

การประเมินการตรวจติดตามระดับยาบาลโปรเอทในเลือดและการประเมินด้าน ความปลอดภัยของการส่งใช้ยาในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลัน

ศุภชัย จันทรทอง¹, วิชัย สันติมาลีวรกุล²

¹กลุ่มงานการแพทย์ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ จังหวัดอุบลราชธานี

²ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: 1) เพื่อสำรวจการสังเกตติดตามระดับยาและประเมินความเหมาะสมของการตรวจติดตามระดับยา valproate ในเลือด และ 2) เพื่อประเมินการสังเกตทางห้องปฏิบัติการด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา valproate ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลัน **วิธีการ:** การศึกษาเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากการทบทวนประวัติผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันที่รักษาด้วยยา valproate ณ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2560 ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2561 ผู้วิจัยประเมินร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือด ผู้ป่วยที่ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงดัชนีการรักษา (50-100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และประเมินระยะเวลาการสังเกตติดตามหลังได้รับยา valproate ส่วนการประเมินด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาเป็นการประเมินการสังเกตการทำงานของตับ ระดับ albumin ในเลือด และความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด **ผลการวิจัย:** มีผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันตามเกณฑ์การศึกษาทั้งสิ้น 95 ราย ผู้ป่วยได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือดเพื่อประเมินผลการรักษา จำนวน 43 ราย ผู้ป่วยร้อยละ 62.8 มีระดับยาอยู่ในช่วงดัชนีการรักษา ร้อยละ 81.4 ได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือดหลังจากรักษาด้วยยา valproate เป็นระยะเวลา ≥ 5 วัน สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามความปลอดภัย ผู้ป่วยร้อยละ 66.3, 50.5 และ 77.9 ได้รับการตรวจการทำงานของตับ ระดับ albumin ในเลือด และความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือด มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ albumin จำนวน 28 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มีค่า albumin < 4.0 กรัม/เดซิลิตร ร้อยละ 25 สรุป: ผู้ป่วยที่ได้รับ ยา valproate เพียงกึ่งหนึ่งได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือดในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลัน ส่วนใหญ่เป็นการสังเกตติดตามระดับยาเมื่อเข้าสู่สภาวะคงตัวแล้ว นอกจากนี้ ควรตรวจระดับ albumin ในเลือดของผู้ป่วยเนื่องจากระดับ albumin มีผลต่อความเข้มข้นของยาในรูปอิสระ ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันจำนวนหนึ่งมีภาวะ albumin ต่ำและอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

คำสำคัญ: ไบโพลาร์ มาเนีย ไฮโปมาเนีย ช่วงดัชนีการรักษา

รับต้นฉบับ: 2 พ.ค. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 28 พ.ค. 2562, รับลงตีพิมพ์: 4 มิ.ย. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: ศุภชัย จันทรทอง กลุ่มงานการแพทย์ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ 212 ถนนแจ้งสนิท อำเภอเมือง จังหวัดอุบลราชธานี

34000 E-mail: aummd145@gmail.com

Evaluation of Therapeutic Drug Monitoring of Valproate and Safety Evaluation of Prescribing in Acute Phase among Patients with Bipolar Disorder

Supachai Janthong¹, Wichai Santimaleeworagun²

¹Medical Service Organization, Prasrimahabodi Psychiatric Hospital, UbonRatchathani

²Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

Abstract

Objective: 1) To investigate the prescribing rate of therapeutic drug monitoring and the appropriate measurement of valproate level in blood and 2) to assess the order of laboratory test for safety monitoring of valproate use among bipolar disorder patients in the acute phase. **Method:** The study retrospectively collected the data by reviewing history of bipolar disorder patients in the acute phase who were treated with valproate between June 2017 and October 2018 at Prasrimahabodi Psychiatric Hospital. The researchers assessed the percentage of patient with therapeutic drug monitoring, percentage of patients having valproate level within therapeutic range (50-100 µg/mL) and the time to valproate monitoring after starting the drug. For laboratory safety monitoring of valproate use, we evaluated the prescribing rate for the test of liver function, serum albumin and complete blood count. **Results:** There were 95 bipolar disorder patients in the acute phase eligible for the study according to the inclusion criteria. Forty three of patients received therapeutic drug monitoring for treatment evaluation. 62.8% of the patient had valproate levels within target therapeutic range, while 81.4% were monitored at ≥ 5 days after valproate treatment. For laboratory test for safety monitoring, 66.3%, 50.5%, and 77.9% of patients received the test for liver function, serum albumin, and complete blood count, respectively. Among patients with therapeutic valproate monitoring, 28 were tested. Twenty-five percent of them had serum albumin < 4.0 g/dL. **Conclusion:** Only half of bipolar disorder patients receiving valproate were monitored drug level during acute phase of treatment. Most of them were monitored when drug level was at the steady state. In addition, the level of albumin in patients should be examined because albumin levels affect the concentration of free drug. A number of bipolar disorder patients in acute phase have a low level of albumin and are prone to adverse drug reactions.

Keywords: bipolar disorder, mania, hypomania, therapeutic index range

บทนำ

โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) เป็นโรคทางอารมณ์ (mood disorders) ชนิดหนึ่ง ประกอบไปด้วยอาการในลักษณะใดลักษณะหนึ่ง ได้แก่ manic episode, hypomanic episode และ major depressive episode (1) สำหรับการรักษาในระยะเฉียบพลันนั้น lithium, valproate และ antipsychotics (2) จัดเป็นยาที่แนะนำเป็นลำดับแรก แต่ในทางปฏิบัติ valproate และ/หรือ antipsychotics จัดเป็นยาที่เลือกใช้รักษา เนื่องจาก lithium เป็นยาที่มีช่วงดัชนีการรักษาแคบ และมีความเสี่ยงจากการเกิดพิษจากยาได้ (3) อย่างไรก็ตาม การใช้ยา valproate ยังจำเป็นต้องตรวจติดตามระดับยาในเลือดเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมถึงการใช้ยาดังกล่าว ต้องตรวจติดตามการทำงานของตับ และความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เนื่องจากมีรายงานว่าเกิดความเป็นพิษต่อตับและเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ตามลำดับ (4, 5)

จากแนวเวชปฏิบัติโรคอารมณ์สองขั้วของ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) และ International Society for Bipolar Disorders (ISBD) ปี ค.ศ.2018 ระบุว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา valproate ในระยะเฉียบพลัน ควรได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือดอย่างน้อย 2 ครั้ง และตรวจติดตามทุก ๆ 3-6 เดือนในการรักษาต่อเนื่อง รวมถึงควรตรวจการทำงานของตับ และความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดก่อนและหลังจากได้รับยา valproate ทุก ๆ 3-6 เดือน ใน 1 ปีแรก (3) เช่นเดียวกับแนวเวชปฏิบัติของ Arbeitsgemeinschaft fuer Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) ในปี ค.ศ. 2017 ได้แนะนำว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องตรวจติดตามระดับยาในเลือด รวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับและระบบเลือด (6)

สำหรับในประเทศไทยมีเพียง 1 งานวิจัยที่ศึกษาการตรวจติดตามระดับยา valproate ในเลือดของผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วประเภทผู้ป่วยนอก พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 22.8 ที่ได้รับการตรวจติดตามระดับยา (7) และยังไม่มีงานวิจัยการตรวจติดตามระดับยา valproate ในผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน รวมถึงการประเมินความปลอดภัยในการสั่งใช้ยา valproate ที่ยังไม่พบงานวิจัยในประเทศไทยเช่นกัน งานวิจัยในต่างประเทศชี้ให้เห็นว่า ระดับยา valproate ใน

เลือดที่เพียงพอในระยะเฉียบพลันสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ดี (8) ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อสำรวจอัตราการสั่งตรวจติดตามระดับยาในเลือดตามช่วงดัชนีการรักษา ความเหมาะสมของการตรวจติดตามระดับยา และประเมินการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา valproate ทั้งการทำงานของตับและความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน เพื่อนำผลการรักษาที่ได้เป็นข้อมูลในการพัฒนาแนวปฏิบัติทางคลินิกที่ดีในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

วิธีการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาที่เก็บข้อมูลย้อนหลังที่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ (เลขที่ COA/no 004_1/2562)

ตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่วิจัยได้แก่ 1) ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) (9) ซึ่งอยู่ในระยะเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2560 ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2561 2) อายุ ≥ 18 ปี และ 3) ได้รับยา valproate ในการรักษาทุกรูปแบบยาเดี่ยว หรือ ได้รับยา antipsychotics ร่วมด้วย สำหรับผู้ป่วยที่ติดตามผลการรักษาไม่ได้ ส่งต่อการรักษาไปสถานพยาบาลอื่น ปฏิเสธการรักษา หรือข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน จะคัดออกจากการศึกษา

การเก็บข้อมูล

งานวิจัยครั้งนี้เก็บข้อมูลต่อไปนี้จากผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันที่รักษาตัวแบบผู้ป่วยใน 1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ อาชีพ การศึกษา โรคประจำตัว การวินิจฉัยหลัก จำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล และยาที่ใช้ในการรักษา (mood stabilizer, antipsychotics) 2) ข้อมูลการตรวจติดตามระดับยาในเลือด ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตาม ระยะเวลาการสั่งตรวจติดตามหลังได้รับยา และระดับยา valproate ที่ตรวจวัดได้ และ 3) ข้อมูลประเมินความปลอดภัยของการสั่งใช้ยา valproate ได้แก่ การทำงานของตับ (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase และ serum albumin) และความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count)

นิยามศัพท์

โรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลัน หมายถึง ระยะเฉียบพลันของกลุ่มโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar and related disorders) ตาม DSM-5 ซึ่งประกอบด้วยอาการทางอารมณ์ในลักษณะใดลักษณะหนึ่งจาก 3 ลักษณะ ได้แก่ manic episode, hypomanic episode และ major depressive episode (9) ระดับยา valproate ที่อยู่ในช่วงดัชนีการรักษา คือ 50-100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ส่วน ระดับยา valproate ที่สูงกว่าช่วงดัชนีการรักษา และต่ำกว่าช่วงดัชนีการรักษา คือ >100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ <50 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ (3) ระยะเวลาที่เหมาะสมของการเจาะวัดระดับยา คือ เจาะวัดในวันที่ 5 หลังจากได้รับยา valproate (3) ภาวะ albumin ในเลือดต่ำ คือ ระดับที่ต่ำกว่า 4 กรัม/เดซิลิตร (mg%) (10)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้รับรวมได้นำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปของร้อยละ ค่าเฉลี่ย ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน; standard deviation; SD) หรือ ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์; interquartile range; IQR) ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล สำหรับสถิติเชิงอ้างอิงในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยหรือค่ามัธยฐานของตัวแปรต่อเนื่องใช้ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่มใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม

R program (version 3.5.2) การศึกษากำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

จากการเก็บข้อมูลในช่วงเวลาที่ศึกษารวม 17 เดือน มีผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันตามเกณฑ์คัดเลือกทั้งสิ้น 105 ราย ผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษาจำนวน 10 ราย เนื่องจากปฏิเสธการรักษาและติดตามผลการรักษาไม่ได้ จึงมีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ใช้ยา valproate ทั้งสิ้น 95 ราย ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของตัวอย่าง ตัวอย่างเป็นเพศชาย 51 ราย (ร้อยละ 53.7) ค่าเฉลี่ยอายุ ($\pm$ SD) เท่ากับ 40.1 ($\pm$ 12.1) ปี ส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับมัธยมศึกษา (ร้อยละ 34.7) ประกอบอาชีพเกษตรกรรม (ร้อยละ 34.7) และไม่มีโรคทางกายอื่น ๆ ร่วม (ร้อยละ 82.1) สำหรับการวินิจฉัยโรค พบว่าเป็นผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันแบบ mania ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยมากที่สุด (ร้อยละ 83.2)

ขนาดยา valproate เริ่มต้นสำหรับการรักษาระยะเฉียบพลัน มีค่ามัธยฐาน (IQR) 700 (500) มิลลิกรัม/วัน และค่ามัธยฐาน (IQR) ขนาดยา valproate ก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเท่ากับ 700 (500) มิลลิกรัม/วัน ซึ่งไม่

