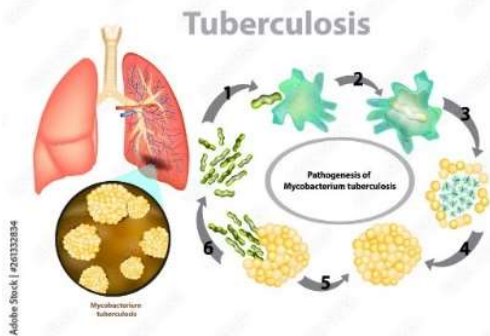


โครงการเฉลิมพระเกียรติพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว เนื่องในโอกาสมหามงคลเฉลิมพระชนมพรรษา 6 รอบ

โครงการตรวจ *NAT2* Diplotype ด้วยเทคนิค Real-time PCR
เพื่อใช้ประกอบการปรับระดับยาต้านวัณโรค Isoniazid



ที่มาและความสำคัญ



- ประเทศไทยเป็น 1 ใน 30 ประเทศที่ประสบ**ภาระโรคสูง**ของโลก [วัณโรคทั้งหมด (TB) และวัณโรคที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี (TB/HIV)]
- ปี 2565 องค์การอนามัยโลกประมาณการจำนวนผู้ป่วยรายใหม่และกลับมาเป็นซ้ำในไทย = **110,000 ราย**
- อุบัติการณ์การเกิดภาวะดื้อยาจากการใช้ยาต้านวัณโรคทั่วโลก = 3 - 20% ในประเทศไทย = **6.7%**
- ผลการวิจัยพบว่ามีผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยา Isoniazid บางรายมีภาวะดื้อยาเนื่องจากมียีน *NAT2* เป็นแบบ slow acetylator ที่ย่อยสลายยาได้ช้า ทำให้มีการสะสมของเมตาโบไลต์ของยาที่เป็นพิษต่อตับสูง
- ประชากรไทยร้อยละ 40 มียีน *NAT2* ชนิดย่อยสลายยาช้า



การตรวจ *NAT2* Diplotype

ปี 2566

- ✓ นวัตกรรมด้านจีโนมิกส์ในการตรวจยีนย่อยยาค้านวัณโรค Isoniazid เพื่อลดภาวะดื้อยาจากยาค้านวัณโรค (PCR / real-time PCR)

- ✓ ถ่ายทอดเทคโนโลยีให้ศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์ทั้ง 15 แห่ง ครอบคลุมทุกเขตสุขภาพ

ปี 2567

- ✓ เป้าหมาย : ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ในเขตสุขภาพที่ 1 - 13 จำนวน 10,000 ราย
- ✓ รวบรวมข้อมูลจัดทำแนวทางการใช้ผล *NAT2* เพื่อปรับระดับยาค้านวัณโรค
- ✓ อยู่ระหว่างการพิจารณาให้บรรจุในชุดสิทธิประโยชน์ของ สปสช.

ปี 2568

เป้าหมายการดำเนินงานปี 2567 - 2568

1. เพื่อตรวจ *NAT2* diplotype ครอบคลุมทุกเขตสุขภาพ จำนวน 10,000 ราย
(28 กรกฎาคม 2567 – 28 กรกฎาคม 2568)
 - 1.1 ในผู้ป่วยวัณโรคก่อนได้รับยา
 - 1.2 ในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาแล้วเกิดภาวะตับอักเสบ
2. เพื่อรวบรวมข้อมูลสำหรับจัดทำแนวทางการใช้ข้อมูล *NAT2* diplotype ในการปรับ
ระดับยา Isoniazid เพื่อลดภาวะตับอักเสบจากยาและการรักษาล้มเหลว

