



บทความฟื้นฟูวิชาการ

การใช้ยาคาร์บามาซิปีนรูปแบบออกฤทธิ์เน้น ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว

เรวดี วงศ์ปาริณย์*
อรภรณ์ สวนชิง**

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อทบทวนการใช้ยาคาร์บามาซิปีน (Carbamazepine) ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว โดยมุ่งเน้นเนื้อหาทางเภสัชกรรมเป็นหลัก โดยเฉพาะหลักปฏิบัติการเฝ้าระวังและแก้ไขอาการข้างเคียงจากยา เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุดในการรักษาด้วยยา

วัสดุและวิธีการ : ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาคาร์บามาซิปีนรูปแบบออกฤทธิ์เน้นในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว จากวารสารวิชาการทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

ผล : โรคอารมณ์สองขั้ว เป็นความเจ็บป่วยเรื้อรังที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย สูญเสียงบประมาณในการรักษา รวมถึงเป็นปัญหาที่สำคัญต่อสังคม คาร์บามาซิปีนเป็นยาในกลุ่มยากันชักที่ถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วอย่างแพร่หลาย โดยคาร์บามาซิปีนเฉพาะรูปแบบออกฤทธิ์เน้นเท่านั้นที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 ระยะฉับพลัน อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาคาร์บามาซิปีนเป็นประเด็นที่ควรให้ความสำคัญและติดตามเฝ้าระวัง เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์สามารถเกิดได้ทั้งชนิดที่สัมพันธ์และไม่สัมพันธ์กับขนาดยา รวมทั้งอาจมีความรุนแรงจนถึงชีวิตได้ อย่างไรก็ตามผื่นแพ้ยารุนแรง (severe adverse skin reaction) บางประเภทจากยาคาร์บามาซิปีน เช่น Stevens-Johnson Syndrome และ Toxic Epidermal Necrolysis สามารถป้องกันได้ด้วยการตรวจยีน HLA-B*1502

สรุป : คาร์บามาซิปีนรูปแบบออกฤทธิ์เน้นเป็นยาทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในระยะฉับพลัน สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของลิเทียมและวาลโพรเอท การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาคาร์บามาซิปีน เป็นประเด็นที่มีความสำคัญที่ต้องติดตามเฝ้าระวัง การเข้าใจกลไกการเกิด อาการแสดง การรักษา การเฝ้าระวังและติดตาม จะทำให้นุเคราะห์ทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยสามารถป้องกัน วินิจฉัย และจัดการปัญหาที่เกิดขึ้นได้ทันทั่วทั้ง เพื่อให้ผู้ป่วยใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

คำสำคัญ : คาร์บามาซิปีน, ท็อกซิก อีพิดอร์มัล เนโครไลซิส, กลุ่มอาการสตีเฟนส์-จอห์นสัน

* อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

** เกษตรกร สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา



CARBAMAZEPINE EXTENDED-RELEASED IN BIPOLAR DISORDER

Rawadee Wongpakaran *
Orabhorn Suanchang **

Abstract

Objective : To review efficacy and safety of carbamazepine in bipolar disorder. This review is focuses especially on pharmaceutical aspect of monitoring and correcting for adverse drug reaction.

Material and Method : Literature review of articles related to efficacy and safety of carbamazepine from academic journals both Thai and English languages were performed.

Results : Bipolar disorder is a chronic illness that affects the quality of life of patients and become a major problem of society. Carbamazepine is an antiepileptic drug which widely used in the treatment of bipolar disorder. However, only carbamazepine extended-release has been approved by U.S. Food and Drug Administration (USFDA) to be used for treating acute mania in bipolar I disorder. Nonetheless, adverse drug reaction caused by carbamazepine is a crucial issue that should be monitored since the adverse reaction can be occurred both related and not related with dosage and may result in disability and death. However, some type of severe adverse skin reactions caused by carbamazepine such as Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) can be prevented by screening of HLA-B * 1502 allele before starting carbamazepine.

Conclusion : Carbamazepine extended-release is the alternative for the treatment of bipolar disorder for patients who do not respond or cannot tolerate to side effects of lithium or valproate. Adverse drug reaction caused by carbamazepine is the major issue that needs to be monitoring. Understanding the mechanism, symptoms, treatment and monitoring of carbamazepine adverse reaction will allow medical staff of to prevent, make diagnose and manage problems effectively as they arise.

