

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาवालโปรอิคแอซิดในเลือด ผู้ป่วยปัญญาอ่อนในของโรงพยาบาลราชานุกูล

โดย

ดวงจันทร์ รัตนมัลย์ ภบ.

วารุณี เมฆอริยะ พบ.

วัชรา ลินวงศ์ ภบ.

โรงพยาบาลราชานุกูล กรมสุขภาพจิต

กระทรวงสาธารณสุข

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิวโปรลิดแอซิดในเลือด
ผู้ป่วยปัญญาอ่อนในของโรงพยาบาลราชานุกูล

ห้องสมุด
โรงพยาบาลราชานุกูล

โดย
ดวงจันทร์ รัตนมาลัย ภบ.
วารุณี เมฆอริยะ พบ.
วัชรา ลินวงศ์ ภบ.

โรงพยาบาลราชานุกูล กรมสุขภาพจิต

เลขที่บันทึก 022 - ๙๙
วันที่ลงบันทึก ๙/๙/๙๙
เลขเรียกหนังสือ ๐๙. ๙๙๐.๕ ๓๙๖๙. ๙๙๙๙

กระทรวงสาธารณสุข

คำนำ

โรคลมชักเป็นกลุ่มอาการของผู้ป่วยทางสมองเรื้อรังที่แสดงออกให้เห็นเป็นอาการชัก ซึ่งเป็นความผิดปกติร่วมกันของระบบประสาทส่วนรับความรู้สึกและส่งความรู้สึกของระบบประสาทอัตโนมัติ การชักอาจจะมีผลทำให้เซลล์ประสาทของสมองมีการเสื่อมเพิ่มขึ้น การใช้ยารักษาโรคลมชักในสมัยก่อนเป็นการใช้จากประสบการณ์หรือความรู้จากเดิม ๆ ที่บอกกล่าวต่อกันมา (Empirical) การรักษาจำเป็นต้องหาสาเหตุของโรคเพื่อหยุดอาการชักในขณะผู้ป่วยมีอาการ และป้องกันอาการชักซ้ำ ผู้ป่วยที่มีอาการชักเล็กน้อยจะตอบสนองต่อยาเกือบทุกชนิดในขนาดต่ำ ๆ ผู้ป่วยที่มีอาการชักอย่างรุนแรงจะต้านยาเกือบทุกชนิดทั้งยาเดี่ยวหรือยาควบ ผลเสียจากการใช้ยานหลายชนิดร่วมกันอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interaction) ซึ่งส่วนใหญ่ระดับยาแต่ละชนิดที่ใช้ร่วมกันจะลดต่ำลงทำให้ต้องเพิ่มขนาดยา และมีโอกาสจะเกิดผลข้างเคียงมากขึ้น ทั้งยังเสี่ยงต่อการแพ้ยาอีกด้วย ได้มีการนำความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์ว่าด้วยการติดตามระดับยาในเลือดเพื่อกำหนดปริมาณยา (Dose) ที่จะให้กับผู้ป่วยให้อยู่ใน Therapeutic range แต่ค่าเหล่านี้ คือ สถิติของประชากรส่วนใหญ่มิใช่ผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งมีปัจจัยที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล เช่น เพศ อายุ อาหาร น้ำหนัก การใช้ยาอื่นที่รักษาโรค การดื้อยา

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยารวมไปโรคแอสิดผู้ผู้ป่วยปัญญาอ่อนในของโรงพยาบาลราชานุกูล ซึ่งแม้กลุ่มตัวอย่างจะมีจำนวนจำกัดแต่ก็อาจใช้เป็นแนวทางให้ผู้ปฏิบัติงาน คือ แพทย์เภสัชกรได้ทราบข้อมูลต่าง ๆ ของยาที่ใช้อยู่ คือ การดูดซึมยา การกระจายตัว การเปลี่ยนแปลงของยา และการขจัดออก และหากจะมีผู้นำไปศึกษาต่อจะได้นำไปใช้ประโยชน์ต่อไป

ดวงจันทร์ รัตนมาลัย

โรงพยาบาลราชานุกูล 2540

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ทำการศึกษาขอขอบพระคุณผู้ทรงคุณวุฒิด้านเวชกรรม สาขาจิตเวช พญ. ขวาลา เขียรธนู ผู้อำนวยการโรงพยาบาลราชานุกูลที่ได้อนุญาตให้ทำการศึกษา ขอขอบคุณ ดร. กอบธัม สติรกุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ผู้ให้คำแนะนำและวิเคราะห์หาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาราลโปรจิตแอสซิด ขอขอบคุณ นายขจร ทองกิตติคุณ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ 6 และนายแสวง กายแก้ว เจ้าหน้าที่งานวิทยาศาสตร์การแพทย์ 5 ที่ได้วิเคราะห์ค่าต่าง ๆ ทางชีวเคมี

ภญ. ดวงจันทร์ รัตนมาลัย

บทคัดย่อ

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาลาโปรอิคแอซิดในเลือดผู้ป่วยปัญญาอ่อนในการดูแลของโรงพยาบาลราชานุกูล

เนื่องจากผู้ป่วยปัญญาอ่อนมักจะมีการชักร่วมกับทำให้ต้องให้ยาป้องกันและรักษาอาการชัก ซึ่งการรักษาต้องใช้เวลาานกว่าจะปรากฏผล การบริหารยาในระยะเวลาานนั้นย่อมจะให้ระดับยาถึง Steady state ดังนั้นจึงมีความสนใจที่จะวัดระดับของยาป้องกันและรักษาอาการชักในผู้ป่วยเหล่านี้ เพื่อใช้ในการทำนายประสิทธิผลในการรักษาและเป็นการหาแนวทางในการควบคุมระดับยาให้อยู่ในช่วงรักษา (Therapeutic range)

จากการทดลองผู้ป่วยปัญญาอ่อนในการดูแลของโรงพยาบาลราชานุกูล จำนวน 6 คนได้รับยาลาโปรอิคแอซิดในขนาดที่เหมาะสมในแต่ละคนตามแพทย์สั่ง ได้ทำการเจาะเลือดผู้ป่วยจุดแรกก่อนรับประทานอาหารและบริหารยาในขนาดถัดไป เพื่อดูความเข้มข้นของยาเริ่มต้น หลังจากบริหารยาแล้วได้ทำการเจาะเลือดอีก 4 จุด โดยเริ่มที่ 2 ชั่วโมงหลังบริหารยาและเจาะจุดที่เหลือห่างกันทุก 2 ชั่วโมง ค่าปริมาณยารวม (Total Valproic Acid Concentration) ในพลาสมานั้นได้ส่งไปตรวจด้วยวิธี Fluorescence Polarization Immunoassay โดยใช้เครื่องมือ TDX[®] ที่แผนกพิษวิทยา โรงพยาบาลรามาริบัติ นอกจากนี้ยังได้ตรวจการทำงานของตับ ไต ของผู้ป่วย ค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมานำมาทำการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม MULTI อาศัยหลักการของ Nonlinear least square ได้เปรียบเทียบการวิเคราะห์ด้วย 2 วิธี คือ Simplex และ Dumping Gauss Newton

จากการทดลองพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีการทำงานของตับและไตเป็นปกติ การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยอาศัยค่าของประชากรเป็นสูตรคำนวณที่อาศัยน้ำหนักของผู้ป่วยและมาจากประชากรของชาวต่างชาติ ไม่สามารถอธิบายความเข้มข้นของยาในพลาสมาของผู้ป่วยได้ดี เนื่องจากค่าที่ได้จากการวิเคราะห์ด้วยวิธี Nonlinear least square นั้นต่างจากค่าที่ได้จากการคำนวณโดยอาศัยค่าของประชากร นอกจากนี้ยังพบว่าจำเป็นจะต้องเพิ่มพารามิเตอร์ของระยะเวลาที่จะเริ่มมีการดูดซึม (t_{lag}) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในรูปแบบ Enteric coated จึงจะอธิบาย Time course ของความเข้มข้นของยาในพลาสมาได้ จากการวิเคราะห์พบว่าวิธี Simplex จะให้ค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาใกล้เคียงกับค่าที่วัดได้ในผู้ป่วยทุกราย ค่าคงที่ของการดูดซึมยา (k_a) อยู่ระหว่าง 0.119 - 5.98 ต่อชั่วโมง ค่าคงที่ของการกำจัดยา (k) อยู่ระหว่าง 0.023 - 0.303 ต่อ

ชั่วโมง ค่าเวลาครึ่งชีวิตอยู่ระหว่าง 2.30 - 30.1 ชั่วโมง และ ค่าปริมาตรการกระจายอยู่ระหว่าง 4.36 - 78.8 ลิตร จากการคำนวณพบว่าค่า Total clearance ในผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 0.488 - 8.43 ลิตรต่อชั่วโมง จากค่าพารามิเตอร์ของผู้ป่วยที่ 2 และ 4 นั้นมีค่าปริมาตรการกระจายสูงซึ่งอาจจะมาจากปฏิสัมพันธ์ระหว่างยารวาลโปรอิคแอซิดกับ Phenobarbital และหรือ Phenytoin เมื่อคำนวณหาระดับยาสูงสุด ($C_{max,ss}$) และ ต่ำสุด ($C_{min,ss}$) พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีระดับยาอยู่ในช่วงของการรักษา (50 - 100 mg / L) ยกเว้นผู้ป่วยคนที่ 3 ที่ค่าทั้งสองต่ำกว่าค่าระดับการรักษาซึ่งน่าจะติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยรายนี้ อย่างไรก็ตามการวัดระดับยาด้วยวิธี TDX[®] นี้เป็นการวัดระดับยารวม (Total drug concentration) ซึ่งในประเทศไทยยังไม่มีการวัดระดับยาอิสระ (Free drug concentration) มีรายงานว่า การวัดระดับยาอิสระของยารวาลโปรอิคแอซิดนั้นจะมีความสัมพันธ์กับผลในการรักษา โดยสรุป การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างระหว่างบุคคล (Interindividual difference) อันได้แก่ ปัจจัยทางสรีรวิทยา ปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาที่ได้รับประทานร่วมกันทำให้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างกัน ซึ่งส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาในแต่ละคนต่างกัน การปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละคนโดยอาศัยหลักการของเภสัชจลนศาสตร์เป็นสิ่งจำเป็นและควรมานำมาประยุกต์ใช้ต่อไป

Abstract

The pharmacokinetic study of valproic acid in mental retarded children at Rajanukul hospital

Due to the convulsion in mental retarded children, the administration of anticonvulsant drug is necessary to prevent and to treat the convulsion. The administration of the drug is long enough to reach the steady state condition. Thus, it is very interesting to measure the plasma concentration of the drug in these children in order to predict the therapeutic outcome and to implement the guideline to control the plasma concentration of drug to be within the therapeutic range.

The experiments were conducted in 6 patients admitted in Rajanukul hospital. Each patient received the appropriate dosage regimen according to the physicians prescribed. The first sampling point was collected before meal and before the drug administration. The next 4 sampling points were collected 2 hours after administration and the every consecutive 2 hours up to 8 hours. The total valproic acid concentrations were measured by fluorescence polarization immunoassay method using TDX[®] at the department of toxicology, Ramathibodi hospital. The liver and renal functions of each patient were checked. The plasma concentrations of drugs were analysed pharmacokinetically by MULTI program based on nonlinear least square methods. The 2 nonlinear least square methods; Simplex and Dumping Guass Newton were used.

The experiments demonstrated that all of the patients had normal liver and renal function. It was elucidated that the calculation of pharmacokinetic parameters based on population formula (based on the patients' body weight) could not optimally explain the plasma concentrations of the patients because

the parameters obtained by nonlinear least square were significantly different from those obtained from the population. Moreover, we found that it was very important to introduce time lag parameter (t_{lag}) for enteric coated administration in order to optimally explain the time course of plasma concentration of drug. The simplex method could the most optimally explain the time course of plasma concentration of drug. The absorption rate constants (k_a) in patient were between 0.119 to 5.98 hr^{-1} . The elimination rate constants (k) were between 0.023 to 0.303 hr^{-1} , the half lifes were between 2.30 to 30.1 hours, and the volumes of distributions were between 4.36 to 78.8 L. The total clearances were calculated to be between 0.488 to 8.43 L/hr. The volumes of distributions in patient number 2 to 4 were significantly higher than the population values demonstrating the drug interaction between valproic acid and phenobarbital or phenytoin. The maximum steady state concentration ($C_{max,ss}$) and minimum steady state concentration ($C_{min,ss}$) in each patient, except those in patient number 3 were in the therapeutic range. However, the TDX[®] method can presently measure the total plasma concentration of valproic acid. In Thailand, there are no any measurements of the free plasma concentration of valproic acid. However, it was reported that the free plasma concentration of valproic acid related with the therapeutic outcome. In conclusion, the study demonstrated the interindividual differences such as physiological factors and drug interactions. These differences resulted in the differences in pharmacokinetic parameters which finally influenced the plasma concentration of valproic acid. The dosage individualization in each patient using pharmacokinetic principle is indispensable and should be applied in clinic.