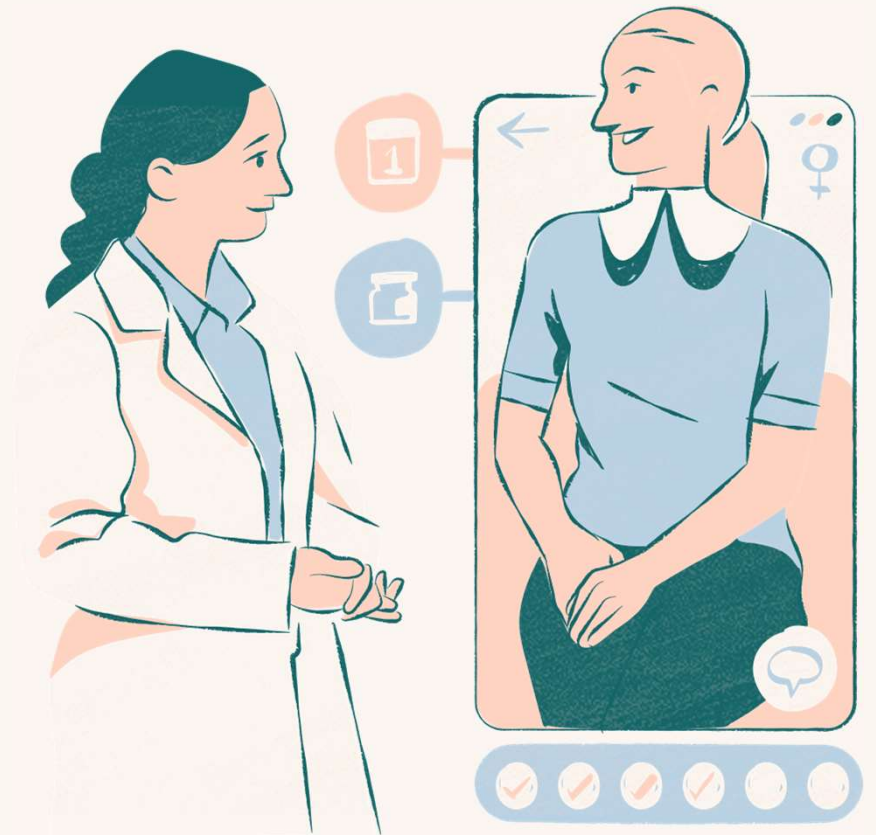
ข้อเสนอเพื่อทราบและพิจารณา

ขอความร่วมมือจากเขตสุขภาพ ร่วมเป็นส่วนหนึ่งในการขับเคลื่อนโครงการเฉลิมพระเกียรติพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว เนื่องในโอกาสมหามงคลเฉลิมพระชนมพรรษา 6 รอบ โดย

- ส่งตัวอย่างเลือดผู้ป่วยวัณโรคไปยังศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์เพื่อตรวจ *NAT2* diplotype
- รายงานผลการติดตามจากการรักษาตามแบบฟอร์มที่กำหนด เพื่อการรวบรวมข้อมูลเชิงวิชาการสำหรับการประกอบการจัดทำแนวทางการปรับระดับยาต้านวัณโรค Isoniazid เพื่อลดการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยา

4

Thank you
very much!

