลที่มีหน้าที่ลดลงทั้งสองข้างอยู่ในกลุ่ม poor metabolizer เนื่องจากหลักฐานในปัจจุบันยังไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนการแบ่งกลุ่ม ultra-slow acetylator เป็นกลุ่มเฉพาะสำหรับใช้ในการตัดสินใจทางคลินิก

ข้อควรระวังในการแปลผล

การแปลผล NAT2 ควรพิจารณาว่า การตรวจพบ variant หลายตำแหน่งไม่ได้หมายความว่าสามารถระบุ haplotype ได้อย่างแน่นอนเสมอไป หากวิธีการตรวจไม่สามารถระบุได้ว่า variants แต่ละตำแหน่งอยู่บนโครโมโซมข้างเดียวกันหรือคนละข้าง (phasing) จึงอาจมีความเป็นไปได้ที่จะจัดกลุ่ม variants เหล่านั้นเป็น haplotype ได้มากกว่าหนึ่งรูปแบบ ส่งผลให้เกิด ambiguous diplotype หรือไม่สามารถระบุ diplotype ได้อย่างชัดเจน

กรณีที่สามารถระบุ diplotype ได้มากกว่าหนึ่งรูปแบบ ควรพิจารณาว่าแต่ละรูปแบบนำไปสู่การทำนาย predicted phenotype เดียวกันหรือแตกต่างกัน หากให้ผล phenotype เดียวกัน สามารถรายงาน phenotype ดังกล่าวได้ โดยระบุว่าเป็นผลที่เกิดจาก diplotype ที่เป็นไปได้หลายรูปแบบ แต่หาก diplotype ที่เป็นไปได้ให้ผล



phenotype แตกต่างกัน ควรระบุความไม่แน่นอนของผลการแปลผล และไม่ควรรูปรูป phenotype เป็นกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งโดยไม่มีข้อมูลเพิ่มเติม

ในกรณีที่จำเป็น อาจพิจารณาการตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธีที่สามารถระบุ phasing ของ variants ได้ เพื่อยืนยัน haplotype และเพิ่มความมั่นใจในการแปลผล NAT2 diplotype ก่อนนำผลไปใช้ประกอบการตัดสินใจทางคลินิก

ตารางที่ 2 เกณฑ์การแปลผล NAT2 Diplotype เป็น predicted phenotype ตาม CPIC¹⁸

Predicted phenotype	คำอธิบาย	ตัวอย่างของ NAT2 diplotype (CPIC Nomenclature)																		
1. Rapid metabolizer (Rapid acetylator)	มีอัลลีลที่ increased function ทั้ง 2 ชุด ส่งผลให้มีความสามารถในการ acetylation และการกำจัดยา INH ได้เร็ว	*1/*1 *1/*4 *4/*4																		
2. Intermediate metabolizer (Intermediate acetylator)	มีอัลลีลที่ increased function 1 ชุด และอัลลีลที่ decreased function 1 ชุด ส่งผลให้ความสามารถในการ acetylation และการกำจัดยา INH อยู่ในระดับปานกลาง	*1/*X *4/*X X คือ อัลลีลใดๆ ที่ไม่ใช่ *1 และ *4 เช่น *5, *6, *7, *14																		
3. Poor metabolizer (slow acetylator)	มีอัลลีลที่ decreased function ทั้ง 2 ชุด ส่งผลให้ความสามารถในการ acetylation และการกำจัดยา INH ลดลง	<table border="0"> <tr> <td>*5/*5</td><td>*6/*6</td><td>*7/*14</td></tr> <tr> <td>*5/*6</td><td>*6/*7</td><td>*7/*15</td></tr> <tr> <td>*5/*7</td><td>*6/*14</td><td>*7/*16</td></tr> <tr> <td>*5/*14</td><td>*6/*15</td><td>*14/*14</td></tr> <tr> <td>*5/*15</td><td>*6/*16</td><td>*14/*15</td></tr> <tr> <td>*5/*16</td><td>*7/*7</td><td>*14/*16</td></tr> </table>	*5/*5	*6/*6	*7/*14	*5/*6	*6/*7	*7/*15	*5/*7	*6/*14	*7/*16	*5/*14	*6/*15	*14/*14	*5/*15	*6/*16	*14/*15	*5/*16	*7/*7	*14/*16
*5/*5	*6/*6	*7/*14																		
*5/*6	*6/*7	*7/*15																		
*5/*7	*6/*14	*7/*16																		
*5/*14	*6/*15	*14/*14																		
*5/*15	*6/*16	*14/*15																		
*5/*16	*7/*7	*14/*16																		

INH = isoniazid, NAT2 = arylamine N-acetyltransferase 2

ความถี่ของอัลลีล NAT2 มีความแตกต่างกันระหว่างประชากรและกลุ่มชาติพันธุ์ โดยในประเทศไทยพบอัลลีลของ NAT2 ตามระบบการตั้งชื่อเดิม (legacy nomenclature) ที่มีความถี่ค่อนข้างสูง ได้แก่ *4 (ร้อยละ 35.5), *6A (ร้อยละ 33.8), *7B (ร้อยละ 18.2), *5B (ร้อยละ 9.8) และ *13A (ร้อยละ 1.8) ส่วนอัลลีล *5C, *7C, *11A และ *12A พบประมาณร้อยละ 1¹⁹ โดย predicted phenotype ของ NAT2 ในประเทศไทย ส่วนใหญ่เป็น intermediate metabolizer (ประมาณร้อยละ 43) รองลงมาคือ poor metabolizer (ประมาณร้อยละ 41) และ rapid metabolizer (ประมาณร้อยละ 16) สัดส่วนของประชากรไทยที่มี poor metabolizer ถือเป็นประเด็นสำคัญทางเภสัชพันธุศาสตร์

ความสัมพันธ์ระหว่างการแปรผันของยีน NAT2 และปัญหาต่อการใช้ยา isoniazid

ข้อมูลจากงานวิจัยทางเภสัชจลนศาสตร์หลายการศึกษา พบว่าความหลากหลายของยีน NAT2 ส่งผลต่อระดับยาและ toxic metabolite ในเลือด เช่น Hydrazine^{7,20-27} โดยผู้ที่มีการทำงานของเอนไซม์ NAT2 ลดลงจะมีการกำจัดยา INH ช้าลง การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา INH ในประชากรไทยโดย Chariyavilaskul P และคณะ²⁸ แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยวัณโรคที่มี predicted phenotype เป็น poor metabolizer จะมีระดับยาในพลาสมาสูงที่สุด โดยมีค่า C_{max} เท่ากับ 3.87 µg/mL (IQR: 3.08-4.41 µg/mL) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เป็น intermediate metabolize และ rapid metabolizer ที่มีระดับยาในพลาสมาไม่แตกต่างกัน โดยมีค่า C_{max} 2.68 µg/mL (IQR: 2.16-3.37 µg/mL) และ 2.81 µg/mL (IQR: 2.31-2.97 µg/mL) ตามลำดับ สะท้อนให้เห็นว่าการทำงานของเอนไซม์ NAT2 ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับยา INH สอดคล้องกับการศึกษาของ Kinzig-Schippers M และคณะ²³ ซึ่งพบว่า NAT2 genotype สามารถอธิบายความแปรผันของการกำจัดยา INH ได้ถึงร้อยละ 88

ระดับยา INH ในพลาสมาที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (C_2) เป็นตัวชี้วัดทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ประเมินการได้รับยา (drug exposure) และมีรายงานว่าระดับยาในช่วงดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของการรักษาวัณโรค โดยมีช่วงระดับยาอ้างอิงประมาณ 3–6 µg/mL ในการประเมินระดับยา INH ที่เหมาะสม²⁹ การศึกษาโดย



Ungcharoen U และคณะ²¹ ในผู้ป่วยวัณโรคชาวไทยที่ได้รับยา INH ในขนาดเฉลี่ย 5.5 ± 0.8 mg/kg/day พบว่าค่ามัธยฐานของระดับยาที่ C_2 ในผู้ป่วยที่มี predicted phenotype เป็น poor, intermediate และ rapid metabolizer มีค่าเท่ากับ 4.25, 2.56 และ 0.75 $\mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ ซึ่งเห็นได้ว่ากลุ่ม poor metabolizer จะมีโอกาสสัมผัสยา INH มากที่สุด แม้ระดับยา INH ที่ C_2 จะอยู่ในช่วงการรักษาที่ต้องการ แต่ผู้ป่วย 4 ใน 29 คน (ร้อยละ 13) เกิดพิษต่อดับในช่วงสองสัปดาห์แรกของการรักษา ขณะที่ไม่พบปัญหานี้ในผู้ป่วยกลุ่ม intermediate และ rapid metabolizer สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม rapid metabolizer ที่มีระดับยาเฉลี่ยต่ำสุดและอยู่นอกช่วงการรักษา มีความสัมพันธ์กับการเกิดความล้มเหลวในการรักษาวัณโรค สอดคล้องกับผลการศึกษาในต่างประเทศ^{30,31}

ตารางที่ 3 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา INH ในผู้ใหญ่

พารามิเตอร์ (หน่วย)	Poor Metabolizer	Intermediate metabolizer	Rapid metabolizer
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	7.16 ± 4.85	5.11 ± 2.78	4.84 ± 3.60
C_2 ($\mu\text{g/mL}$)	6.82 ± 3.56	4.66 ± 2.69	3.59 ± 3.01
C_3 ($\mu\text{g/mL}$)	4.84 ± 1.31	2.14 ± 0.09	1.57 ± 0.73
AUC_{0-24} ($\mu\text{g-h/mL}$)	40.38 ± 33.42	15.48 ± 4.68	19.46 ± 25.16

AUC = area under the concentration-time curve, $C_{\max}$ = maximum concentration, C_2 = plasma concentration at 2 hours after drug administration; C_3 = plasma concentration at 3 hours after drug administration.

