

เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก ณ สถาบันประสาทวิทยา

วีณารัตน์ เสนาวิณ¹
 ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล^{1*}
 สมชาย ไทวณะบุตร²

Population Pharmacokinetics of Valproic Acid in Epileptic Patients at Prasat Neurological Institute.

Weenarat Senawin, Thitima Wattanavijitkul, Somchai Towanabut

¹Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Phatum Wan, Bangkok, 10330, Thailand.

²Department of Neurology, Prasat Neurological Institute, Ratchathewi, Bangkok, 10330, Thailand.

*E-mail: thitima.w@pharm.chula.ac.th

Songkla Med J 2014;32(4):195-206

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์: เพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิด หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก

วัสดุและวิธีการ: วิเคราะห์ข้อมูลระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด 215 ตัวอย่าง จากผู้ป่วยโรคลมชัก จำนวน 136 ราย ในแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา ที่ได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดชนิดรับประทาน วิเคราะห์แบบจำลองด้วยวิธี nonlinear mixed effects modeling โดยใช้โปรแกรม nonlinear mixed effects model (NONMEM[®]) ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดอธิบายด้วยแบบจำลองชนิดหนึ่งห้องที่มีการดูดซึมยาและกำจัดยาแปรผันตรงกับความเข้มข้นของยา ประมาณค่าพารามิเตอร์ด้วยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) อธิบายความผันแปรระหว่างบุคคล

การศึกษานี้ได้รับทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์จากบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

¹ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

²สาขาประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา เขตราชวิถี กรุงเทพฯ 10400

รับต้นฉบับวันที่ 17 กันยายน 2556 รับลงตีพิมพ์วันที่ 29 มกราคม 2557

และความผันแปรจากสาเหตุอื่นด้วยแบบจำลอง proportional model และทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี bootstrap

ผลการศึกษา: อัตราการกำจัดยาจากแบบจำลองสุดท้าย เท่ากับ 0.585 ลิตรต่อชั่วโมง ปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 23 ลิตร ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาเท่ากับ 0.35 ต่อชั่วโมง ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน การใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย (phenytoin) และน้ำหนัก แบบจำลองคือ $CL/F = 0.585 \times [1 + 0.000362(DOSE - 1,000)] \times [1 + 0.379PHT] \times [1 + 0.00798(WT - 61.9)]$ ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยาเท่ากับร้อยละ 16.46 และความผันแปรจากสาเหตุอื่นเท่ากับร้อยละ 28.05

สรุป: ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิด ได้แก่ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน การได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย และน้ำหนัก ดังนั้น ควรคำนึงถึงปัจจัยดังกล่าวเมื่อมีการปรับขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก

คำสำคัญ: เภสัชจลนศาสตร์ประชากร, โรคลมชัก, วัลโปรอิกแอซิด, nonlinear mixed effect modeling, NONMEM®

Abstract:

Objective: To develop a population pharmacokinetic model of valproic acid (VPA) and to evaluate factors influencing VPA pharmacokinetic parameters in epileptic patients.

Material and Method: Population pharmacokinetics analysis was performed using 215 VPA concentrations of 136 epileptic outpatients receiving oral VPA from routine clinical data at Prasat Neurological Institute. A non-linear mixed effects one compartment model with first order absorption and elimination was fit to the data using the nonlinear mixed effects model (NONMEM®) software package. A first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) was used for parameter estimation. Inter-individual variability and residual variability were estimated using proportional model. Model validation was performed using 1,000 simulations based on the bootstrap method.

Results: Base on the final model, the apparent oral clearance (CL/F) of VPA was 0.585 L/hr, apparent oral volume of distribution (Vd/F) was 23 L and absorption rate constant (Ka) was fixed to 0.35 hr⁻¹. Significant covariates on CL/F were the daily dose of VPA, co-administered phenytoin and body weight. The final model for CL/F of VPA was $CL/F = 0.585 \times [1 + 0.000362(DOSE - 1,000)] \times [1 + 0.379PHT] \times [1 + 0.00798(WT - 61.9)]$. The interindividual variability in CL/F was 16.46% and residual variability was 28.05%. The 95% CI of all parameters were similar to the range obtained from the bootstrap, indicating that the final model estimates were reliable.

Conclusion: VPA pharmacokinetics from routine clinical data was best described by one compartment model with first order absorption and elimination. The daily dose of VPA, co-administered phenytoin and body weight were significant covariates influencing CL/F of VPA. These factors should be considered when defining VPA dosage regimens in epileptic patients.

