ค่าการกำจัดยาวาลโปรอิกแอซิดในผู้ใหญ่โรคลมชักที่ได้รับยาเดี่ยว และได้รับยากันชักอื่นร่วมด้วย ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

พรรณี ยิ่งยง ภม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

(วันรับบทความ : 1 เมษายน 2567, วันแก้ไขบทความ : 8 พฤษภาคม 2567, วันตอบรับบทความ : 4 มิถุนายน 2567)

บทคัดย่อ

บทนำ : เภสัชจลนศาสตร์ของยาวาลโปรอิกแอซิด แตกต่างกันแต่ละกลุ่มประชากรตามกลุ่มอายุ เชื้อชาติและการใช้ร่วมกับยากันชักที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ ซึ่งเพิ่มค่าการกำจัดยา

วัตถุประสงค์ : เพื่อประมาณค่า และเปรียบเทียบ ค่าการกำจัดยาวาลโปรอิกแอซิด ในผู้ใหญ่ที่ใช้ยาเดี่ยว และใช้ยากันชักอื่นร่วมด้วย

วัสดุและวิธีการศึกษา : ศึกษาข้อมูลย้อนหลังระหว่างเดือนมกราคมปี 2560 ถึงเดือน ธันวาคม 2565 โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ และจากรายงานการตรวจวัดและแปลผลระดับยาในเลือดของผู้ป่วยตามปกติ ของโรงพยาบาลมหาราช นครศรีธรรมราช ในผู้ป่วยอายุ 18 - 60 ปี ที่ได้รับยา วาลโปรอิก (Depakine chrono) ที่ใช้เป็นยาเดี่ยว เป็นเวลามากกว่า 3 วันและใช้ยากันชักอื่น ได้แก่ ฟีนิโตอิน ฟีโนบาร์บิทาล หรือ คาบามาซีพีน ร่วมด้วยเป็นเวลามากกว่า 10 วัน

ผลการศึกษา : จากข้อมูลผู้ป่วย 225 ราย เป็นกลุ่มที่ใช้ยาวาลโปรอิกแอซิดอย่างเดียว 113 ราย (ชาย 51 หญิง 62) และกลุ่มที่ใช้ยากันชักอื่นร่วมด้วย 112 ราย (ชาย 59 หญิง 53) พบว่าค่าการกำจัดยา เป็น 8.91 $\pm$ 2.78 ml/kg/hr ในกลุ่มที่ใช้ยาเดี่ยว และ 16.84 $\pm$ 4.42 ml/kg/hr ในกลุ่มที่ใช้ยากันชักอื่นร่วมด้วยซึ่งต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ค่าการกำจัดยาในกลุ่มที่ใช้ร่วมกับฟีนิโตอิน (85 ราย) เท่ากับ 17.20 $\pm$ 4.36 ml/kg/hr ฟีโนบาร์บิทาล (15 ราย) 15.98 $\pm$ 4.79 ml/kg/hr คาบาร์มาซีพีน (1 ราย) 16.67 ml/kg/hr ทั้งฟีนิโทอินและฟีโนบาร์บิทาล (13 ราย) 16.62 $\pm$ 5.27 ml/kg/hr

สรุป : ค่าการกำจัดยาวาลโปรอิคแอซิดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ใช้เป็นยาเดี่ยว มีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยากันชักอื่นที่มีฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ร่วมด้วยอย่างมาก และค่าการกำจัดยาที่ได้จากประชากรกลุ่มเฉพาะจะช่วยให้การกำหนดขนาดยาเริ่มต้นได้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละรายตามเชื้อชาติ และยากันชักอื่นที่ใช้ร่วมด้วย

คำสำคัญ : วาลโปรอิกแอซิด ค่าการกำจัดยา เภสัชจลนศาสตร์

Valproic acid Clearance in Epileptic Adult with Monotherapy and Polytherapy at Maharaj Nakhon SI Thammarat Hospital

Pannee Yingyong MScPhm.

Department of Pharmacy, Maharaj Nakhon Si thammarat Hospital

Abstract

Background: Pharmacokinetics of valproic acid (VPA) is interindividual variability across difference patient age groups, races and when used concurrently with enzyme inducing drugs that potentially increase VPA clearance.

Objective: To determine and compare population valproic clearance in adult patient receiving monotherapy versus polytherapy antiepileptics.

Material and Method: A 6 years retrospective data, from January 2017 to December 2022 were collected from electronic database and routine therapeutic drug monitoring data of Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital.The study included patients aged between 18 - 60 years used VPA (Depakine Chrono®) as monotherapy > 3 days or concurrent used enzyme-inducing antiepileptics: phenytoin (PHT), phenobarbital (PB) and carbamazepine (CBZ) > 10 days.