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง (N=95)

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	51	53.7
หญิง	44	46.3
อายุ		
18-29 ปี	20	21.1
30-59 ปี	68	71.6
มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี	7	7.4
ระดับการศึกษา		
ประถมศึกษา	31	32.6
มัธยมศึกษา	33	34.7
อนุปริญญา	12	12.6
ปริญญาตรีขึ้นไป	17	17.9
ต่ำกว่าประถมศึกษา	2	2.1

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง (N=95) (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
อาชีพ		
เกษตรกร	33	34.7
ค้าขาย	7	7.4
รับจ้าง	18	18.9
ข้าราชการ	8	8.4
นักเรียน/นักศึกษา	6	6.3
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	21	22.1
อื่นๆ	2	2.2
การวินิจฉัยโรค (รหัส ICD-10)		
bipolar affective disorder, current episode manic with psychotic symptoms (F31.2)	79	83.2
bipolar affective disorder, unspecified (F31.9)	9	9.5
bipolar affective disorder, current episode manic without psychotic symptoms (F31.1)	2	2.1
bipolar affective disorder, current episode severe depression with psychotic symptoms (F31.5)	2	2.1
others	3	3.2
ไม่มีโรคประจำตัว	78	82.1
มีโรคประจำตัว	17	17.9
เบาหวาน	2	2.1
ความดันโลหิตสูง	2	2.1
เบาหวานและความดันโลหิตสูง	2	2.1
ติดเชื้อเอชไอวี	3	3.2
อื่น ๆ	8	8.42
ยารักษากระยะเฉียบพลันเมื่ออยู่ในโรงพยาบาล		
valproate + antipsychotics	94	98.9
valproate + risperidone	66	69.5
valproate + perphenazine	11	11.6
valproate + haloperidol	9	9.5
valproate + quetiapine	4	4.2
valproate + others	4	4.2
ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล		
< 7 วัน	0	0
7-14 วัน	30	31.6
15-20 วัน	23	24.2
≥21 วัน	42	44.2

แตกต่างกัน ($P=0.188$) ผู้ป่วย 94 รายจาก 95 ราย (ร้อยละ 98.9) ได้รับยา valproate ร่วมกับ antipsychotics ซึ่งยา

antipsychotics ที่ใช้ร่วมมากที่สุด คือ risperidone จำนวน 66 ราย (ตารางที่ 1)

การตรวจติดตามระดับยาในเลือด

ผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate 95 ราย ได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือดจำนวน 47 ราย (ร้อยละ 49.5) ซึ่งมีผลการตรวจติดตามระดับยาในเลือด 47 ตัวอย่าง (1 ราย ต่อ 1 ตัวอย่าง) เหตุผลของการตรวจติดตามส่วนใหญ่ คือ เพื่อติดตามประสิทธิภาพยา valproate ในการรักษาผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน จำนวน 43 ราย (ร้อยละ 91.5) และเพื่อตรวจสอบความร่วมมือในการใช้ยา จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 8.5)

สำหรับการเจาะวัดระดับยาในเลือดเพื่อติดตามประสิทธิภาพยาในช่วงการรักษาเฉียบพลัน จำนวน 43 ราย พบว่าค่าเฉลี่ย ($\pm$ SD) และค่ามัธยฐาน (IQR) ของระดับยาในเลือดเท่ากับ 72.5 ($\pm$ 25.4) ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 70.7 (35.1) ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ คิดเป็นระดับยาที่อยู่ในช่วงดัชนีการรักษาร้อยละ 62.8 โดยสูงกว่าช่วงดัชนีการรักษา และต่ำกว่าช่วงดัชนีการรักษาร้อยละ 16.3 และ 20.9 ตามลำดับ เมื่อจำแนกเป็นผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดน้อยกว่าและ ≥ 70 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบว่ามีจำนวน 21 ราย (ร้อยละ 48.8) และ 22 ราย (ร้อยละ 51.2) ตามลำดับ