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	ก
กิตติกรรมประกาศ	ข
บทคัดย่อ	ค
Abstract	จ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ซ
สารบัญภาพประกอบ	ณ
บทที่ 1 บทนำ	1
2 การทบทวนวรรณกรรม	3
3 วิธีการวิจัย	7
4 ผลการศึกษา	15
5 อภิปรายผล สรุป และข้อเสนอแนะ	29
บรรณานุกรม	33
ภาคผนวก	
กระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ และพลศาสตร์ของยาในร่างกาย	37
แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลการเจาะเลือด	38
สูตรที่ใช้ในการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	39

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	แสดงระดับความเข้มข้นของยาในเลือดผู้ป่วย 5 จุด	15
ตารางที่ 2	ขนาดของยา รูปแบบของยา และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	17
ตารางที่ 3	ขนาดของยา รูปแบบของยา และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	19

สารบัญภาพประกอบ

		หน้า
รูปที่ 1	แสดงค่าความเข้มข้นของยาในเลือดเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้น ที่หาได้โดยวิธี Simplex และ Dumping - Guass - Newton ของผู้ป่วยคนที่ 1	21
รูปที่ 2	แสดงค่าความเข้มข้นของยาในเลือดเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้น ที่หาได้โดยวิธี Simplex และ Dumping - Guass - Newton ของผู้ป่วยคนที่ 2	22
รูปที่ 3	แสดงค่าความเข้มข้นของยาในเลือดเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้น ที่หาได้โดยวิธี Simplex และ Dumping - Guass - Newton ของผู้ป่วยคนที่ 3	23
รูปที่ 4	แสดงค่าความเข้มข้นของยาในเลือดเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้น ที่หาได้โดยวิธี Simplex และ Dumping - Guass - Newton ของผู้ป่วยคนที่ 4	24
รูปที่ 5	แสดงค่าความเข้มข้นของยาในเลือดเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้น ที่หาได้โดยวิธี Simplex และ Dumping - Guass - Newton ของผู้ป่วยคนที่ 5	25
รูปที่ 6	แสดงค่าความเข้มข้นของยาในเลือดเปรียบเทียบกับค่าความเข้มข้น ที่หาได้โดยวิธี Simplex และ Dumping - Guass - Newton ของผู้ป่วยคนที่ 6	26

บทที่ 1

บทนำ

แนวทางการคุ้มครองผู้บริโภคในทางยาไม่เฉพาะการสังเกตอลากยา วันสิ้นอายุของยาเท่านั้น การติดตามวัดระดับยาในร่างกายของผู้ป่วยซึ่งได้รับยาในการรักษาเป็นวิธีหนึ่งของการให้ผู้ป่วยได้ประโยชน์สูงสุด และลดอันตรายของยาให้มากที่สุด เดิมการกำหนดขนาดยาให้ผู้ป่วยใช้หลักของความสัมพันธ์กับการตอบสนองของยาที่ให้ แต่พบว่าการใช้หลักการนี้กับยาจำพวกหนึ่งอาจไม่ให้เกิดการรักษาที่เป็นไปตามขนาดยาเสมอไป (สุวีธนา จุฬารัตนทล , 2539) เพราะผู้ป่วยแต่ละคนมีความแตกต่างในขบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์อันประกอบด้วยการปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกจาก Dosage form การดูดซึมของยาเข้าสู่กระแสโลหิต (Absorption) การกระจายของยาเข้ายังเนื้อเยื่อต่างๆของร่างกาย (Distribution) ซึ่งรวมถึงการจับของยากับ Plasma Protein และเนื้อเยื่อ การเปลี่ยนแปลงสภาพ (Metabolism) ของยา และขบวนการขับถ่ายยา (Excretion) (กอบธัม ฤทธิกุล , 2539) เพื่อลดปัญหาเรื่องความแตกต่างที่จะเกิดขึ้นในแต่ละบุคคลอันจะทำให้ได้ผลสูงสุดในการรักษา จึงได้มีการนำการติดตามวัดระดับยาในเลือด / พลาสมา / ซีรัมของผู้ป่วยมาใช้ด้วยแนวคิดที่ว่า ภายหลังจากกระจายทั่วร่างกายจนถึงสมดุแล้ว ระดับยาในเลือดจะสัมพันธ์โดยตรงกับระดับยาในบริเวณที่ยาออกฤทธิ์ ซึ่งการกำหนดขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยใช้วิธีทางเภสัชจลนศาสตร์เป็นวิธีที่เที่ยงตรงและ แม่นยำ ตลอดจนเป็นการประหยัดการใช้ยาด้วย

จากการศึกษาของ ดวงจันทร์ รัตนมาลัย 2539 เรื่องการใช้ยาจิตเวชและความสัมพันธ์ของยากับระดับความรุนแรงของภาวะปัญญาอ่อนในโรงพยาบาลราชานุกูล พบว่า กลุ่มยาจิตเวชมีการใช้มากเป็นอันดับที่สาม ร้อยละ 20.46 และกลุ่มยาที่ใช้มากในกลุ่มของยาจิตเวช คือ ยารักษาอาการชัก ซึ่งประกอบด้วย Phenobarb , Sod. Valproate , Phenytoin และ Carbamazepine Phenobarb ใช้มากกว่าชนิดอื่น คือ ร้อยละ 15.73 เนื่องจากมีราคาถูกสะดวกในการรับประทาน เม็ดเล็ก มีการนำมาใช้ตั้งแต่ปี 2455 แต่เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว การได้รับยามากเกินไปจะไปกดประสาทส่วนกลาง ทำให้อารมณ์ซึมเศร้าค้างอยู่หลายวัน Sod. Valproate มีการใช้เป็นอันดับสอง ร้อยละ 13.40 เริ่มใช้ปี 2521 สามารถรักษาอาการชักได้หลายชนิด มีราคาแพงกว่ามาก และเป็นผลิตภัณฑ์นำเข้าจากต่างประเทศ การใช้ยาชนิดเดียวตลอดการรักษาผู้ป่วยลมชักทั้งเด็กและผู้ใหญ่เพื่อรักษาอาการแบบ Tonic - Clonic Seizure หรือ Partial Seizure ยาทั้งสี่ชนิดใช้ได้ผลดีเหมือนกัน (Martin J. Brodie ใน Valproate New

Mile Stones) สำหรับผู้ป่วยเด็กการใช้ Phenobarb นาน 300 - 400 สัปดาห์ จะเกิดผลข้างเคียงด้านการเรียนรู้ และความคิดอ่านสูงถึงร้อยละ 60 ในปี พ.ศ. 2520 ได้มีการตีพิมพ์วารสารถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการใช้ Sod. Valproate ในการรักษา Generalized Seizure , Partial Seizure ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ จึงได้มีการนำยานี้มาใช้เป็นยาอันดับแรกในการรักษาอาการชักหลายชนิด (Rick Davis , David H. Peter And Donna Mctavish , 1994) ผลข้างเคียงของ Sod. Valproate เป็นต้นว่ารบกวนระบบทางเดินอาหารแต่ก็สามารถแก้ไขได้ด้วยการทำเป็น Enteric - Coated ผลต่อระบบประสาท น้ำหนักเพิ่มและเป็นพิษต่อตับ โดยเฉพาะเด็ก อายุต่ำกว่า 2 ปี

ในการรักษาอาการชัก เพื่อจะควบคุมอาการชักให้สมบูรณ์ จะต้องให้ยากันชักติดต่อกัน 3 - 4 ปี (สุชาติ สรณสถาพร, 2538) การใช้ยาติดต่อกันอาจทำให้เกิดการทนต่อยา Tolerance มีความจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาขึ้น จึงจะได้ผลในการออกฤทธิ์เท่าเดิม ซึ่งอาจเกิดจากตัวรับยามีจำนวนน้อยลง หรือขบวนการเปลี่ยนแปลงยาเกิดเร็วขึ้นกว่าเดิม เนื่องจากเกิดขบวนการเหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ (กิตติมา ศรีวัฒนกุล , 2538) ภาวะการทนต่อยาอาจเกิดขึ้นกับยาชนิดอื่น ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกันหรือไม่ก็ได้

ดังนั้นการตรวจวัดระดับยาในเลือดเพื่อจะควบคุมระดับยาที่รักษาให้อยู่ใน Therapeutic range ระดับยาในเลือดจะสัมพันธ์กับระดับยาในสมองซึ่งเป็น Receptor site และสามารถตรวจสอบความร่วมมือของผู้ป่วยในการรับประทานยาได้อีกด้วย

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

Valproaic Acid (VPA) และ Sod. Valproate VPA มีสูตรโครงสร้าง เป็น Branched - chain Carboxylic acid ละลายในน้ำ และ ตัวทำละลายอินทรีย์ต่างๆได้ดี ทำให้ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี และเร็ว 1881 Burton ได้สังเคราะห์ VPA 1962 Eymard และ Garraz ค้นพบคุณสมบัติที่ใช้เป็นยากันชักได้ในประเทศฝรั่งเศส 1964 เริ่มมีการนำมาทดลองใช้ตามคลินิก โดยที่เป็นยาที่มีฤทธิ์กว้าง ใช้รักษา Absence epilepsy , Generalized tonic - clonic seizures , Myoclonic seizures และ Partial seizures ได้ด้วย 1967 ได้มีการผลิตเป็นอุตสาหกรรมในฝรั่งเศส 1970 ผลิตในฮอลแลนด์ และเบลเยียม 1971 ผลิตในอิตาลี สวิตเซอร์แลนด์ และฟินแลนด์ จนกระทั่ง 1978 ผลิตในสหรัฐอเมริกา และจนถึงปัจจุบัน

กลไกการออกฤทธิ์ของ VPA (จุฑามณี สุทธิสีสังข์ , 2540) เป็น Voltage และ Use - dependent blockage ของ Na^+ channel ยับยั้ง เอนไซม์ ที่ใช้ทำลาย GABA คือ GABA - transaminase เพิ่มการสร้าง เอนไซม์ Glutamic acid decarboxylase ทำให้ระดับ GABA เพิ่มขึ้น Block T - type neuronal calcium channel ทั้ง Valproic acid และ Sodium valproate ถูกดูดซึมได้ ดีมากจากทางเดินอาหาร มี Bioavailability 80-100 % ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดภายใน 30 นาที - 2 ชั่วโมง ถ้าเป็นชนิด Enteric coated จะให้ระดับยาสูงสุดช้ากว่า คือภายใน 3 - 8 ชั่วโมง เนื่องจาก VPA มีค่า pKa ประมาณ 4.7 ดังนั้นยานี้จะอยู่ในรูป Ionized ทั้งหมดในพลาสมา ทำให้ยามีการกระจายตัวเฉพาะใน Extracellular space เท่านั้น ค่า Vd จึงค่อนข้างต่ำ อยู่ในช่วง 0.15 - 0.42 ลิตร / กิโลกรัม แต่อย่างไรก็ตาม ยาผ่านเข้าสมองและน้ำไขสันหลังได้ด้วยกระบวนการขนส่งพิเศษผ่านทาง Blood - brain barrier ยาสามารถจับกับ Plasma protien ได้สูงถึง 88 - 92 %

VPA ถูกทำลายที่ตับด้วยกระบวนการหลักคือ Beta - oxidation ได้ Inactive metabolite อย่างน้อย 13 ตัว ส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางปัสสาวะ ในรูปของ Glucuronide conjugate มีขับออกในรูป Valproate conjugate ไม่ถึง 20 % เชื่อว่าการเปลี่ยน Pathway ของการทำลายยาจาก Beta - oxidation ไปเป็น Pathway อื่นจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสภาพที่เป็นพิษต่อตับมากขึ้น จนทำให้เกิด VPA - induced hepatotoxicity ขึ้นได้ แต่ก็พบไม่บ่อย พิษต่อตับอาจทำให้ ผู้ป่วยเสียชีวิตได้โดยเฉพาะในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี ที่ใช้ยานี้ร่วมกับยากันชักตัวอื่นๆ มี

อัตราการตายสูงถึง 1:500 - 1:800 ในผู้ใหญ่พบได้เช่นกันแต่ไม่ตาย มีอัตราตายเฉลี่ย 1 : 118,000 ถ้าใช้ยาเดี่ยวๆ แต่ถ้าให้ร่วมกับยากันชักตัวอื่นๆ อัตราตายจะเพิ่มเป็น 1 : 26,000

สุรางค์ เจียมจรรยา ในโรคลมชักในเด็ก , 2539 VPA และ Sod. Valproate ใช้ได้ดีกับการชักทุกชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Generalized seizure ใช้ได้ดีมาก สำหรับ Absence และใช้ป้องกัน Febrile convulsion ขนาดที่ให้ มักเริ่มที่ขนาดน้อยก่อน ประมาณ 10 - 15 มิลลิกรัม / กิโลกรัม แล้วค่อยๆเพิ่มขึ้น อาจจะได้มากถึง 60 มิลลิกรัม / กิโลกรัม ส่วนใหญ่ระหว่าง 30 - 40 มิลลิกรัม / กิโลกรัม ควรแบ่งให้วันละ 3 - 4 ครั้ง ผลข้างเคียง ส่วนใหญ่เป็นอาการง่วง คลื่นไส้ อาเจียน มือสั่น ซึ่งมักจะเกี่ยวข้องกับขนาดของยาที่ให้ ผู้ป่วยอาจมีอาการมึนงง ส่วนนี้เกิดขึ้นน้อยมาก ผู้ป่วยบางคนกินๆ น้ำหนักเพิ่มมาก ข้อเท้าบวม Secondary amenorrhea และ Platelet ต่ำ บางคนอาจมีอาการคันโดยไม่ทราบสาเหตุ ในผู้ป่วยที่แพ้ยา อาจจะเป็นพิษต่อตับ และตับอ่อน ซึ่งผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 2 ปี มีปัญญาอ่อน และใช้ยานหลายชนิดร่วมกัน มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิด Toxic hepatitis จาก VPA ได้มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น อาจต้องเจาะเลือดติดตามหน้าที่ของตับเป็นระยะๆ

ผลของปฏิกริยาระหว่างยากันชักกับระดับยาในเลือดของยาที่มีอยู่เดิม

ยากันชัก ที่มีอยู่เดิม	ยาที่เพิ่ม				
	Carbamazepine (CBZ)	Clonazepam (CPZ)	Phenytoin (PHT)	Valproic acid (VPA)	Phenobarbitone (PB)
CBZ		↓	↓	↑	↓
CZP	↓		↓		↓
PB	↓			↑	
PHT	↓↑	↓↑		↑	↓↑
VPA	↓	↓	↓		↓

สุชาติ สรณสถาพร , VPA และ Sod. Valproate เป็นยากันชักที่ใช้ได้ผลดีในการป้องกันการชักเกือบทุกชนิด แต่เท่าที่แนะนำให้ใช้กันคือ Petitmal และ Myoclonic epilepsy เชื่อว่ายาออกฤทธิ์ควบคุมการชักโดยเพิ่มระดับ GABA ในสมองเป็นสำคัญ ยาถูกดูดซึมได้เร็ว และจับกับโปรตีนในเลือดได้ประมาณ 85 - 90 % การขับออกอาศัยวิธีการเปลี่ยนแปลงโดยตับ 90 %

มีค่าครึ่งชีวิต 8 - 10 ชม. การให้ยาหลังอาหาร จะช่วยให้ยาดูดซึมสมบูรณ์ขึ้น ยานี้จะมีผลให้ระดับยา ของ Phenobarb หรือ Phenytoin ที่ใช้ร่วมกัน สูงกว่าปกติได้ ทั้งนี้เนื่องจาก VPA แย่งที่กับ Phenobarb ในการจับกับโปรตีน และ กดเอนไซม์ที่ทำลาย Phenytoin

Epilim - Depakine Intravenous ใน Technical Brochure กล่าวไว้ว่าความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือด กับขนาดรับประทาน (ม.ก. / ก.ก. น้ำหนักตัว) เปลี่ยนแปลงไม่แน่นอนในผู้ป่วยแต่ละคน ระดับยาในเลือดของ VPA อาจจะเปลี่ยนไปจากวันหนึ่งไปยังอีกวันหนึ่ง หรือแม้แต่ ๆ ละนาที ขึ้นอยู่กับวิธีการวัด เช่น ขนาดของยา (Dosage) , รูปแบบของยาเตรียม (Galenic Form) ระยะเวลาที่ให้ยา (Rhythm of administration) ช่วงเวลาของวันที่ให้ยา และเวลาของการเก็บตัวอย่างเลือด หรือแม้แต่อาหารที่รับประทานก่อนการให้ยา ทำให้ไม่สามารถกำหนดความสัมพันธ์ของระดับยากับการป้องกันการชักอย่างมีประสิทธิภาพ แต่ก็พอจะสรุปได้ว่า ขนาดของยาที่ให้ผลดีในการรักษา คือ 40 - 100 มิลลิกรัม / ลิตร (278 - 694 ไมโครโมล / ลิตร) เมื่อระดับยาของ VPA ในเลือดสูงกว่า 150 มิลลิกรัม / ลิตร (1,040 ไมโครโมล / ลิตร) จะต้องลดขนาดยาลง