Keywords: epilepsy, nonlinear mixed-effect modeling, NONMEM®, population pharmacokinetics, valproic acid

บทนำ

วัลโปรอิกแอซิด (valproic acid) เป็นยากันชักที่ออกฤทธิ์กว้างสามารถรักษาทั้งอาการชักแบบทั้งตัว (generalized seizures) และแบบเฉพาะที่ (partial seizure) ยามีช่วงการรักษาคาบ คือ 50-100 มิลลิกรัมต่อลิตร¹ อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับขนาดยา ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ซึ่งอาการเหล่านี้เป็นข้อจำกัดในการเพิ่มขนาดยา² โดยภาวะเกล็ดเลือดต่ำจะเกิดขึ้นเมื่อระดับยาในเลือดมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้หญิง และมากกว่า 130 มิลลิกรัมต่อลิตรในผู้ชาย³ วัลโปรอิกแอซิดถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่านเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGTs) Cytochrome P450 (CYP) 2A6 CYP2B6 CYP2C9 และ CYP2C19 ทำให้การเปลี่ยนแปลงของวัลโปรอิกแอซิดมีความแตกต่างระหว่างบุคคลสูง โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ (enzyme inducer) หรือยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor)^{4,5} ผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้วัลโปรอิกแอซิดเพียงชนิดเดียวจำเป็นต้องได้รับยากันชักมากกว่า 1 ชนิด และยากันชักพื้นฐานที่นิยมให้ร่วมด้วย ได้แก่ ฟีนobarบิทัล คาร์บามาซีปีน และเฟนิทอยน์ ซึ่งยาทั้งสามชนิดนี้จัดเป็น potent enzyme inducer^{4,5} มีผลให้อัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น พบว่าอัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิดจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 39.7 36.3 และ 54.1 เมื่อให้ร่วมกับยาฟีนobarบิทัล คาร์บามาซีปีน และเฟนิทอยน์ ตามลำดับ⁶ ส่งผลให้ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดลดลง ปัจจัยอื่นที่มีรายงานว่าส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิด ได้แก่ อายุ^{7,8} เพศ⁹⁻¹¹ น้ำหนักตัว^{6,8-14} ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน^{6,7,9-11,13} พหุสัณฐานของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19⁹ เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้ทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างบุคคลของระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด ดังนั้น การติดตามระดับยาในเลือดและทราบปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

ของวัลโปรอิกแอซิด จึงเป็นประโยชน์ต่อการปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ส่งผลให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักกลุ่มประชากรต่างๆ ที่ผ่านมาเป็นการศึกษาในประเทศต่างๆ เช่น จีน ญี่ปุ่น เกาหลี อียิปต์ สเปน เซอร์เบีย⁶⁻¹⁴ ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิดแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา และชาวเอเชียมีแนวโน้มของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิดแตกต่างจากประชากรในทวีปอื่นๆ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาดังกล่าวในประเทศไทย ดังนั้น ผู้วิจัยต้องการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิด โดยสร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคลมชักด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ NONMEM[®] เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของวัลโปรอิกแอซิด ประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร และหาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชัก

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เก็บและรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคลมชักจากแผนกผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร ที่ได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบรับประทาน จากเวชระเบียนและฐานข้อมูลของโรงพยาบาล ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2548 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555 เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยโรคลมชักอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ได้รับวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น (controlled-release tablet) ในขนาดยาเดิมต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยตั้งครรรภ์และให้นม

บุตร ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา พิจารณาจากการบันทึกของแพทย์ในเวชระเบียน ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ผลจะถูกคัดออกจากการศึกษา การศึกษาผ่านการพิจารณาและได้รับการรับรองจาก คณะกรรมการวิจัยสถาบันประสาทวิทยาแล้ว

ข้อมูลการศึกษา ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ผลตรวจระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) เอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) และ แอลบูมิน ณ วันที่มีการวัดระดับยาหรือก่อนวันที่วัดระดับยาไม่เกิน 6 เดือน ข้อมูลเกี่ยวกับยาวัลโปรอิกแอซิด ได้แก่ ขนาดและวิธีรับประทานยาต่อวัน ระยะห่างของการให้ยา (interval) วันเวลาที่เริ่มใช้ยา ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด เวลาที่เจาะวัดระดับยา ข้อมูลเกี่ยวกับยา คาร์บามาซีป็น เฟนิทอยน์ และฟีโนบาร์บิทัล ได้แก่ ขนาดและวิธีรับประทานยา วันเวลาที่เริ่มใช้ยาแต่ละชนิด

ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด วัดด้วยวิธี particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay โดยเครื่อง SYNCHRON LX[®] System (Beckman Coulter Inc, California, USA) ซึ่งมีช่วงการวิเคราะห์ที่ 10-150 มิลลิกรัมต่อลิตร มีค่า coefficient of variation เท่ากับร้อยละ 4.09 ณ ช่วงความเข้มข้นของยา 20-123 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยห้องปฏิบัติการของสถาบันประสาทวิทยา

สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร ด้วยวิธี nonlinear mixed effects modeling โดยใช้โปรแกรม NONMEM[®] version VII (Icon Development Solutions, Ellicott City, MD) ประมาณค่าพารามิเตอร์ ด้วยวิธี first-order conditional estimation method with interaction (FOCEI) แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (structural model) อธิบายโดยใช้แบบจำลองชนิด one compartment model with first order absorption and elimination (ADVAN 2, TRANS 2) ความผันแปรระหว่างบุคคล (interindividual variability) และความผันแปรจากสาเหตุอื่น (residual

variability) อธิบายโดยใช้ proportional model การคัดเลือกแบบจำลองพิจารณาจากค่า objective function value (OFV) ความเหมาะสมและความแม่นยำของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และการวิเคราะห์แผนภูมิความสัมพันธ์ (graphical analysis)