Keywords : Carbamazepine, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome

* Lecturer, Pharmacy Department, Chiangmai University

** Pharmacist, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

บทนำ

โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) เป็นความเจ็บป่วยเรื้อรังที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย สูญเสียงบประมาณในการรักษา สิ้นเปลืองบุคลากรทางการแพทย์ รวมถึงเป็นปัญหาที่สำคัญต่อสังคม

โรคอารมณ์สองขั้วแบ่งตามลักษณะการแสดงอาการทางคลินิกได้ 4 ชนิด โดยบทความนี้จะเน้นเฉพาะ อารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 (bipolar I disorder) และอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 2 (bipolar II disorder) ตามแนวทางการรักษา โรคอารมณ์สองขั้วในระยะเฉียบพลัน (acute phase) จาก American Psychiatry Association¹ (APA) แนะนำให้ใช้ลิเทียม (lithium) หรือวาลโปรเอท (valproate) อย่างใดอย่างหนึ่งหรือร่วมกับยาต้านโรคจิต (antipsychotics) เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 ในขณะที่ลิเทียมเป็นยาเพียงชนิดเดียวที่ถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 2 สำหรับการรักษาระยะต่อเนื่อง (maintenance phase) แนะนำให้ใช้ลิเทียมหรือวาลโปรเอทเป็นยาทางเลือกแรก สำหรับ Carbamazepine เป็นอย่างทางเลือกอันดับสองในกรณีที่ผู้ป่วยใช้ลิเทียมหรือวาลโปรเอทแล้วไม่ได้ผล หรือเกิดอาการข้างเคียงในโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 ทั้งระยะเฉียบพลันและระยะต่อเนื่อง แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 2 ไม่ว่าจะเป็นระยะใดก็ตาม

ตั้งแต่ปี ค.ศ.1980 Carbamazepine เป็นยาในกลุ่มยากันชักที่ถูกนำมารักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วอย่างแพร่หลาย² ต่อมาเมื่อ ค.ศ.2004 Carbamazepine รูปแบบออกฤทธิ์

ยาประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 ระยะเฉียบพลัน³ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมการใช้ยา Carbamazepine ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว โดยมุ่งเน้นเนื้อหาทางเภสัชกรรมเป็นหลัก โดยเฉพาะหลักปฏิบัติการเฝ้าระวังและแก้ไขอาการข้างเคียงจากยา เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุดในการรักษาด้วยยา

เภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์

แม้ว่าพยาธิวิทยาของโรคอารมณ์สองขั้วในปัจจุบันยังไม่แน่ชัด แต่จากหลักฐานงานวิจัยเชิงคลินิกคาดว่า การเกิดโรคสัมพันธ์กับการนำส่งกระแสประสาทผ่าน secondary messenger systems รวมถึงการเปลี่ยนแปลงกระแสประสาท ดังผ่านทาง G-proteins⁴ ยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคอารมณ์สองขั้วจึงมีกลไกที่หลากหลาย ได้แก่ การเปลี่ยนแปลง postsynaptic receptor pathways, intracellular signaling, neural plasticity, gene expression เหล่านี้ล้วนแต่มีบทบาทสำคัญต่อการรักษา

การออกฤทธิ์ของ Carbamazepine ยังไม่มีกลไกแน่ชัดต่อโรคอารมณ์สองขั้ว ทราบกันดีว่า Carbamazepine มีประสิทธิภาพต่อโรคลมชัก เนื่องจากกลไกการยับยั้ง voltage-sensitive sodium channels (VSSCs) ผ่านทาง alpha subunit ซึ่งสามารถยับยั้งการนำส่งสัญญาณประสาทที่มีความถี่สูงได้ (high-frequency firing) ซึ่งเชื่อว่าเป็นกลไกหนึ่งที่มีผลต่อโรคอารมณ์สองขั้วเช่นเดียวกัน⁵ จากการศึกษาเชิงทดลองพบว่าตัวยานี้สามารถจับกับ adenosine A1 receptors⁴ ชนิด Gi-protein-coupled receptors ทำให้ยับยั้งการหลั่งของ

ตัวนำกระแสประสาท (neurotransmitter) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า Carbamazepine สามารถยับยั้ง enzyme adenylyl cyclase ซึ่งทำให้การสร้าง cyclic AMP ลดลง ส่งผลให้เกิดการยับยั้ง การส่งสัญญาณต่อ ion channels และ gene expression ลดลงตามลำดับ⁶ นอกจากนี้ยังพบว่า Carbamazepine ที่ขนาดรักษาปกติสามารถยับยั้ง voltage-gated calcium channels และเพิ่มการทำงานของ nonspecific GABA ซึ่ง เป็น inhibitory neurotransmitter อีกด้วย⁵