Results: Of the total 225 patients, 113 were in monotherapy group (51 men 62 women) and 112 in polytherapy (59 men 53 women) Mean clearance (ml/kg/hr) was 8.91 $\pm$ 2.78 for monotherapy group and 16.84 $\pm$ 4.42 for polytherapy group with significantly difference ($p < 0.001$). Within the polytherapy subgroup, mean clearance (ml/kg/hr) was 17.20 $\pm$ 4.36 for VPA + PHT (85 case), 15.98 $\pm$ 4.79 VPA + PB (15 case), 16.67 for VPA + CPZ (1case), and 16.62 $\pm$ 5.27 for VPA + PHT+PB (13 case) subgroup, respectively.

Conclusion: In adults, VPA clearance was significantly lower in monotherapy users compared to those co-administered with enzyme inducer (PHT, PB, CBZ). These findings suggest VPA clearance in specific population that applicable for individualization VPA dosage regimen regarding ethnicity and comedication.

Keywords: Valproic acid, Pharmacokinetics, Clearance

บทนำ

valproic acid เป็นยากันชักที่ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1962 โดยยามีกลไกการออกฤทธิ์หลายกลไก ทำให้มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันโรคลมชักหลายประเภท เช่น อาการชักเหม่อ (Absence seizure), อาการชักกระตุกทั้งตัว (generalized tonic- clonic seizure), อาการชักสะดุ้ง (myoclonic seizure) และ อาการชักเฉพาะที่ (partial seizure) ใช้ป้องกันโรคอารมณ์แปรปรวนชนิดอารมณ์สองขั้ว (Bipolar disorder) นอกจากนี้ยังสามารถป้องกันการเกิดไมเกรน (Migraine Prophylaxis) ทั้งนี้ valproic acid เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง อาการไม่พึงประสงค์จากยาไม่รุนแรงมาก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ทำให้คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องและปวดแสบบริเวณลิ้นปี่ (heartburn) อาการไม่พึงประสงค์ทางระบบอื่น ๆ เช่น อาการสั่น (tremors) ผมร่วง น้ำหนักเพิ่ม หิวบ่อย และอาจเกิดพิษต่อตับได้ [1] valproic acid ถูกดูดซึมได้เกือบสมบูรณ์ โดยอัตราเร็วในการดูดซึมจะขึ้นกับรูปแบบยา[2] มีค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาโดยเฉลี่ยอยู่ในช่วง 0.15–0.20 L/kg และยาจับอัลบูมินในเลือดได้ดีมากประมาณ ร้อยละ 90 สัดส่วนของยาที่จับกับอัลบูมินในเลือดจะเปลี่ยนแปลงไปเมื่อระดับอัลบูมินในเลือด $\leq$ 4.2 mg/dL[3] การกำจัดยาจากร่างกายโดยการ metabolism ผ่านตับ โดยขบวนการ glucuronidation ร้อยละ 50 โดยใช้เอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) ได้แก่ UGT 1A3 / 1 A4/1A6/ 1 A8/ 1A9/1A10/2B7 ร้อยละ 40 ผ่านกระบวนการ beta oxidation และร้อยละ 10 ผ่าน cytochrome P450 เช่น CYP2A6 /2B6/ 2C9/2C19[4] ความแตกต่างด้านพันธุกรรมในประชากรแต่ละเชื้อชาติของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่กำจัดยา valproic acid มีผลต่อค่าการกำจัดยา เช่น จากรายงานการศึกษาความแปรปรวนทางพันธุกรรมของ UGT1A6พบว่าผู้ที่มียีนชนิด 541A > G และ 552A > C มีการ เปลี่ยนสภาพยา valproic acid ได้ช้ากว่าปกติ[5] การกลายพันธ์ของยีน CYP450 เช่น CYP2C9 และ CYP2C19 polymorphism ทำให้อัตราการกำจัดยา valproic acid ช้าลงด้วยเช่นกัน[6] สำหรับการศึกษาในประเทศไทย สลิลทิพย์และคณะทำการศึกษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าในผู้ป่วย 84 รายพบว่า จำนวนผู้ที่มีสัดส่วนอัลลีนของยีน UGT1A6 ทั้ง 3 ชนิด คือ 19T>G, 541A > G และ 552A > C ที่ไม่แตกต่างกัน และผู้ที่มียีนชนิด 541A > G และ 552A > C มีความต้องการยา valproic acid ในขนาดที่ต่ำกว่ากลุ่ม 19T>G[7] ในการศึกษาความชุกของยีน CYP2C19 polymorphism ในประชากรไทยพบว่าในประชากรภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบร้อยละ 6.548[8] ใกล้เคียงกับที่พบในภาคใต้พบร้อยละ 7.4[9] น้อยกว่าในชาวเอเชียด้วยกันซึ่งพบร้อยละ 13-23 ส่วนในประชากรชาวตะวันตกพบร้อยละ 2-5 ในการศึกษาเรื่อง CYP2C9 polymorphism ในผู้ป่วยโรคลมชัก พบความชุกของยีน CYP2C9 A1075C ในชาวเอเชียร้อยละ 11.66 และยุโรปร้อยละ 6.49 ซึ่งผู้ที่มียีนชนิดนี้พบว่าอัตราการกำจัดยา valproic acid ลดลงโดยมีผลมากในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี และมีผลน้อยในผู้ใหญ่[10] เนื่องจากการที่ยา valproic acid ถูกแปรสภาพที่ตับเป็นส่วนใหญ่ เภสัชจลนศาสตร์ของยาอาจได้รับผลกระทบจากปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อเอนไซม์ตับที่ใช้ในการแปรสภาพยา และสรีรวิทยาของผู้ได้รับยา