นอกจากนี้ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับผลของความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน NAT2 ต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา INH ในผู้ป่วยวัณโรค²⁰ สามารถสรุปข้อมูลตาม predicted phenotype ในผู้ใหญ่ได้ ดังแสดงใน ตารางที่ 3 โดยมีข้อสังเกตสำคัญได้แก่ 1) ในกลุ่ม poor metabolizer มีค่าเฉลี่ยของ $C_{\max}$ เท่ากับ 7.16 $\mu\text{g/mL}$ ซึ่งสูงกว่าช่วงการรักษามาตรฐาน (3–6 $\mu\text{g/mL}$) 2) ค่าเฉลี่ย C_3 ในกลุ่ม poor metabolizer เท่ากับ 4.84 $\mu\text{g/mL}$ ที่สูงกว่าช่วงระดับยาอ้างอิง 1–2 $\mu\text{g/mL}$ ซึ่งเพิ่มความ

เสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับ และ 3) ค่า C_2 , C_3 และการได้รับยาโดยรวม (Area Under the Concentration–Time Curve from 0 to 24 hours: AUC_{0-24}) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม poor metabolizer และ rapid metabolizer ($p < 0.05$)

การศึกษาหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่ากลุ่ม poor metabolizer มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับจากยา INH สูงกว่ากลุ่ม intermediate หรือ rapid metabolizer^{10,17} โดยการศึกษาในประชากรไทยพบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่มี predicted phenotype เป็น poor metabolizer และได้รับยา INH มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับสูงกว่ากลุ่ม tolerant control ที่มี predicted phenotype เดียวกันประมาณ 8.8 เท่า³² และสูงกว่ากลุ่ม rapid metabolizer ประมาณ 2.8-3.6 เท่า¹²

ขณะเดียวกัน ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก และการวิเคราะห์แบบอภิมาน (meta-analysis) พบความสัมพันธ์ระหว่าง rapid metabolizer กับระดับยา INH ที่ต่ำ รวมถึงความเสี่ยงต่อความล้มเหลวของการรักษาวัณโรค (microbiological failure) การกลับเป็นซ้ำ (relapse) และการดื้อต่อยา INH (acquired drug resistance) ที่เพิ่มขึ้น³¹ ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า การกำหนดขนาดยา INH ตามน้ำหนักตัวเพียงอย่างเดียว (4–6 mg/kg/day) อาจไม่เพียงพอ เพราะความแตกต่างของ NAT2 phenotype ทำให้ผู้ป่วยแต่ละรายกำจัดยาได้ไม่เท่ากัน แม้จะได้รับยาในขนาดมาตรฐาน แต่ระดับยาในร่างกายอาจสูงหรือต่ำเกินไป ซึ่งส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษา

หลักฐานทางคลินิกที่สนับสนุนแนวคิดการปรับขนาดยา INH ตามยีน NAT2 ได้รับการตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2013 โดย Azuma J และคณะ²² ที่ศึกษาผลลัพธ์ด้านความสำเร็จในการรักษา และการเกิดความเป็นพิษต่อดับ โดยทำการสุ่มผู้ป่วยวัณโรค 173 คนให้ได้รับ INH ในขนาดยาตามลักษณะ predicted phenotype ในขนาด 2.5, 5 และ 7.5 mg/kg/day สำหรับ rapid, intermediate และ poor metabolizer ตามลำดับ และเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมาตรฐาน (5 mg/kg/day) ในช่วง 8 สัปดาห์แรกของการรักษา ไม่พบอุบัติการณ์เกิด INH-related drug-induced liver injury (INH-DILI) ในผู้ป่วยกลุ่ม

poor metabolizer ที่ได้รับการปรับขนาดยาลง ขณะที่พบ INH-DILI ถึงร้อยละ 78 ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมาตรฐาน โดย INH-DILI จะเกิดในช่วง 7-28 วันหลังจากเริ่มยานอกจากนี้ ในผู้ป่วยกลุ่ม rapid metabolizer ที่ได้รับการปรับเพิ่มขนาดยามีความล้มเหลวในช่วงต้นของการรักษา (early treatment failure) เท่ากับร้อยละ 15 เทียบกับร้อยละ 38 ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดมาตรฐาน อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีขนาดตัวอย่างค่อนข้างจำกัด จึงอาจทำให้มีโอกาสเกิดการประเมินที่มากเกินไป (overestimation) หรือการเกิดผลลบ (false negative result) สำหรับผลลัพธ์การศึกษาได้

Azuma J และคณะ ได้กำหนดแนวทางการปรับขนาดยา INH โดยอ้างอิงข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์จาก Kinzig-Schippers M และคณะ²³ และ Kubota R และคณะ³³ ซึ่งพบว่ากลุ่ม intermediate metabolizer มีระดับยาในร่างกายแตกต่างจากกลุ่ม rapid และ poor metabolizer อยู่ประมาณร้อยละ 50 ด้วยเหตุนี้ จึงต้องปรับขนาดยาขึ้นหรือลงตามสัดส่วนเพื่อให้ระดับยา C₂ อยู่ในช่วงการรักษา นำไปสู่การกำหนดขนาดยา INH ในการศึกษาตามลักษณะ predicted phenotype ในขนาด 2.5, 5 และ 7.5 มก./กก./วัน สำหรับกลุ่ม poor, intermediate และ rapid metabolizer ตามลำดับ

นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยด้านแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา INH โดย Jung JA และคณะ³⁴ ที่พบผลของ predicted phenotype ต่อการสัมผัสยาในลักษณะเดียวกัน และนำเสนอแนวทางการปรับขนาดยา INH ตาม predicted phenotype ที่ใกล้เคียงกับ Azuma J และคณะ ดังแสดงใน ตารางที่ 4 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบขนาดยาที่เสนอจากทั้งสองแบบการศึกษา พบว่าในกรณีที่ผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 40 กิโลกรัม ขนาดยาที่แนะนำมีความใกล้เคียงกัน แต่สำหรับผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวมากกว่า 40 กิโลกรัมขึ้นไป มีความแตกต่างกันในขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ โดย Azuma J และคณะ กำหนดขนาดยาสูงสุดไว้ต่ำกว่า Jung JA และคณะ ความแตกต่างนี้อาจเกี่ยวข้องกับความเหมาะสมต่อการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ โดย Jung JA และคณะ กำหนดขนาดยาที่สามารถใช้ได้โดยไม่ต้องหักแบ่งเม็ดยา โดยยา INH ที่ใช้ทั่วไปมีความแรงเม็ดละ 100 มิลลิกรัม และมีขนาดเม็ดที่ค่อนข้างเล็ก ทำให้ไม่สะดวกต่อการหักแบ่ง และเสี่ยงต่อการที่เม็ดยาจะแตกหัก จนทำให้ผู้ป่วยได้รับยาไม่ครบ และเป็นปัจจัยที่อาจกระทบต่อความร่วมมือในการรับประทานยา

ของผู้ป่วยซึ่งมีความสำคัญต่อประสิทธิภาพการรักษาวัณโรคได้

ตารางที่ 4 ตัวอย่างขนาดยา INH ที่ปรับตามลักษณะ predicted phenotype จากงานวิจัยทางคลินิกและเภสัชจลนศาสตร์ในต่างประเทศ

Predicted phenotype	Azuma J et.al. ²²		Jung JA et.al. ³³				
	<40kg	≥40kg	40kg	50 kg	60kg	70kg	80kg
PM	100	150	100	200	200	200	300
IM	200	300	200	200	300	300	300
RM	300	450	300	300	300	400	400

kg = Kilogram, IM = Intermediate metabolizer, PM=Poor metabolizer, RM=Rapid metabolizer