สร้าง covariate model โดยนำปัจจัยต่างๆ ที่ต้องการศึกษา คือ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ขนาดยา วัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ระดับเอนไซม์ AST ระดับเอนไซม์ ALT ยาอื่นชักร่วมที่ใช้ร่วม ได้แก่ คาร์บามาซีป็น เฟนิทอยน์ และฟีโนบาร์บิทัล มาสร้างแบบจำลองโดยใช้วิธี stepwise forward addition คือเพิ่มปัจจัยครั้งละ 1 ปัจจัยเข้าสู่ base model แล้วพิจารณาจากการลดลงของค่า OFV ของ covariate model เปรียบเทียบกับ base model ถ้าค่า OFV ลดลงอย่างน้อย 3.84 ($\chi^2=3.84$; $p<0.05$, $df=1$) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติและจะถูกรวมไว้ในแบบจำลอง จากนั้นนำปัจจัยอื่นๆ ทดสอบต่อไป จนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก ในขั้นตอนนี้จะได้แบบจำลองที่ประกอบด้วยปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้งหมดหรือเรียกว่า full model จากนั้นใช้วิธี stepwise backward elimination คือกำจัดปัจจัยออกจาก full model ทีละ 1 ปัจจัย พิจารณาการเพิ่มขึ้นของค่า OFV ของ covariate model ที่นำปัจจัยนั้นออก ถ้าค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64 ($\chi^2=6.64$; $p<0.01$, $df=1$) ถือว่าปัจจัยนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยนั้นยังคงอยู่ในแบบจำลอง ทดสอบต่อไป จนไม่พบปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติอีก จะได้แบบจำลองสุดท้าย (final model)

ทดสอบความถูกต้องของ final model ด้วยวิธี bootstrap โดยใช้โปรแกรม Perl-speaks-NONMEM (PsN) (<http://psn.sourceforge.net>) โปรแกรมจะทำการสุ่มตัวอย่างใหม่จากผู้ป่วยทั้งหมด 1,000 กลุ่มตัวอย่าง โดยใช้ final model ในการหาค่าพารามิเตอร์จากกลุ่มตัวอย่าง bootstrap 1,000 กลุ่ม และคำนวณค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เพื่อเปรียบเทียบกับค่าพารามิเตอร์จากกลุ่มที่ศึกษา (original data set)

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยโรคลมชักที่ผ่านเกณฑ์การศึกษาจำนวนทั้งหมด 136 ราย เป็นเพศชาย 81 ราย (ร้อยละ 59.6) เพศหญิง 55 ราย (ร้อยละ 40.4) อายุเฉลี่ย 36.8 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 63.9 กิโลกรัม ผู้ป่วยได้รับขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดเฉลี่ย $1,083.7 \pm 494.8$ มิลลิกรัมต่อวัน (พิสัย 100-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน) โดยได้รับยา

วัลโปรอิกแอซิดวันละ 1-3 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วยพบว่าขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดเฉลี่ยเท่ากับ 17.5 ± 7.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดชนิดเดี่ยวหรือร่วมกับยากันชักชนิดอื่น (ตารางที่ 2) ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดและระยะเวลาตั้งแต่รับประทานยาถึงเวลาที่วัดระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด (time after dose) อยู่ระหว่าง 6.1-24.8 ชั่วโมง (รูปที่ 1)

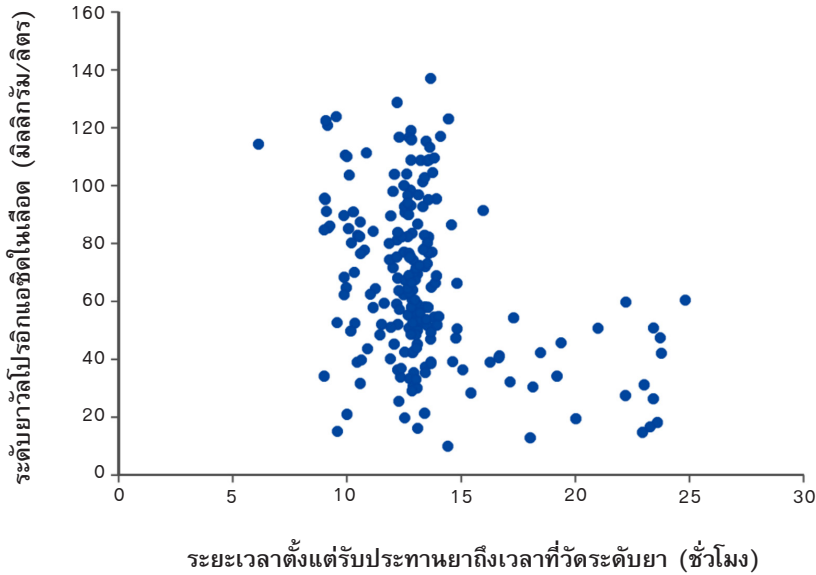
ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย จำนวน 136 ราย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	มัธยฐาน (พิสัย)
เพศ		
ชาย (ร้อยละ)	81 (59.6)	-
หญิง (ร้อยละ)	55 (40.4)	-
อายุ (ปี)	36.8 ± 17.6	35.6 (15.3-84.7)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	62.7 ± 13.3	61.9 (31-117)
ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน (มิลลิกรัม/วัน)	$1,083.8 \pm 494.8$	1,000 (100-2,000)
ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อน้ำหนักตัวต่อวัน (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	17.5 ± 7.8	16.8 (1.5-44.0)
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ		
AST (ยูนิต/ลิตร)*	24.6 ± 9.8	23 (11-79)
ALT (ยูนิต/ลิตร)*	22.1 ± 14.2	19 (5-80)
แอลบูมิน (กรัม/เดซิลิตร)*	3.8 ± 0.3	3.8 (2.8-4.6)

*จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าระดับเอนไซม์ AST=87 ราย เอนไซม์ AST=88 ราย Albumin=34 ราย

ตารางที่ 2 ข้อมูลการใช้ยาวัลโปรอิกแอซิดและยากันชักชนิดอื่น

ข้อมูลการใช้ยากันชัก (จำนวน 215 ตัวอย่าง)	จำนวน (ร้อยละ)
Valproic acid ชนิดเดี่ยว	78 (36.3)
ยากันชักอื่นที่ได้รับร่วมกับ valproic acid	
Carbamazepine	49 (22.8)
Phenobarbital	23 (10.7)
Phenytoin	43 (20.0)
Carbamazepine + phenobarbital	6 (2.8)
Carbamazepine + phenytoin	5 (2.3)
Phenobarbital + phenytoin	11 (5.1)



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยถึงเวลาที่วัดระดับยา

ผลการวิเคราะห์แบบจำลองทางเภสัช-จลนศาสตร์ประชากร

แบบจำลองชนิด one compartment model with first order absorption and elimination เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมกับข้อมูลระดับยาวัลโปรอิกแอซิด แบบจำลองชนิด proportional model เป็นแบบจำลองที่เหมาะสมสำหรับอธิบาย interindividual variability ของอัตราการกำจัดยา และ residual variability

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดจาก base model ได้แก่ อัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance, CL/F) เท่ากับ 0.679 ลิตรต่อชั่วโมง ปริมาตรการกระจายยา (apparent oral volume of distribution, Vd/F) เท่ากับ 19.1 ลิตร ค่า interindividual variability ของ CL/F เท่ากับ ร้อยละ 27.68 และค่า residual variability เท่ากับ ร้อยละ 30.72 (ตารางที่ 3)

เมื่อนำปัจจัยที่อาจมีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งหมด 9 ปัจจัย คือ อายุ เพศ น้ำหนัก ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ระดับ AST ระดับ ALT ยากันชักอื่นที่ใช้ร่วม ได้แก่ คาร์บามาซีปีน

เฟนิทอยน์ และฟีโนบาร์บิทัล มาวิเคราะห์หา covariate model โดยใช้วิธี stepwise approach ได้ผลการวิเคราะห์ ดังนี้ ขั้นตอน stepwise forward addition พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 4 ปัจจัยคือ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม น้ำหนักตัว และยาคาร์บามาซีปีนที่ใช้ร่วม (ค่า OFV ลดลงมากกว่า 3.84, $p < 0.05$) สำหรับขั้นตอน stepwise backward elimination เมื่อนำปัจจัยออกจาก full model ครั้งละ 1 ปัจจัย พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว (ค่า OFV เพิ่มขึ้นมากกว่า 6.64, $p < 0.01$)

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดจาก final model มีดังนี้ CL/F เท่ากับ 0.585 ลิตรต่อชั่วโมง Vd/F เท่ากับ 23 ลิตร ค่า interindividual variability ของ CL/F เท่ากับร้อยละ 16.46 และค่า residual variability เท่ากับร้อยละ 28.05 (ตารางที่ 4) ได้แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรที่ใช้ทำนายอัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิด ดังนี้

ตารางที่ 3 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชศาสตร์จาก base model

ค่าพารามิเตอร์ (parameter)	ค่าประมาณ (estimated value)	ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% CI)
อัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)	0.679	0.610-0.748
ปริมาตรการกระจายยา (ลิตร)	19.1	5.3-32.9
ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (ชั่วโมง ⁻¹)	0.35 (fixed)	-
ความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา (%CV)	27.68	20.18-33.53
ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (%CV)	30.72	25.10-35.46

% Coefficient of variation (%CV) = $\sqrt{\text{ETA of estimate}} \times 100$, 95% confidence interval; 95% CI = parameter estimate \pm (1.96 x standard error)

ตารางที่ 4 ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรจาก final model และการทดสอบด้วยวิธี bootstrap

ค่าพารามิเตอร์	แบบจำลองสุดท้าย (final model)		Bootstrap analysis	
	ค่าประมาณ	95% CI*	มัธยฐาน	95% CI**
อัตราการกำจัดยา (ลิตร/ชั่วโมง)	0.585	0.547-0.623	0.580	0.542-0.618
ปริมาตรการกระจายยา (ลิตร)	23.0	5.1-40.9	22.2	2.2-42.2
ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (ชั่วโมง ⁻¹)	0.35 (fixed)	-	0.35 (fixed)	-
$\theta_{\text{ขนาดยาต่อวัน}}$	0.000362	0.000224-0.000499	0.000366	0.000231-0.0005
$\theta_{\text{ยาเพนิทอนที่เข้าร่วม}}$	0.379	0.224-0.534	0.378	0.222-0.533
$\theta_{\text{น้ำหนักตัว}}$	0.00798	0.00277-0.01320	0.00748	0.00215-0.01270
ความผันแปรระหว่างบุคคลของอัตราการกำจัดยา (%CV)	16.46	9.43-21.29	15.78	8.11-20.79
ความผันแปรจากสาเหตุอื่น (%CV)	28.05	23.62-31.88	27.67	22.95-31.70