Martindale The Extra Pharmacopoeia 31th Ed. 1996 , วาลโปรอิคแอซิดสามารถใช้ได้ในรูปแบบของเกลือโซเดียม ให้ได้ทั้งการกิน และ การฉีด ขนาดของยาที่ใช้ควรจะปรับให้เหมาะสมกับความต้องการที่จะสามารถควบคุมอาการชักได้ในแต่ละบุคคล แต่จะต้องมีระดับยาในพลาสมา มากกว่า 50 ไมโครกรัม / มิลลิลิตร (350 ไมโครโมล / ลิตร) การหยุดยาจะต้องค่อย ๆ ลดระดับลง เพราะอาจจะทำให้การชักถี่ขึ้น มีการศึกษาในผู้ที่มีสุขภาพดีจำนวน 6 ราย โดยการฉีด 400 มิลลิกรัม และรับประทาน 600 มิลลิกรัมชนิดยาน้ำ พบว่าโซเดียมวาลโปรเอทดูดซึมได้ดีเกือบทั้งหมด ถ้าให้รับประทานแบบ Enteric coated ค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 8.7 - 21.5 ชั่วโมง (เฉลี่ย 12.2 ชั่วโมง)

เมื่อวาลโปรอิคแอซิดจับกับโปรตีนจนอิ่มตัวจะเกิด Concentration dependence ทำให้ปริมาณยาอิสระเพิ่มมากขึ้นตามจำนวนความเข้มข้นของพลาสมาที่เพิ่มขึ้น การใช้เป็นยาป้องกันและรักษาอาการชักร่วมกับยากันชักชนิดอื่น หรือยาระงับอาการซึมเศร้าจะทำให้เกิดการต้านฤทธิ์กัน การใช้ร่วมกับยาที่เป็น Hepatic enzyme inducer จะทำให้การเปลี่ยนแปลงสภาพยา (Metabolise) ของวาลโปรอิคแอซิดสูงขึ้น มีรายงานว่า Phenobarbitone จะทำให้ความเข้มข้นของวาลโปรอิคแอซิดในซีรัมลดต่ำลงโดยการเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงสภาพของวาลโปรอิคแอซิด ด้วยเหตุนี้เองความ

เข้มข้นของ Phenobarbitone ในซีรัมจึงเพิ่มขึ้น คือ วาลโปรอิคแอซิดไปยับยั้งการเปลี่ยนแปลง
ของ Phenobarbitone Carbamazepine และ Phenytoin เป็น Enzyme inducer เช่น
เดียวกัน

Rick Davis , David H. Peters and Donna HeTavish , 1994 ระดับยาในเลือดที่ใช้ใน
การรักษาอาการชักควรจะอยู่ระหว่าง 40 - 100 มิลลิกรัม / ลิตร ในทางคลินิกประสิทธิภาพของ
วาลโปรอิคแอซิดอาจจะไม่แสดงความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับความเข้มข้นของยาในพลาสมา รวม
ทั้งการที่ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้น ซึ่งระยะเวลาของการดูดซึมยา (Absorption) การกำจัดยา
(Clearance) การจับกับโปรตีนชนิด Nonlinear และการ Fluctuation ของ Free fatty acid
ซึ่งจะเป็นตัวไปแย่งวาลโปรอิคแอซิดจับกับพลาสมาโปรตีน ถ้าใช้ควบคุมอาการชักชนิด Partial
seizures ความเข้มข้นของวาลโปรอิคแอซิดในพลาสมาสูงกว่าใช้ควบคุมอาการชักชนิด
Generalised seizures จากการศึกษาพบว่าวาลโปรอิคแอซิดให้ผลในการรักษา Generalised
seizures ร้อยละ 67 - 86 และใช้ได้ดีสำหรับ Partial seizures ร้อยละ 42 - 58

บทที่ 3 วิธีการวิจัย

ตัวอย่างผู้ป่วย คือ ผู้ป่วยปัญญาอ่อนในของโรงพยาบาลราชานุกูลที่ขึ้นทะเบียนรักษาปี 2540 ซึ่งมีประวัติการชักมานาน และได้รับยาป้องกันการชักทั้งชนิดเดี่ยวและชนิดยาควบ คือ วาลโปรอิคแอซิด (Depakine®) ผลิตในปี 1996 ชนิดน้ำเชื่อมประกอบด้วยวาลโปรอิคแอซิด 200 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ชนิดเม็ดเป็น Enteric coated ประกอบด้วยวาลโปรอิคแอซิด 200 มิลลิกรัม/เม็ด

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการจำนวน 7 คน มีอายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป เป็นหญิง 2 คน ชาย 5 คน ผู้ป่วยชาย 1 คน มีความพิการซ้ำซ้อนทำให้ไม่ได้รับความร่วมมือในการเจาะเลือด ตรวจหาปริมาณยา จึงตัดออกจากโครงการ

ระยะเวลาในการดำเนินงาน กรกฎาคม - ตุลาคม 2540 ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับความยินยอมจากผู้ปกครองให้ทำการเจาะเลือดได้ และการดำเนินการเจาะเลือดจะกระทำเมื่อผู้ป่วยพร้อม คือ ไม่มีการเจ็บป่วยด้วยโรคอื่น การเก็บตัวอย่างจะทำในวันเดียวกันโดยแบ่งระยะเวลาการเก็บตัวอย่างดังนี้ คือ

- | | | |
|------------|---------------------|-----------|
| ครั้งที่ 1 | ก่อนรับประทานยา | |
| ครั้งที่ 2 | หลังรับประทานยาแล้ว | 2 ชั่วโมง |
| ครั้งที่ 3 | หลังรับประทานยาแล้ว | 4 ชั่วโมง |
| ครั้งที่ 4 | หลังรับประทานยาแล้ว | 6 ชั่วโมง |
| ครั้งที่ 5 | หลังรับประทานยาแล้ว | 8 ชั่วโมง |

ผู้ป่วยทั้ง 6 คน จะถูกเจาะเลือด ครั้งที่ 1 ตอนเช้า ก่อนรับประทานยา โดยเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลราชานุกูล จำนวน 5 มิลลิลิตร เลือดจำนวน 2.5 มิลลิลิตร จะแบ่งออกไปหาค่าทางชีวเคมี เพื่อตรวจการทำงานของตับ ไต และ ต่อมไทรอยด์ (SGOT, SGPT, BUN, Cr และ T₄) เลือดที่เหลืออีก 2.5 มิลลิลิตร จะเก็บไว้เพื่อนำส่งตรวจหาค่าปริมาณวาลโปรอิคแอซิดโดยห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลรามธิบดี ซึ่งใช้ TDx valproic acid หรือ Reagent system วิเคราะห์หาปริมาณของยาในซีรัมหรือพลาสมาโดยอาศัยเทคนิคของ Fluorescence Polarization Immunoassay

ตัวอย่างที่ 1 เพศหญิง น้ำหนัก 58 กิโลกรัม อายุ 13 ปี ใช้ยาควบ คือ Depakine 200 มิลลิกรัม 2 เม็ด หลังอาหารเช้า และ 3 เม็ด ก่อนนอน ร่วมกับยา Carbamazepine 200 มิลลิกรัม 1x2

- ตัวอย่างที่ 2 เพศหญิง น้ำหนัก 28 กิโลกรัม อายุ 11 ปี ใช้ยาควบคุม คือ Depakine ชนิดน้ำเชื่อมครั้งละ 30 มิลลิกรัม / น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม รับประทาน หลังอาหารเช้า กลางวัน และ ก่อนนอน ร่วมกับยา Phenobarbitone ครั้งแรก 1 ½ เม็ด หลังอาหารเช้า และ 2 เม็ด ก่อนนอน
- ตัวอย่างที่ 3 เพศชาย น้ำหนัก 44 กิโลกรัม อายุ 17 ปี ใช้ยาควบคุม คือ Depakine 200 มิลลิกรัม 1 เม็ด หลังอาหาร 3 เวลา ร่วมกับยา Phenytoin 100 มิลลิกรัม 1 เม็ด 2 เวลา Phenobarbitone หนึ่งเกรน 1 เม็ด 2 เวลา และ Valium 10 มิลลิกรัม เหน็บเวลาชัก
- ตัวอย่างที่ 4 เพศชาย น้ำหนัก 47.5 กิโลกรัม อายุ 19 ปี ใช้ยาควบคุม คือ Depakine 200 มิลลิกรัม 3 เม็ด หลังอาหารเช้า และ 2 เม็ดก่อนนอน ร่วมกับยา Phenytoin 50 มิลลิกรัม 1 เม็ด 2 เวลา เช้า - เย็น และ Clonazepam 0.5 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลา
- ตัวอย่างที่ 5 เพศชาย น้ำหนัก 84 กิโลกรัม อายุ 17 ปี ใช้ยาควบคุม คือ Depakine 200 มิลลิกรัม 1 เม็ด 3 เวลา หลังอาหาร ร่วมกับยา Clonazepam 1 เม็ด 2 เวลา เช้า - เย็น
- ตัวอย่างที่ 6 เพศชาย น้ำหนัก 49.5 กิโลกรัม อายุ 16 ปี ใช้ยาเดี่ยว คือ Depakine 200 มิลลิกรัม 2 เม็ด 2 เวลา เช้า - เย็น

ผู้ป่วยบางรายไม่สะดวกในการรับประทานยาเม็ด แพทย์จะสั่งให้ยาเป็นยาน้ำ และคำนวณปริมาณยาตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งขนาดของยาจะแตกต่างกันโดยเริ่มตั้งแต่ 7.5 - 30 มิลลิกรัม / น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับเมื่อให้ยาแล้วจะสามารถควบคุมอาการชักได้ หรือทำให้ระยะเวลาในการชักห่างออกไป

นิยามคำศัพท์

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

Plasma concentration (C_p) คือ ค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่เวลาหนึ่งหลังจากให้ยา ค่าความเข้มข้นที่ได้จะเป็นผลรวมของยาในรูปอิสระ และยาในรูปที่จับกับพลาสมาโปรตีน

Peak plasma concentration (C_{max}) เมื่อยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต ความเข้มข้นของยาในเลือดจะสัมพันธ์กับฤทธิ์ของยา

Time of peak concentration (T_{max}) ระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาจนยาถูกดูดซึมสูงสุด หลังจากนั้นระดับยาในเลือดจะค่อย ๆ ลดลง เนื่องจากยากระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ T_{max} ป่งขึ้นถึงอัตราเร็วของการดูดซึมยา ถ้า T_{max} น้อย แสดงว่ายากถูกดูดซึมได้เร็ว

Bioavailability (F) คือ อัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกนำเข้าสู่กระแสโลหิตซึ่งปัจจุบันใช้เป็นดัชนีบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรค

Volume of distribution (V_d) คือ ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา เป็นค่าที่บอกถึงความสามารถในการกระจายตัวของยาในเลือดหรือเนื้อเยื่อ มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการจับของยากับโปรตีนในพลาสมาหรือเนื้อเยื่อ ถ้ายามีความชอบจับกับพลาสมาโปรตีนสูงก็จะกระจายตัวอยู่แต่ในเลือด ค่า V_d จะต่ำ ยาที่มีความชอบจับกับโปรตีนในเนื้อเยื่อสูงก็จะมีค่า V_d สูง

Clearance (Cl) คือ ปริมาตรของเลือด หรือ พลาสมาที่ยาบรรจุอยู่ และยานั้นถูกกำจัดออกไปหมดภายในเวลาหนึ่งหน่วยเวลา ค่า Cl คือ Renal clearance (Cl_R) และ Hepatic clearance (Cl_H)

Steady state คือ ภาวะที่อัตราเร็วของการกำจัดยาออกจากร่างกายเท่ากับอัตราเร็วที่ร่างกายได้รับยาเข้าไป ระดับยาซึ่งมีจึงคงที่เวลาที่เข้าสู่ภาวะ Steady state นี้ต้องใช้เวลาประมาณ 4 - 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา

เครื่องมือ

การวิเคราะห์หา Sod. valproate ใช้เทคนิคของ Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA) ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับระบบ TDX หรือ Reagent system ของบริษัท ABBOTT LABORATORIES

Fluorescence Polarization Immunoassay ประกอบด้วย ตะเกียงที่มีได้เป็น ทั้งสแตนด์และกาซฮาโลเจน ซึ่งจะให้แสงที่มีคลื่นแสงต่าง ๆ กัน หรือ ให้เป็นสี มีเครื่องกรองแสงอยู่ ข้างหน้าแหล่งที่ให้กำเนิดแสงโดยเฉพาะแสงสีน้ำเงินที่มีคลื่นแสง 481 - 489 นาโนเมตรจะผ่านได้ แสงจะผ่าน Liquid - crystal polarizer ทำให้เกิดลำแสงเป็นแนวราบสีน้ำเงิน เมื่อลำแสงสี น้ำเงินปะทะกับสิ่งแปลกปลอม (Tracer) หรือ Fluorophore จะเกิดการระงับกันชั่วขณะ Fluorophore นี้จะเปลี่ยนให้เป็นแสงสีเขียวที่มีคลื่นแสง 525 - 550 นาโนเมตร Fluorophore ถ้าไปรวมกับ Antibody molecule มันจะหมุนไปช้า ๆ และยอมให้แสงสีเขียวผ่านออกมา ใน ทางตรงกันข้ามถ้า Fluorophore ไม่มีอะไรรวมอยู่ตัวมันก็จะหมุนอย่างรวดเร็ว ขบวนการ Polarization ก็เลยเสียไป

เนื่องจากคุณสมบัติในการหมุนตัวของโมเลกุลของสารที่อยู่ใน Solution คุณสมบัติในการ Polarization จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของโมเลกุล คือ Polarization จะเพิ่มขึ้น ตามขนาดของโมเลกุลของสารที่โตขึ้น

Competitive Binding Immunoassay หรือ TDX system ใช้หลักการแข่งกัน ระหว่างแอนติเจนที่แปลกปลอมที่ฉีกด้วย Fluorescence (Tracer - labelled antigen) และ แอนติเจนของผู้ป่วยบนโมเลกุลของแอนติบอดี ซึ่งเรียกว่า Tracer - antigen complex เมื่อมี ปฏิกริยาการแข่งกันจับของแอนติเจนเกิดขึ้น ปริมาณของ Tracer - antigen complex ที่เหลือ อยู่ในสารละลายในหลอดทดลองก็จะเหลือน้อยลง

ถ้าในตัวอย่างของผู้ป่วยมีความเข้มข้นของแอนติเจนต่ำหลังจากเกิดปฏิกริยาแข่งกันจับ จนถึงระยะ Steady state แล้วจะมีความเข้มข้นของ Tracer - antigen complex ในปริมาณที่ สูงในหลอดทดลอง คือ ขบวนการ Polarization สูงด้วย ในทางตรงกันข้ามถ้าในตัวอย่างของ ผู้ป่วยมีความเข้มข้นของแอนติเจนสูง ภายหลังปฏิกริยาแย่งกันจับจนถึงระยะ Steady state แล้วจะมีความเข้มข้นของ Tracer - antigen complex ต่ำในหลอดทดลอง ทำให้ Polarization น้อยด้วย ดังนั้นความสัมพันธ์ระหว่าง Polarization กับความเข้มข้นของยาที่ไม่ได้รวมกับสารใด ๆ ในตัวอย่างเป็นไปอย่างมีสัดส่วนที่แน่นอน โดยอาศัยการวัดค่า Polarization จาก Calibration curve ที่สร้างขึ้น และผลจะถูกพิมพ์ออกมาเป็นรายงานให้กับผู้วิเคราะห์