อย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษาในประชากรไทยโดย Surarak T และคณะ โดยใช้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์และการจำลองสถานการณ์ (pharmacokinetic modeling and simulation) พบว่า การกำหนดขนาดยา INH ในช่วง 225-250 มิลลิกรัม, 275-300 มิลลิกรัม และ 400-450 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยวัณโรคที่มี predicted phenotype เป็น poor metabolizer, intermediate metabolizer และ rapid metabolizer ตามลำดับ จะทำให้มีระดับยา INH ในพลาสมาอยู่ในช่วงที่เหมาะสมประมาณ 3-6 µg/mL³⁵

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบจากยา INH

ยา INH เป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity) โดยมีการศึกษาทางคลินิกจำนวนมากที่มุ่งค้นหาปัจจัยทางประชากรศาสตร์ ปัจจัยทางคลินิก และปัจจัยทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับความเสี่ยงดังกล่าว อย่างไรก็ตาม การระบุถึงหลักฐานที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้มีข้อจำกัดสำคัญ เนื่องจาก INH มักถูกใช้ร่วมกับยาต้านวัณโรคชนิดอื่น เช่น RIF และ PZA ซึ่งสามารถก่อให้เกิดพิษต่อตับได้เช่นเดียวกัน ดังนั้น งานวิจัยส่วนใหญ่รายงานปัจจัยเสี่ยงในภาพรวมของ AT-DILI มากกว่าการระบุความเสี่ยงที่เกิดจาก INH โดยตรง

อย่างไรก็ตาม มีงานวิจัยบางงานที่ศึกษาการใช้ INH เพียงชนิดเดียวในการรักษา วัณโรคระยะแฝง (latent tuberculosis infection; LTBI) ซึ่งช่วยให้สามารถประเมินความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิดพิษต่อดับจาก INH ได้ชัดเจนมากขึ้น แม้ขนาดของความสัมพันธ์ (effect size) จะแตกต่างกันระหว่างประชากรและรูปแบบการศึกษา แต่หลักฐานทางวิชาการโดยรวมยังคงแสดงผลลัพธ์ที่สอดคล้องกันเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

ปัจจัยทางประชากรศาสตร์ ปัจจัยทางคลินิก และปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับโรค

- อายุ: ในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ อายุที่มากขึ้น (advanced age) ที่มักมีนิยาม คือ ≥ 60 ปี เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่พบอย่างต่อเนื่องต่อการเกิด AT-DILI และการเกิดพิษจากยา INH³⁶⁻³⁸ อย่างไรก็ตาม การทบทวนวรรณกรรมในประชากรเด็กกลับพบว่า อายุน้อย (younger age) เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในผู้ป่วยเด็ก³⁹
- เพศ: เพศหญิงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เด่นชัด โดยพบหลักฐานสนับสนุนจากการทบทวนวรรณกรรมขนาดใหญ่และการศึกษาแบบติดตามกลุ่มคน (cohort studies) ของภาวะ AT-DILI^{38,39}
- การติดเชื้อ HIV และภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง: การติดเชื้อ HIV ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เป็นอิสระต่อการเกิด AT-DILI³⁸ โดยเฉพาะในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ได้รับยา INH ร่วมกับยาต้านไวรัส พบว่าการมีระดับเอนไซม์ตับ AST/ALT สูงตั้งแต่มีก่อนได้รับยาและมีผลตรวจ hepatitis B surface antigen (HBsAg) เป็นบวก เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับที่สูงขึ้น⁴⁰ นอกจากนี้ การศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงหลังคลอดที่ติดเชื้อ HIV ยังแสดงให้เห็นถึงอัตราการเกิดพิษต่อดับที่สูง ซึ่งแปรผันตามสูตรยาด้านไวรัสและ genotype ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึมของยา Efavirenz อย่างมีนัยสำคัญ⁴¹
- โรคตับเดิมหรือการทำงานของตับที่ผิดปกติก่อนเริ่มยา: การมีโรคตับเดิม หรือการทำงานของตับที่ผิดปกติก่อนเริ่มการรักษา เช่น ระดับ ALT/AST สูงกว่าปกติ การติดเชื้อไวรัส

ตับอักเสบเรื้อรัง หรือภาวะตับแข็ง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิด AT-DILI ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่³⁸⁻⁴⁰

- ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) และภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia): ภาวะทุพโภชนาการ ดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) ต่ำกว่า 18.5 kg/m² และภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (< 3.5 g/dL) เป็นตัวชี้วัดภาวะโภชนาการที่บกพร่อง ซึ่งสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด AT-DILI ที่เพิ่มขึ้น กลไกที่เป็นไปได้อาจเกี่ยวข้องกับการลดลงของ Glutathione และการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการเมตาบอลิซึมของยาที่ตับ^{36,39}
- ความรุนแรงของโรคและการใช้ยาที่มีพิษต่อดักร่วมด้วย: ผู้ป่วยที่มีวัณโรคนอกปอด โดยเฉพาะวัณโรคเยื่อหุ้มสมอง รวมถึงผู้ที่ได้รับยาอื่นซึ่งมีพิษต่อดักร่วมด้วย เช่น ยาต้านไวรัส ยาแก้นชัก Methotrexate หรือยากลุ่ม disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) อื่น ๆ มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่สูงขึ้นอย่างชัดเจน^{38,39,42}
- การดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำหรือการดื่มในปริมาณมากเกินไป: การศึกษาแบบไปข้างหน้าและการศึกษาแบบจับคู่ควบคุม (case-control) หลายการศึกษาระบุว่าการบริโภคแอลกอฮอล์เป็นประจำหรือการดื่มในปริมาณมากเกินไปเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระ (independent risk factor) ต่อการทำลายตับ หรืออาการไม่พึงประสงค์จากยา INH⁴³⁻⁴⁵

นอกจากนี้ การศึกษาในประเทศไทย ทั้งที่ตีพิมพ์ในวารสารทางเภสัชศาสตร์ และรายงานจากการประชุมวิชาการภายในประเทศ ซึ่งศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด AT-DILI^{46,47} โดยผลการศึกษาส่วนใหญ่สนับสนุนสอดคล้องกับปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้นอย่างไรก็ตาม มีข้อค้นพบเพิ่มเติมว่า การใช้ยา RIF หรือ PZA ในขนาดที่เกินกว่าขนาดมาตรฐานที่แนะนำอาจเป็นปัจจัยส่งเสริมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด AT-DILI มากขึ้น⁴⁶



สถานะ metabolizer และความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน NAT2

- Poor metabolizer phenotype

ผู้ที่มี poor metabolizer phenotype เป็นกลุ่มที่มีอัลลีลของยีน NAT2 ที่มีหน้าที่ลดลง (decreased-function alleles) ทั้งสองข้าง ส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์ NAT2 ลดลงและอัตราการกำจัดยา INH ช้าลง จึงเป็นกลุ่มที่ควรให้ความสำคัญในการประเมินความเสี่ยงจากการได้รับยา INH โดยเฉพาะ hepatotoxicity

จากการศึกษาแบบกลุ่มติดตาม (cohort) และการวิเคราะห์แบบอภิมาน (meta-analyses) พบว่า กลุ่ม poor metabolizer มีความสัมพันธ์ความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับจากยา INH หรือยาต้านวัณโรคสูงกว่ากลุ่ม rapid หรือ intermediate metabolizer ประมาณ 2 ถึง 9 เท่า^{20,36,37,48-53} โดยความเสี่ยงนี้จะเพิ่มขึ้นในบาง diplotype เช่น *6A/*6A และ *7B/*7B^{50,54} นอกจากนี้ กลุ่ม poor metabolizer มักมีระดับความเข้มข้นของยา INH ในเลือดสูงกว่า และมีโอกาสเกิดภาวะเอนไซม์ตับสูงได้มากกว่ากลุ่มอื่น^{20,37,48,54}

ปัจจัยทางพันธุกรรมอื่น ๆ (CYP2E1, HLA และยีนอื่น ๆ) ที่เกี่ยวข้องกับ การเกิด AT-DILI

- CYP2E1: เอนไซม์ CYP2E1 ทำหน้าที่ใน metabolic pathway ของยา INH บางส่วน ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้างสารเมตาบอไลต์ที่เป็นพิษ (toxic metabolites) การมีเอนไซม์ CYP2E1 ที่มีฤทธิ์สูง (high activity) หรือชนิด wild-type ร่วมกับการเป็น poor metabolizer ของ NAT2 จะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อดับในบางประชากร^{38,39,48,49} แม้การศึกษาบางการศึกษาไม่พบว่าความแปรผันของยีน CYP2E1 เป็นปัจจัยพยากรณ์อิสระ แต่การวิเคราะห์ความเสี่ยงร่วมกันระหว่าง NAT2 และ CYP2E1 แสดงให้เห็นสัดส่วนของความเสี่ยง (odds ratio, OR) ของการเกิดการทำลายตับที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ^{48,49}
- อัลลีลของ HLA (HLA alleles): รูปแบบเฉพาะของ HLA-DQB1 และ HLA-DQA1 สัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิด AT-DILI ในผู้ป่วยเด็ก³⁹ นอกจากนี้ การ