*95% CI = parameter estimate \pm (1.96 x standard error) **95% CI หมายถึง เปอร์เซ็นไทล์ที่ 2.5 และ 97.5 ของ parameter estimate จากวิธี bootstrap

$CL/F = 0.585 \times [1+0.000362(DOSE-1,000)] \times [1+0.379PHT] \times [1+0.00798(WT-61.9)]$
เมื่อ

CL/F คือ อัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิด (ลิตรต่อชั่วโมง)

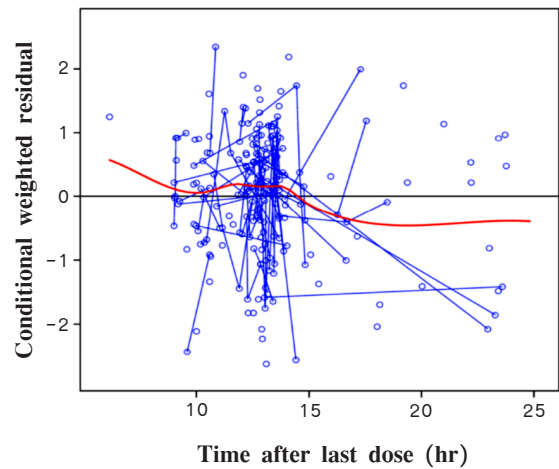
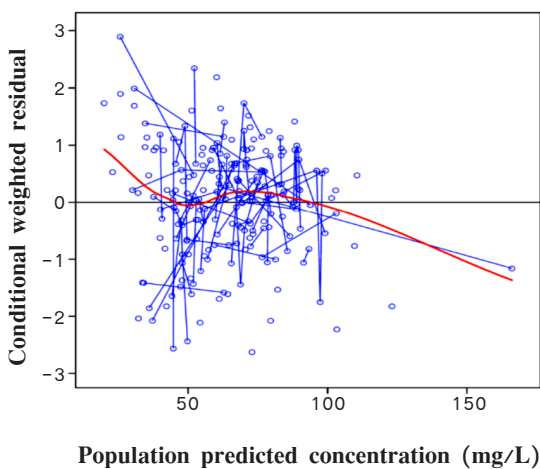
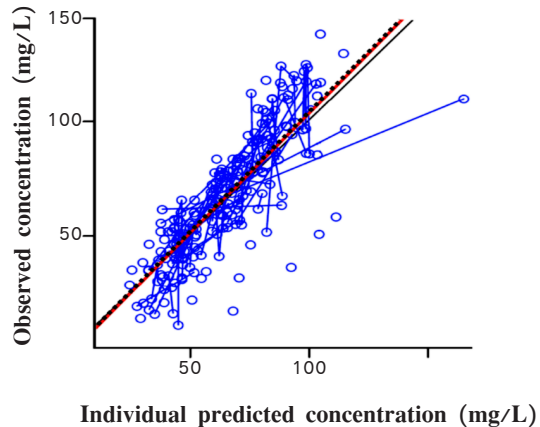
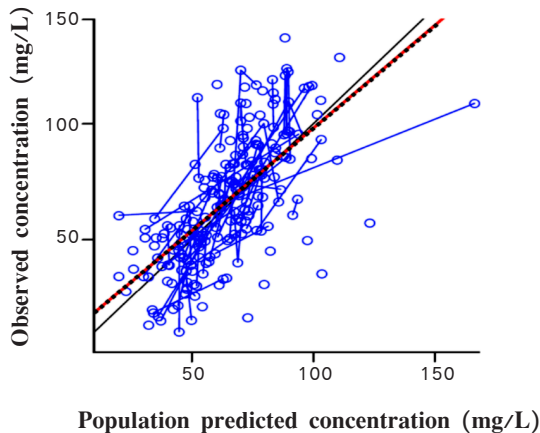
DOSE คือ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน (มิลลิกรัมต่อวัน)

PHT คือ ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม (ใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วม = 1 ไม่ใช้ยาเฟนิทอยน์ร่วม = 0)

WT คือ น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)

เมื่อประเมิน goodness of fit ของความเข้มข้น

ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดที่ทำนายได้ของ final model จากแผนภูมิความสัมพันธ์ระหว่าง population predicted concentration (PRED) กับ observed concentration และแผนภูมิความสัมพันธ์ระหว่าง individual predicted concentration (IPRED) กับ observed concentration พบว่ามีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกัน ความสัมพันธ์ระหว่าง conditional weighted residual (CWRES) กับ population predicted concentration และ time after last dose มีการกระจายตัวของ conditional weighted residual แบบสมมาตร และอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ คือ $\pm 3^{15}$ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 ความสอดคล้องพอดี (goodness of fit) ของ final model

ผลทดสอบความถูกต้องของแบบจำลองด้วยวิธี Bootstrap

ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดสอบด้วยวิธี bootstrap มีค่าอยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และมีค่าใกล้เคียงกับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model (ตารางที่ 4) ดังนั้น final model ที่ได้จากการวิเคราะห์จึงมีความถูกต้องและแม่นยำที่เหมาะสม สามารถนำมาทำนายอัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิด

วิจารณ์

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดที่ได้จาก base model ก่อนเพิ่มปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติเข้าสู่แบบจำลอง พบว่าอัตราการกำจัดยาเท่ากับ 0.679 ลิตรต่อชั่วโมง ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับอัตราการกำจัดยาจากการศึกษาของ Blanco-Serrano และคณะ⁶ ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักชาวสเปน คือ 0.653 ลิตรต่อชั่วโมง เมื่อคำนวณอัตราการกำจัดยาค่อนำหนักตัวเฉลี่ยเท่ากับ 0.0106 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา และคณะ¹⁶ ที่ศึกษาเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยไทยโรคลมชักที่คุมอาการชักได้และคุมอาการชักไม่ได้ พบว่าอัตราการกำจัดยาในกลุ่มผู้ป่วยที่คุมอาการชักและผู้ป่วยที่คุมอาการชักไม่ได้เท่ากับ 0.0095 และ 0.0096 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัมตามลำดับ

ปริมาตรการกระจายยาของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทยมีค่าเท่ากับ 19.1 ลิตร หรือ 0.299 ลิตรต่อกิโลกรัม ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ Jiang และคณะ⁹ ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักชาวจีน คือ 18.2 ลิตร และการศึกษาของดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา และคณะ¹⁶ พบว่าปริมาตรการกระจายยาของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยไทยโรคลมชักที่คุมอาการชักได้เท่ากับ 0.345 ลิตรต่อกิโลกรัม และในผู้ป่วยที่คุมอาการชัก

ไม่ได้เท่ากับ 0.2546 ลิตรต่อกิโลกรัม จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ปริมาตรการกระจายยาของยาวัลโปรอิกแอซิดมีช่วงกว้าง 0.1–0.5 ลิตรต่อกิโลกรัม อาจเนื่องจากความสามารถในการจับกับแอลบูมินในเลือด โดยผู้ป่วยที่มีระดับแอลบูมินในเลือดต่ำหรือผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายจะมีปริมาตรการกระจายยามากกว่าปกติ¹⁷ ในการศึกษานี้มีข้อมูลระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในช่วงการดูดซึมยาและการกระจายยาไม่เพียงพอในการนำมาวิเคราะห์หาค่า interindividual variability ของ V_d/F ค่าคงที่อัตราการดูดซึมยา (K_a) และค่า interindividual variability ของ K_a ผู้วิจัยจึงกำหนดให้ค่า interindividual variability ของ V_d/F เท่ากับศูนย์ และค่า K_a ของยาวัลโปรอิกแอซิดเท่ากับ 0.35 ชั่วโมง⁻¹ ซึ่งเป็นค่า K_a ของยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบออกฤทธิ์เนื่องจากการศึกษาของ Royer-Morrot และคณะ¹⁸ และเมื่อทำ sensitivity analysis โดยเปลี่ยนแปลงค่า K_a เป็นค่าอื่นในช่วง 0.1–1.0 ชั่วโมง⁻¹ พบว่า ค่าพารามิเตอร์ของยาวัลโปรอิกแอซิดมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น แสดงว่าการกำหนด K_a เท่ากับ 0.35 ชั่วโมง⁻¹ มีความเหมาะสมสอดคล้องกับสมมติฐานที่กำหนดไว้

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกำจัดยาของยาวัลโปรอิกแอซิดอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว จากแบบจำลองดังกล่าวเมื่อผู้ป่วยได้รับขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวันมากขึ้นหรือมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น จะส่งผลให้ CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น และการที่ผู้ป่วยได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย ส่งผลให้ CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นเช่นกัน ปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยนี้อาจมีผลให้ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดของผู้ป่วยลดลง จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาเพื่อให้ระดับในเลือดอยู่ในช่วงการรักษา

จากการศึกษาพบว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มสูงขึ้น จะมีผลเพิ่ม CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิด โดยขนาดยาที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัมต่อวัน จาก 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน (ค่ามัธยฐาน) จะมีผลเพิ่ม CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิด ร้อยละ 0.036 หรือ CL/F

ของวัลโปรอิกแอซิดจะเพิ่มขึ้น 0.000212 ลิตรต่อชั่วโมง ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาหลายการศึกษา^{6,7,9-11,13} เช่นการศึกษาของ EL Desoky และคณะ⁷ ศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักทั้งเด็กและผู้ใหญ่ ชาวอียิปต์ วิเคราะห์ข้อมูลจากระดับยาต่ำสุดก่อนได้รับยามื้อถัดไปในสภาวะคงที่รายละ 1 ตัวอย่าง พบว่าเมื่อขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวันเพิ่มขึ้น มีผลให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นแบบเส้นตรง โดยขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวันเพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัมต่อวัน จะส่งผลให้อัตราการกำจัดยาเพิ่มขึ้น 0.000248 ลิตรต่อชั่วโมง Vucicevic และคณะ¹³ ศึกษาผู้ป่วยโรคลมชักในประเทศเซอร์เบีย เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวันเป็น categorical covariates โดยแบ่งเป็นขนาดยาที่มากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดมากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 43 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ดังนั้น ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดที่เพิ่มขึ้น มีผลเพิ่ม CL/F ของวัลโปรอิกแอซิด อาจเนื่องจากยาวัลโปรอิกแอซิดจับกับโปรตีนในเลือดสูง และเมื่อให้ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น จะเกิดการอิ่มตัวของการจับกับโปรตีนในเลือด ส่งผลให้ความเข้มข้นของยาในรูปแบบอิสระ (unbound drug concentration) เพิ่มขึ้น¹⁷ ซึ่งความเข้มข้นของยาในรูปแบบอิสระเท่านั้นที่จะถูกกำจัดออกจากร่างกาย จึงเป็นผลให้อัตราการกำจัดยาเพิ่มขึ้น