TDx system มี reagents ดังนี้คือ

1. Reagent pack (Batch) ประกอบด้วย

◆ S คือ Valproic acid antiserum (แกะ) น้อยกว่า 25 % ใน Buffer กับ Protein stabilizer (4.0 มิลลิลิตร) มี Sodium azide เป็น Preservative

◆ T คือ Valproic acid Fluorescien Tracer น้อยกว่า 0.01 % ใน Buffer ที่มี Surfactant และ Protein stabilizer 3.5 มิลลิลิตร มี Sodium azide เป็น Preservative

◆ P คือ Pretreatment solution มี Surfactant ใน Buffer มี Protein stabilizer (2.5 มิลลิลิตร) และ Sodium azide เป็น Preservative

2. Reagent pack (Wedge) ประกอบด้วย

◆ S คือ Valproic acid antiserum (แกะ) น้อยกว่า 25 % ใน Buffer มี Protein stabilizer (3.5 มิลลิลิตร) และ Sodium azide เป็น Preservative

◆ T คือ Valproic acid Fluorescien Tracer น้อยกว่า 0.01 % ใน Buffer ที่มี Surfactant และ Protein stabilizer 3.5 มิลลิลิตร มี Sodium azide เป็น Preservative

◆ P คือ Pretreatment solution มี Surfactant ใน Buffer มี Protein stabilizer (3.5 มิลลิลิตร) และ Sodium azide เป็น Preservative

3. Calibrators 2.5 มิลลิลิตร ในซีรัมของคน

ความเข้มข้นของวาลโปรอิกแอซิด ($\mu\text{g/ml}$)

A	0.0
B	12.5
C	25.0
D	50.0
E	100.00
F	150.0

Preservative ประกอบด้วย Sodium azide

4. Control 2.5 มิลลิกรัมในซีรัมของคน Sodium azide เป็น Preservative

	Target Conc. (µg/ml)	Range (µg/ml)
L	37.5	33.75 - 41.25
M	75.0	67.50 - 82.50
H	125.0	112.50 - 137.50

วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา Valproic acid ในผู้ป่วยปัญญาอ่อน
ในของโรงพยาบาลราชานุกูล

ข้อมูลความเข้มข้นของยาลาโปรอิกแอซิดในกระแสเลือดของผู้ป่วย 5 จุด ในแต่ละ
คนได้ถูกนำมาทำการ Fitting โดยใช้โปรแกรมชื่อ " Multi " (Yamaoka K Nakajawa T ,
Tanaka H , 1985) โดยอาศัยหลักของ Nonlinear least square ได้เลือกวิธีการ Fitting
2 ชนิด คือ วิธี Simplex และวิธี Dumping - Guass - Newton (DGN)

เนื่องจากรูปแบบของยาที่บริหารในผู้ป่วยเด็กนั้นมีอยู่ 2 ชนิด จึงใช้สมการที่แตกต่าง
กันในการ Fitting ข้อมูลดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ยาเป็นน้ำเชื่อม

ยาลาโปรอิกแอซิดในรูปของยาน้ำเชื่อมนั้นจะถูกดูดซึมได้รวดเร็ว (Levey RH , and Shen
DD , 1989) ระยะเวลาที่จะถึง Peak อยู่ระหว่าง 1 - 3 ชั่วโมง และเนื่องจากผู้ป่วยได้รับยามา
เป็นระยะเวลานาน จึงนำเอาสมการของความเข้มข้นของยาเมื่อถึง Steady state โดยการให้ยา
รับประทานแบบต่อเนื่อง (Multiple oral dose regimen) มาใช้ มีสูตรดังต่อไปนี้

ความเข้มข้นของยาที่เวลาใด ๆ สมมติว่ายาลาโปรอิกแอซิดมีพฤติกรรมเป็น One
compartment

$$C_p^\infty = \frac{k_a F D_0}{V_D (k_a - k)} \left[\left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-k\tau} - \left(\frac{1}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) e^{-k_a\tau} \right] \dots (1)$$

C_p คือ ความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดโลหิตที่เวลา t ใด ๆ หลังจากถึง Steady
state แล้ว (mg / L)

k_a คือ อัตราคงที่ในการดูดซึมยา

k คือ อัตราคงที่ในการกำจัดยา (1 / ชั่วโมง)

V_D คือ ปริมาตรการกระจายของยา

D_0 คือ ขนาดยาที่รับประทาน

T ช่วงห่างระหว่างยาหนึ่ง Dose หรือ ความถี่ในการให้ยา

t คือ เวลาใดๆ ที่เราสนใจหลังจากให้ยา Dose หนึ่ง

F คือ Bioavailability ของยา ซึ่งสำหรับวาลโปรอิคแอซิดนั้นจะมีค่าเท่ากับหนึ่ง กล่าวคือ ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตทั้งหมด

จากสมการจะมีค่าพารามิเตอร์ที่ต้องการหา 3 ตัว คือ ค่า k_a , V_D และ k โดยค่าเริ่มต้นที่ใช้ในการ Fitting เพื่อหาค่า k_a , V_D และ k ได้มาจากการประมาณดังต่อไปนี้

ค่า V_D จะประมาณจากค่าของประชากรในเด็ก V_D ของวาลโปรอิคแอซิดจะมีค่าเท่ากับ $0.14 \text{ L/kg} \times$ น้ำหนักตัวของเด็ก

ค่า k_a ประมาณได้จากความชันของเส้นกราฟส่วนปลายที่ Plot โดยวิธี Semilog เนื่องจากความชันของเส้นกราฟส่วนปลายจะบอกถึงการกำจัดยา

ค่าเริ่มต้นของ k_a จะคำนวณโดยใช้เครื่องคิดเลขที่ตั้งโปรแกรม และเขียนกราฟได้ (Caslo CFX - 9850 G) ด้วยสมการดังต่อไปนี้

$$t_{\max} = \frac{2.3}{k_a - k} \log \frac{k_a}{k} \dots\dots\dots (2)$$

ค่า t_{\max} หรือ เวลาที่ความเข้มข้นของยาจนถึง Peak เท่ากับ 2 ชั่วโมง

2. กรณีที่เป็น Enteric coated

เนื่องจากการดูดซึมของวาลโปรอิคแอซิดในรูปแบบ Enteric coated นั้นจะไม่เกิดขึ้นทันที จะมี Lag time ในการดูดซึมยาประมาณ 2-4 ชั่วโมง (Cloyd JC Kriel RL, Jones - Scete CM et al, 1992 และ Brouwer OF, Pieters MS, Edelbrock et al, 1992) ดังนั้นในการวิเคราะห์ข้อมูลจึงมีการเพิ่มพารามิเตอร์อีกตัว คือ Lag time (t_{L0}) ซึ่งมีหน่วยเป็นชั่วโมง ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในรูปแบบ Enteric coated เราจะใช้สมการในการ Fitting เช่นเดียวกับในกรณีของยาน้ำเชื่อม แต่จะใช้ $t - t_{L0}$ แทน t และ $I - t_{L0}$ ในสมการที่ (1)

ค่าเริ่มต้นของ t_{L0} นั้นจะกำหนดไว้ที่ 2 ชั่วโมง

ค่าเริ่มต้นของ V_D และ k นั้นประมาณได้ด้วยวิธีเดียวกับการบริหารยาในรูปแบบน้ำเชื่อม

ค่า k_s ประมาณโดยสูตรที่ 2 แต่เวลาที่ความเข้มข้นของยาจนกว่าจะถึง Peak นั้น ยากกว่ายาในรูปแบบน้ำเชื่อม จึงใช้ค่าเท่ากับ 6 ชั่วโมง

นอกจากนี้ยังได้คำนวณ Time course ของความเข้มข้นของยาในกระเพาะเมื่อ สมมติว่า ค่าพารามิเตอร์ในผู้ป่วยเป็นไปตามค่าประชากร โดยพารามิเตอร์ของประชากรสามารถ คำนวณได้จาก

$$V_D = 0.14 \text{ L/kg} \times \text{น้ำหนักตัว} \quad \dots\dots\dots(3)$$

$$k_s = 0.008 \text{ L/kg} \times \text{น้ำหนักตัว} / V_D \quad \dots\dots\dots(4)$$

ค่า k_s หาจกสมการที่ (2) โดยใช้เครื่องคิดเลขที่ตั้งโปรแกรมและเขียนกราฟได้ ใช้ ค่า t_{max} เท่ากับ 2 ชั่วโมง ในกรณีบริหารยาในรูปแบบยอน้ำเชื่อม และ 6 ชั่วโมง ในกรณี บริหารยาแบบ Enteric coated ส่วนค่า k_s หาจกสมการที่ (4)

บทที่ 4
ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 แสดงระดับความเข้มข้นของยาในเลือดผู้ป่วย 5 จุด

ผู้ป่วย	ระดับความเข้มข้นของยา (ไมโครกรัม / มิลลิลิตร)				
	จุดที่ 1	จุดที่ 2	จุดที่ 3	จุดที่ 4	จุดที่ 5
1	58.38	50.72	80.46	64.28	63.57
2	38.11	72.54	79.60	67.48	86.85
3	18.41	15.70	29.76	28.42	18.76
4	53.49	47.36	40.90	57.60	65.45
5	54.57	49.93	63.13	65.10	52.73
6	57.28	53.03	47.38	72.98	73.26

ความเข้มข้นของยาดำสุดในผู้ป่วยคนที่ 3 = 15.70 ไมโครกรัม / มิลลิลิตร และสูงสุด = 29.76 ไมโครกรัม / มิลลิลิตร ซึ่งต่ำกว่าค่าความเข้มข้นของยาที่ให้ผลในการรักษา (50 ไมโครกรัม / มิลลิลิตร) ความเข้มข้นสูงสุดของผู้ป่วยทุกคนไม่สูงกว่าค่าความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิดพิษคือ 100 ไมโครกรัม / มิลลิลิตร

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทางสรีรวิทยาของผู้ป่วย และค่าทางชีวเคมีที่บ่งชี้ถึงการทำงานของตับและไต พบว่า ผู้ป่วยทุกคนมีการทำงานของตับ ไต เป็นปกติ

ข้อมูลเบื้องต้นของผู้วิจัย

ช.ค.น.
ตารางที่ 2 ขนาดของยา รูปแบบของยา และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

	ผู้ป่วยคนที่ 1	ผู้ป่วยคนที่ 2	ผู้ป่วยคนที่ 3	ผู้ป่วยคนที่ 4	ผู้ป่วยคนที่ 5	ผู้ป่วยคนที่ 6
ขนาดของยา (mg)	หญิง 58	หญิง 28	ชาย 44	ชาย 48	ชาย 84	ชาย 50
ช่วงระยะเวลาครึ่งทาง-dose (hr) (CV)	13	11	17	20	17	17
รูปแบบของยา	12	12	10	10	11	15
BUN (mg%)	0.8	0.8	1	0.8	0.8	0.9
S _{cr} (mg%)	19	20	19	21	25	22
SGOT (unit)	14	16	16	15	17	17
SGPT (unit)						

ตารางที่ 3 แสดงถึงค่าพารามิเตอร์ที่คำนวณได้ด้วยวิธี Simplex , Damping - Guass - Newton และจากการใช้ค่าพารามิเตอร์ของประชากร ค่า AIC (Akaike Information criteria) ค่า SS (Sum square) จะบอกว่าการ Fitting ดีหรือไม่ โดยถ้ามีค่า AIC และ SS น้อย ก็ยิ่ง Fit ข้อมูลได้ดี

ตารางที่ 3 ขนาดของยา รูปแบบของยา และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

	ผู้ป่วยคนที่ 1	ผู้ป่วยคนที่ 2	ผู้ป่วยคนที่ 3	ผู้ป่วยคนที่ 4	ผู้ป่วยคนที่ 5	ผู้ป่วยคนที่ 6
ขนาดของยา	500	280	200	400	200	400
ช่วงระยะเวลาห่าง dose	12	8	8	8	8	12
รูปแบบของยา	EC	Syr	EC	EC	EC	EC
k_a (pop)* 1/hr	0.367	1.77	0.367	0.367	0.367	0.367
k_a (simplex)** 1/hr	5.98	1.34	0.439	0.153	0.438	0.119
k_a (DGN)*** 1/hr	6.78	0.630	0.296	0.200	0.254	0.229
k (pop)* 1/hr	0.057	0.057	0.057	0.057	0.057	0.057
k (simplex)** 1/hr	0.0446	0.0230	0.303	0.107	0.120	0.0822
k (DGN)*** 1/hr	0.0200	0.0400	0.312	0.0495	0.171	0.0879
$t_{1/2}$ (pop)* hr	12.2	12.2	12.2	12.2	12.2	12.2
$t_{1/2}$ (simplex)** hr	15.5	30.1	2.3	6.5	5.8	8.4
$t_{1/2}$ (DGN)*** hr	34.7	17.3	2.2	14.0	4.1	7.9
V_D (pop)* L	8.12	3.92	6.16	6.65	11.8	6.93
V_D (simplex)** L	16.8	21.2	4.36	78.8	4.79	10.4
V_D (DGN)*** L	28.4	12.0	3.11	51	3.26	5.67
CL_r (pop)* L/hr	0.463	0.223	0.351	0.379	0.673	0.395
CL_r (simplex)** L/hr	0.749	0.488	1.321	8.43	0.575	0.855
CL_r (DGN)*** L/hr	0.568	0.480	0.970	2.52	0.557	0.498
t_{lag} (pop)* hr	2.00		2.00	2.00	2.00	2.00
t_{lag} (simplex)** hr	2.02		2.11	7.1	2.24	4.62
t_{lag} (DGN)*** hr	2.10		2.14	5.01	2.21	1.94
AIC (simplex)**	28.0	42.1	22.9	22.6	23.7	16.7
AIC (DGN)***	46.9	42.2	38.9	24.1	27.0	26.4
SS (simplex)**	54.2	1359	19.7	18.7	23.2	5.69
SS (DGN)***	2400	1382	482	25.0	45.1	39.6
$C_{max,ss}$ mg/L	96.5	76.9	39.6	53.1	65.4	86.3
$C_{min,ss}$ mg/L	63.7	65.9	19.9	45.7	46.3	68.6

* พารามิเตอร์ที่ได้จากประชากร

** พารามิเตอร์ที่ได้จากการ fitting โดยใช้วิธี simplex

*** พารามิเตอร์ที่ได้จากการ fitting โดยใช้วิธี Dumping-Gauss-Newton

กราฟที่ 1-6 แสดง Time course ของความเข้มข้นของวาลโปรอิคแอซิดในเลือด
ผู้ป่วยแต่ละคน

จุด ■ แสดงถึงความเข้มข้นของยาที่วัดได้ในผู้ป่วย

เส้น _____ แสดงถึง Time course ของความเข้มข้นของวาลโปรอิคแอซิดเมื่อใช้

วิธี Fitting แบบ Simplex

เส้น - - - - - แสดงถึง Time course ของความเข้มข้นของวาลโปรอิคแอซิดเมื่อใช้

วิธี Fitting แบบ Dumping - Guass - Newton (DGN)