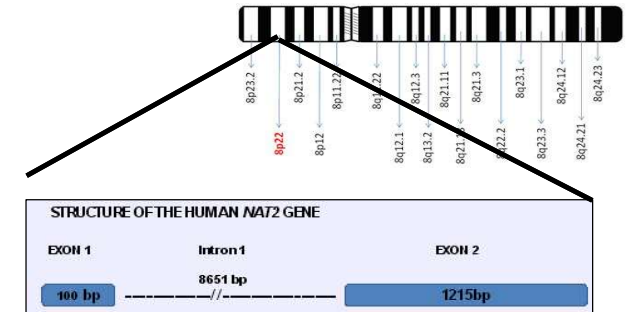


ภาคผนวก

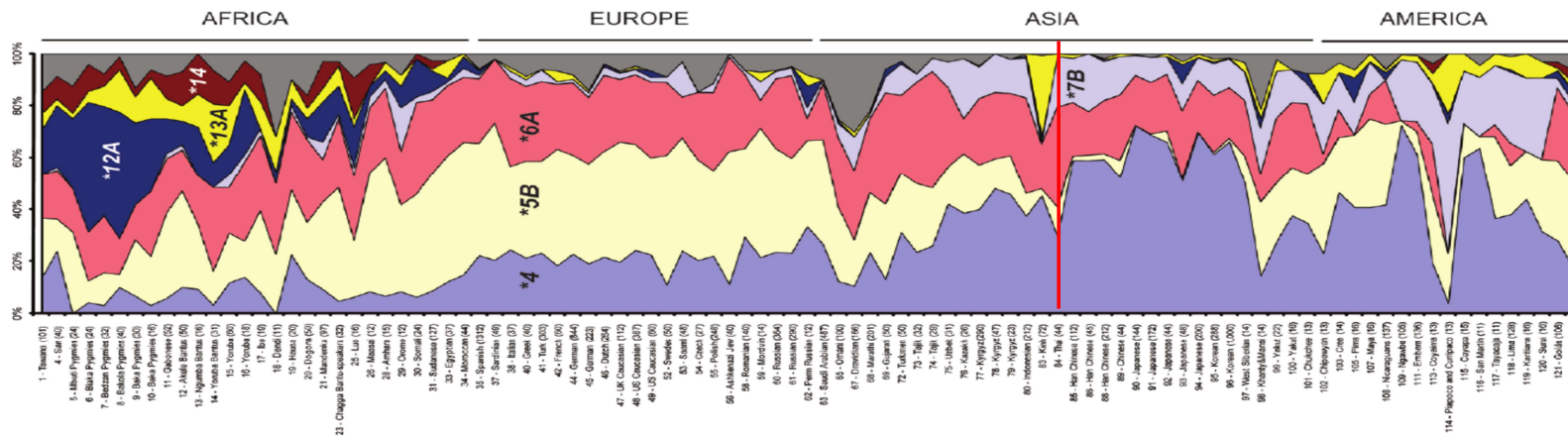
NAT2 = N-acetyl transferase 2

คือ ยีนสร้างเอนไซม์ที่มีความสำคัญต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