อาทิเช่น อายุของผู้ป่วย สภาวะโรคของผู้ป่วย ขนาดยาที่ได้รับ นอกจากนี้พบว่ายาที่ใช้ร่วม อาจส่งผลเพิ่มอัตราเร็วในการกำจัดยา และลดระดับยา valproic acid ในเลือด มีการศึกษาพบว่ายาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ เช่น phenobarbital, primidone, phenytoin และ carbamazepine มีผลเพิ่ม total clearance ของ valproic acid ประมาณร้อยละ 30-85 โดยพบว่ายา carbamazepine และ phenytoin สามารถกระตุ้นกระบวนการ omega-oxidation ถึง 2 เท่า ส่งผลให้มีระดับ delta 4-valproate เพิ่มขึ้น[3] ค่าการกำจัดยา เป็นค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ ในการกำหนดขนาดยา ระดับยาในเลือด ซึ่งระดับยา valproic acid ในเลือดที่ให้ผลในการรักษา อยู่ในช่วง 50-100 mg/L[1-2] ระดับยาที่สูงกว่าช่วงการรักษาอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ และระดับยาที่ต่ำกว่าช่วงการรักษา จะควบคุมอาการชักของผู้ป่วยได้ไม่ดี ดังนั้นการกำหนดขนาดยา valproic acid ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายจึงมีความสำคัญ นอกจากค่าการกำจัดยาจะใช้ในการกำหนดขนาดยาแล้ว ยังใช้ในการกำหนดช่วงห่างการใช้ยา การทำนายระยะเวลาที่ยาอยู่ในร่างกายหรือ ค่าครึ่งชีวิตของยา ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดพิษจากยาเกินขนาด และยังใช้ในการทำนายระดับยาในเลือด เพื่อประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยอีกด้วย ค่าการกำจัดยา valproic acid ในแต่ละตำรา และการศึกษาวิจัยมีการรายงานค่าที่แตกต่างกัน เช่น การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานค่าการกำจัดยาในผู้ใหญ่ที่ใช้ valproic acid ยาเดี่ยว เท่ากับ 8 ml/kg/hr ส่วนผู้ใหญ่ที่ได้รับยา valproic acid ร่วมกับยากันชักชนิดอื่น ค่าการกำจัดยา valproic acid จะเพิ่มเป็น 10 - 13 ml/kg/hr[11] ตำราเภสัชจลนศาสตร์ประยุกต์กำหนดค่าการกำจัดยา valproic acid ที่สูงกว่าที่นำเสนอข้างต้น แต่มีทิศทางเดียวกันคือ ผู้ใหญ่ที่ได้รับยา valproic acid เป็นยาเดี่ยว และผู้ใหญ่ที่ได้ยากันชักชนิดอื่นร่วมด้วยมีค่าการกำจัดยา valproic acid เป็น 7-12 ml/kg/hr และ15 - 18 ml/kg/hr ตามลำดับ[12]

เนื่องจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา valproic acid ในประชากรไทยยังมีน้อยมาก การศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักจำนวน 29 รายที่ได้รับยา valproic acid อย่างเดียว ได้รายงานค่าการกำจัดยาเป็น 12.37 $\pm$ 4.16 ml/kg/hr[13] และการศึกษาในผู้ป่วยจิตเวชอายุ 18-65 ปี จำนวน 206 รายที่โรงพยาบาลสมเด็จเจ้าพระยา พบว่าค่าเฉลี่ยการกำจัดยาเป็น 11.14 ml/kg/hr[14] ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประมาณค่าการกำจัดยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคลมชักที่ใช้ยา valproic acid ในรูปแบบยาเดี่ยว และใช้ยากันชักอื่นร่วมด้วย เพื่อให้ได้ค่าที่ใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยในโรงพยาบาล ซึ่งจะทำให้ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษามากที่สุด สามารถลดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และลดค่าใช้จ่ายในการที่ต้องตรวจวัดระดับยาในเลือด