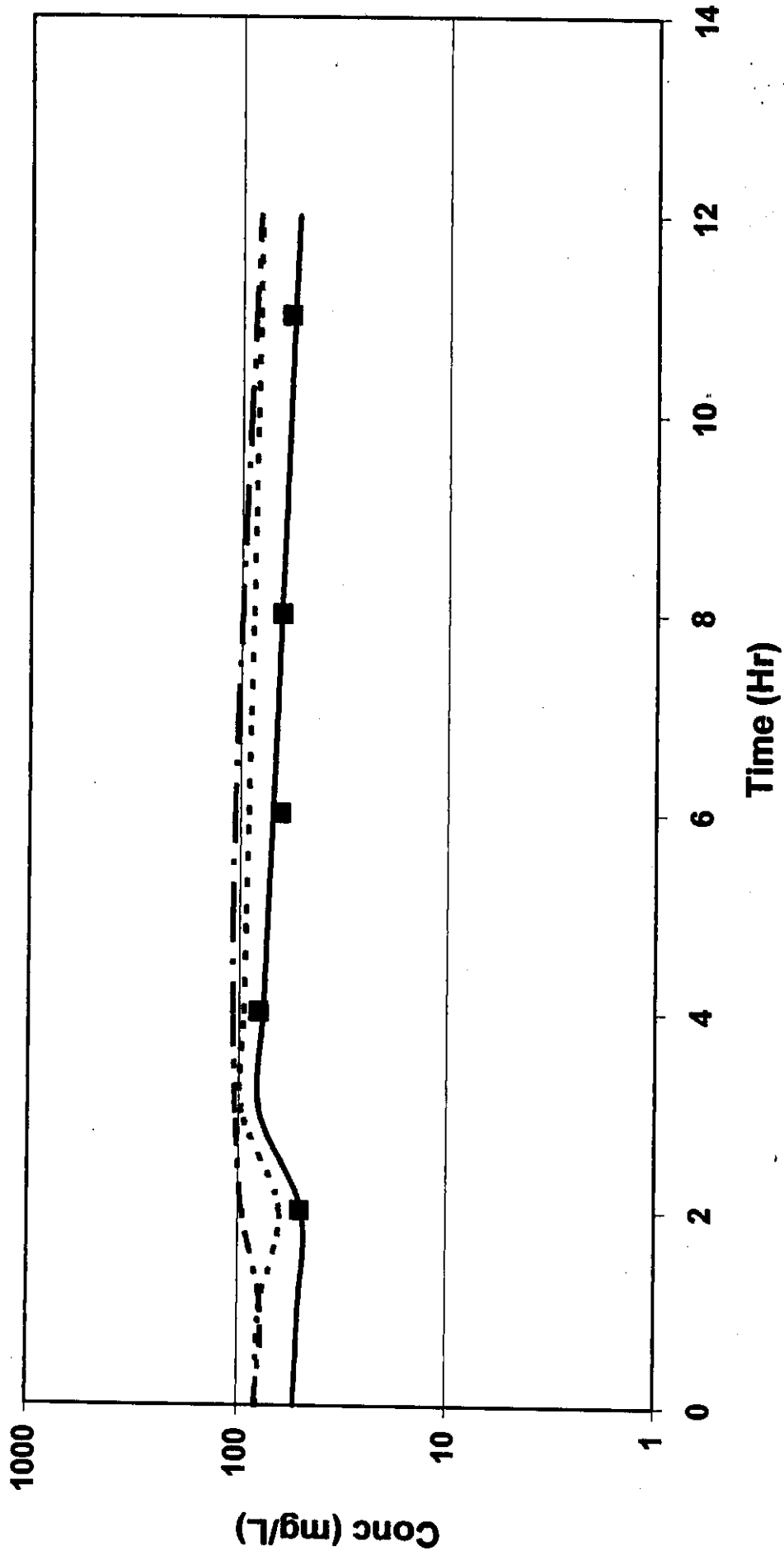
เส้น - - - - - แสดงถึง Time course ของความเข้มข้นของวาลโปรอิคแอซิดเมื่อใช้

ค่าพารามิเตอร์ของประชากร

จะเห็นได้ว่า ค่าที่ได้จากการ Fitting จะสามารถอธิบายข้อมูลของความเข้มข้นของวาล
โปรอิคแอซิดในกระแสเลือดได้ดีกว่าที่ได้จากการใช้ค่าพารามิเตอร์ของประชากร

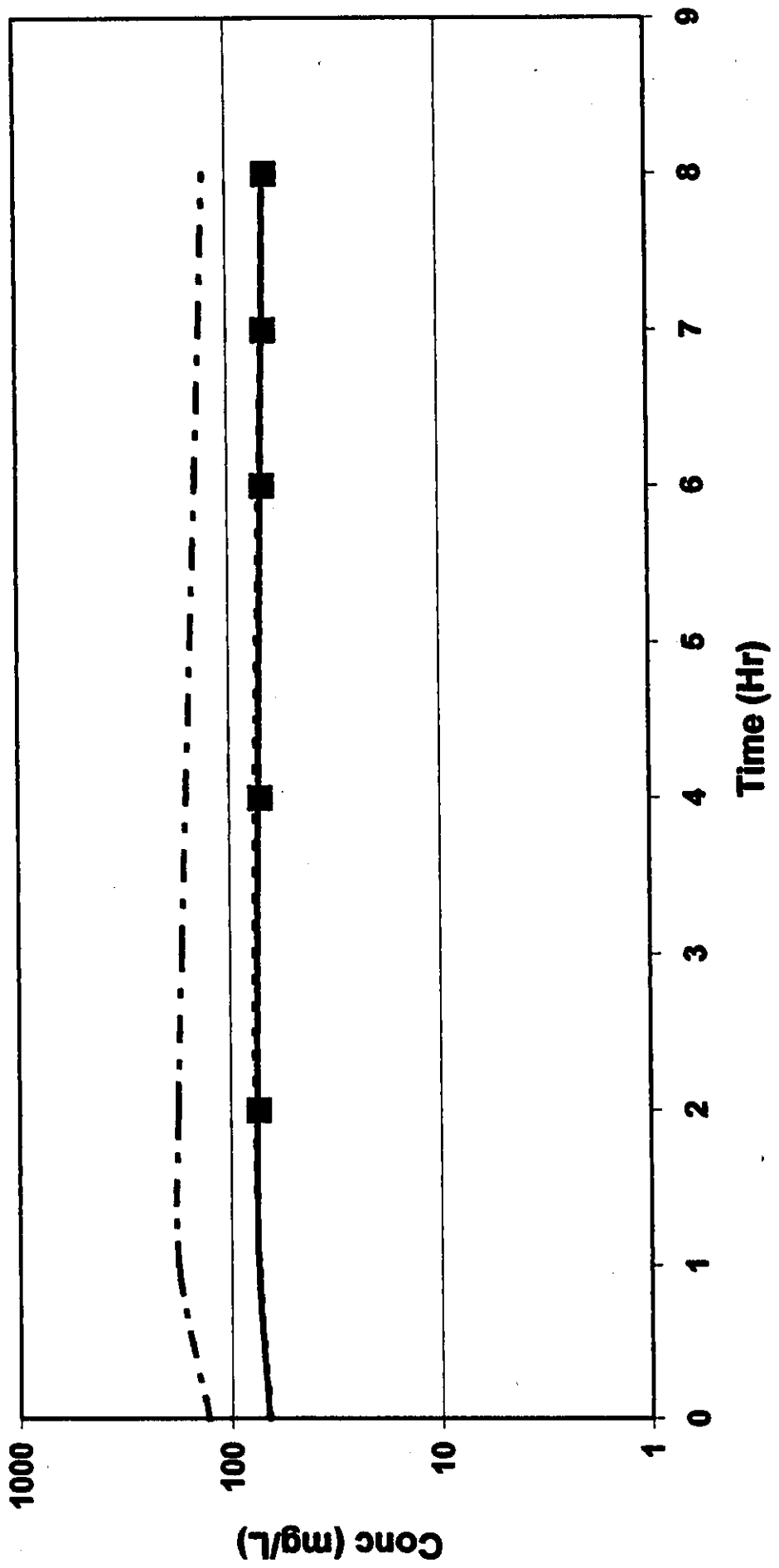
Plasma Time Course in Patient #1

— Cp (Sim) - - - Cp(DGN) ■ Data - - - Cp(Pop)



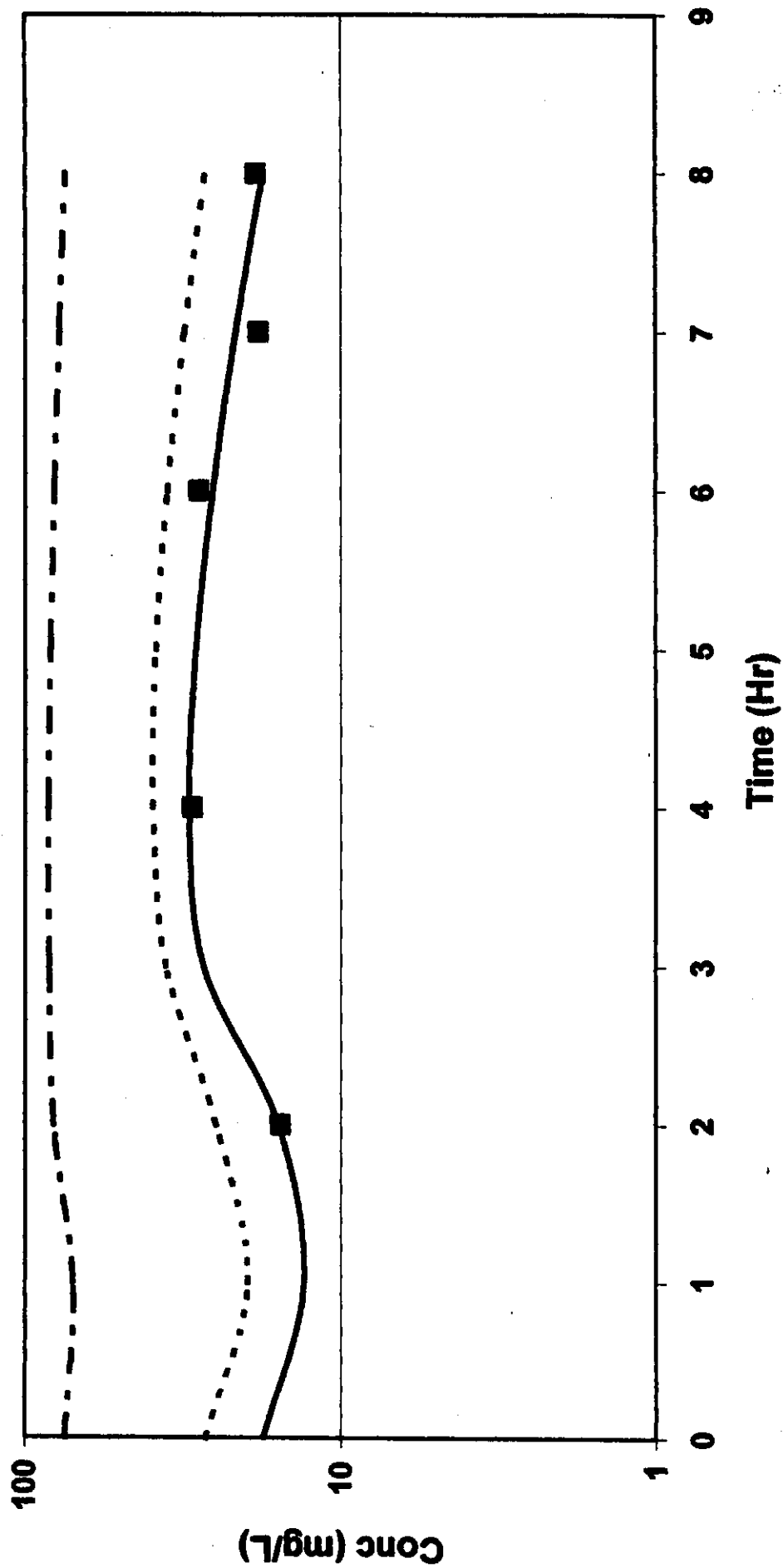
Plasma Time Course in Patient #2

— Cp (Sim) - - - Cp(DGN) ■ Data - - - Cp(Pop)



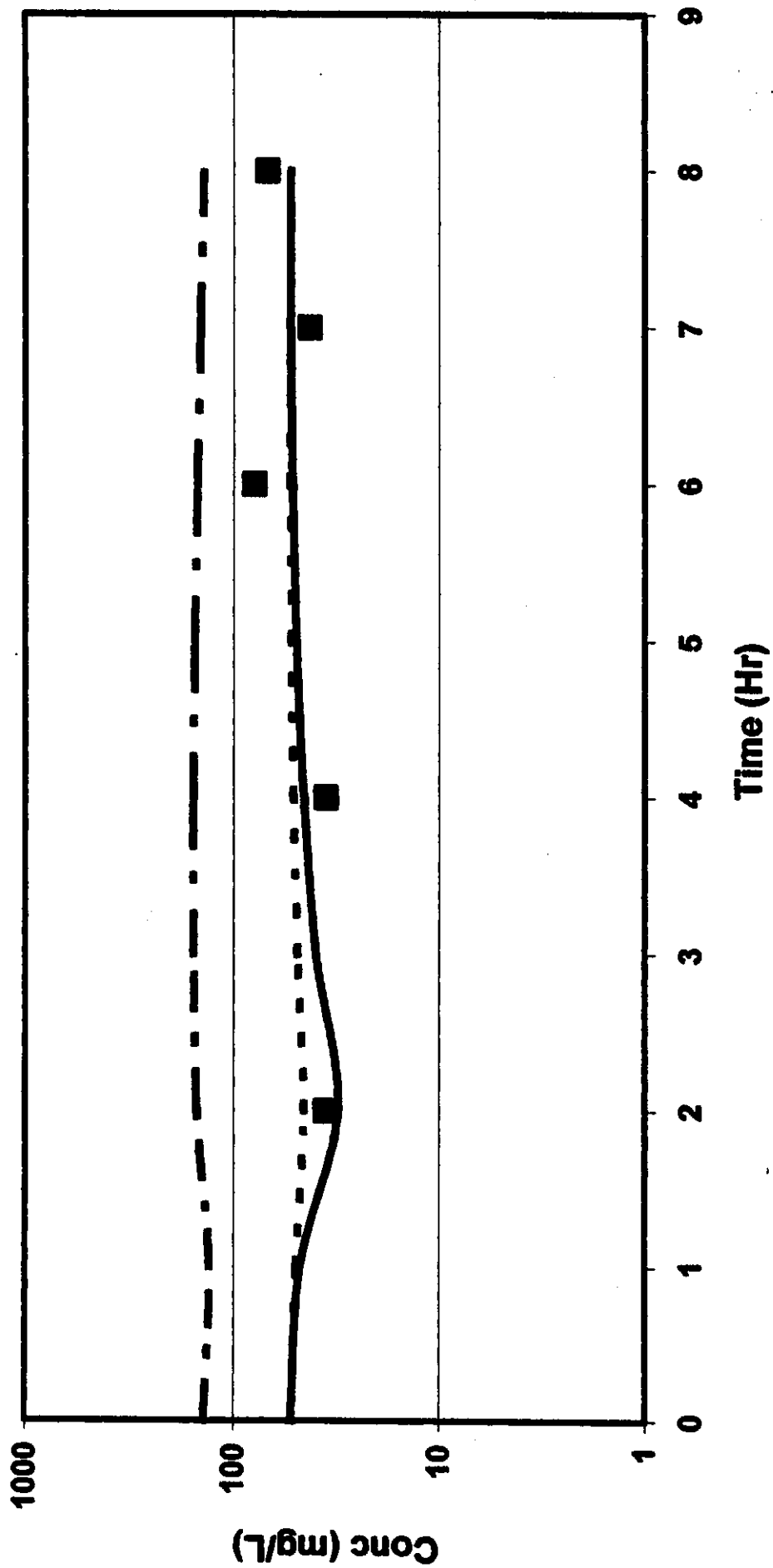
Plasma Time Course in Patient #3

— Cp (Sim) - - - Cp(DGN) ■ Data - - - Cp(Pop)