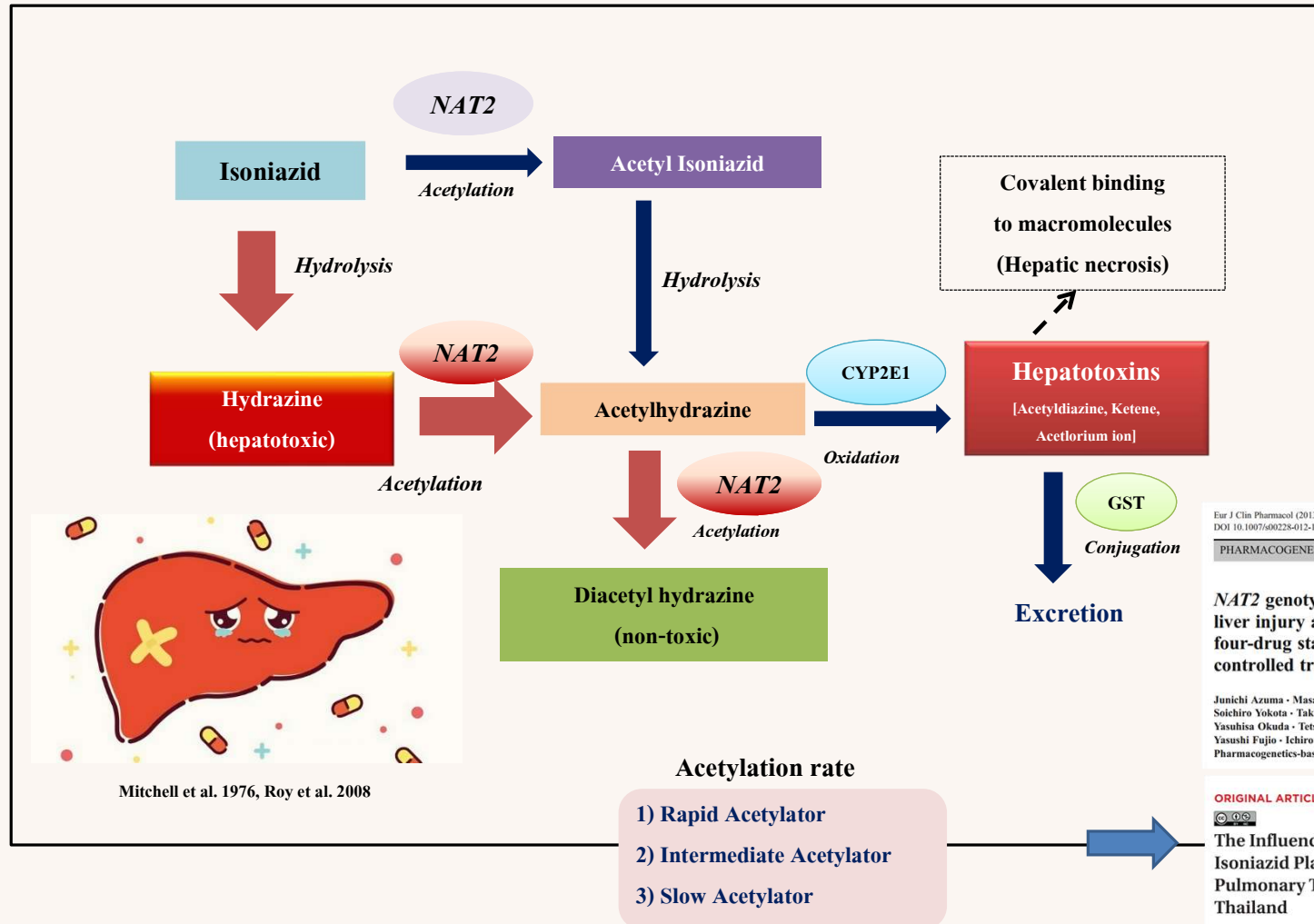
- ❑ อยู่บน Chromosome 8 มี Exon 2 (870 bp) เป็นส่วน coding สำหรับสร้างเอนไซม์ขนาด 290 amino acids
- ❑ เอนไซม์ NAT2
 - พบมากในตับ ซึ่งเป็นอวัยวะหลักในการทำลายสารพิษของร่างกาย
 - มีหน้าที่สลายสารประกอบที่มีหมู่เคมีเฉพาะ (arylamine and hydrazine) ซึ่งพบได้ในสารก่อมะเร็ง (carcinogens) และยา (drugs) หลายชนิด รวมทั้งยารักษาวัณโรค Isoniazid
- ❑ มีความหลากหลายสูง พบได้มากถึง 108 haplotypes ในประชากรโลก โดยมี 6 haplotypes ที่พบได้บ่อย



<https://atlasgeneticsoncology.org/gene/41498/>



Isoniazid metabolism



Drug optimization

Eur J Clin Pharmacol (2013) 69:1091–1101
DOI 10.1007/s00228-012-1429-9

PHARMACOGENETICS

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

Junichi Azuma · Masako Ohno · Ryuji Kubota ·
Soichiro Yokota · Takayuki Nagai · Kazunari Tsuyuguchi ·
Yasuhisa Okada · Tetsuya Takashima · Sayaka Kamimura ·
Yasushi Fujio · Ichiro Kawase ·
Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group