วัตถุประสงค์

เพื่อประมาณค่าการกำจัดยา valproic acid (valproic acid clearance) ในประชากรผู้ใหญ่ที่ใช้ valproic acid ตัวเดียว และใช้ร่วมกับยากันชักอื่น และเพื่อเปรียบเทียบค่าการกำจัดยา valproic acid ในประชากรผู้ใหญ่ที่ใช้เป็นยาเดี่ยว และใช้ร่วมกับยากันชักอื่น

วัสดุและวิธีการศึกษา

โครงการศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของโรงพยาบาลมหาราช นครศรีธรรมราช เอกสารรับรองเลขที่ A005/2567 เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยที่มีการตรวจวัดและแปลผลระดับยาในเลือด (Routine Therapeutic Monitoring Data) โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยา valproic acid (Depakine Chrono®) ในรูปแบบรับประทานออกฤทธิ์เนิ่น (control release) และมีผลการตรวจวัดระดับยา valproic acid ในเลือดที่ steady state จากรายงาน Therapeutic Drug Monitoring Report เวชระเบียน และฐานข้อมูลของโรงพยาบาล ในปี 2560-2565 ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในโดย คัดเลือกประชากรเข้าศึกษา คือ เป็นผู้ป่วยอายุ 18-60 ปี มีประวัติการใช้ยา Depakine Chrono® จนถึง steady state คือใช้ยาในขนาดเดิมมากกว่า 3 วัน กรณีใช้ยาเดี่ยวและมากว่า 10 วันกรณีใช้ร่วมกับยากันชัก มีผลการวัดระดับยา valproic acid ในเลือดอย่างน้อย 1 ครั้งและผ่านการประเมินเรื่องการรับประทานยาตามสั่งโดยเภสัชกรที่ทำการแปลผลระดับยาในเลือดร่วมกับการสัมภาษณ์ประวัติการรับประทานยา การทำงานของไตปกติ creatinine clearance (CrCl) > 60 ml/min การทำงานของตับปกติ aspartate aminotransferase (AST) <120 U/L ไม่ตั้งครรภ์ ไม่ใช้ยาอื่นๆ ที่มีผลต่อระดับยา valproic acid ในเลือด ได้แก่ ยากลุ่ม carbapenem, ยากลุ่ม macrolide, acyclovir, aspirin,rifampicin, ritonavir, topiramate, clonazepam รวมทั้งวาลโปรอิกแอซิดในรูปแบบอื่นๆ โดยการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีค่าอัลบูมินในเลือด < 4.2 gm/dL และใช้ยากันชักอื่นมากกว่า 2 ชนิด ยกเว้นกรณีใช้ร่วมกับ phenytoin และ phenobarbital carbamazepine โดยรวบรวมข้อมูล อายุ เพศ น้ำหนัก ขนาดยาที่ใช้ ยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วย และผลระดับยา valproic acid ในเลือด ซึ่งวิเคราะห์ด้วยเครื่องอัตโนมัติ COBAS INTEGRA 400 plus (Roche-diagnotics,Swizerland) ใช้หลักการ fluorescence polarization immunoassays การคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ คำนวณค่า total clearance จากสมการ continuous infusion ตามหลักการของ one compartment open model[9] ดังนี้

Cpss = SFD/Cl

F = Bioavailability

S = Salt factor

D = ขนาดยา

Cl = clearance

Cpss = ระดับยาในเลือดที่ steady state

นำค่าการกำจัดยา valproic acid clearance ที่คำนวณได้มาหาค่าเฉลี่ย ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS ver. 20 ในการวิเคราะห์ข้อมูล โดยคำนวณค่าเฉลี่ย valproic acid clearance ที่ความเชื่อมั่น 95% (95% confidence interval) independent sample t test ในการทดสอบความแตกต่างค่าเฉลี่ยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มย่อยแต่ละกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน กำหนดค่าความเชื่อมั่นที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

จากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 225 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วยที่ได้รับยา valproic acid ในรูปแบบยาเดี่ยวจำนวน 113 ราย ประกอบด้วยเพศชาย 51 ราย เพศหญิง 62 ราย

อายุเฉลี่ย 38.79 ± 15.42 ปี และกลุ่มที่ได้รับยากันชักอื่นร่วมด้วย 112 ราย เป็นเพศชาย 59 ราย เพศหญิง 53 ราย อายุเฉลี่ย 37.88 ± 12.15 ตามข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 1 และเมื่อนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณหาค่าการกำจัดยาเฉลี่ยโดยใช้สูตรที่ 1 และเปรียบเทียบค่าที่ได้จากทั้งสองกลุ่มจะได้ค่าตามแสดงใน ตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