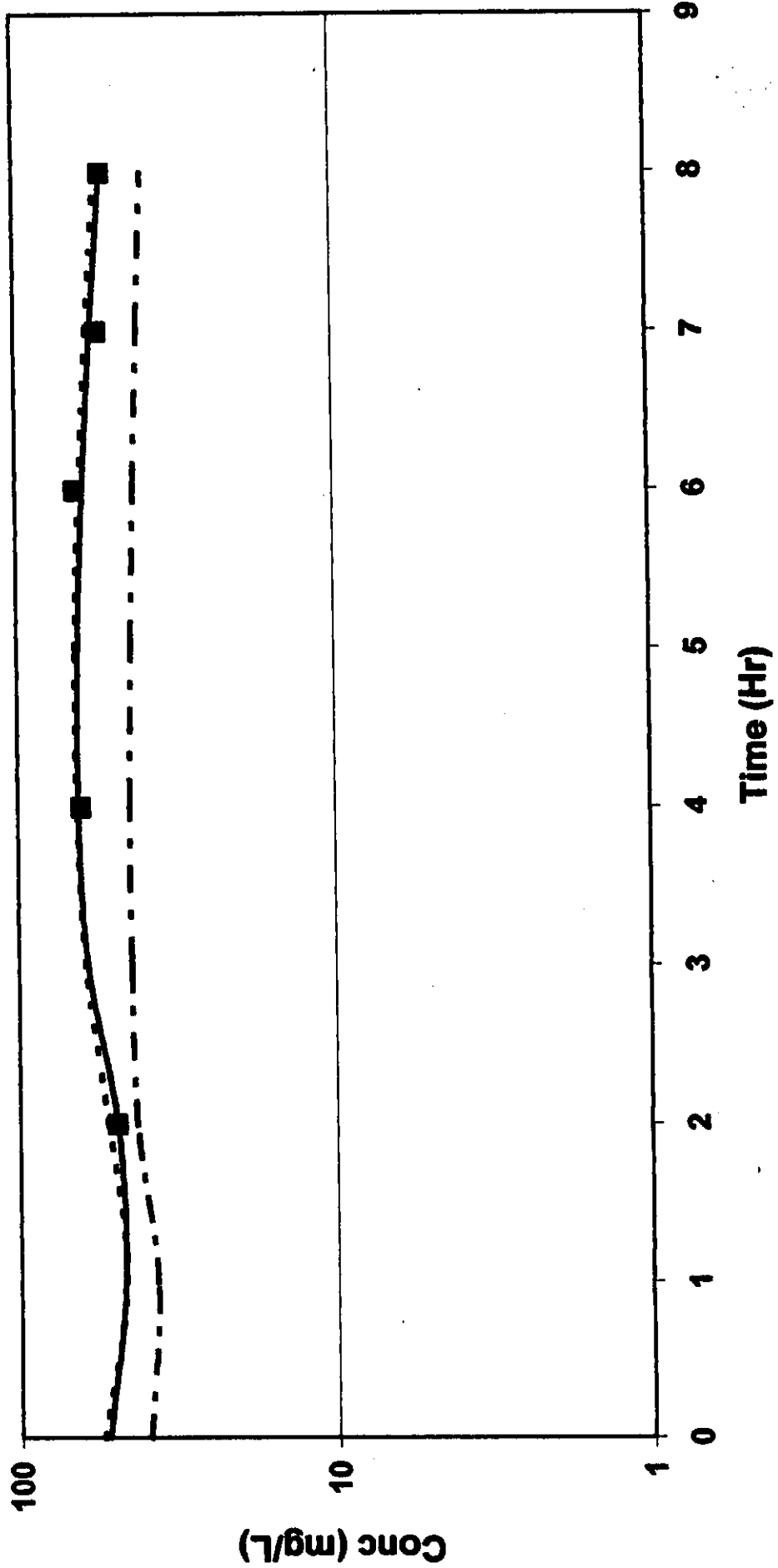
Plasma Time Course in Patient#4

— Cp (Sim) - - Cp(DGN) ■ Data - - Cp(Pop)



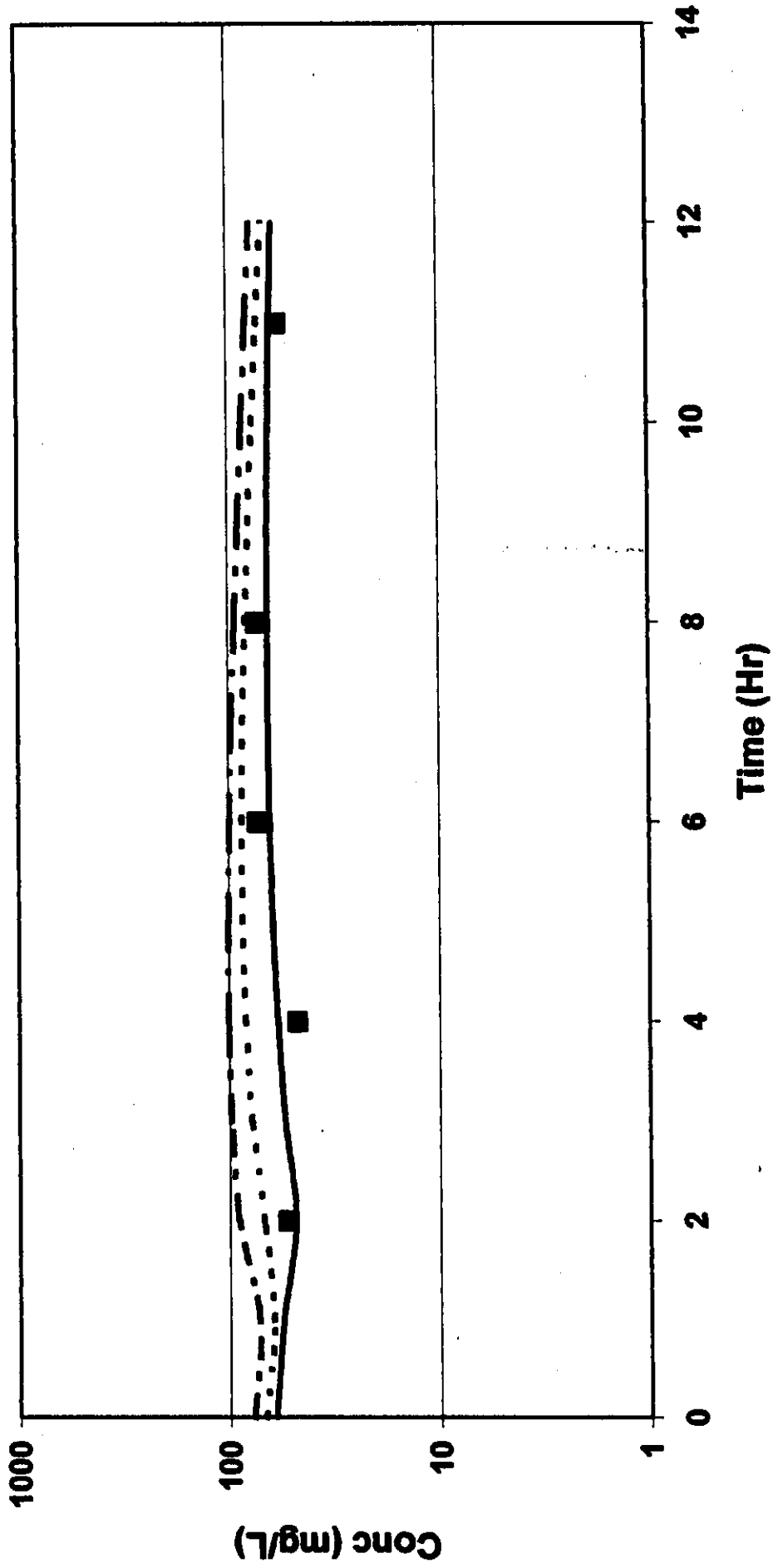
Plasma Time Course in Patient #5

— Cp (Sim) - - - Cp(DGN) ■ Data - - - Cp(Pop)



Plasma Time Course in Patient #6

— Cp (Sim) - - - Cp(DGN) ■ Data - - - Cp(Pop)



เนื่องจากผลการทดลองในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันมาก จึงอธิบายผลการศึกษาในผู้ป่วยแต่ละรายดังต่อไปนี้

ผู้ป่วยคนที่ 1 ได้รับยาในรูป Enteric coated ร่วมกับ Carbamazepine 200 mg เข้า - เย็น พบว่า Fitting ด้วยวิธี Simplex จะดีที่สุด เนื่องจากให้ AIC และ SS มีค่าน้อยที่สุด (ตารางที่ 3) ส่วน Time course ที่คำนวณโดยน้ำหนักนั้น ไม่สามารถอธิบายผลการทดลองได้ ดังแสดงในกราฟที่ 1 ผู้ป่วยรายนี้อัตราคงที่ในการดูดซึมยา (k_a) มีค่ามาก แสดงว่าสามารถดูดซึมยาได้รวดเร็ว แม้ว่าจะต้องใช้เวลาจนถึง 2 ชั่วโมง (t_{lag}) ก่อนที่จะเริ่มการดูดซึมยา ค่าปริมาตรการกระจายยาของประชากรที่คำนวณจากน้ำหนักนั้นน้อยกว่าค่าจริง $V_{D(pop)}$ เท่ากับ 8.12 ลิตร ขณะที่ $V_{D(simplex)}$ เท่ากับ 16.8 ลิตร ส่วนค่า Total clearance พบว่าสูงกว่าค่าที่คำนวณได้โดยอาศัยพารามิเตอร์ของประชากร ระดับยาในกระแสเลือดจะอยู่ระหว่าง 63.7 ($C_{min,ss}$) ถึง 96.5 ($C_{max,ss}$) mg/L

ผู้ป่วยคนที่ 2 เป็นผู้ป่วยรายเดียวที่ได้รับบาลโปรอิคแอซิดในรูปของยาน้ำเชื่อม และได้รับ Phenobarbitone ($\frac{1}{2}$ gr.) $1\frac{1}{2}$ เม็ด เข้า และ 2 เม็ด ก่อนนอน เช่นเดียวกับคนที่ 1 วิธี Simplex จะให้ Fitting ที่ดีที่สุด เนื่องจากมี AIC และ SS มีค่าน้อยกว่าวิธี DGN พบว่า Time course ที่ได้จากการใช้พารามิเตอร์ของประชากร (กราฟที่ 2) อธิบายระดับยาในเลือดได้ไม่ดี เนื่องจากเป็นยารูปน้ำเชื่อมจึงไม่มี t_{lag} เหมือนเช่นยาในรูป Enteric coated ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ได้นั้นสูงกว่าค่าที่คำนวณได้จากประชากร $V_{D(pop)}$ เท่ากับ 3.92 ลิตร ขณะที่ $V_{D(simplex)}$ เท่ากับ 21.2 ลิตร ระดับยาในกระแสเลือดนั้นจะอยู่ระหว่าง 65.9 ($C_{min,ss}$) ถึง 76.9 ($C_{max,ss}$) mg/L

ผู้ป่วยคนที่ 3 ได้รับยาในรูป Enteric coated และได้รับยา Phenobarbitone (1 gr.) 1x2 Phenytoin (100 mg) 1x2 และ Vallium (10 mg) เหมือนกันเวลาซึก พบว่าวิธี Simplex จะให้ Fitting ที่ดีที่สุด เนื่องจากมีค่า AIC และ SS น้อยกว่าวิธี DGN และ Time course (กราฟที่ 3) ที่ได้จากการใช้พารามิเตอร์ของประชากร อธิบายระดับยาในเลือดได้ไม่ดี ค่า k_a ที่ได้ใกล้เคียงกับค่าจากประชากร และ t_{lag} มีค่าประมาณ 2 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของยามีค่าต่ำมาก $t_{1/2(pop)}$ เท่ากับ $\frac{12.2}{2.3}$ ชั่วโมง และ $t_{1/2(simplex)}$ เท่ากับ $\frac{2.3}{3.30}$ ชั่วโมง ทั้งนี้เนื่องจากค่าอัตราคงที่ในการกำจัดยา (k) นั้นมีค่ามากกว่าค่าประชากรประมาณ 6 เท่า $k_{(pop)}$ เท่ากับ 0.057 hr⁻¹ ขณะที่ $k_{(simplex)}$ เท่ากับ 0.303 hr⁻¹ ส่วนปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ได้นั้นไม่แตกต่างจากค่าประชากรมากนัก จึงทำให้ค่า Total clearance (Cl_t) ในผู้ป่วยรายนี้สูงกว่าค่าของประชากรประมาณ 4 เท่า

$Cl_{(pop)}$ เท่ากับ 0.351 L/hr ขณะที่ $Cl_{(simplex)}$ เท่ากับ 1.321 L/hr ค่าความเข้มข้นของ ระดับยาในกระแสเลือดนั้นต่ำโดยอยู่ระหว่าง 19.9 ($C_{min,ss}$) ถึง 39.6 ($C_{max,ss}$) mg/L

ผู้ป่วยคนที่ 4 ได้รับยาในรูปแบบ Enteric coated และยา Phenytoin (50 mg) 1x2 และ Clonazepam (0.5 mg) 1x3 ร่วมด้วยเช่นเดียวกับผู้ป่วยรายอื่น ๆ วิธี Simplex ให้ Fitting ที่ดีที่สุดเนื่องจากให้ค่า AIC และ SS น้อยกว่าวิธี DGN พบว่า Time course ที่ได้จากการใช้พารามิเตอร์ของประชากรอธิบายระดับยาในเลือดได้ไม่ดี ค่า (k_a) อัตราคงที่ในการดูดซึมยาที่ได้จากการ Fitting น้อยกว่าค่าของประชากรประมาณ ร้อยละ 50 พบว่า t_{lag} จากการ Fitting ยาวถึง 7.1 ชั่วโมง ขณะที่ $t_{lag(pop)}$ ยาวเพียง 2 ชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (V_D) จากการ Fitting สูงกว่าของประชากรมาก $V_{D(pop)}$ เท่ากับ 6.65 ลิตร ขณะที่ $V_{D(simplex)}$ มีค่าถึง 78.8 ลิตร และเนื่องจากว่าอัตราค่าคงที่ในการกำจัดยา (k) นั้นมากกว่าค่าจากประชากรประมาณเท่าตัว จึงทำให้ค่า Total clearance สูงกว่าค่าจากประชากรมาก $Cl_{(pop)}$ เท่ากับ 0.379 L/hr ขณะที่ $Cl_{(simplex)}$ เท่ากับ 8.43 L/hr ค่าความเข้มข้นของระดับยาในกระแสเลือดนั้นอยู่ระหว่าง 45.7 ($C_{min,ss}$) ถึง 53.1 ($C_{max,ss}$) mg/L