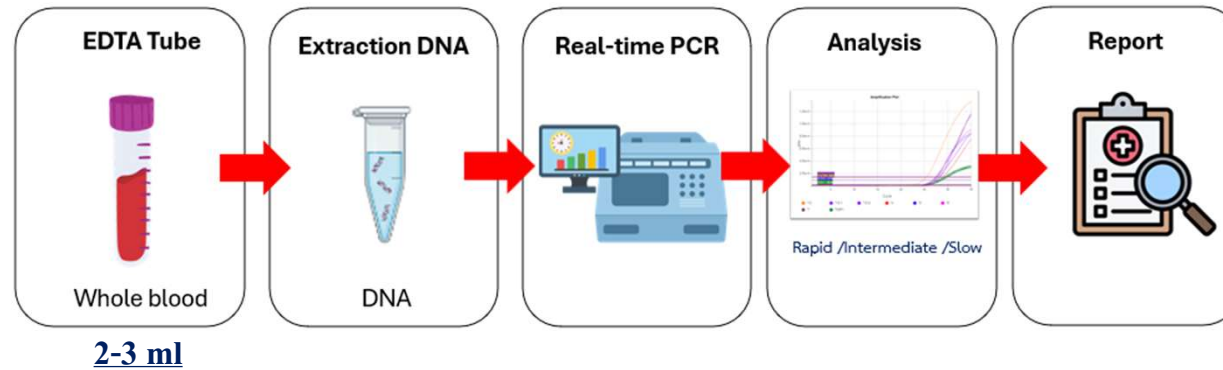
ORIGINAL ARTICLE | <https://doi.org/10.4046/trd.2020.0068>
ISSN: 1738-3536(Print); 2005-6184(Online) · Tuberc Respt Dis 2020;83(Suppl 1):S55-S62

The Influence of NAT2 Genotypes on Isoniazid Plasma Concentration of Pulmonary Tuberculosis Patients in Southern Thailand