ในการศึกษานี้พบว่าการได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมกับยาวัลโปรอิกแอซิดมีผลให้ CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 37.9 เมื่อเทียบกับ CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดอย่างเดียว ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของ Blanco-Serrano และคณะ⁶ ที่วิเคราะห์ปัจจัยการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาวัลโปรอิกแอซิดกับยากันชักอื่นๆ ได้แก่ คาร์บามาซีปีน ฟิโนบาร์บิทัล และ

เฟนิทอยน์ ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวสเปน ผลการศึกษาพบว่า การได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย มีผลให้ CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 54.1 เนื่องจากวัลโปรอิกแอซิดถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ UGTs และเอนไซม์ CYP2A6 CYP2B6 CYP2C9 CYP2C19^{4,5} เมื่อให้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์ซึ่งเป็น potent enzyme inducer ทำให้ระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดลดลง^{4,5} ดังนั้น การให้ยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย มีผลเพิ่ม CL/F ของยาวัลโปรอิกแอซิด ส่งผลต่อระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือดลดลง จึงอาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดเมื่อมีการใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์

จากการศึกษาพบว่าเมื่อน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น มีผลให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น โดยน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัม จาก 61.9 กิโลกรัม (ค่ามัธยฐาน) มีผลทำให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.798 อาจมีสาเหตุจากน้ำหนักมีผลต่อกระบวนการ glucuronidation ซึ่งเป็นกระบวนการหลักในการเปลี่ยนแปลงยาวัลโปรอิกแอซิด โดยกระบวนการ glucuronidation จะเพิ่มสูงขึ้นตามน้ำหนักตัว¹⁹ ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ใหญ่ที่ผ่านมาของ Blanco-Serrano และคณะ⁶ และ Jankovic และคณะ¹⁴ ที่พบว่า CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดจะเพิ่มขึ้นแบบเป็นเส้นตรงเมื่อน้ำหนักเพิ่มขึ้น แต่ขัดแย้งกับผลของ 3 การศึกษา โดย Yukawa และคณะ⁹⁻¹¹ พบว่า CL/F ของวัลโปรอิกแอซิด จะลดลงแบบไม่เป็นเส้นตรงเมื่อน้ำหนักเพิ่มขึ้น ซึ่งทั้ง 3 การศึกษาดังกล่าว ศึกษาให้กลุ่มประชากรที่มีช่วงอายุกว้าง (0.3-55 ปี) และประชากรส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุเฉลี่ย 10-12 ปี ทั้งนี้ เนื่องจากเด็กในช่วงอายุ 6 เดือน-12 ปี มีน้ำหนักน้อยกว่าผู้ใหญ่ จะมีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงยาสองสูงสุด แต่ความสามารถนี้จะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น¹⁹ จึงอาจเป็นสาเหตุให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดลดลงเมื่อน้ำหนักเพิ่มขึ้น

นอกจากปัจจัยข้างต้น พบว่ามีปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาวัลโปรอิกแอซิด อาทิปัจจัยพหุสัณฐานของเอนไซม์ CYP2C9 CYP2C19 โดย

ลักษณะทางพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP 2C9 และ CYP 2C19 ชนิด wild type มีผลให้อัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้นมากกว่าชนิด heterozygous และ homozygous⁹ ระดับแอลบูมิน¹⁷ ยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม เช่น โทพิราเมท (topiramate) โดยผลการศึกษาก่อนหน้านี้¹³ พบว่า การใช้ยาโทพิราเมทร่วมด้วยมีผลทำให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดลดลงร้อยละ 23.5 รูปแบบของยาวัลโปรอิกแอซิด โดยการศึกษาของ Jiang และคณะ⁹ พบว่า ยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นมีผลทำให้ Ka มีค่าน้อยกว่า ยารูปแบบอื่น แต่ไม่มีผลต่อ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดในการศึกษาที่ศึกษาเฉพาะยาวัลโปรอิกแอซิดชนิดรับประทานเฉพาะรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นเท่านั้น ดังนั้นหากนำผลการศึกษาไปปรับใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาวัลโปรอิกแอซิดรูปแบบอื่น อาจให้ผลคาดเคลื่อนได้ อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้นำปัจจัยข้างต้นมาวิเคราะห์ เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยแบบย้อนหลังจากการปฏิบัติงานประจำ ดังนั้นในการศึกษาต่อไปควรนำปัจจัยเหล่านี้มาศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ค่าความผันแปรระหว่างบุคคลของ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดจาก base model และ final model เท่ากับร้อยละ 27.68 และ 16.46 ตามลำดับ และค่าความผันแปรจากสาเหตุอื่น เท่ากับร้อยละ 30.72 และ 28.05 ตามลำดับ จะเห็นว่าเมื่อเพิ่มปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยคือ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว เข้าสู่แบบจำลองทำให้ความผันแปรระหว่างบุคคลของ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิด และความผันแปรจากสาเหตุอื่นลดลง เมื่อประเมิน goodness of fit ของแบบจำลอง พบว่าอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ แสดงว่าแบบจำลองที่ได้มีความสอดคล้องพอดีกับข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด การทดสอบความถูกต้องของ final model ด้วยวิธี bootstrap พบว่าค่าพารามิเตอร์ที่ได้จาก final model มีค่าใกล้เคียงกับค่าพารามิเตอร์จากวิธี bootstrap และ