ศึกษา genome-wide association study (GWAS) ขนาดใหญ่ในประชากรชาวอินเดียและยุโรปพบว่า *HLA-B*52:01* มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อ AT-DILI ที่เพิ่มขึ้น โดยมีค่า odds ratio (OR) ประมาณ 2.7 เท่า⁵⁵

- ยีนและกลไกอื่น ๆ: ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการกำจัดสารพิษและการรักษาสมดุลของ oxidative stress เช่น *Glutathione-S-transferase (GST)* ชนิด *M1*, *T1* (*GSTM1*, *GSTT1*) และ *ATPase copper transporting beta gene (ATP7B)* อาจส่งผลต่อความไวในการเกิด AT-DILI โดยมักมีปฏิสัมพันธ์ร่วมกับอัลลีลของยีน *NAT2* อย่างไรก็ดี หลักฐานของยีนกลุ่มดังกล่าวยังไม่มีความไม่สอดคล้องกันระหว่างการศึกษา และยังไม่เพียงพอที่จะนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมสำหรับการประเมินความเสี่ยงต่อ AT-DILI ในการปฏิบัติงานทางคลินิก^{49,54}

นิยามของ AT-DILI จากงานวิจัยทางคลินิก

เกณฑ์มาตรฐานที่มักใช้ในการวิจัยเพื่อกำหนดนิยามภาวะ AT-DILI ประกอบด้วย^{37,38,40,42,48}

- มีอาการหรืออาการแสดงทางคลินิก: ระดับเอนไซม์ ALT หรือ AST เพิ่มขึ้น ≥ 3 เท่าของค่าส่วนบนของเกณฑ์ปกติ (upper limit of normal: ULN) ร่วมกับมีอาการหรืออาการแสดงที่สอดคล้องกับภาวะตับอักเสบจากยา
- ไม่มีอาการหรืออาการแสดงทางคลินิก: ระดับเอนไซม์ ALT หรือ AST เพิ่มขึ้น ≥ 5 เท่าของค่า ULN โดยไม่มีอาการหรืออาการแสดงทางคลินิก
- เกณฑ์เพิ่มเติมในบางการศึกษา: อาจกำหนดให้มีหลักฐานสนับสนุนเพิ่มเติม เช่น การกลับมาเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ดับหลังการให้ยา INH ซ้ำ (positive INH rechallenge) และมีการประเมินเพื่อแยกสาเหตุอื่นของภาวะตับอักเสบ โดยเฉพาะโรคตับอักเสบจากไวรัส และยาอื่นร่วมด้วย



แนวทางการส่งตรวจยีน NAT2 และการปฏิบัติด้านเภสัชพันธุศาสตร์ สำหรับยา Isoniazid ตามผลการตรวจยีน

1. ข้อบ่งชี้และการพิจารณาส่งตรวจ (testing Indications)

I. ผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา

พิจารณาส่งตรวจยีน NAT2 ในผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยและยืนยันโดยแพทย์ว่าจะได้
รับการรักษาวัณโรคด้วยสูตรยาที่มี INH เพื่อรักษาวัณโรค

และ มีปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกต่อการเกิดภาวะ AT-DILI ร่วมด้วยอย่างน้อย 1 ข้อ
ดังต่อไปนี้

1. อายุ ≥ 60 ปี
2. มีประวัติการดื่มสุราเป็นประจำ
3. มีประวัติโรคตับเรื้อรัง เช่น ตับแข็ง ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง หรือมี
ผลการตรวจการทำงานของตับ (Liver Function Test; LFT) ผิดปกติ
4. ติดเชื้อเอชไอวี
5. มีภาวะ hypoalbuminemia (serum albumin < 3.5 g/dL)
6. มีภาวะน้ำหนักตัวน้อย (ดัชนีมวลกาย < 18.5 kg/m²)
7. ได้รับยาหรือสารอื่นร่วมด้วยที่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ

II. ผู้ป่วยที่เกิด AT-DILI ระหว่างการรักษา

พิจารณาส่งตรวจยีน NAT2 ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบบายหลังจากได้รับยา
ต้านวัณโรคสูตรที่มี INH ไปแล้ว โดยมีผลการตรวจการทำงานของตับเข้าเกณฑ์
การวินิจฉัย AT-DILI ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- มีอาการแสดงทางคลินิกของภาวะตับอักเสบบาย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่อ
อาหาร อ่อนเพลีย ตัวเหลือง ตาเหลือง (ดีซ่าน) ท้องอืด หรือแน่นชาย
โครงขวา ร่วมกับมีระดับเอนไซม์ตับ AST หรือ ALT สูงกว่า 3 เท่า ของ
ค่าปกติขีดบน (Upper Limit of Normal)
- ไม่มีอาการแสดงทางคลินิกของภาวะตับอักเสบบาย แต่มีระดับเอนไซม์ตับ
AST หรือ ALT สูงกว่า 5 เท่า ของค่าปกติขีดบน แม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มี
อาการผิดปกติใด ๆ แสดงออกมาเลยก็ตาม

2. ข้อเสนอแนะเพิ่มเติมในการพิจารณาส่งตรวจ

- I. ไม่แนะนำให้ส่งตรวจยีน *NAT2* เข้าในผู้ที่เคยมีผลการตรวจยีน *NAT2* มาก่อนแล้ว ผลการตรวจเดิมยังสามารถนำมาใช้ประกอบการพิจารณาปรับขนาดยา INH ได้โดยไม่จำเป็นต้องตรวจซ้ำ
- II. ไม่แนะนำให้ส่งตรวจยีน *NAT2* ในผู้ป่วยวัณโรคนอกปอดอย่างเดียว (extrapulmonary TB only) เนื่องจากหลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบันยังมีจำกัด และยังไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนการนำผลการตรวจยีน *NAT2* มาใช้ในการปรับขนาดยา INH เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาหรือลดความเสี่ยงต่อการเกิดอาการ AT-DILI ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างชัดเจน

3. การแปลผลการตรวจ (Interpretation)

เกณฑ์การแปลผล diplotype เป็น predicted phenotype (translation rules) อ้างอิงจาก CPIC โดยพิจารณาจากการทำงานของอัลลีล *NAT2* ทั้งสองชุด เพื่อทำนายลักษณะการเมแทบอลิซึมของผู้ป่วย (predicted metabolizer phenotype) ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มหลัก ดังแสดงในตารางที่ 5 ได้แก่

- Rapid metabolizer หมายถึง ผู้ที่มีอัลลีลที่มียีนการทำงานปกติ (normal-function allele) จำนวน 2 ชุด
- Intermediate metabolizer หมายถึง ผู้ที่มีอัลลีลที่มียีนการทำงานปกติ (normal-function allele) จำนวน 1 ชุด และอัลลีลที่มียีนการทำงานลดลง (decreased-function allele) จำนวน 1 ชุด
- Poor metabolizer หมายถึง ผู้ที่มีอัลลีลที่มียีนการทำงานลดลง (decreased-function allele) จำนวน 2 ชุด



ตารางที่ 5 ลักษณะของ predicted phenotype และ genotype ของยีน NAT2

Predicted phenotype	คำอธิบาย	ตัวอย่างของ NAT2 diplotype (ตามระบบของ PharmVar)	ตัวอย่างของ NAT2 diplotype (ตามระบบเดิม)
Rapid metabolizer	การทำงานของเอนไซม์เพิ่มขึ้นทำให้ร่างกายย่อยยา INH ได้มากกว่าประชากรส่วนใหญ่	*1/*1 *1/*4 *4/*4	*12A/*12A *4/*12A *12A/*13A *4/*4 *4/*13A *13A/*13A
Intermediate metabolizer	การทำงานของเอนไซม์เป็นปกติไม่แตกต่างจากประชากรส่วนใหญ่	*1/*5 *1/*6 *1/*7 *4/*5 *4/*6 *4/*7 *1/*X หรือ *4/*X X คือ อัลลีลใดๆ ที่ไม่ใช่ *1 และ *4 เช่น *5, *6, *7, *14	*5B/*12A *6A/*12A *7B/*12A *4/*5B หรือ *5B/*13A *4/*6A หรือ *6A/*13A *4/*7B หรือ *7B/*13A
Poor metabolizer	การทำงานของเอนไซม์ต่ำลงทำให้ร่างกายย่อยยา INH ได้น้อยกว่าประชากรส่วนใหญ่	*5/*5 *6/*6 *7/*14 *5/*6 *6/*7 *7/*15 *5/*7 *6/*14 *7/*16 *5/*14 *6/*15 *14/*14 *5/*15 *6/*16 *14/*15 *5/*16 *7/*7 *14/*16	*5B/*5B *5B/*6A *6A/*6A *6A/*7B *7B/*7B