ผู้ป่วยคนที่ 5 ได้รับยาในรูปแบบ Enteric coated และยา Clonazepam 1x2 ร่วมด้วยเช่นเดียวกับผู้ป่วยรายอื่น ๆ วิธี Simplex ให้ Fitting ที่ดีที่สุดเนื่องจากให้ค่า AIC และ SS น้อยกว่าวิธี DGN และเช่นเดียวกันพบว่า Time course ที่ได้จากการใช้พารามิเตอร์ของประชากรอธิบายระดับยาในเลือดได้ไม่ดี ค่าคงที่ในการดูดซึมยา (k_a) และ t_{lag} ที่ได้จากการ Fitting ใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากประชากร ส่วนค่าปริมาตรการกระจายตัวของยานั้นน้อยกว่าค่าจากประชากรประมาณ ร้อยละ 50 ขณะที่ค่าคงที่ในการกำจัดยา (k) สูงกว่าค่าจากประชากรประมาณเท่าตัว จึงทำให้ค่า Total clearance ที่ได้จากการ Fitting ใกล้เคียงกับค่าของประชากร ส่วนค่าระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดนั้นอยู่ระหว่าง 46.3 ($C_{min,ss}$) ถึง 65.4 ($C_{max,ss}$) mg/L

ผู้ป่วยคนที่ 6 ได้รับยาในรูปแบบ Enteric coated เพียงตัวเดียว พบว่าวิธี Simplex ให้ Fitting ที่ดีที่สุดเนื่องจากค่า AIC และ SS มีค่าน้อยกว่าวิธี DGN และเช่นเดียวกับในผู้ป่วยคนอื่น ๆ Time course ที่ได้จากการใช้พารามิเตอร์ของประชากรอธิบายระดับยาในเลือดได้ไม่ดี ค่า (k_a) อัตราคงที่ในการดูดซึมยาที่ได้ต่ำกว่าค่าจากประชากร $k_{a(pop)}$ เท่ากับ 0.367 ขณะที่ $k_{a(simplex)}$ เท่ากับ 0.119 ส่วนค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่าคงที่ในการกำจัดยาที่ได้จากการ Fitting นั้นใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากค่าของประชากร พบว่า t_{lag} นั้นยาวกว่า t_{lag} ของประชากรประมาณ 2 เท่า คือ $t_{lag(pop)}$ เท่ากับ 2 ชั่วโมง ขณะที่ $t_{lag(simplex)}$ เท่ากับ 4.62 ชั่วโมง ค่าความเข้มข้นของระดับยาในกระแสเลือดอยู่ระหว่าง 68.6 ($C_{min,ss}$) ถึง 86.3 ($C_{max,ss}$) mg/L

บทที่ 5

วิจารณ์ผล สรุป และข้อเสนอแนะ

ปกติการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กมักจะไม่ทำในเด็กซึ่งปกติ แต่จะเป็นการศึกษาในเด็กที่เป็นผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (Kaulfman Rc and Keams GL, 1992 และ Spillar B, 1991) และในการศึกษาคั้งนี้เป็นผู้ป่วยปัญญาอ่อนทั้งหมด ซึ่งจะมีปัจจัยหลายปัจจัยต่อการรักษา เช่น การยอมรับของผู้ป่วย หรือของผู้ปกครองผู้ป่วย เนื่องจากกระบวนการทดลองจะทำให้เด็กเจ็บปวด และรู้สึกไม่สบาย เป็นต้น ดังนั้นการเจาะเลือดผู้ป่วยหลาย ๆ จุดจึงเป็นไปได้ ทำให้ต้องวางแผนการเจาะเลือดเพียง 5 จุดในผู้ป่วยแต่ละรายเท่านั้นซึ่งอาจจะทำให้การ Fitting ยังไม่ดีเท่าที่ควร การ Fitting ที่ดีจะต้องได้ค่า AIC เป็นลบ จากการ Fitting พบว่าวิธี Simplex ให้เส้น Fitting ที่ดีที่สุด ซึ่งดูจากค่า AIC และ SS ของผู้ป่วยทุกรายที่มีค่าที่สุด และพบว่าค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ มีการกระจายมาก เช่น ค่าคงที่ในการดูดซึมยา (k_a) อยู่ระหว่าง 0.119 - 5.98 hr⁻¹ ค่าคงที่ของการกำจัดยา (k) อยู่ระหว่าง 0.020 - 0.312 hr⁻¹ แสดงว่ามีความแตกต่างระหว่างบุคคลค่อนข้างกว้างทั้งในการดูดซึมยา (Absorption) และการกำจัดยา (Elimination) ของเวลาโปรอิคแอซิด ส่วนค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการคำนวณโดยการใช้น้ำหนักตัวของผู้ป่วยถือว่าเป็นพารามิเตอร์ของประชากรนั้น จะนำมาพยากรณ์ระดับยาในเลือดได้ไม่ทุกตัว ดังจะเห็นได้จาก Time course ของความเข้มข้นของยาในเลือดเมื่อใช้ค่าพารามิเตอร์ของประชากรในการคำนวณจะไม่สามารถอธิบายข้อมูลของระดับยาในเลือดที่เจาะและวัดได้จริง ทั้งนี้เนื่องจากพารามิเตอร์จากประชากรนั้นไม่ใช่พารามิเตอร์ที่เจาะจงในผู้ป่วยแต่ละราย และสูตรที่ใช้ในการคำนวณพารามิเตอร์ของประชากรนั้นก็มาจากประชากรของคนต่างชาติอีกด้วย

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของเวลาโปรอิคแอซิดในประชากรเด็กนั้นมีค่าดังต่อไปนี้

๖๖ ขบวนการดูดซึมยา และ Bioavailability

เวลาโปรอิคแอซิดดูดซึมได้ดีมากจากทางเดินอาหาร (Bialer M., 1992) แสดงว่าปริมาณยาที่บริหารเข้าไปในร่างกายจะถูกดูดซึมหมด ดังนั้นค่า Absolute bioavailability (F) ของเวลาโปรอิคแอซิดจึงไม่ขึ้นกับความแตกต่างของประชากร และรูปแบบของยา สมมติให้มีค่าเท่ากับหนึ่ง แต่อัตราเร็วในการดูดซึมซึ่งดูจากอัตราคงที่ในการดูดซึม (k_a) นั้นจะมีความแตกต่างกันมาก โดยค่าระยะเวลาถึง Peak ในเด็กโตจะอยู่ระหว่าง 30 นาทีถึง 6 ชั่วโมง (Baltino D, Estienne M and Avanzini G, 1995) นอกจากนี้ยาในรูปของ Enteric coated และ Sprinkle จะมี Time lag (t_{lag}) ก่อนการดูดซึมยาซึ่งมีค่าอยู่ระหว่าง 2 - 4 ชั่วโมงหลังจาก

บริหารยา และ t_{90} นี้ยังขึ้นอยู่กับ การรับประทานอาหาร กล่าวคือถ้ารับประทานยาหลังอาหารก็ยิ่งทำให้ t_{90} ยาวขึ้น (Loiseau P., 1994) ซึ่งจากการ Fitting พบว่าถ้าไม่เพิ่มพารามิเตอร์ของ Time lag เข้าไปในสมการของความเข้มข้นของยาในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา Enteric coated ก็จะไม่สามารถ Fitting ระดับยาในเลือดได้ดี ระยะเวลาหลังจากได้รับยา Enteric coated จนถึง Peak (t_{peak}) นั้นจะยาวถึง 16 ชั่วโมง ในผู้ป่วยคนที่ 4 ค่า t_{90} ยาวถึง 7.1 ชั่วโมง ซึ่งผู้ป่วยรายนี้จากการคำนวณพบว่าหลังจากยาดูดซึมจนถึง Peak ในเวลา 2.7 ชั่วโมง ซึ่งจะเท่ากับ 9.8 ชั่วโมง และก็ได้ต่างจากปกติ การให้ยาในรูปแบบ Enteric coated ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ยาปลดปล่อยออกมาในระยะเวลาอันยาวนานเช่นเดียวกับยาในรูปแบบ Sustained release แต่มีวัตถุประสงค์เพื่อลดการระคายเคืองทางเดินอาหาร

๖๖ ขบวนการกระจายยาและการจับกับพลาสมาโปรตีน

ยังมีข้อมูลน้อยมากในเรื่องของการกระจายของยานี้ในผู้ป่วยเด็ก (Baltino D, Estienne M and Avanzini G, 1995) การกระจายตัวของยานั้นเราจะดูจากค่าปริมาตรการกระจายของยา V_D ซึ่งในเด็กโตจะมีค่า V_D อยู่ระหว่าง 0.14 - 0.30 ลิตรต่อกิโลกรัม ปริมาตรการกระจายตัวของยาของประชากรซึ่งอยู่ในตารางที่ 3 นั้นเป็นค่าน้อยที่สุดในประชากรที่มีน้ำหนักเท่ากับในผู้ป่วย ($V_D = 0.14 \times \text{น้ำหนักตัว}$) ค่าปริมาตรการกระจายมากที่สุดจากประชากรจะประมาณ 2 เท่าของค่า $V_{D(pop)}$ ในตารางที่ 3 จะเห็นว่าค่า V_D ของผู้ป่วยที่ 2 และ 4 นั้นมีค่ามากกว่าค่าของประชากรมาก ค่าปริมาตรการกระจายนั้นจะขึ้นอยู่กับ การจับกับพลาสมาโปรตีนของยา กล่าวคือถ้ายาจับกับพลาสมาโปรตีนได้ดี ยาจะอยู่ในส่วนของพลาสมา (ซึ่งมีปริมาณน้อยประมาณ 3 ลิตร) ยาจึงไม่สามารถกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งมีปริมาณมากกว่า ถ้ามีการแย่งจับกับพลาสมาโปรตีน หรือมีการเปลี่ยนแปลงของ Affinity ระหว่างยานั้นกับพลาสมาโปรตีน จะทำให้มีปริมาณยาอิสระ (Free drug) มากขึ้น ซึ่งสามารถกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้มากขึ้นทำให้ V_D มีค่าเพิ่มมากขึ้น ยาวาลโปรอิคแอซิดเป็นยาที่จับกับพลาสมาโปรตีนได้ดีมาก คือมี Fraction ของยาที่จับกับพลาสมาโปรตีนระหว่างร้อยละ 85 - 95 (ยาอิสระเท่ากับร้อยละ 5 - 15) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของการจับกับพลาสมาโปรตีนย่อมมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของปริมาณยาอิสระร้อยละ 5 เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของยาอิสระเป็นร้อยละ 10 ก็เท่ากับมีการเปลี่ยนแปลงของยาอิสระเพิ่มขึ้นร้อยละ 100 ซึ่งปริมาณยาอิสระจะสัมพันธ์กับฤทธิ์ของยา (อรรถพรณ มาตังคสมบัติ, 2540) โดยเฉพาะวาลโปรอิคแอซิดนั้นยาจะต้องกระจายเข้าสมองเพื่อออกฤทธิ์ ปริมาณยาอิสระจึงสำคัญมาก การวัดระดับยาในเลือดโดยวิธี FPIA โดยใช้เครื่อง TDx ในการศึกษานี้ เป็นการวัดระดับยารวม (Total drug concentration) การวัดระดับยาในรูปยาอิสระ

นั้นจะมีขั้นตอนมากขึ้นและมีค่าใช้จ่ายสูง จึงยังไม่อาจทำได้ในการศึกษารังนี้ นอกจากนี้การจับกับพลาสมาโปรตีนของวาลโปรอิคแอซิดยังเป็นขบวนการที่อิ่มตัวได้ (Saturable) เมื่อความเข้มข้นของยาสูงก็จะทำให้ปริมาณของยาอิสระเพิ่มขึ้นอย่างมาก ทำให้เกิดเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เชิงเส้นตรง (Non-linear pharmacokinetics) (Yu H-Y, 1984, Hemgren L and Nergardh A, 1988, Cloyd JC, Fisher JH, Kriel RL et al., 1993) เนื่องจากขนาดของยา (Dose dependent) ในผู้ป่วยรายที่ 2 และ 3 นั้นได้รับยาเหมือนกันอยู่อีกตัวหนึ่ง คือ Phenobarbitone ซึ่งมีรายงานว่า มีผลโดยอ้อมต่อการแย่งจับของยาวาลโปรอิคแอซิดกับพลาสมาโปรตีน โดย Phenobarbitone จะชักนำให้มีความเข้มข้นของกรดไขมันเพิ่มขึ้นในกระแสเลือด หรืออาจจะไปชักนำให้มีการสร้างเมตาโบไลต์ของวาลโปรอิคแอซิดมากขึ้น ซึ่งสารเหล่านี้มีความชอบ (Affinity) จับกับพลาสมาโปรตีนมาก (Cloyd JC, Fisher JH, Kriel RL et al., 1993) ทำให้ความเข้มข้นของวาลโปรอิคแอซิดอิสระเพิ่มขึ้น จึงสามารถกระจายไปยังเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้นทำให้ปริมาตรการกระจายสูงกว่าค่าของประชากร อย่างไรก็ตามเนื่องจากไม่ได้ทำการวัดระดับของยาวาลโปรอิคแอซิดอิสระที่ไม่ได้จับโปรตีนจึงไม่สามารถยืนยันทฤษฎีนี้ ส่วนในผู้ป่วยคนที่ 5 นั้น ค่า V_D ต่ำกว่าในประชากร 3 เท่า $V_{D(\text{pop})}$ เท่ากับ 11.8 ขณะที่ $V_{D(\text{simplex})}$ เท่ากับ 4.79 อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยน้ำหนักมาก (85 กิโลกรัม) การใช้น้ำหนักในการคำนวณ V_D อาจผิดพลาดได้

ค่า V_D ต่ำแสดงว่า ยามีความชอบจับกับพลาสมาโปรตีนสูง ยาก็จะกระจายตัวอยู่แต่ในเลือด (เอ็ดมพร ; 2539)

๖๖ ขบวนการกำจัดยา

วาลโปรอิคแอซิด ส่วนใหญ่จะถูกกำจัดโดยการเมตาโบลิซึมที่ตับ แล้วเมตาโบไลต์จะถูกจับกับ Glucuronic acid เพื่อขับออกทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทุกคนมีการทำงานของตับและไตปกติ ดังแสดงในตารางที่ 1 การเมตาโบลิซึมของยาในผู้ป่วยทุกคนไม่น่าจะแตกต่างกัน โดยปกติค่าครึ่งชีวิตของวาลโปรอิคแอซิดจะอยู่ระหว่าง 5 - 18 ชั่วโมง และมี Total clearance เมื่อระดับยาถึง Steady state อยู่ระหว่าง 0.009 - 0.048 L/hr/kg ซึ่งขึ้นอยู่กับความแตกต่างระหว่างบุคคล จะเห็นว่าค่าเวลาครึ่งชีวิตในผู้ป่วย 5 คน อยู่ในช่วงของประชากร แต่จะมีความแตกต่างกัน สำหรับผู้ป่วยคนที่ 2 $t_{1/2}$ ค่อนข้างสูงอาจจะเกิดจากการผิดพลาดในการ Fitting เพราะค่าต่าง ๆ ที่ได้จากการเจาะเลือดทำได้น้อยๆ ค่า Fluctuate แกว่งไกว หรือเกิดจากการมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาต่อยาที่ให้ร่วมด้วยก็เป็นไปได้ และยังมีผลทำให้ค่า CL_T สูงตามไปด้วย Total clearance ของผู้ป่วยคนที่ 4 และ 5 มีความแตกต่างกัน ซึ่งความแตกต่างระหว่างบุคคลนั้นอาจจะเกิดจากความแตกต่างของระยะเวลาในการรักษา อายุ ความเข้มข้นของ