รายการ	Monotherapy	Polytherapy	χ^{2a}
จำนวนผู้ป่วย (ราย)	113	112	<0.001
เพศ (ขาย/หญิง)	51/62	59/53	0.287
น้ำหนัก (กิโลกรัม), (mean±SD)	60.36 ±13.37	60.46 ±13.87	.954
อายุ (ปี) (mean±SD)	38.79 ± 15.42	37.88 ± 12.15	.493
ขนาดยา valproic acid (มิลลิกรัม/วัน) (mean±SD)	1194.69 ±379	1620.54 ± 514	<0.001
ระดับยาในเลือด (mg/L) (mean±SD)	90.48 ± 28.46	63.58 ± 20.33	<0.001
ยากันชักที่ใช้ร่วม			
VPA + PHT		85	
VPA +PB		15	
VPA +CBZ		1	
VPA +PHT + PB		13	

a independent t-test, VPA = valproic acid,

PHT= phenytoin, PB= phenobarbital CBZ= carbamazepine

ตารางที่ 2 ค่าการกำจัดยา valproic acid ผู้ป่วยที่ใช้ยาเดี่ยวและใช้ยาอื่นร่วมด้วย

	N	Mean CLml/kg/hr	SD	SE	*p*-value[a]	95% CI[b] Lower	Upper
Monotherapy	113	8.91	2.78	0.23	<0.001	8.26	9.22
Polytherapy	112	16.84	4.43			16.01	17.66

a = independent sample t-test

b= bootstrap results are based on 1000 bootstrap samples

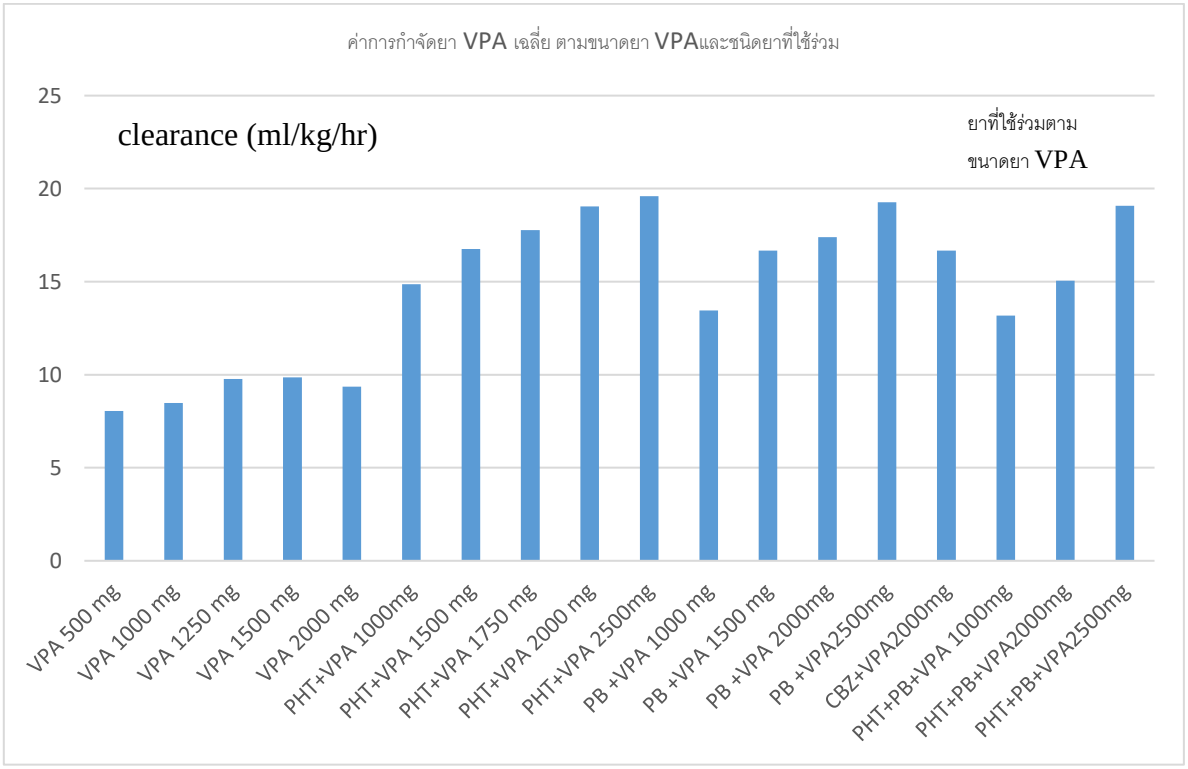
เมื่อคำนวณค่าเฉลี่ยการกำจัดยา valproic acid โดยการแยกกลุ่มผู้ป่วยตามชนิดของยากันชักที่ใช้ร่วม จะได้ตามข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ค่าการกำจัดยา valproic acid เฉลี่ย (ml/kg/hr) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาเดี่ยวและใช้ยาอื่นร่วมด้วย แยกตามชนิดของยากันชักที่ใช้ร่วม