INH = Isoniazid, NAT2 = arylamine N-acetyltransferase 2

4. การปรับขนาดยา (Dose adjustment)

I. กรณีผู้ป่วยมี predicted phenotype เป็น intermediate หรือ rapid metabolizer แนะนำขนาดยา INH ตามแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2569 คือ 4-6 มก./กก./วัน

II. กรณีผู้ป่วยมี predicted phenotype เป็น poor metabolizer หากส่งตรวจยีน **NAT2** เพื่อปรับขนาดยา INH หลังจากได้รับยาวัณโรคไปแล้ว สามารถปรับลดขนาดยาลงได้ โดยคิดตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยในแต่ละครั้งที่มาติดตามการรักษา เป็นเหลือไม่ต่ำกว่า 2.5 มก./กก./วัน ตามตารางที่ 6 ต่อไปนี้

ตารางที่ 6 ขนาดยา INH ที่แนะนำตามลักษณะของ predicted phenotype

น้ำหนักตัว (กก.)	ขนาดยา ที่แนะนำสำหรับ Poor metabolizer	ขนาดยาที่คำนวณ จาก 2.5 มก./กก	Intermediate / Rapid metabolizer phenotype
≤ 39	100 มก.	≤ 97.5 มก.	ขนาดยา isoniazid ตามแนวทางการ การวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ ป่วยวัณโรคในประเทศไทย คือ 300 มก.ต่อวัน หรือขนาดยาตาม น้ำหนักตัว 5 มก./กก. หรือใน ช่วง 4-6 มก./กก./วัน
40 – 60	150 มก.	100-150 มก.	
≥ 61	200 มก.	≥ 152.5 มก.	
กก. = กิโลกรัม มก. = มิลลิกรัม			

III. กรณีผู้ป่วยมี predicted phenotype เป็น poor metabolizer ซึ่งเป็นการตรวจภายหลังจากเกิดตับอักเสบและหยุดยา INH ไปแล้วนั้น สามารถเริ่มยาอีกครั้งตามเกณฑ์การ rechallenge ตามแนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย และปรับลดขนาดยาลง คิดตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยในแต่ละครั้งที่มาติดตามการรักษา เหลือไม่ต่ำกว่า 2.5 มก./กก./วัน ตามตารางที่ 6 ด้านบน



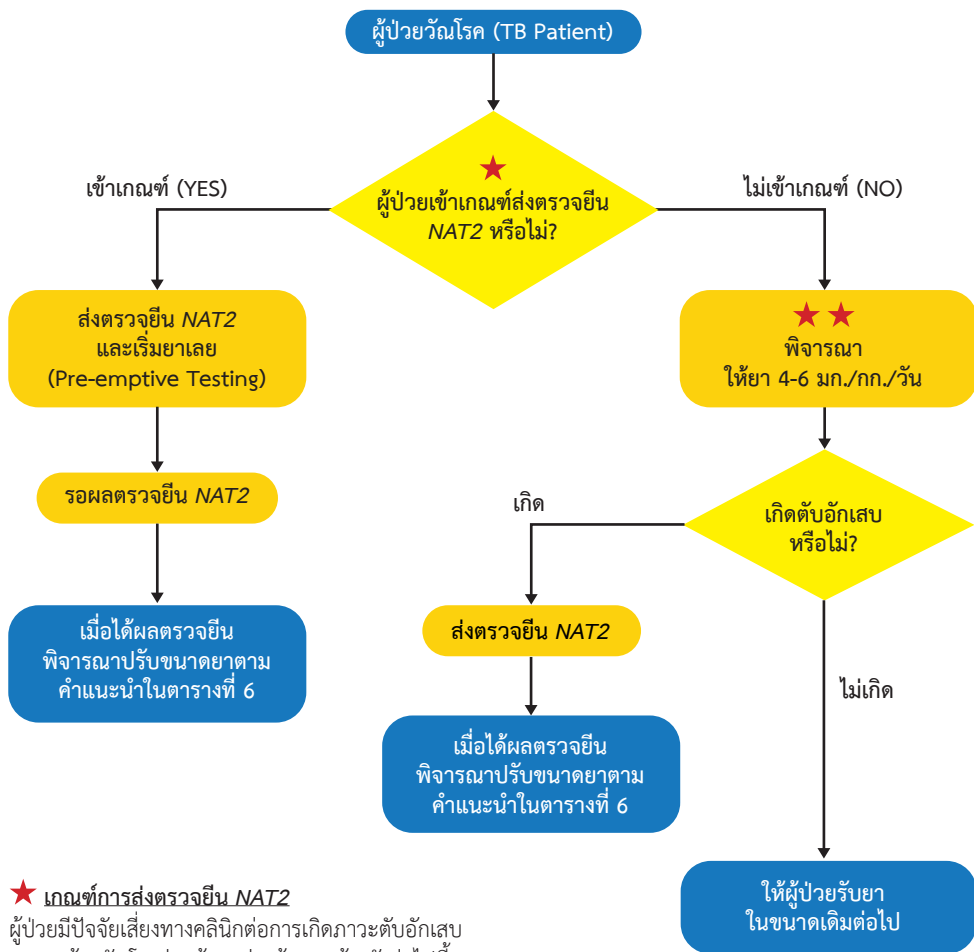
5. การติดตามผู้ป่วย (Monitoring)

ภายหลังจากพิจารณาใช้ยา INH ตามผลตรวจยีนแล้ว ยังคงต้องติดตามทั้งการตอบสนองต่อการรักษาและผลข้างเคียงจากยาตามแนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย

6. กิจกรรมอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการตรวจยีน NAT2

- I. บุคลากรทางการแพทย์ควรมีส่วนร่วมแบบสหสาขาวิชาชีพในการให้ความรู้ให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการตรวจยีน ผลตรวจยีน หรือการขอคำยินยอมผู้ป่วยก่อนการตรวจยีน
- II. บุคลากรทางการแพทย์ควรมีส่วนร่วมแบบสหสาขาวิชาชีพในการจัดทำหรือปรับปรุงแผนงาน (workflow) การดูแลผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับการตรวจยีน NAT2 ในสถานพยาบาลของตนเอง

แนวทางการตัดสินใจส่งตรวจยีน NAT2



★ เกณฑ์การส่งตรวจยีน NAT2

ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกต่อการเกิดภาวะดับอีกเสบ จากยาต้านวัณโรคร่วมด้วยอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. อายุ ≥ 60 ปี
2. มีประวัติการดื่มสุราเป็นประจำ
3. มีประวัติโรคตับแข็ง ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง หรือมีผลการตรวจการทำงานของตับ (LFT) ผิดปกติ
4. ติดเชื้อเอชไอวี
5. มีภาวะ hypoalbuminemia (serum albumin < 3.5 g/dL)
6. มีภาวะน้ำหนักตัวน้อย (ดัชนีมวลกาย < 18.5 kg/m²)
7. รับประทานหรือสารอื่นร่วมด้วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดับ

★★ ตามแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2569

การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีน NAT2 ทางห้องปฏิบัติการและข้อจำกัด

การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีน NAT2 สามารถดำเนินการจากตัวอย่างเลือดที่มีสารกันเลือดแข็งตัวชนิด EDTA (EDTA blood) ประมาณ 1-3 มิลลิลิตร โดยนำไปสกัด DNA และตรวจความหลากหลายของ NAT2 ด้วยวิธีต่างๆ เช่น haplotype-specific real-time PCR, SNP-specific real-time PCR หรือ sequencing

การเลือกวิธีตรวจควรพิจารณาถึงประสิทธิภาพของวิธีการตรวจในการระบุ NAT2 allele/haplotype ที่มีความสำคัญทางคลินิก ความถูกต้องในการกำหนด diplotype และ predicted phenotype ตลอดจนความเหมาะสมกับทรัพยากรและระบบของห้องปฏิบัติการ เพื่อให้ผลการตรวจมีความถูกต้อง น่าเชื่อถือ และสามารถนำไปใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วยทางคลินิกได้อย่างเหมาะสม

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้พัฒนาและให้บริการการตรวจยีน NAT2 ด้วยวิธี haplotype-specific real-time PCR⁵⁶ โดยมีระยะเวลาในการรอผล 5-7 วันหลังได้รับตัวอย่างเลือด ในกรณีที่แพทย์ส่งตรวจ NAT2 ก่อนเริ่มหรือระหว่างการรักษา ควรคำนึงถึงระยะเวลารอผล และวางแผนการให้ยา การติดตามการทำงานของตับ และการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ให้เหมาะสมในระหว่างรอผลตรวจ