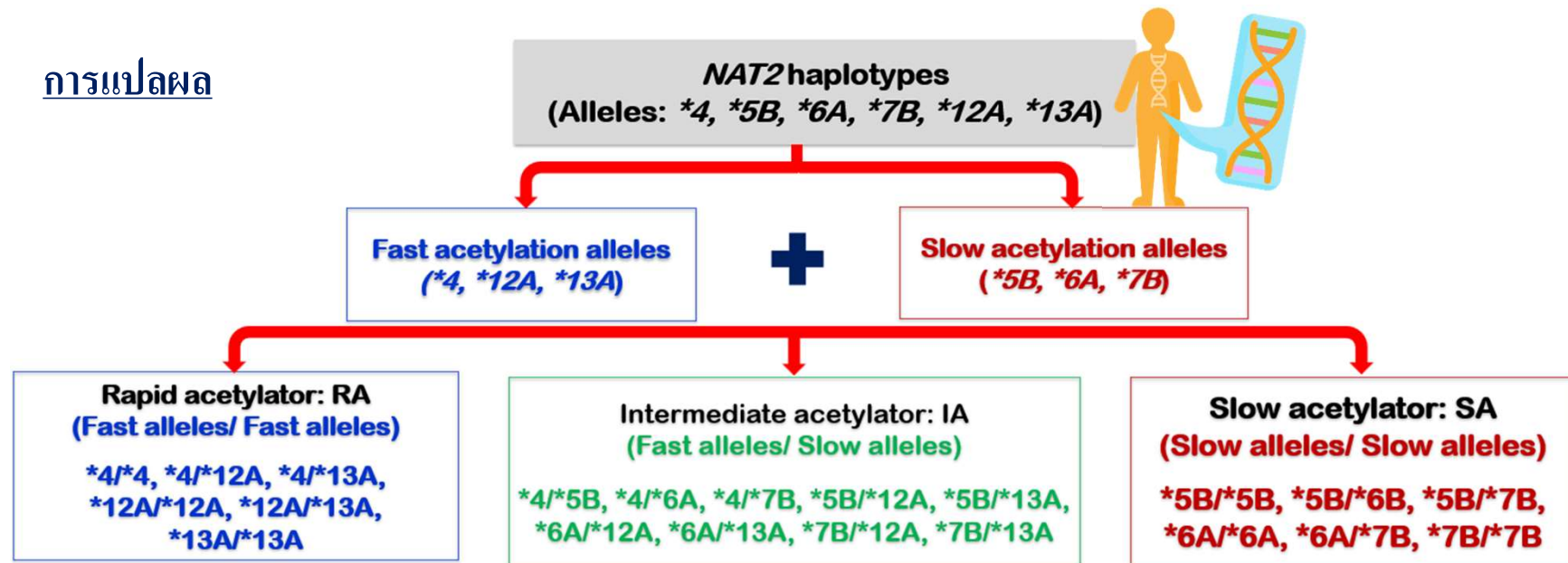


การตรวจวิเคราะห์ *NAT2* Diplotype ด้วยวิธี Real-time PCR

ขั้นตอนการตรวจวิเคราะห์



การแปลผล



Distribution of NAT2 Acetylators in Thailand

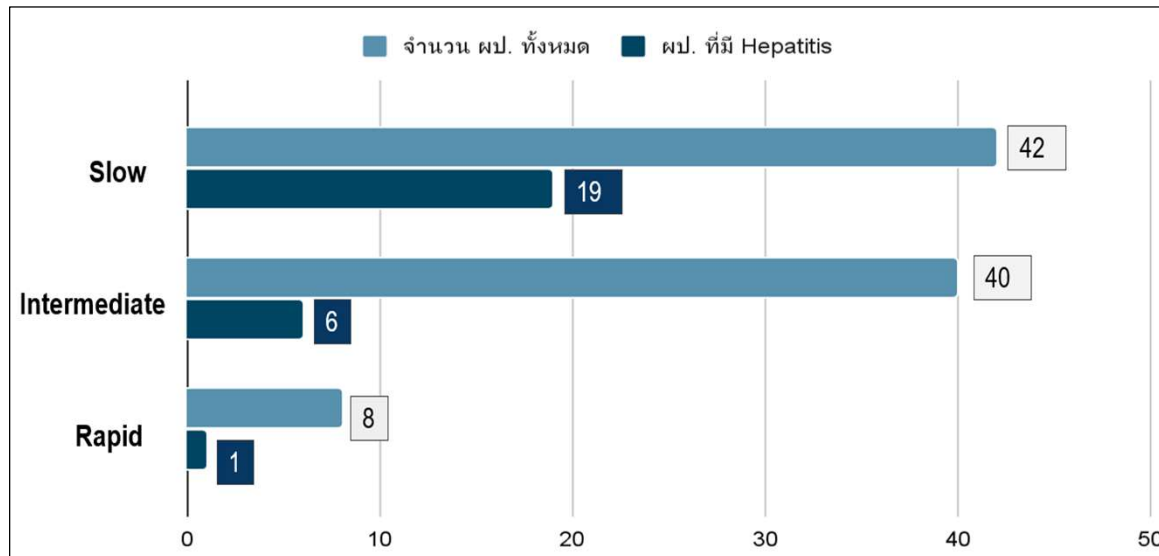
Legend:

- Slow (Red)
- Intermediate (Green)
- Rapid (Yellow)

Provinces and their NAT2 Acetylator Distribution:

Province	Slow (%)	Intermediate (%)	Rapid (%)
เชียงใหม่	48%	26%	26%
น่าน	32%	52%	16%
เลย	38%	50%	12%
หนองบัวลำภู	32%	54%	14%
พิจิตร	48%	38%	14%
พิจิตร	38%	50%	12%
มหาสารคาม	32%	54%	14%
สุพรรณบุรี	48%	44%	8%
ชัยนาท	38%	40%	24%
สุพรรณบุรี	36%	40%	24%
ประจวบคีรีขันธ์	46%	38%	16%
ระนอง	40%	46%	14%
ภูเก็ต	40%	46%	14%
ปัตตานี	40%	46%	14%
ยะลา	40%	46%	14%
นราธิวาส	40%	46%	14%
Thai (Overall)	41%	43%	16%
BKK (Bangkok)	52%	32%	16%

โครงการวิจัยด้านวัณโรค เขตสุขภาพที่ 7 (โรงพยาบาลกมลาไสย)