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมและการกระจายยา

- รูปแบบออกฤทธิ์เน้นที่ขนาด 800 – 1,600 มิลลิกรัม แบ่งให้ 2 เวลาต่อวัน มีชีวสมมูลของยา (bioequivalent) เทียบเท่ากับรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (immediate-release) ขนาดเดียวกันที่แบ่งให้ 4 เวลาต่อวัน⁴

- ยารูปแบบออกฤทธิ์เน้นประกอบด้วยตัวยา 3 รูปแบบในหนึ่งเม็ดเป็นสัดส่วนคงที่ ได้แก่ รูปแบบออกฤทธิ์ทันที 25% ซึ่งจะสามารถปลดปล่อยตัวยาและดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว ขึ้นถัดมาเป็นรูปแบบออกฤทธิ์เน้น 40% ซึ่งเป็น polymer-coated ซึ่งจะค่อยละลายและดูดซึมภายใน 8-12 ชั่วโมง ขั้นสุดท้ายคือรูปแบบ enteric-release 35% เป็นรูปแบบที่มีไวต่อสภาวะกรด (pH-sensitive coated) ปลดปล่อยตัวยาในกระเพาะอาหาร ดังนั้นตัวยาจึงค่อยๆดูดซึมตลอดทางเดินอาหารทั้งที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก^{6,7} การพัฒนารูปแบบการปลดปล่อยรูปแบบออกฤทธิ์ขึ้นมาเพื่อลดปัญหาความแตกต่างระหว่างระดับยาสูงสุด (peak) และระดับยาดำสุด (trough) การศึกษา

ในผู้ป่วยโรคลมชักพบว่าการเปลี่ยนรูปแบบยาจากออกฤทธิ์ทันทีที่เป็นรูปแบบออกฤทธิ์เน้นสามารถลดอาการข้างเคียงที่ขึ้นกับขนาดยาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทำให้ผู้ป่วยทนต่อยาและเพิ่มความร่วมมือในการรักษาได้มากขึ้น⁸

- ระดับยาสูงสุดในเลือด (Cmax) หลังจากรับยาขนาด 800 มิลลิกรัม แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง คือ 11.0 ± 2.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เวลาที่ถึงระดับยาสูงสุด (Tmax) คือ 5.9 ± 1.8 ชั่วโมง⁴ พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเป็นแบบเส้นตรง (linear pharmacokinetics) ที่ขนาดยา 200 – 800 มิลลิกรัมต่อวัน ยาจับกับโปรตีนในเลือดที่ 76% และ 50% สำหรับ Carbamazepine-10,11-epoxide⁴

การเปลี่ยนแปลงยาและการขับออก

- Carbamazepine มีกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาผ่านตับเป็นหลัก โดยเฉพาะมี cytochrome P450 3A4 เป็นเอนไซม์หลักในการเปลี่ยนคาร์บามาซิปีนเป็น carbamazepine-10,11-epoxide เนื่องจากยาเกิดการเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงของตัวยาเอง (autoinduction) แม้ไม่สัมพันธ์กับประสิทธิภาพการรักษา แต่พบว่าค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของยามีความผันผวนในแต่ละบุคคล หลังจากให้ยาเพียงครั้งเดียว (single dose) ยามีค่าครึ่งชีวิต 35-40 ชั่วโมง และ 12-17 ชั่วโมงหลังจากให้ยาหลายครั้ง (multiple dose)⁴