ทั้งนี้ การตัดสินใจเริ่ม หยุด หรือปรับขนาดยา ควรพิจารณาจากความจำเป็นทางคลินิกและข้อมูลของผู้ป่วยเป็นสำคัญ และไม่ควรชะลอการรักษาที่มีความจำเป็นเพียงเพื่อรอผลตรวจทางพันธุกรรม

ข้อจำกัดของการตรวจ

วิธีตรวจที่สามารถตรวจได้เฉพาะ variants ในบางตำแหน่งของ SNP อาจไม่ครอบคลุมความหลากหลายทั้งหมดของยีน NAT2 และหากตรวจพบหลาย variants แต่ไม่สามารถระบุได้ว่า variants เหล่านั้นอยู่บนโครโมโซมข้างเดียวกันหรือคนละข้าง อาจทำให้ไม่สามารถระบุ haplotype หรือ diplotype ได้อย่างแน่นอน และอาจมีได้มากกว่าหนึ่งรูปแบบที่เป็นไปได้ ดังนั้น ห้องปฏิบัติการควรระบุให้ชัดเจนว่าตรวจ variants ไດ

ใช้วิธีใด และใช้หลักเกณฑ์ใดในการแปลผล เพื่อให้สามารถแปลผลการตรวจได้อย่างถูกต้อง และเหมาะสมต่อการนำไปใช้ทางคลินิก



เอกสารอ้างอิง

1. Thai Health Information Standards Development Center. Thai Medicines Terminology [internet]. 2019 [cited 8 Aug 2021]. Available from: https://www.this.or.th/tmtrf_downloads.php.
2. National drug information. Drug Information [Internet]. 2021 [cited 8 Aug 2021]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_info.
3. Mariappan TT, Singh S. Regional gastrointestinal permeability of rifampicin and isoniazid (alone and their combination) in the rat. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(8):797–803.
4. Kasim NA, Whitehouse M, Ramachandran C, Bermejo M, Lennernas H, Hussain AS, et al. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Mol Pharm*. 2004;1(1):85–96.
5. Mahapatra S, Woolhiser LK, Lenaerts AJ, Johnson JL, Eisenach KD, Joloba ML, et al. A novel metabolite of antituberculosis therapy demonstrates host activation of isoniazid and formation of the isoniazid-NAD⁺ adduct. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(1):28–35.
6. Metushi IG, Cai P, Zhu X, Nakagawa T, Uetrecht JP. A fresh look at the mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):911–4.
7. Fukino K, Sasaki Y, Hirai S, Nakamura T, Hashimoto M, Yamagishi F, et al. Effects of N-acetyltransferase 2 (NAT2), CYP2E1 and Glutathione-S-transferase (GST) genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patients. *J Toxicol Sci*. 2008;33(2):187–95.
8. Preziosi P. Isoniazid: metabolic aspects and toxicological correlates. *Curr Drug Metab*. 2007;8(8):839–51.
9. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):192–202.
10. Sotsuka T, Sasaki Y, Hirai S, Yamagishi F, Ueno K. Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients. *In Vivo*. 2011;25(5):803–12.

11. Department of Medical Services, Infectious Disease Association of Thailand, Thoracic Society of Thailand under Royal Patronage, and Bureau of Tuberculosis Clinical Practice Guideline (CPG) of Tuberculosis Treatment in Thailand [internet]. 2018 [cited 2021 July 23]. Available from: <https://www.thoracicsocietythai.org/2018/04/27/thai-tb-guidelines-2018/>.
12. Suwichapanich S, Fukunaga K, Zahroh H, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Toyo-Oka L, et al. NAT2 ultra-slow acetylator and risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a genotype-based meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(7):167–76.
13. Likittientong T, Choppradit C, Bunchuailua W. Association of NAT2 ultra-slow acetylator with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. Oral presentation at: 1st Pharmacy Research and Innovation Summit (PRIS 2025); 2025 Oct 16-17; Muang Thong Thani, Thailand.
14. Yang S, Hwang SJ, Park JY, Chung EK, Lee JI. Association of genetic polymorphisms of CYP2E1, NAT2, GST and SLCO1B1 with the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(8):e027940.
15. Boelsterli UA, Lee KK. Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: emerging role of mitochondrial stress. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):678–87.
16. Klein DJ, Boukouvala S, McDonagh EM, Shuldiner SR, Laurieri N, Thorn CF, et al. PharmGKB summary: isoniazid pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(9):436–44.
17. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 2003;37(4):924–30.
18. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). NAT2 Reference Materials [Internet]. CPIC 2025 Oct 27 [cited 2026 Jan 5]. Available from: <https://www.clinpgx.org/page/nat2RefMaterials>.
19. Wichukchinda N, Pakdee J, Kunhapan P, Imunchot W, Toyo-Oka L, Tokunaga K, et al. Haplotype-specific PCR for NAT2 diplotyping. *Hum Genome Var*. 2020;7:13.
20. Surarak T, Chumnumwat S, Nosoongnoen W, Tragulpiankit P. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of isoniazid affected by NAT2 polymorphisms in patients with tuberculosis: A systematic review. *Clin Transl Sci*. 2024;17(4):e13795.



21. Ungcharoen U, Sriplung H, Mahasirimongkol S, Chusri S, Wichukchinda N, Mokmued P, et al. The Influence of NAT2 Genotypes on Isoniazid Plasma Concentration of Pulmonary Tuberculosis Patients in Southern Thailand. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020;83(Supple 1):S55–S62.
22. Azuma J, Ohno M, Kubota R, Yokota S, Nagai T, Tsuyuguchi K, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(5):1091–101.
23. Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Jetter A, Scheidel B, Jakob V, Rodamer M, et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(5):1733–8.
24. Jing W, Zong Z, Tang B, Wang J, Zhang T, Wen S, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Isoniazid among Pulmonary Tuberculosis Patients from China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3).
25. Toure A, Cabral M, Niang A, Diop C, Garat A, Humbert L, et al. Prevention of isoniazid toxicity by NAT2 genotyping in Senegalese tuberculosis patients. *Toxicol Rep*. 2016;3:826–31.
26. Sturkenboom MG, Akkerman OW, van Altena R, de Lange WC, Kosterink JG, van der Werf TS, et al. Dosage of isoniazid and rifampicin poorly predicts drug exposure in tuberculosis patients. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1237–9.
27. Zabost A, Brzezinska S, Kozinska M, Blachnio M, Jagodzinski J, Zwolska Z, et al. Correlation of N-acetyltransferase 2 genotype with isoniazid acetylation in Polish tuberculosis patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:853602.
28. Chariyavilaskul P, Kawkitinarong K, Phaisal W, Suwanpimonkul G, Avihingsanon A, Nissaipan K, Wacharachaisurapol N. Pharmacokinetics of first-line and second-line antituberculosis drugs in adult Thai tuberculosis patients (year 2) [Research Report]. Nonthaburi: Health Systems Research Institute (HSRI); 2026. Report No.: HS3316.
29. Choi R, Jeong BH, Koh WJ, Lee SY. Recommendations for Optimizing Tuberculosis Treatment: Therapeutic Drug Monitoring, Pharmacogenetics, and Nutritional Status Considerations. *Ann Lab Med*. 2017;37(2):97–107.

30. Prah J, Johansen IS, Cohen AS, Frimodt-Moller N, Andersen AB. Clinical significance of 2 h plasma concentrations of first-line anti-tuberculosis drugs: a prospective observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(10):2841–7.
31. Pasipanodya JG, Srivastava S, Gumbo T. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(2):169–77.
32. Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, Wichukchinda N, Chuchottawon C, Nedsuwan S, et al. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(10):1364–9.
33. Kubota R, Ohno M, Hasunuma T, Iijima H, Azuma J. Dose-escalation study of isoniazid in healthy volunteers with the rapid acetylator genotype of arylamine N-acetyltransferase 2. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(10):927–33.
34. Jung JA, Kim TE, Lee H, Jeong BH, Park HY, Jeon K, et al. A proposal for an individualized pharmacogenetic-guided isoniazid dosage regimen for patients with tuberculosis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5433–8.
35. Surarak T, Tragulpiankit P, Mahasirimongkol S, Sriplung H, Ungcharoen U, Nosoongnoen W. Pharmacokinetic modeling and simulation of isoniazid dosing for different N-acetyltransferase 2 phenotypes in Thai tuberculosis patients. *Pharm Sci Asia.* 2026;53(3):294–308.
36. Dickinson D, Bailey W, Hirschowitz B, Soong S, Eidus L, Hodgkin M. Risk factors for isoniazid (INH)-induced liver dysfunction. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 1981;3(3):271–9.
37. Huang YS, Chern H, Wu J, Lai S, Yang S, Chang F, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 2002;35(4):883–9.
38. Tostmann A, Boeree M, Aarnoutse R, De Lange WD, Van Der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2008;23(4):494–502.
39. Semwal P, Saini M, Sarma M. Understanding antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Risk factors and effective management strategies in the pediatric population. *World Journal of Clinical Pediatrics.* 2025;14(2):101875.