	จำนวน (ราย)	ค่าการกำจัดยาเฉลี่ย (ml/kg/hr)	SD	SE	95% CI	
					Lower	Upper
VPA	113	8.91	2.78	.26	8.39	9.40
VPA + PHT	85	17.20	4.36	.470	16.29	18.04
VPA + PB	15	15.98	4.79	1.24	13.63	18.42
VPA + CBZ	1	16.67	0	0	16.67	16.67
VPA + PHT + PB	13	16.62	5.27	1.42	13.71	19.39

ค่าเฉลี่ยการกำจัดยา valproic acid เมื่อแยกตามชนิดของยากันชักที่ใช้ร่วม และขนาดยา valproic acid ต่อวัน พบว่า ค่าการกำจัดยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามขนาดยาต่อวันที่ได้รับในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ตามแสดงในรูปภาพที่ 1

รูปภาพที่ 1 ค่าการกำจัดยา valproic acid เฉลี่ยตามขนาดยา valproic acid และชนิดยาที่ใช้ร่วม



วิจารณ์

การติดตามระดับยา valproic acid ในเลือด เพื่อปรับระดับยาในผู้ป่วยแต่ละรายนั้น มีความจำเป็นหลายประการ เช่น ความแตกต่างด้านเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างผู้ป่วย ซึ่งอัตราการกำจัดยาขึ้นกับ อายุ น้ำหนัก ขนาดยาที่ได้รับต่อวัน และอันตรกริยาระหว่างยา ส่งผลให้ผู้ป่วยมีค่าการกำจัดยา valproic acid แตกต่างกัน[11-12] ในการศึกษาก่อนหน้านี้ เช่น การศึกษาในประเทศสเปนรายงานค่าการกำจัดยาในผู้ป่วยอายุ 20–64 ปี เท่ากับ 11.4 ± 0.8 ml/kg/hr และในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี จะมีค่าการกำจัดยาลดลงเป็น 8.1 ± 0.9 ml/kg/hr[15] นอกจากนี้มีการศึกษาในประเทศอิหร่าน เป็นการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคลมชัก 19 รายรายงานค่าการกำจัดยาในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเดี่ยว 8.84 $\pm$ 4.43 ml/kg/hr[16] การศึกษาในประเทศซาอุดิอาระเบีย โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยระบบประสาท จำนวน 54 ราย พบว่าค่าการกำจัดยา valproic acid ในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเดี่ยว 5.8 ml/kg /hr โดย ค่าความแปรปรวนระหว่างประชากร 12 เปอร์เซ็น และมีค่าเพิ่มเป็น 1.1 เท่า เมื่อใช้ร่วมกับ phenytoin 1.42 เท่าเมื่อใช้ร่วมกับ cabamazepine[17] การศึกษาในประเทศมาเลเซีย ในผู้ป่วยอายุ 15-72 ปี จำนวน 51 รายที่มีการตรวจวัดระดับยา valproic acid ในเลือดตามปกติ รายงานค่าการกำจัดยา ในผู้ป่วยที่ใช้ยาเดี่ยวเท่ากับ 11.66 ml/kg/hr ใช้ร่วมกับ phenytoin เท่ากับ 25 ml/kg/hr ใช้ร่วมกับ phenobarbital เท่ากับ 19.17 ml/kg/hr และใช้ร่วมกับ carbamazepine เท่ากับ 21.67 ml/kg/hr[18]