ประสิทธิภาพของคาร์บามาซิปีนรูปแบบออกฤทธิ์เน้นในผู้ป่วยโรคลมชักสองข้อ

ก่อนที่ยา carbamazepine รูปแบบออกฤทธิ์เน้นจะได้รับการรับรองจากองค์การ

อาหารและยาประเทศ สหรัฐอเมริกานั้น ได้มีการศึกษาขนาดใหญ่ยืนยันประสิทธิภาพของยาในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 ในระยะลับพลันถึงสองการศึกษาโดยทีมวิจัยเดียวกัน งานวิจัยทั้งสองมีรูปแบบเป็น double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter^{9,10} คัดเลือกผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น โรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 ในระยะลับพลัน และมีคะแนน YMRS (Yong Mania Rating Scale) ≥ 20 เข้าสู่การศึกษา ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาประกอบด้วย mania episode 79%⁹ หรือ 47%¹⁰ และ mixed episode 21%⁹ หรือ 53%¹⁰ จะถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก (n=103⁹ และ n=117¹⁰) หรือ Carbamazepine รูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น 200 มิลลิกรัม แบ่งให้ 2 ครั้งต่อวัน (n=101⁹ และ n=122¹⁰) ปริมาณเพิ่มขึ้นได้ 200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยขนาดการรักษาอยู่ในช่วง 200-1600 มิลลิกรัมต่อวัน ประเมินประสิทธิภาพการรักษาโดยใช้คะแนน YMRS, CGI, HAM-D รวมถึงอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate; ลดคะแนน YMRS $\geq 50\%$ จากเริ่มต้น) ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 3 สัปดาห์ หลังสิ้นสุดการศึกษาผู้ป่วยร่วมมือในการรักษาประมาณ 92-98%^{9,10} ขนาดยาเฉลี่ย 756⁹ และ 643¹⁰ มิลลิกรัมต่อวัน วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือ คะแนน YMRS วันที่ 21 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Carbamazepine มีคะแนน YMRS ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมตั้งแต่สัปดาห์แรก^{9,10} เช่นเดียวกับผลอัตราการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งพบว่ากลุ่มทดลอง (42%⁹ และ 61%¹⁰) มีอัตราการตอบสนองต่อยาสูงกว่ากลุ่มควบคุม (22%⁹

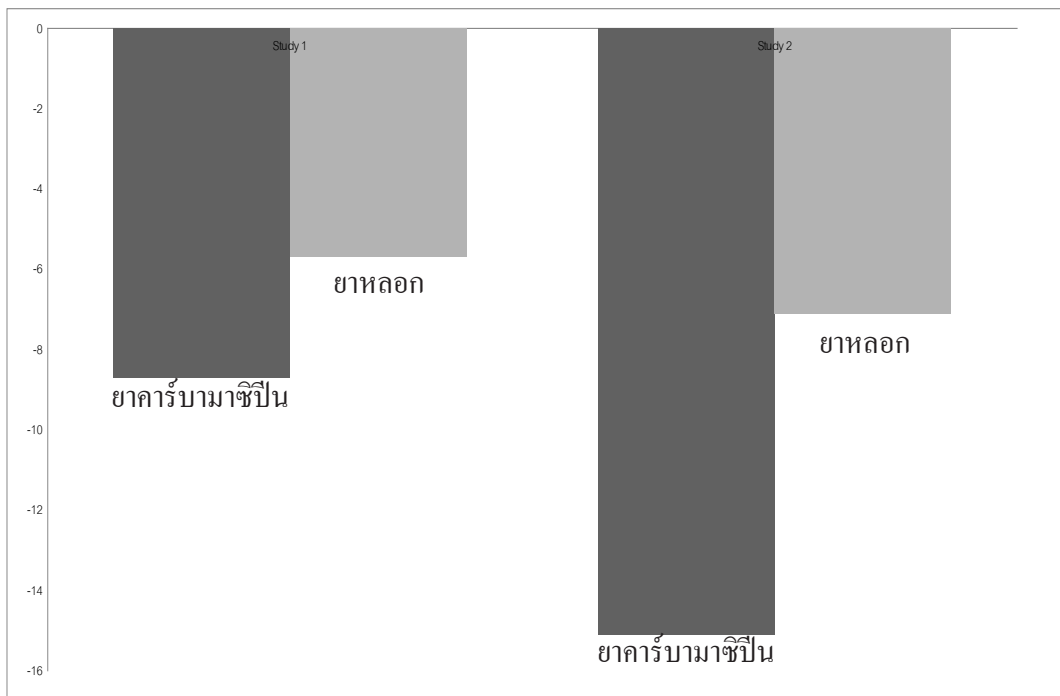
และ 29%¹⁰) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.0001) นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อสิ้นสุดการศึกษาผู้ป่วยที่ได้ Carbamazepine มีคะแนน CGI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{9,10} (p<0.0001) สำหรับคะแนน HAM-D พบว่าแม้กลุ่มที่ได้คาร์บามาซิปีนจะมีคะแนนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (2.7 vs 1.0; P<0.01)¹⁰ แต่กลับพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มสำหรับคะแนน depressed mood (item 1) และไม่มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มในคะแนนรวม HAM-D⁹

ระดับยาในเลือดเฉลี่ยของ Carbamazepine อยู่ในช่วง 8.9-11.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิตร ตลอดช่วงการศึกษา แต่ไม่สัมพันธ์กับคะแนน YMRS⁹

ความปลอดภัยของคาร์บามาซิปีนรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว

ความปลอดภัยของยาในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วได้จากสองการศึกษาหลักข้างต้นเช่นเดียวกัน เนื่องจากการศึกษาคาร์บามาซิปีนรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นนั้นส่วนมากจะพบในผู้ป่วยโรคลมชัก ดังนั้นข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยจึงมักอ้างอิงการศึกษาข้างต้นตามที่ได้กล่าวมาแล้ว