40. Ngongondo M, Miyahara S, Hughes M, Sun X, Bisson G, Gupta A, et al. Hepatotoxicity During Isoniazid Preventive Therapy and Antiretroviral Therapy in People Living With HIV With Severe Immunosuppression: A Secondary Analysis of a Multi-Country Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2018;78(1):54–61.
41. Montepiedra G, Aaron L, Theron GB, McCarthy K, Bradford S, Chipato T, et al. Hepatotoxicity Among People Living with HIV and Receiving Isoniazid Preventive Therapy in Pregnancy and Postpartum: The Role of Antiretroviral Regimen and Pharmacogenetics. *Clinical Infectious Diseases*. 2025;ciaf198.
42. Osorio-Chávez J, González VP, Ferraz-Amaro I, Castañeda S, Martínez JCC, Alonso BR. Hepatotoxicity Risk of Isoniazid in Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases and Prior Liver Injury Due to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Single-Center Experience and Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2026;15(2):0432.
43. Døssing M, Wilcke J, Askgaard D, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tubercle and Lung Disease*. 1996;77(4):335-40.
44. Freiman JM, Fatch R, Cheng D, Emenyonu N, Ngabirano C, Geadas C, et al. Prevalence of elevated liver transaminases and their relationship with alcohol use in people living with HIV on anti-retroviral therapy in Uganda. *PLoS ONE*. 2021;16(4):e0250368.
45. Machado ACS, Figueiredo C, Teixeira T, Azevedo C, Fragoso J, Nunes S, et al. Adverse Events of Latent Tuberculosis Treatment With Isoniazid in People Living With HIV: A Case-Control Study in a Resource-Rich Setting. *Cureus*. 2023;15(7):e41647.
46. Kiittianunt S, Sakulbamrungsil R, Wongwiwatthananukit S, Suthiputthanagoon W. Risk Factors of Antituberculosis Drugs-Induced Hepatotoxicity in Thai Patients. *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2002, <https://doi.org/10.56808/3027-7922.2294>.
47. ธนกร ลิขิตเทียนทอง, จันทร์จิรา ชอบประดิถ, วารณี บุญช่วยเหลือ. ความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานของยีนเอ็นอะซีติลทรานสเฟอเรส 2 และภาวะตับอักเสบที่เหนี่ยวนำด้วยยาต้านวัณโรค. ใน: กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. เอกสารรวมเล่มบทคัดย่อ งานประชุมวิชาการวัณโรคระดับชาติ 2568 (NTBC 2025); วันที่ 24–26 มีนาคม 2568; กรุงเทพฯ. นนทบุรี: กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2568. หน้าที่ 14 .

48. Fredj N, Gam R, Kerkni E, Chaabane A, Chadly Z, Boughattas N, et al. Risk factors of isoniazid-induced hepatotoxicity in Tunisian tuberculosis patients. *The Pharmacogenomics Journal*. 2016;17(4):372-377.
49. Santos N, Callegari-Jacques S, Santos AK, Da Silva CA, Vallinoto A, Fernandes D, et al. N-acetyl transferase 2 and cytochrome P450 2E1 genes and isoniazid-induced hepatotoxicity in Brazilian patients. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(4):499-504.
50. Santoso SB, Pribadi P, Irham L. Isoniazid-induced liver injury risk level in different variants of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphisms: A literature review. *Pharmacia*. 2023;70(4):e109869.
51. Teixeira RLF, Morato RG, Cabello P, Muniz LMK, Moreira A, Kritski A, et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011;106(6):716-24.
52. Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, Wichukchinda N, Chuchottawon C, Nedsuwan S, et al. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(10):1364–9.
53. Khan S, Mandal R, Elsbali A, Dar S, Jawed A, Wahid M, et al. Pharmacogenetic association between NAT2 gene polymorphisms and isoniazid induced hepatotoxicity: trial sequence meta-analysis as evidence. *Bioscience Reports*. 2018;39(1):bsr20180845.
54. Yoon JG, Jang DG, Cho SG, Lee C, Noh SH, Seo SK, et al. Synergistic toxicity with copper contributes to NAT2-associated isoniazid toxicity. *Experimental & Molecular Medicine*. 2024;56(2):570-582.
55. Nicoletti P, Devarbhavi H, Goel A, Venkatesan R, Eapen C, Grove J, et al. Genetic Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury Due to Isoniazid-Containing Antituberculosis Drug Regimens. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020;109(4):1125-1135.
56. Potipitak T, Wichukchinda N, Prakongsup P, Inunchot W, Mahasirimongkol S, Wattanapokayakit S. NAT2-diplootyping by Real-time PCR. *Bull Dept Med Sci*. 2026;68(3):688-703.



อภีรานศัพท์

- **อัลลีล (allele)** คือ รูปแบบย่อยของยีนชนิดเดียวกัน ณ ตำแหน่ง (Locus) บนโครโมโซม ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมลักษณะทางพันธุกรรม
- **Acetylator** คือ ความสามารถของเอนไซม์ N-acetyltransferase เช่น เอนไซม์ NAT2 ในการกำจัดยาผ่านปฏิกิริยา Acetylation (การเติมหมู่ Acetyl)

หมายเหตุ Acetylator เป็นศัพท์เฉพาะสำหรับการเมแทบอลิซึมผ่านกระบวนการ Acetylation เท่านั้น ขณะที่ metabolizer เป็นศัพท์อย่างกว้างที่ใช้กับเอนไซม์ ในการกำจัดยาทั่วไป โดยในแนวทางฉบับนี้ใช้คำว่า metabolizer เป็นหลัก เพื่อให้สอดคล้องตามมาตรฐาน CPIC ซึ่งเป็นมาตรฐานสากล

- **ไดโพลไทป์ (diplotype)** คือ รูปแบบการจับคู่กันของแอฟโพลไทป์หรืออัลลีล 2 ชุด บนโครโมโซมคู่เหมือน (Homologous chromosome) โดยได้รับมาจากพ่อ 1 ชุด และจากแม่ 1 ชุด ซึ่งเป็นข้อมูลพันธุกรรมทั้งหมดของยีนนั้นในตัวบุคคล เช่น ผู้ป่วยมี ไดโพลไทป์ของยีน NAT2 เป็น *5/*6 หมายความว่า ได้รับอัลลีลของยีน NAT2 ชนิด ที่ทำงานลดลงทั้งจากพ่อ (หรือแม่) เป็น *5 และจากแม่ (หรือพ่อ) เป็น *6 ส่งผลให้เป็น Poor metabolizer (หรือ Slow acetylator) ย่อยยา isoniazid ได้ช้า
- **แฮพโพลไทป์ (haplotype)** คือ กลุ่มหรือชุดของความหลากหลายทางพันธุกรรม (เช่น SNP) ที่อยู่บนโครโมโซมเส้นเดียวกัน และมักจะถูกถ่ายทอดไปด้วยกันเป็นชุดจาก พ่อหรือแม่ ยกตัวอย่างเช่น ยีน NAT2 ของแม่ที่มีตำแหน่งการกลายพันธุ์ SNP หลาย จุดอยู่บน DNA สายเดียวกัน เช่น มีทั้ง c.341T>C และ c.481C>T อยู่บนโครโมโซม เส้นเดียวกัน จะถูกจัดอยู่ในชุดแฮพโพลไทป์กลุ่ม NAT2*5 เป็นต้น
- **เภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenetic หรือ pharmacogenomic)** คือ การศึกษา ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของบุคคลกับการตอบสนองต่อยา เช่น การตรวจยีน NAT2 เพื่อประเมินความสามารถในการกำจัดยา isoniazid เพื่อช่วยในการปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยโรคแต่ละราย เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดภาวะด้อยประสิทธิภาพจากยา เป็นต้น

- **Single Nucleotide Polymorphism หรือ SNP (สনিปส์)** คือ การเปลี่ยนแปลงของลำดับสารพันธุกรรม (เบส A, T, C, G) เพียงตำแหน่งเดียวในสาย DNA ซึ่งพบได้บ่อยในประชากร เช่น การเปลี่ยนเบสที่ตำแหน่ง c.590G>A หรือ c.857G>A ในยีน **NAT2** ส่งผลให้เอนไซม์ **NAT2** ทำงานลดลง เป็นต้น
- AUC_{0-24} (Area Under the Concentration–Time Curve from 0 to 24 hours) คือ พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมาเทียบกับเวลา ตั้งแต่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ใช้เป็นตัวชี้วัด ปริมาณการได้รับยาโดยรวม (total systemic drug exposure) ตลอดช่วงเวลา 24 ชั่วโมง