สำหรับการศึกษา ในประชากรไทย ได้แก่ การศึกษาในผู้ป่วยจิตเวช 206 รายที่โรงพยาบาลสมเด็จเจ้าพระยา พบว่าค่าเฉลี่ยการกำจัดยา valproic acid เป็น 11.14 ml/kg/hr[14] ซึ่งสูงกว่าในการศึกษาครั้งนี้เนื่องจากในผู้ป่วยจิตเวชมีการใช้ขนาดยา valproic acid ที่สูงกว่าผู้ป่วยโรคลมชัก และมีผู้ป่วยที่ได้รับยา clonazepam ร่วมด้วยถึงร้อยละ 28.2 ซึ่งจากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบว่ายา clonazepam มีผลทำให้ลดการกำจัดยา valproic acid ได้ถึงร้อยละ 17.9[19] ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักที่สถาบันประสาทวิทยาในผู้ใหญ่ที่ได้รับ valproic acid อย่างเดียว โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย valproic acid จำนวน 14 ราย ได้รายงานค่าการกำจัดยา 8.3 $\pm$ 3.1 ml/kg/hr และกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา valproic acid จำนวน 19 ราย ได้รายงานค่าการกำจัดยาเป็น 8.1 $\pm$ 2.5 ml/kg/hr[20] พบว่ามีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ และใกล้เคียงกับในตำราและการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา[11-12] และประเทศอิหร่าน[16] สำหรับกลุ่มที่ใช้ยากันชักอื่นร่วมด้วย ในการศึกษาครั้งนี้ได้ตั้งเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยที่มีการใช้ยา valproic acid ร่วมกับยากันชักอื่นมากกว่า 10 วัน ซึ่งอาจเป็นช่วงเวลาที่การเหนี่ยวนำเอนไซม์อาจเกิดไม่สมบูรณ์ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่ใช้ยาร่วมกันเป็นเวลามากกว่า 1 เดือนขึ้นไป และผลการศึกษาครั้งนี้พบว่าการใช้ยา valproic acid ร่วมกับยากันชักที่มีคุณสมบัติเป็นตัวเร่งเอนไซม์คือยา phenytoin phenobarbital และ carbamazepine มีผลเพิ่มค่าการกำจัดยาของยา valproic acid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเรียงลำดับค่าการกำจัดยา valproic acid ที่ใช้ร่วมกับยากันชักจากมากไปหาน้อยได้ดังนี้ phenytoin > carbamazepine> phenobarbital ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า[18] และเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับในตำราเภสัชจลนศาสตร์[12]

แต่เนื่องจากในกลุ่ม carbamazepine มีผู้ป่วยเพียงรายเดียว จึงอาจไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด นอกจากนี้พบว่าค่าการกำจัดยา valproic acid จะมีค่าสูงขึ้นตามขนาดยาที่ได้รับต่อวัน ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อระดับยา valproic acid ในเลือดสูงขึ้นการจับอัลบูมินในเลือดจะเกิดการอิ่มตัวโดยปกติจะเกิดเมื่อระดับยาในมากว่า 50 mg/L ทำให้มีตัวยาในรูปอิสระสูงขึ้น ส่งผลต่อการเพิ่มเมตาโบลิซึมและการขับยาออกจากร่างกาย แต่หากเพิ่มขนาดยามากขึ้นอีกจนถึงขีดจำกัดของปริมาณเอนไซม์ที่มีในร่างกาย ทำให้อัตราการกำจัดยาจะไม่เพิ่มเป็นสัดส่วนตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น[21]

การศึกษานี้คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับยา valproic acid ในรูปแบบ Depakine Chrono® จนถึงสภาวะคงที่ ทั้งนี้เพื่อหลีกเลี่ยงความแปรปรวนของระดับยาในเลือดที่ส่งผลต่อความแตกต่างของเวลาในการเก็บตัวอย่างเลือดในผู้ป่วย และรูปแบบยาดังกล่าวมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ที่ค่อนข้างคงที่ซึ่งในการศึกษานี้ใช้ค่า 0.9 ในการคำนวณ (สูตรที่ 1) ต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ที่ส่วนใหญ่ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Nonlinear mixed effect model (NONMEM) ในการคำนวณ และแสดงค่าการกำจัดยาในรูปสมการหลายตัวแปร[13-15,19] นอกจากนี้ การศึกษาครั้งนี้ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอื่นที่มีรายงานการเกิดอันตรกริยา กับยา valproic acid[20] รวมทั้ง clonazepam ซึ่ง แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ การรายงานค่าการกำจัดยา valproic acid ในรูปแบบที่ง่าย สะดวกในการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีความใกล้เคียงกันกับกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้ซึ่งเป็น ผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคลมชักที่ใช้ยาเดี่ยวในขนาดไม่เกิน 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน และใช้ยากันชักร่วมด้วยในขนาดไม่เกิน 2500 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตามการศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดคือเป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง และมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวนไม่มากนัก

สรุป

การศึกษาครั้งนี้พบว่าค่าการกำจัดยา valproic acid ในกลุ่มที่ใช้ยาเดี่ยว เป็น 8.91 $\pm$ 2.78 ml/kg/hr และ ในกลุ่มที่ใช้ยากันชักอื่นร่วมด้วยคือ 16.84 $\pm$ 4.42 ml/kg/hr ซึ่งเป็นค่าที่ได้จากกลุ่มผู้ป่วยในโรงพยาบาลนครศรีธรรมราช จะเพิ่มความมั่นใจในการนำไปใช้เป็นแนวทางในการปรับเปลี่ยนขนาดยา และใช้ทำนายระดับยาในเลือด สำหรับผู้ป่วยแต่ละรายทั้งที่ใช้ยาเดี่ยว และใช้ยากันชักอื่นร่วมด้วย เพื่อประโยชน์ในการวางแผนการรักษา และตรวจสอบความร่วมมือในการใช้ยาผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Corbett AH, Dana WJ, Fuller MA, Gallagher JC, Golembiewski JA, Gonzaled JP, et al. Drug information hand book with international trade names index. 23rd ed. Hudson: Lexi-Comp; 2014: 2173-6.