สำหรับการเจาะวัดระดับยาในเลือดเพื่อตรวจสอบความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยจำนวน 4 รายนั้น เป็นการเจาะวัดระดับยาภายใน 24 ชั่วโมงแรกของการนอนโรงพยาบาล ส่วนการเจาะวัดระดับยาในเลือดเพื่อติดตามประสิทธิภาพยา valproate ในการรักษาผู้ป่วยระยะเฉียบพลัน จำนวน 43 ราย มีระยะเวลาการส่งตรวจติดตามหลังได้รับยา valproate ตั้งแต่ 2 วัน จนถึง 11 วัน ซึ่งจำแนกเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามระดับยา valproate หลังจากรักษาด้วยยาเป็นระยะเวลา ≥ 5 วัน คิดเป็นร้อยละ 81.4 และ ≤ 4 วัน ร้อยละ 18.6

การตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัย

ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันที่รักษาด้วยยา valproate 95 ราย ได้รับการตรวจการทำงานของตับ (AST, ALT) ระดับ albumin ในเลือด และ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด จำนวน 63 ราย (ร้อยละ 66.3), 48 (ร้อยละ 50.5) และ 74 (ร้อยละ 77.9) ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามระดับยา valproate ในเลือดจำนวน 47 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจระดับ albumin ในเลือดจำนวน 28 ราย (ร้อยละ 59.6) โดยมีผู้ป่วยที่มีค่า

albumin น้อยกว่า 4.0 กรัม/เดซิลิตร จำนวน 7 ราย จาก 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 25

การอภิปรายผล

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่สำรวจการตรวจติดตามระดับยา valproate ในเลือดและประเมินการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา valproate ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลัน งานวิจัยครั้งนี้มีจำนวนผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันแบบ mania ที่มีอาการโรคจิตร่วมด้วยมากที่สุด เนื่องจากยา valproate เป็นยาที่ถูกแนะนำสำหรับผู้ป่วย manic episode (3) สำหรับงานวิจัยก่อนหน้านี้ของภัทรี พหลภาคย์ และคณะ เป็นการตรวจติดตามระดับยา valproate ในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว ณ คลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ระหว่างปี พ.ศ. 2554-2555 จำนวน 199 ราย ซึ่งมีผู้ป่วยที่ใช้ยา valproate จำนวน 57 ราย พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือด 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.8 โดยมีค่าเฉลี่ยยา valproate ในเลือดเท่ากับ 76.4 (SD=31.8) ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (7)

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าแนวเวชปฏิบัติของ CANMAT และ ISBD ปี ค.ศ.2018 (3) และ AGNP ในปี ค.ศ. 2017 (6) ได้แนะนำว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา valproate จำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องตรวจติดตามระดับยาในเลือด แต่การศึกษาครั้งนี้พบว่า มีผู้ป่วยเพียงกึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือด การวัดระดับยาในเลือดในระยะนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อผลลัพธ์การรักษา ดังเห็นได้จากงานวิจัยของ Allen และคณะ ที่ศึกษาระดับยา valproate ในเลือดในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันที่พบการตอบสนองทางคลินิกที่ดีเมื่อระดับยา valproate ในเลือดมากกว่า 70 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรขึ้นไป นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับยา valproate ในเลือดที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับอัตราการรักษาที่ดีขึ้นแบบเชิงเส้นตรง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากยาพบว่าไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม (8) งานวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วยที่มีระดับยา valproate ในเลือดมากกว่า 70 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรขึ้นไปเพียงร้อยละ 51.2 ดังนั้น การติดตามระดับยา valproate ในเลือดของผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลัน จึงมีความสำคัญและพึงกระทำในผู้ป่วยทุกรายเพื่อให้ผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย

แม้ว่างานวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วยที่ถูกส่งตรวจติดตามระดับยา valproate ไม่เหมาะสม (การตรวจติดตามระดับยา ระยะเวลา ≤ 4 วัน) คิดเป็นร้อยละ 18.6 แนวเวชปฏิบัติของ CANMAT และ ISBD ปี ค.ศ.2018 (3) กำหนดว่าสามารถตรวจติดตามระดับยาในวันที่ 3-5 หลังจากได้รับยา valproate ได้ อย่างไรก็ตาม ค่าครึ่งชีวิตของยา valproate มีความผันแปรอยู่ในช่วงระหว่าง 14-30 ชั่วโมง (11) ดังนั้น การตรวจติดตามระดับยา ≥ 5 วัน หลังจากได้รับยา valproate จึงเป็นเวลาที่เหมาะสม เนื่องจากระดับยาได้เข้าสู่ภาวะคงตัวแล้ว (steady state)

แม้ว่างานวิจัยครั้งนี้จะพบผู้ป่วยที่มีระดับยา valproate ต่ำกว่าช่วงดัชนีการรักษา (< 50 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ร้อยละ 20.9 ซึ่งมีโอกาสเกิดความล้มเหลวในการรักษา อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันส่วนใหญ่ได้รับยา valproate ร่วมกับยา antipsychotics ซึ่งจากงานวิจัยของ Geoffroy และคณะ ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่า การใช้ยาร่วมกัน (combination therapy) สามารถลดอาการ acute mania ช่วยให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาเร็วขึ้น และป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ดีกว่าการใช้ยาเดี่ยว (12) ดังนั้น ผลการตอบสนองการรักษาจากยา valproate ในระยะเฉียบพลัน อาจไม่ขึ้นกับการตรวจติดตามระดับยา valproate ให้อยู่ในช่วงดัชนีการรักษาเพียงประเด็นเดียว โดยยาที่ใช้ร่วมกันอาจช่วยลดโอกาสเกิดความล้มเหลวในการรักษาได้ แม้ว่าระดับยา valproate จะมีระดับต่ำกว่าช่วงดัชนีการรักษาก็ตาม

แนวเวชปฏิบัติของ CANMAT/ISBD ปี ค.ศ.2018 (3) และ AGNP ในปี ค.ศ. 2017 (6) ได้ระบุว่าควรตรวจการทำงานของตับและความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดในผู้ป่วยที่ใช้ยา valproate การศึกษาครั้งนี้พบผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจการทำงานของตับและความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดร้อยละ 66.3 และ 77.9 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีแนวทางชัดเจนเกี่ยวกับความถี่ของการตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Meijboom และ Grootens ในประเด็นนี้พบว่า ความเป็นพิษต่อตับเกิดได้น้อยมาก ไม่สามารถประเมินความชุกได้ และสามารถป้องกันโดยการตรวจเป็นประจำได้ ในขณะที่ส่วนใหญ่มักเกิดการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับแบบชั่วคราว และมักไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ส่วนความผิดปกติของเม็ดเลือดมีรายงานตั้งแต่ร้อยละ 0.6 จนถึง 27.8

ซึ่งมักเกิดขึ้นใน 2 ปีแรก ดังนั้น การตรวจการทำงานของตับและจำนวนเม็ดเลือดจึงจำเป็นเฉพาะในช่วง 2 ปีแรก (4) ดังนั้นผู้ป่วยโรคนี้ที่เริ่มยา valproate จึงต้องได้รับการตรวจการทำงานของตับและความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดทุกรายสำหรับเป็นค่าพื้นฐานเพื่อใช้เปรียบเทียบกับค่าที่ติดตามในการรักษาต่อเนื่อง

จากงานวิจัยครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันร้อยละ 25 มีระดับ albumin ในเลือดต่ำ ซึ่ง valproate เป็นยาที่จับกับโปรตีนในเลือดได้สูงถึงร้อยละ 90 หากผู้ป่วยมีระดับ albumin ในเลือดต่ำ ยา valproate ในรูปอิสระจะมีสัดส่วนเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับรูปที่จับ albumin Doré และคณะ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับระดับยา valproate ในรูปที่จับกับ albumin และในรูปอิสระ พบว่า ระดับยา valproate ในรูปอิสระที่สูงขึ้นเนื่องจากระดับ albumin ในเลือดต่ำ สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของระบบประสาท ในขณะที่ระดับยา valproate โดยรวมไม่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติ ดังนั้น ภาวะ albumin ในเลือดต่ำ ซึ่งมีผลต่อระดับยาในรูปอิสระที่สูงขึ้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มากขึ้น (13)