**รายชื่อคณะทำงาน
จัดทำแนวทางการปรับขนาดยา Isoniazid
ด้วยข้อมูลจีโนไทป์ของยีน NAT2**

สำเนา

คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข

ที่ ๑๓๑ / ๒๕๖๔

เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการปรับขนาดยา Isoniazid ด้วยข้อมูลจีโนไทป์ของยีน NAT2

ด้วยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้พัฒนาวิธีการตรวจจีโนไทป์ของยีน NAT2 (NAT2 diplotyping) ซึ่งเป็นยีนที่สำคัญในกระบวนการย่อยยาด้านวัณโรค Isoniazid และในปัจจุบันได้ถ่ายทอดเทคโนโลยีและให้บริการตรวจอย่างครอบคลุมในทุกเขตสุขภาพ เป็นการเพิ่มโอกาสในการเข้าถึงการตรวจของผู้ป่วยวัณโรคที่ต้องได้รับยา Isoniazid ส่งผลให้เกิดประโยชน์โดยตรงต่อผู้ป่วยโดยสามารถลดการเกิดภาวะดื้อยาในผู้ป่วยวัณโรคที่ต้องได้รับยาได้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งส่งผลให้เกิดความต่อเนื่องของการรักษานานผู้ป่วยหายขาดจากวัณโรคและลดการแพร่กระจายของโรคสู่ชุมชนและสังคม อย่างไรก็ตามในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีแนวทางในการปรับขนาดยา Isoniazid ด้วยข้อมูลผลตรวจจีโนไทป์ของยีน NAT2 ที่เป็นมาตรฐานที่ชัดเจนและเหมาะสมสำหรับประชากรไทย

อาศัยอำนาจตามความในข้อ ๒๑ แห่งพระราชบัญญัติระเบียบบริหารราชการแผ่นดิน พ.ศ. ๒๕๓๔ และที่แก้ไขเพิ่มเติม จึงแต่งตั้งคณะทำงานจัดทำแนวทางการปรับขนาดยา Isoniazid ด้วยข้อมูลจีโนไทป์ของยีน NAT2 โดยมีองค์ประกอบ หน้าที่และอำนาจ ดังนี้

๑. องค์ประกอบ

- | | | |
|-----|---|-----------|
| ๑.๑ | อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ | ที่ปรึกษา |
| ๑.๒ | นายปฐม สวรรค์ปัญญาเลิศ
ข้าราชการบำนาญ | ที่ปรึกษา |
| ๑.๓ | นายเจริญ ชูโชติถาวร
ข้าราชการบำนาญ | ประธาน |
| ๑.๔ | นางนวลจันทร์ วิจิตรณจินดา
ข้าราชการบำนาญ | คณะทำงาน |
| ๑.๕ | ผู้อำนวยการกองวัณโรค
กรมควบคุมโรค | คณะทำงาน |
| ๑.๖ | นางสาวธัญญ์ สัตยชาติ
นายแพทย์เชี่ยวชาญ | คณะทำงาน |

๑.๗ นางสาวอินทิรา...



- ๒ -

- | | |
|--|----------|
| ๑.๗ นางสาวอินทรีรา สิมะพิเชฐ
นายแพทย์ชำนาญการ
โรงพยาบาลเชิงรายนครราชสีมา
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข | คณะทำงาน |
| ๑.๘ นายธรมฤกษ์ แสงเงิน
นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ
โรงพยาบาลร้อยเอ็ด
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข | คณะทำงาน |
| ๑.๙ นางสาววันิดา แสนเมือง
เภสัชกรชำนาญการ
โรงพยาบาลร้อยเอ็ด
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข | คณะทำงาน |
| ๑.๑๐ นางมิ่งขวัญ มงคลสินธุ์
นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ
โรงพยาบาลกมลาไสย
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข | คณะทำงาน |
| ๑.๑๑ นายวิระวุฒิ มิ่งขวัญ
นายแพทย์เชี่ยวชาญ
โรงพยาบาลอุดรดิตถ์
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข | คณะทำงาน |
| ๑.๑๒ นางสาวธนกร ลิขิตเทียนทอง
เภสัชกรชำนาญการ
โรงพยาบาลสมุทรสาคร
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข | คณะทำงาน |
| ๑.๑๓ นางสาวณัฏฐพร คำยั้ง
เภสัชกรชำนาญการ
โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช
สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข | คณะทำงาน |
| ๑.๑๔ นางสาวอุษณีย์ อึ้งเจริญ
เภสัชกรชำนาญการ
กองวันโรค กรมควบคุมโรค | คณะทำงาน |

๑.๑๕ รองศาสตราจารย์...

- ๒ -

๑.๓๗	นางสาวอินทิรา สิมะพิเชฐ นายแพทย์ชำนาญการ โรงพยาบาลเชิงรยประชาชนเคราะห สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข	คณะทำงาน
๑.๓๘	นายธรมฤกษ์ แสงเงิน นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลร้อยเอ็ด สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข	คณะทำงาน
๑.๓๙	นางสาววันิดา แสนเมือง เภสัชกรชำนาญการ โรงพยาบาลร้อยเอ็ด สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข	คณะทำงาน
๑.๑๐	นางมิ่งขวัญ มงคลสินธุ์ นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลกมลไสย สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข	คณะทำงาน
๑.๑๑	นายวิระวุฒิ มิ่งขวัญ นายแพทย์เชี่ยวชาญ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข	คณะทำงาน
๑.๑๒	นางสาวธนกร ลิขิตเทียนทอง เภสัชกรชำนาญการ โรงพยาบาลสมุทรสาคร สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข	คณะทำงาน
๑.๑๓	นางสาวณัฏฐพร คำยิ่ง เภสัชกรชำนาญการ โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข	คณะทำงาน
๑.๑๔	นางสาวอุษณีย์ อึ้งเจริญ เภสัชกรชำนาญการ กองวันโรค กรมควบคุมโรค	คณะทำงาน

๑.๑๕ รองศาสตราจารย์...



- ๓ -

๑.๑๕ รองศาสตราจารย์ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะทำงาน
๑.๑๖ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศุภทัต ชูมนุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล	คณะทำงาน
๑.๑๗ นายสุริคมธ มหาศิริมงคล ผู้อำนวยการสถาบันวิจัยการแพทย์แผนไทย กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก	คณะทำงาน
๑.๑๘ ผู้อำนวยการสถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	คณะทำงาน
๑.๑๙ นางสาวสุกัญญา วัฒนาโคกยกิจ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ชำนาญการพิเศษ สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	คณะทำงาน
๑.๒๐ นางสาวทิพย์รัตน์ โพธิ์พิทักษ์ นักเทคนิคการแพทย์ชำนาญการ สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	คณะทำงาน และเลขานุการ
๑.๒๑ นางสาวจิราภา พักดี นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ปฏิบัติการ สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	คณะทำงาน และผู้ช่วยเลขานุการ
๑.๒๒ นายปติดา ประครองทรัพย์ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ปฏิบัติการ สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	คณะทำงาน และผู้ช่วยเลขานุการ

- ๔ -

๒. หน้าที่และอำนาจ

๒.๑ พัฒนาแนวทางการปรับขนาดยา Isoniazid ด้วยข้อมูลจีโนไทป์ของยีน NAT2

๒.๒ ทบทวนและปรับปรุงแนวทางตามข้อ ๒.๑ ให้ทันต่อการพัฒนาขององค์ความรู้โดยการพิจารณาหลักฐานทางวิชาการในช่วงเวลาที่เหมาะสม

๒.๓ ปฏิบัติการอื่นใดตามที่ปลัดกระทรวงสาธารณสุขมอบหมาย

ทั้งนี้ ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

สั่ง ณ วันที่ ๒๓ มกราคม พ.ศ. ๒๕๖๔



(นายเอกชัย เพียรศรีวัชรา)

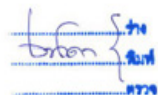
รองปลัดกระทรวงสาธารณสุข

หัวหน้ากลุ่มภารกิจด้านสนับสนุนงานบริการสุขภาพ



(นายสราวดี บุญสุข)

อธิบดีกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์





ผู้จัดทำ

1. คณะทำงานจัดทำแนวทางการปรับขนาดยา isoniazid ด้วยข้อมูลจีโนไทป์ของยีน NAT2 ภายใต้การสนับสนุนของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
2. โครงการวิจัย การศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์ของการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล โดยได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)