อาการข้างเคียงจากยาได้รับยา Carbamazepine ขนาด 200-1,600 มิลลิกรัมต่อวันพบว่าความรุนแรงอยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate) และมักจะหายได้เองภายในสัปดาห์แรก พบว่า Carbamazepine มีโอกาสเกิดอาการข้างเคียงได้ 82% เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก 36%¹⁰ แต่อัตราการหยุดการรักษาเนื่องจากอาการข้างเคียงกลับไม่แตกต่างกัน



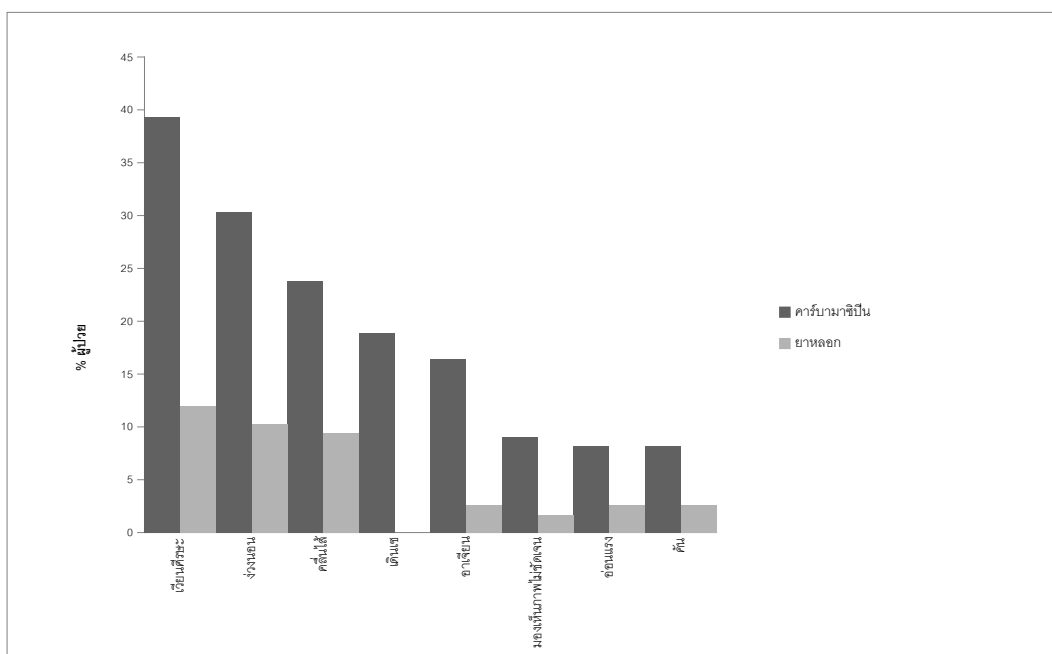
รูปภาพที่ 1 แสดงถึงประสิทธิภาพของคาร์บามาซิปีนรูปแบบออกฤทธิ์เน้นเปรียบเทียบกับยาหลอก คะแนน YMRS ก่อนเข้าการศึกษาคือ 27⁹ และ 28¹⁰ คะแนน
*p < 0.05 เมื่อเทียบกับยาหลอก **p < 0.0001 เมื่อเทียบกับยาหลอก

อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย ดังแสดงในรูปภาพที่ 2

อาการข้างเคียงระดับรุนแรง เช่น เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) หรือผื่นแพ้ เกิดได้ 3-5%^{9,10} ไม่พบรายงานการเกิด agranulocytosis หรือ aplastic anemia ในการศึกษา การลดลงของเม็ดเลือดขาวเกิดขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (12% และ 3%; P < 0.0001)¹⁰

จากทบทวนวรรณกรรมของยา carbamazepine ในผู้ป่วยลมชัก^{1,11,12} พบว่าอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับขนาดยา (dose-related) ที่เกิดขึ้นได้บ่อยประมาณ 35-50% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา พบว่าอาการข้างเคียงที่

สัมพันธ์กับขนาดยาได้แก่ เวียนศีรษะ เดินเซ ตากระตุก ตัน มองเห็นภาพไม่ชัด ง่วงนอน อ่อนแรง ความจำลดลง โซเดียมต่ำ (เกิดได้ 6-31% ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ เพศหญิง ผู้ป่วยสูงอายุ การใช้ยาขนาดสูง) ไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ เหล่านี้ลดลงได้ด้วยการปรับลดขนาดยาและการเปลี่ยนรูปแบบยาเป็นแบบออกฤทธิ์เน้น ผู้ป่วยมักจะทนต่ออาการข้างเคียงเหล่านี้และหายได้เองภายในช่วงอาทิตย์แรกของการรักษา อย่างไรก็ตามบุคลากรทางการแพทย์ควรติดตามอาการทางคลินิกและค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะ เช่น complete blood count (CBC), electrolyte, thyroid function test