อยู่ในช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ทั้งหมด ดังนั้น final model ที่ได้จากการวิเคราะห์จึงมีความถูกต้องและแม่นยำที่เหมาะสมสำหรับนำมาทำนายอัตราการกำจัดยาของวัลโปรอิกแอซิดและอธิบายลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิด รวมทั้งสามารถนำแบบจำลองนี้ไปประยุกต์ใช้ทางคลินิก โดยใช้คำนวณหาขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

ข้อจำกัดของการศึกษา คือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจึงอาจมีปัจจัยกวนอื่น ๆ ที่มีผลต่อระดับยาวัลโปรอิกแอซิดในเลือด ร่วมกับข้อมูลบางส่วนไม่เพียงพอสำหรับวิเคราะห์ผลการรักษา อาทิ ระดับแอลบูมิน ยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม รูปแบบของยาวัลโปรอิกแอซิดอื่น ๆ ดังนั้น ในการศึกษาต่อไปควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าและนำปัจจัยอื่น ๆ ข้างต้นมาศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

สรุป

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาวัลโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย พบว่าแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมกับข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาในเลือดมีลักษณะเป็น one compartment model with first order absorption and elimination แบบจำลองความผันแปรระหว่างบุคคลและแบบจำลองความผันแปรจากสาเหตุอื่นเป็นแบบจำลองชนิด proportional model ปัจจัยที่มีผลต่อ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิด ได้แก่ ขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน ยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ร่วม และน้ำหนักตัว โดยขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดต่อวัน และน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น และการได้รับยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย มีผลทำให้ CL/F ของวัลโปรอิกแอซิดเพิ่มขึ้น ดังนั้น ควรคำนึงถึงปัจจัยดังกล่าวในการปรับขนาดยาวัลโปรอิกแอซิดให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Epilepsy Society of Thailand. Clinical practice guideline for epilepsy. Bangkok: Epilepsy Society of Thailand; 2011.
2. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695 - 714.
3. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia* 2008; 49: 438 - 45.
4. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365 - 85.
5. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347 - 56.
6. Blanco-Serrano B, Otero MJ, Santos-Buelga D, et al. Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 233- 40.
7. EL Desoky ES, Fuseau E, EL Din Amry S, et al. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 783 - 90.
8. Jiang D, Bai X, Zhang Q, et al. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed-effect modeling. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 1187 - 93.
9. Yukawa E. A feasibility study of the multiple-peak approach for pharmacokinetic screening: population-based investigation of valproic acid relative clearance using routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharm Pharmacol* 1995; 47: 1048 - 52.
10. Yukawa E, To H, Ohdo S, et al. Population-based investigation of valproic acid relative clearance using nonlinear mixed effects modeling: influence of drug-drug interaction and patient characteristics. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 1160 - 7.
11. Yukawa E, Nonaka T, Yukawa M, et al. Pharmaco-epidemiologic 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: 497 - 504.
12. Park HM, Kang SS, Lee YB, et al. Population pharmacokinetics of intravenous valproic acid in Korean patients. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27: 419 - 25.
13. Vucicevic K, Miljkovic B, Pokrajac M, et al. The influence of drug-drug interaction and patients' characteristics on valproic acid's clearance in adults with epilepsy using nonlinear mixed effects modeling. *Eur J Pharm Sci* 2009; 38: 512 - 8.
14. Jankovic SM, Milovanovic JR, Jankovic S. Factors influencing valproate pharmacokinetics in children and adults. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 767 - 75.
15. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM user's guide-part V introductory guide. 2nd ed. San Francisco: NONMEM project group, University of California at San Francisco; 2011.
16. Panomvana D, Boonmark L, Sriboonruang T, et al. Comparisons of pharmacokinetic parameters of valproic acid between responsive and resistant adult epileptic. *Chula Med J* 2010; 54: 237 - 50.
17. Wheeler MM, Winter ME. Valproic acid. In: Winter ME, editor. *Basic clinical pharmacokinetics*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010; p.442 - 58.
18. Royer-Morrot MJ, Zhiri A, Jacob F, et al. Influence of food intake on the pharmacokinetics of a sustained release formulation of sodium valproate. *Biopharm Drug Dispos* 1993; 14: 511 - 8.
19. Na-Bangchang K, Karbwang J. Pharmacokinetic variability: age, body weight and gender In: Na-Bangchang K, Wernsdorfer WH, editors. *Fundamental clinical pharmacokinetics*. Bangkok: Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University; 2001; p.123 - 34.