จากที่กล่าวข้างต้น การตรวจติดตามระดับยา valproate ในรูปอิสระในผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ในเลือดต่ำ จึงเป็นประเด็นสำคัญเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากยา ระดับยาโดยรวมซึ่งเป็น valproate ทั้งในรูปที่จับกับ albumin และรูปอิสระไม่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติ อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดในเครื่องมือที่สามารถวัดระดับยา valproate ในรูปอิสระได้ ดังนั้น แนวทางที่เป็นไปได้ในทางปฏิบัติ คือ ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจระดับ albumin ในเลือดร่วมด้วย หากผู้ป่วยมีระดับ albumin ในเลือดประมาณ 4.0, 3.0 และ 2.0 กรัม/เดซิลิตร พบว่ายา valproate ในรูปอิสระจะเป็นร้อยละ 7.3, 15.0 และ 31.0 ตามลำดับ (10) จึงต้องระมัดระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ในเลือดต่ำ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับยา valproate ในเลือดใกล้เคียงกับค่าขอบบนของช่วงดัชนีการรักษา (~ 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การวิจัยครั้งนี้แสดงให้เห็นว่ามีผู้ป่วยเพียงกึ่งหนึ่งที่ได้รับการตรวจติดตามระดับยาในเลือดในการรักษาผู้ป่วย

โรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลัน โดยส่วนใหญ่เป็นการสั่งตรวจติดตามระดับยาเมื่อเข้าสู่สภาวะคงตัวแล้ว นอกจากนี้ควรตรวจระดับ albumin ในเลือดของผู้ป่วย เนื่องจากระดับ albumin มีส่วนสำคัญต่อปริมาณยาในรูปอิสระ และผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วระยะเฉียบพลันจำนวนหนึ่งมีภาวะ albumin ต่ำ สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มยา valproate ควรได้รับการตรวจการทำงานของตับและความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดทุกรายสำหรับเป็นค่าพื้นฐานเพื่อใช้เปรียบเทียบกับค่าที่ติดตามในการรักษาระยะต่อเนื่อง

เอกสารอ้างอิง

1. Vadhanavikit P, Aphisitphinyo S, Virasiri S. Bipolar and related disorders. In: Kusalaporn Chaiudomsom et al, editor. Psychiatry. Khon Kaen: Klangnana Vitthaya Press; 2016.
2. Ittasakul P, Lotrakul M. Mood stabilizers. In: Lotrakul M, editor. Psychotropic drugs in clinical use. Bangkok: Beyond Enterprise; 2017.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018; 20: 97-170.
4. Meijboom RW, Grootens KP. Dispensability of annual laboratory follow-up after more than 2 years of valproic acid use: a systematic review. CNS Drugs. 2017; 31: 939-57.
5. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med. 2010; 362: 2185-93.
6. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. Pharmacopsychiatry. 2018; 51: 9-62.
7. Paholpak P, Paholpak S, Patanasethanant D, Rang seekajee P, Patjanasootorn N. Rate of serum valproate concentration monitoring in patients with bipolar disorder type I at Srinagarind Hospital outpatient clinic. J Med Assoc Thai. 2016; 99: 1153-60.
8. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. Am J Psychiatry. 2006; 163: 272-5.
9. The American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
10. Hermida J, Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. J Pharmacol Sci. 2005; 97:489-93.
11. Schoretsanitis G, Paulzen M, Unterecker S, Schwarz M, Conca A, Zernig G, et al. TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians. World J Biol Psychiatry. 2018; 19: 162-74.
12. Geoffroy PA, Etain B, Henry C, Bellivier F. Combination therapy for manic phases: a critical review of a common practice. CNS Neurosci Ther. 2012; 18: 957-64.
13. Dore M, San Juan AE, Frenette AJ, Williamson D. Clinical importance of monitoring unbound valproic acid concentration in patients with hypoalbuminemia. Pharmacotherapy. 2017; 37: 900-7.