รูปภาพที่ 2 อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับ carbamazepine รูปแบบออกฤทธิ์เน้น แสดงเฉพาะอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นมากกว่า 5%

*p < 0.05 **p < 0.0001

สำหรับเม็ดเลือดขาวต่ำ เกิดขึ้นได้ประมาณ 10% มักจะหายได้เองแม้จะใช้ยาต่อ หรือสามารถลดขนาดยาได้ แต่จะมีเพียง 2% ที่ยังเกิดต่อเนื่อง ดังนั้นควรหยุดยาเมื่อ WBC < 2500/mm³ หรือ ANC < 1500/mm³ เนื่องจากเสี่ยงต่อการติดเชื้อ พร้อมติดตาม CBC ทุก 2 สัปดาห์

อาการข้างเคียงที่ไม่ขึ้นกับขนาดยา (Idiosyncratic)^{1,11,12} แต่มีความรุนแรงถึงแก่ชีวิต ได้แก่ agranulocytosis, aplastic anemia, thrombocytopenia, hepatic failure, sever skin rash (Stevens Johnson syndrome, exfoliative dermatitis) เกิดขึ้นได้ 3-6 เดือนแรกหลังได้รับยา ดังนั้นควรมีการติดตามค่าตรวจทางห้อง

ปฏิบัติการ ได้แก่ complete blood count (CBC) และ liver function test ทุก 2 สัปดาห์ ในช่วงสองเดือนแรก หลังจากนั้นอาจติดตามได้ห่างขึ้นเป็นทุก 3 เดือน นอกจากนี้ควรสังเกตอาการทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมด้วยเสมอ¹¹

อาการผื่นที่เกิดขึ้นจากยา carbamazepine เกิดขึ้นได้ 3.7%^{11,13} ส่วนมากเป็นผื่นราบ (maculopapular rash) สำหรับผื่นรุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic epidermal necrolysis (TEN), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) เกิดได้ 1.4 รายต่อผู้ป่วย 10,000 ราย มีพยาธิวิทยาเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ปัจจุบันพบว่ายีน HLA-B*1502 มี

ความเกี่ยวข้องกับการเกิด SJS/TEN จากยา carbamazepine จากศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มียีน HLA-B* 1502 จะมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิด SJS/TEN ได้มากกว่า โดยมี Odds ratio 2,504 (95% confidence interval, 126-49,522) เท่าเมื่อเทียบกับผู้ไม่แพ้ยา¹⁴

HLA-B*1502 เป็นยีนชนิดหนึ่งที่อยู่กลุ่ม human leukocyte antigen complex (HLA) ที่ใช้จำแนกความแตกต่างระหว่างโปรตีนในร่างกายจากสิ่งแปลกปลอมภายนอก เช่น ไวรัส หรือ แบคทีเรีย มีการศึกษาในกลุ่ม HLA นี้ในผู้ป่วยชาวจีนอันพบว่า ในบรรดาจีนในกลุ่ม HLA ทั้งหมด มีเฉพาะ HLA-B*1502 ที่สัมพันธ์กับการเกิดการแพ้แบบรุนแรงในผู้ป่วยที่ใช้คาร์บามาซีปีน¹⁵ มีรายงานว่าการศึกษาหาตำแหน่งยีน HLA-B*1502 ก่อนการใช้ยา Carbamazepine มีค่าพยากรณ์บวก (positive predictive value; PPV) เพียง 7.7 % หมายความว่า ผู้ที่ผลการตรวจยีนเป็นบวก มีโอกาสเกิดภาวะแพ้ยา SJS/TEN เนื่องจากการรับประทานยา Carbamazepine เพียงร้อยละ 7.7 ในขณะที่ค่าพยากรณ์ลบ (negative predictive value; NPV) สูงถึง 100% หมายความว่าผู้ที่ผลการตรวจยีนเป็นลบ จะไม่เกิดภาวะแพ้ยา SJS/TEN เนื่องจากรับประทานยา Carbamazepine ร้อยละ 100 ดังนั้นแม้ค่า PPV ของการตรวจยีนดังกล่าวจะมีค่าน้อย แต่ก็อาจมีความคุ้มค่าในการตรวจ เนื่องจากภาวะแพ้ยา SJS/TEN มีความรุนแรงเป็นอันตรายถึงชีวิต และบางครั้งก่อให้เกิดความพิการถาวรได้¹⁴