Intermediate Acetylase : 40 ราย

- hepatitis 6 ราย โดยเริ่มมี AST, ALT สูงขึ้นที่ 10 วัน - 1 เดือน หลังเริ่มยา IRZE และดีขึ้นหลัง off PZA (ให้การรักษาด้วย IRE)
- เสียชีวิต 1 ราย โดยเป็น ผป. Paraplegia c TAD 1 ปี

Slow Acetylase 42 ราย

- ปรับยา 37 ราย
 - hepatitis 19 ราย มี โดยเริ่มมี AST, ALT สูงขึ้นที่ 3 วัน - 3 สัปดาห์ หลังเริ่ม INH และไม่มี hepatitis หลังเริ่ม INH 2.5 mkd
 - 18 ราย ไม่มี hepatitis โดยปรับลด INH หลังได้รับผล NAT2 genotyping หลังเริ่มยา 1 - 2 เดือน
- 5 ราย ไม่ได้ปรับขนาด INH จนสิ้นสุดการรักษา
- เสียชีวิต 3 ราย โดยเป็น ผป.อายุมากกว่า 75 ปี และมีโรคร่วม

Rapid Acetylase group : 8 ราย

- hepatitis 1 ราย โดยเริ่มมี AST, ALT สูงขึ้นที่ 10 วัน - 1 เดือน หลังเริ่มยา IRZE และดีขึ้นหลัง off PZA (ให้การรักษาด้วย IRE)
- ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต

ขอขอบคุณข้อมูลจาก แพทย์หญิงมิ่งขวัญ มงคลสินธุ์

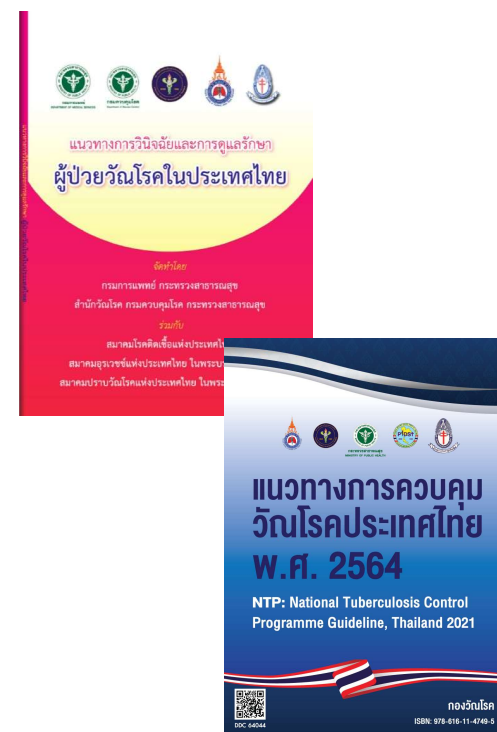
NTP recommends dosage adjustment of INH based on *NAT2* genotypes

ตารางที่ 5.1 ขนาดของยาที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ (อายุมากกว่า 15 ปี)

น้ำหนัก ก่อนเริ่มการรักษา (กก.)	ขนาดของยา			
	H (มก.)** (4-6 มก./กก./วัน)	R (มก.) (8-12 มก./กก./วัน)	Z (มก.) (20-30 มก./กก./วัน)	E (มก.) (15-20 มก./กก./วัน)
35*-49	300	450	1,000	800
50-69	300	600	1,500	1000
> 70*	300	600	2,000	1,200

หมายเหตุ * ในกรณีน้ำหนัก < 35 หรือ > 70 กิโลกรัม ให้คำนวณขนาดยาตามน้ำหนักตัว

** H สามารถปรับตามน้ำหนักตัว และชนิด Acetylator gene ของผู้ป่วย (*NAT2* genotype)



ไอโซไนอะซิด (Isoniazid : H) / ไรเฟมพิซิน (Rifampicin : R) / พัยราซิनाไมด์ (Pyrazinamide : Z) / อีธามบูทอล (Ethambutol : E)

***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**

Junichi Azuma • Masako Ohno • Ryuji Kubota •
Soichiro Yokota • Takayuki Nagai • Kazunari Tsuyuguchi •
Yasuhisa Okuda • Tetsuya Takashima • Sayaka Kamimura •
Yasushi Fujio • Ichiro Kawase •
Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group