2. Perucca E, Grimaldi R, Gatti G, Pirracchio S, Crema F, Frigo GM. Pharmacokinetics of valproic acid in the elderly. Br J Clin Pharmacol 1984;17: 665-6.

3. Bowdle AT, Patel IH, Levy RH, Wilensky AJ. valproic acid dosage and plasma protein binding and clearance. Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 486-92.

4. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, Altman RB, Klein TE. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics. 2013 Apr;23(4):236-41.

5. Kim SC, Kim MG. A meta-analysis of the influence of UGT1A6 genetic polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics. Int J Clin Pharmacol Ther 2019; 57: 144–51.

6. Tan L, Yu JT, Sun YP, Ou JR, Song JH, Yu Y. The influence of Cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. Clin Neurol Neurosurg 2010; 112: 320–3.

7. Aphichartphunkawee S, Chinvarun Y, Kijsanayotin P. Association of genetic variants in UGT1A6 genes and non-genetic variant with valproic acid doses and plasma concentration in Thai epileptic patients,Thai J of Pharm Sci 2014; (38): 98-103.

8. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, Na-Bangchang K, Tawalee A, Krikreangsak N, et al. CYP2C19 Genetic Polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations. Drug Metab. Pharmacokinet 2006; 21: 286-90.

9. Tassaneeyakul W, Tawalee A, Tassaneeyakul W, Kukongviriyapan V, Blaisdell J, Goldstein JA, et al. Analysis of the CYP2C19 polymorphism in a North-eastern Thai population. Pharmacogenetics 2002; 12: 221-5.

10.Fang H, Wang X, Hou K, Zhang Y, Shao S, Zhang G, et al. The association of adjusted plasma valproic acid concentration with CYP2C9 gene polymorphism in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med 2021;9 (10):846. doi: 10.21037/atm-21-1459.

11.Winter Me. Basic Clinical Pharmacokinetic. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2004; 438-49.

12.Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetic.2nded. Washington : McGrawHill; 2008: 563-98.

13.จินตนา สุวรรณมณี.ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาวาลโปรอิกแอซิดแบบยาเดี่ยวในผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก: ประมาณจากความเข้มข้นของยาทั้งหมดและยาในรูปอิสระในซีรัม. วิทยานิพนธ์มหาบัณฑิต. เภสัชศาสตร์ (เภสัชกรรมคลินิก) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. บัณฑิตวิทยาลัย, 2545.

14.Methaneethorn J. Population pharmacokinetics of valproic acid in patients with Mania: implication for individualized dosing regimens. Clin Ther 2017; 39 (6): 1171–81.

15.Lampon N, Tutor JC. Apparent clearance of valproic acid in elderly epileptic patients: estimation of the confounding effect of albumin concentration. Ups J Med Sci. 2012;117(1):41-6

16.Forooghipour M, Mohammadpour AH, Mashhadian NV, Khayyat MH, Azarpajouh MR, Mokhber N, Aghebati T, et al. Therapeutic drug monitoring of valproic acid in patients with monotherapy at steady state. Iran J Basic Med Sci. 2009;12:146–9.

17.Alqahtan S, Alasdas N, Alsultan A. Estimation of Apparent clearance of valproic acid in adult Saudi patients. International J Clin Pharm 2019; 41: 1056-61.

18.Ibraham H, Abrahman A. Pharmacokinetic Parameters of valproic acid and Cabamazepine from Routinely Collected Data: Influence of Patient Characteristics. Malaysian J Pharm. Sci 2008; 1(6): 33-42.

19.Yukawa E, Nonaka T, Yukawa M, Higuchi S, Kuroda T, Goto Y. Pharmacoepidemiologic investigation of a clonazepam-valproic acid interaction by mixed effect modeling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese patients. J Clin Pharm Ther. 2003;28(6):497-504

20.Panomvana D, Boonmark L, Sriboonruang T, Towanabut S. Comparisons of pharmacokinetic parameters of valproic acid between responsive and resistant adult epileptic. Chula Med J 2010; 54(3): 237-49.

21. Ding J, Wang Y, Lin W, Wang C, Zhao L, Xingang L, et al. A population pharmacokinetic model of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: a non-linear pharmacokinetic model based on protein-binding saturation. Clin Pharmacokinet 2015; 54: 305–17.