HLA-B*1502 พบมากในคนเอเชีย (Asian ancestry) โดยพบว่าตำแหน่ง HLA B*1502 มีความจำเพาะกับชาวเอเชียตะวันออก

เฉียงใต้ประมาณ 2.7-11.6% แต่พบเพียง 0-0.1% ในคนผิวขาว ซึ่งสอดคล้องกับอุบัติการณ์การเกิดภาวะแพ้ยา SJS/TEN จากยา carbamazepine ในคนผิวขาวซึ่งพบน้อยกว่าคนเอเชียตะวันออกเฉียงใต้¹⁴ สำหรับผล HLA-B*1502 ในคนไทย พบว่าผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบ SJS หลังได้รับ carbamazepine มีผลยีนเป็นบวกสูงถึง 88.10%¹⁶ อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ของ HLA-B*1502 ต่อการเกิด SJS/TEN จากยา carbamazepine ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น¹⁷ และพบว่า HLA-B*1502 ไม่สัมพันธ์กับการเกิดผื่นราบ (maculopapular rash; MP) และการเกิด DRESS¹⁸

ผื่นแพ้ยารุนแรงดังกล่าวเป็นอาการข้างเคียงที่ไม่ขึ้นกับขนาดยาแต่รุนแรงจนอาจก่อให้เกิดการเสียชีวิต มักเกิดในกลุ่มยากันชักที่มีวงแหวนอะโรมาติก (aromatic ring) ในโครงสร้าง ได้แก่ phenytoin, phenobarbital, lamotrigine รวมถึง carbamazepine อัตราการเกิดการแพ้ข้ามตัวยาในกลุ่มอะโรมาติกด้วยกันสูงถึง 50-80%¹⁸ การเกิดผื่นแบบ SJS/TEN จะเกิดได้ในช่วง 1-8 สัปดาห์หลังจากได้รับยา อาการมักเริ่มด้วย ไข้ อุณหภูมิระหว่าง 38-40 องศาเซลเซียส ปวดเนื้อปวดตัว อาการผื่นจะตามมาหลังจากไข้หรืออาการอื่นร่วมกัน โดยเริ่มที่ผื่นราบและแดง (MP) แต่จะมีลักษณะพิเศษที่เรียกว่า target-like lesions คือ คล้ายเป่าธนู วงด้านนอกสีเข้ม ด้านในสีจาง และมีจุดแดงอยู่ตรงกลาง โดยจะเริ่มจากใบหน้า และลำตัวส่วนบนก่อน แล้วจึงลามไปบริเวณส่วนล่าง มีลักษณะสมมาตรทั้งสองข้างของร่างกาย ในรายที่รักษาช้า ผื่นจะเป็นตุ่มน้ำ แดกออก และแสบไหม้ผิวหนัง อาการอื่นที่จะเกิดร่วมอยู่เสมอ คือ

เป็นแผลบริเวณเนื้อเยื่ออ่อน เช่น ริมฝีปาก ช่องปากด้านใน เยื่อบุตา และอวัยวะเพศ¹⁹

ดังนั้นหากเป็นไปได้ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจหา HLA-B*1502 ก่อนได้รับยา carbamazepine ทุกคน โดยเฉพาะในรายที่เคยแพ้ยากันชักที่มีวงแหวนอะโรมาติก (aromatic ring) ผู้ที่เคยมีประวัติครอบครัวเคยแพ้ยา carbamazepine หรือยากลุ่มนี้ หลังจากได้รับการตรวจหา HLA-B*1502 กรณีผลเป็นบวกอาจต้องหลีกเลี่ยงยา carbamazepine และยากันชักกลุ่มอะโรมาติก เพื่อป้องกันผื่นแพ้ยาที่มีความรุนแรงทั้ง SJS/TEN ดังกล่าว โดยในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2550 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้มีข้อกำหนดให้บริษัทผู้ผลิตยาต้องระบุข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับยีนที่เป็นตัวกำหนดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานกล่อมและฉลากยา ทั้งยังแนะนำให้มีการตรวจวินิจฉัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีเชื้อสายเอเชียก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา carbamazepine เพื่อให้ข้อมูลแต่แพทย์ในการตัดสินใจเลือกใช้ยา¹⁴ อย่างไรก็ตามบุคลากรทางการแพทย์และผู้ให้คำปรึกษาควรตระหนักถึงข้อจำกัดของผลบวกต่อยีนนี้ คือไม่สัมพันธ์กับการเกิดผื่นเรียวธรรมดา (MP) และ DRESS ดังนั้นผู้ป่วยยังมีโอกาสเกิดผื่นแพ้เหล่านี้ได้แม้ผลการตรวจจะเป็นลบก็ตาม