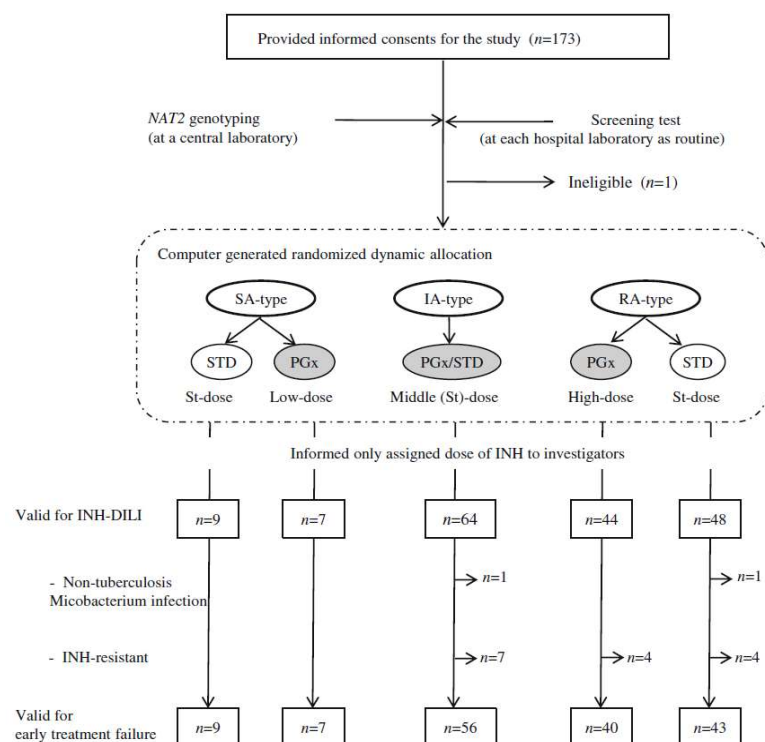


Table 1 Dose of isoniazid in *NAT2*-genotype-guided treatment or conventional standard treatment

<i>NAT2</i> status	SA-type		IA-type		RA-type	
Body weight (kg)	<40	40≤	<40	40≤	<40	40≤
Dose of isoniazid (mg, once a day)						
PGx-treatment	100	150	200	300	300	450
STD-treatment	200	300 ^a	200	300 ^a	200	300 ^a

Isoniazid tablet (100 mg, 50 mg) was used practically. Stratified dose was 2.5, 5, 7.5 mg/kg b. w. for patients with SA-, IA-, and RA-type,

ประมาณการยอดการตรวจ *NAT2* diplotype
ในโครงการเฉลิมพระเกียรติพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว เนื่องในโอกาสมหามงคลเฉลิมพระชนมพรรษา 6 รอบ ในแต่ละเขตสุขภาพ

เขตสุขภาพ	ศวก.	จำนวน
1	ศวก. 1 เชียงใหม่	720
	ศวก. 1/1 เชียงราย	720
2	ศวก. 2 พิษณุโลก	720
3	ศวก. 3 นครสวรรค์	720
4	ศวก. 4 สระบุรี	720
5	ศวก. 5 สมุทรสงคราม	720
6	ศวก. 6 ชลบุรี	720
7	ศวก. 7 ขอนแก่น	720
8	ศวก. 8 อุดรธานี	720
9	ศวก. 9 นครราชสีมา	720
10	ศวก. 10 อุบลราชธานี	720
11	ศวก. 11 สุราษฎร์ธานี	720
	ศวก. 11/1 ภูเก็ต	720
12	ศวก. 12 สงขลา	720
	ศวก. 12/1 ตรัง	720
13	สขพ. (ส่วนกลาง)	720
	รวม	11,520

แบบฟอร์มผลการดำเนินงานการตรวจ NAT2 diplotype

หน่วยงาน.....

[illegible]