สรุป

Carbamazepine รูปแบบออกฤทธิ์เน้นได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับโรคอารมณ์สองขั้วชนิดที่ 1 ระยะฉับพลัน โดยเริ่มขนาด 200 มิลลิกรัม แบ่งให้ 2 ครั้งต่อวัน และรับขนาดยา

เพิ่มได้วันละ 200 มิลลิกรัม ขนาดยาสูงสุดคือ 1600 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพดีต่อการลดอาการในผู้ป่วย mania และ mixed episode อย่างไรก็ตามอาการทาง depressive episode อาจต้องการงานวิจัยมาสนับสนุนเพิ่ม ยารูปแบบออกฤทธิ์เน้นสามารถลดความแตกต่างระหว่างระดับยาสูงสุดและต่ำสุด ลดอาการข้างเคียงจากยาและเพิ่มความร่วมมือในการรักษามากขึ้น สำหรับอาการข้างเคียงจากยาที่พบในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วนั้น เป็นอาการที่มีความรุนแรงระดับน้อยถึงปานกลาง อาการข้างเคียงที่ขึ้นกับขนาดยา ผู้ป่วยมักทนต่อยาได้เองในเวลาถัดมา หรือสามารถแก้ไขได้ด้วยการลดขนาดยา สำหรับอาการข้างเคียงที่ไม่ขึ้นกับขนาดยาบุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสำคัญและติดตามอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างใกล้ชิด carbamazepine รูปแบบออกฤทธิ์เน้นเป็นยาทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในระยะฉับพลัน สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของลิเทียม ซึ่งเป็นยาที่มีค่าดัชนีการรักษาแคบและมีผลข้างเคียงระยะยาว รวมถึงวาล์วโปรเซทที่ผู้ป่วยมักจะมีปัญหาน้ำหนักตัวเพิ่มอย่างต่อเนื่อง และทำให้ไม่ร่วมมือรักษาเท่าที่ควร แม้ปัจจุบันจะมีการนำยามาใช้ในระยะต่อเนื่องมากขึ้น แต่ยังคงไม่มีข้อสนับสนุนทางวิชาการรองรับ ซึ่งคาดว่ายา carbamazepine รูปแบบออกฤทธิ์เน้นจะเป็นยาที่มีประโยชน์อย่างมากต่อผู้ป่วยบางกลุ่มและได้รับการรับรองข้อบ่งใช้มากขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159 (Suppl. 4): 1-50.
2. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004; 351: 476-86.
3. Shire US Inc. Cabarol® (Carbamazepine extended release capsules) prescribing information 2004 [online]. Available from URL: <http://www.carbatrol.com> [Accessed 2012 Sep 15]
4. Gould TD, Quiroz JA, Singh J, et al. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 734-55.
5. Stahl SM. 2008. Stahl's Essential Psychopharmacology. 3rd ed. New York: Cambridge University Press.
6. Weisler RH. Carbamazepine extended-release capsules in bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis and Treat.* 2006; 2(1): 3-11.
7. Harrison TS, Keating GM. Extended-release carbamazepine capsules in bipolar I disorder. *CNS Drugs* 2005; 19(8): 709-16.
8. Miller AD, Krauss GI, Hamzeh FM. Improved CNS tolerability following conversion from immediate- to extended-release Carbamazepine. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 374-7.
9. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release Carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar I disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 478-84.
10. Weisler RH, Keck PE, Swann AC, et al. Extended-release Carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorders: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 323-30.
11. Post RM, Ketter TA, Uhlenhuth EH, Ballenger JC. Thirty years of clinical experience with Carbamazepine in the treatment of bipolar illness: practice. *CNS drugs* 2007; 21(1): 47-71.
12. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. 2008. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. Washington, DC: McGraw-Hill.
13. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. *Neurology* 2007; 68(20): 1701-9.
14. ชลภัทร สุขเกษม. การตรวจหาฮีน HLA B*1502 ก่อนเริ่มยา Carbamazepine [online]. Available from URL: http://www.pharmagtc.net/index.php?option=com_content&task=view&id=79&Itemid=1 [Accessed 2014 Jan 21]
15. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Steven-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486.

16. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Steven-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics* 2006; 6: 265-8.
17. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T. et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010; 51 (5): 926-30.
18. Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkruea R, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Seven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013; 149(9): 1025-32.
19. Knowles S, Shear NH. Clinical risk management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Ther* 2009; 22(5): 441-51.