ยาในเลือด ปริมาณยาอิสระและการใช้ยาอื่นร่วมด้วย (Baltino D , Estienne M and Avanzini G , 1995) ผู้ป่วยคนที่ 4 Total clearance สูงกว่าค่าของประชากรมาก [ค่าสูงสุด $0.018 \times$ น้ำหนักตัว (48) เท่ากับ 2.30 L/hr] ซึ่งอาจจะมาจากปฏิสัมพันธ์ระหว่างยารวบรวมโปรตีนแอซิดกับ Phenytoin และ/หรือ Clonazepam (Loiseau P. , 1994) ทั้ง Phenytoin และ Clonazepam เป็น P-450 Enzyme inducer ส่วนผู้ป่วยคนที่ 5 Total clearance มีค่าต่ำกว่าค่าของประชากร [ค่าต่ำสุด $0.009 \times$ น้ำหนักตัว (84) เท่ากับ 0.756 L/hr] เล็กน้อย อาจจะมาจากผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวมากถึง 84 กิโลกรัม เวลาคำนวณไม่ได้นำ Ideal body มาใช้จึงทำให้ผลที่ได้ต่างจากความจริง

ระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด (Total concentration) ที่อยู่ในช่วงรักษา คือ $50 - 100 \text{ mg/L}$ โดยที่ระดับยาในเลือดไม่ควรจะต่ำกว่า 50 mg/L ส่วนระดับยาที่สูงสุด อาจสูงได้ถึง $150 - 175 \text{ mg/L}$ พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีค่าความเข้มข้นสูงสุดไม่เกินระดับที่ทำให้เกิดอาการพิษได้ แต่กลับพบว่าความเข้มข้นที่ต่ำสุด $C_{\text{min,ss}}$ และ ความเข้มข้นสูงสุด $C_{\text{max,ss}}$ ในผู้ป่วยคนที่ 3 ต่ำกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ให้ผลในการรักษา (Minimum Effective Concentration) จึงน่าจะต้องติดตามดูเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic) ในผู้ป่วยรายนี้ และอาจจะต้องมีการปรับขนาดของยา เนื่องจากความเข้มข้นของยาในเลือดที่ทำการวัดนั้นเป็น ความเข้มข้นรวมไม่ใช่ความเข้มข้นของยาอิสระ ถึงแม้ความเข้มข้นรวมจะน้อย แต่ถ้าผู้ป่วยรายนี้ ยามีการจับกับพลาสมาโปรตีนน้อย ยาก็อาจจะออกฤทธิ์เหมาะสมก็ได้ อย่างไรก็ตามเมื่อดูที่ค่า ปริมาณการกระจายในผู้ป่วยรายนี้มีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังนั้นไม่น่าจะมีการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของยาอิสระต่างไปจากประชากร จึงแนะนำว่าน่าจะติดตามผลการใช้ยารวบรวมโปรตีนแอซิดในผู้ป่วยรายนี้ ส่วนในผู้ป่วยรายอื่นนั้นถ้าดูจากความเข้มข้นของยารวมน่าจะบอกได้ว่าขนาดของยาเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายแล้ว

บรรณานุกรม

กอบธัม สติกรฤต , คอมพิวเตอร์กับงาน TDM ในบุษบา จินดาวิจักษณ์ , เนติ สุขสมบุรณ์ , เกสัชกรรมบำบัดในโรงพยาบาล , พิมพ์ครั้งที่ 1 : กรุงเทพฯ , ไนตริการพิมพ์ , 2539 ; 88 - 95

จุฑามณี สุทธิสีสังข์ , ยากันชักใน จุฑามณี สุทธิสีสังข์ , รัชนี เมฆมณี , เกสัชวิทยา เล่ม 1 , พิมพ์ครั้งที่ 2 : กรุงเทพฯ , บริษัท นิวไทยมิตรการพิมพ์ , 2540 ; 230 - 273

สุภางค์ เจียมจรรยา , โรคลมชักในเด็ก , พงษ์ศักดิ์ วิสุทธิพันธ์ , สุภางค์ เจียมจรรยา , ประสาทวิทยาในเด็ก : โรคที่พบบ่อยและปัญหาที่น่าสนใจ , พิมพ์ครั้งที่ 3 , กรุงเทพฯ : สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน , 2539 ; 59 - 86

สุวัฒนา จุฬาวัดมนทล , การติดตามวัดระดับยาในเลือดในบุษบา จินดาวิจักษณ์ , เนติ สุขสมบุรณ์ , เกสัชกรรมบำบัดในโรงพยาบาล , พิมพ์ครั้งที่ 1 : กรุงเทพฯ , ไนตริการพิมพ์ , 2539 ; 96 - 110

สุชาติ สรณสถาพร , ยารักษาโรคลมชัก ใน กำพล ศรีวัฒนกุล , พิมพ์ครั้งที่ 1 : กรุงเทพฯ , บริษัทสกายบุ๊กส์ จำกัด , 2538 : 349 - 357

อรพรรณ มาตังคสมบัติ , เกสัชจลนศาสตร์ใน จุฑามณี สุทธิสีสังข์ , รัชนี เมฆมณี , เกสัชวิทยา เล่ม 1 , พิมพ์ครั้งที่ 2 : กรุงเทพฯ , บริษัท นิวไทยมิตรการพิมพ์ , 2540 ; 25 - 47

เอื้อมพร ศรีกฤษณพล , เกสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ในทางคลินิก ในบุษบา จินดาวิจักษณ์ , เนติ สุขสมบุรณ์ , เกสัชกรรมบำบัดในโรงพยาบาล , พิมพ์ครั้งที่ 1 : กรุงเทพฯ , ไนตริการพิมพ์ , 2539 ; 73 - 87

Brouwer OF , Pieters MS , Edelbrock , et al . Conventional and Controlled release valproate in children with epilepsy : a Cross - Over Study Comparing plasma levels and Cognitive performances . *Epilepsy Res* , 1992 ,13 , ; 245 - 253

Bialer M. Pharmacokinetic evaluation of sustained release formulations of antiepileptic drugs . *Clinical Pharmacokinetic* 1992 , 22 (1) ; 11 - 21

Baltino D, Estienne M and Avanzini G. Clinical Pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients part I : Phenobarbital , Primidone , Valproic acid , Ethosuximide and Mesuximide . *Clinical Pharmacokinetic* 1995 , 29 (4) ; 257 - 286

Cloyd JC , Kriel RL , Jones - Saete CM et al. Comparison of sprinkle versus syrup formulations of valproate for bioavailability , tolerance , and preference . *J pediatric* 1992 ; 120 : 634 - 638

Cloyd JC , Kriel RL , Fisher Jlt , et al . Pharmacokinetics of valproic acid in children : I. Multiple antiepileptic drug Therapy *Neurology* 1983 ; 185 - 191

Epilim (Sodium Valproate BP.) , Technical Brochure 2nd Edition , Paris , 1992

Hemgren L , and Nergardh A. Pharmacokinetics of free and total sodium valproate in adolescents and young adults during maintenance therapy . *J. Neurol* 1988 ; 235 (8) : 491 - 495

Kaufman RE , and Kearns GL . Pharmacokinetics studies in paediatric patients : Clinical and Ethical considerations . *Clinical Pharmacokinetics* 1992 ; 23 (1) : 10 - 29

Levey RH , and Shen DD . Valproate : Absorption , distribution , and excretion . In Levy R , Maltson R , Meldram B , et al. eds. *Antiepileptic Drugs* . 3rd Edition , New York : Raven Press ; 1989 , 583 - 599

Loiseau P. Sustained release valproate - a review. In : Valproate in epilepsy - present and future. London : John Libbey & Company Ltd ; 1994 : 5 - 13

Martindale The Extra Pharmacopoeia 31st Ed. James E.F. Reynolds , London , Royal Pharmaceutical Society ; 1996 : 2739 - 2741

Rick Davis , David H. Peters and Donna McTavish , Valproic Acid : A Reappraisal of its Pharmacological Properties and Clinical Efficacy in Epilepsy , Stephen G Coleman , Drugs , Auckland : Adis International Ltd . 1994 ; 334 - 6

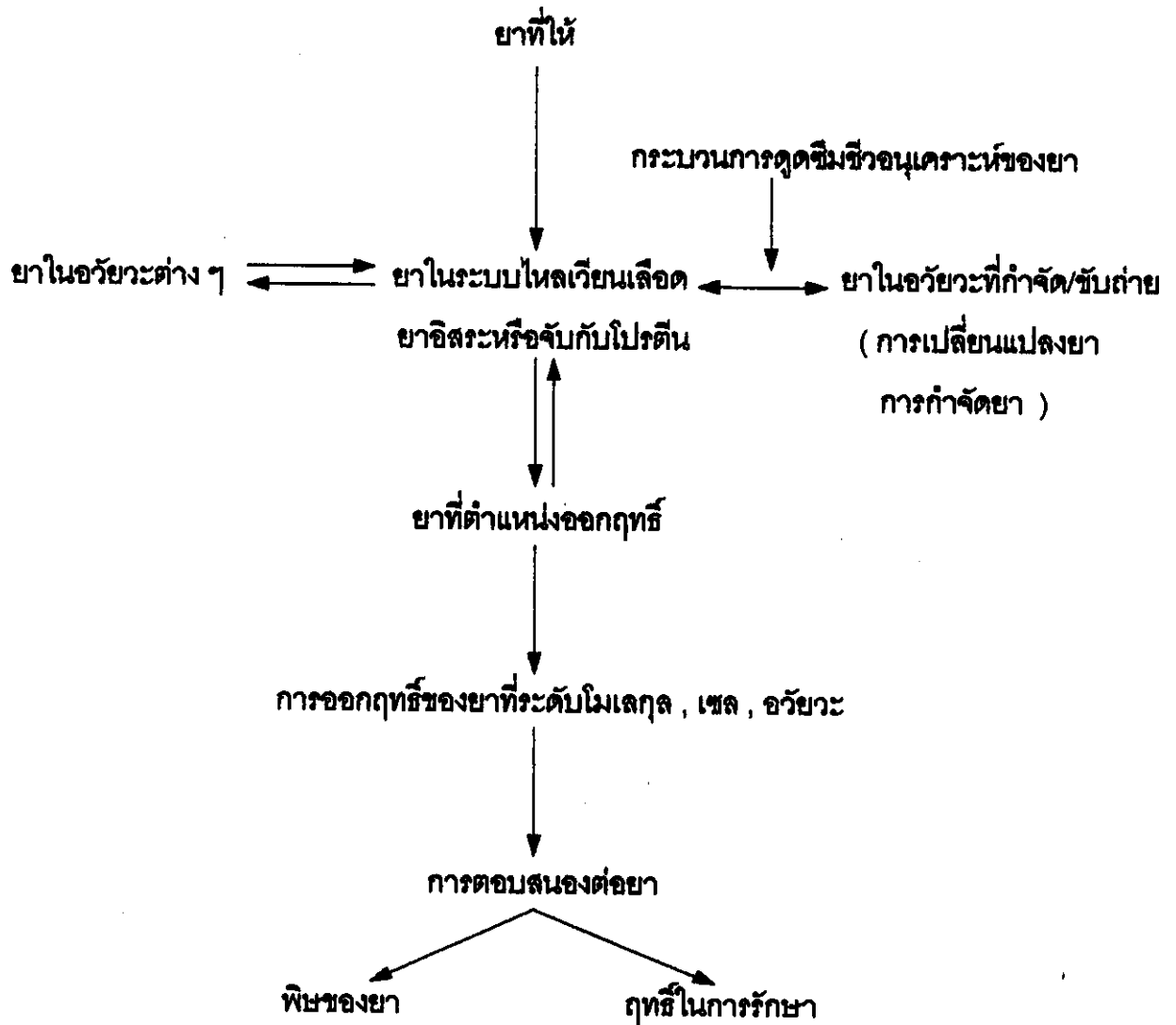
Spilker B. Patient recruitment . In : Spilker B , ed. Guide to clinical trials. New York ; 1991 : 85 - 92

Yamaoka K , Nakagawa T , Tanake H et al. A nonlinear multiple regression program . MULTI 2 (BATES) , based on Bayesian algorithm for microcomputer . J Pharmacobio - Dyn . 1985 , 8 : 246 - 252

Yu H - Y . Clinical implications of serum protein binding in epileptic children during sodium valproate maintenance therapy . Ther Drug Manit 1989 ; 6 : 414 - 423

ภาคผนวก

กระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ และพลศาสตร์ของยาในร่างกาย



ที่มา : คู่มือการใช้ยา , 2538

**แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลการเจาะเลือดผู้ป่วย
โรงพยาบาลราชานุกูล**

วันที่.....

ชื่อผู้ป่วย.....นามสกุล.....

อายุ..... เพศ..... น้ำหนัก.....

ยาอื่นที่ให้ร่วมด้วย

1. 2. 3.

ชนิดของ SOD. VALPROATE SYRUP 200 mg / ml

..... ENTERIC COATED TAB 200 mg / tab

เวลาที่เจาะเลือด ก่อนให้ยา 1 ชม.
(ชนิด SYRUP) หลังให้ยาครั้งที่ 1 30 นาที
..... หลังให้ยาครั้งที่ 2 2 ชั่วโมง
..... หลังให้ยาครั้งที่ 3 4 ชั่วโมง
..... หลังให้ยาครั้งที่ 4 8 ชั่วโมง

เวลาที่เจาะเลือด (ชนิด ENTERIC COATED TAB)
..... ก่อนให้ยา 1 ชม.
..... หลังให้ยาครั้งที่ 1 2 ชั่วโมง
..... หลังให้ยาครั้งที่ 2 4 ชั่วโมง
..... หลังให้ยาครั้งที่ 3 6 ชั่วโมง
..... หลังให้ยาครั้งที่ 4 8 ชั่วโมง

การแปลผลทางห้องปฏิบัติการ

B.P.	SGOT
WBC	SGPT
BUN	T ₄
Cr	

สูตรที่ใช้ในการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

เนื่องจากการบริหารยาหลาย Dose โดยการรับประทาน Time course ของความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสามารถคำนวณได้โดยใช้สูตรที่ 1

$$C_p = \frac{Fk_a D_0}{V_D(k - k_a)} \left[\left(\frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-k_a t} - \left(\frac{1 - e^{-nk\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-k t} \right] \dots\dots\dots (1)$$

โดย n คือ จำนวนครั้งในการบริหารยา Γ คือ ระยะเวลาระหว่างการบริหารยา F คือ Bioavailability ของยา D_0 คือ ขนาดของยา k คือ ค่าคงที่ของการกำจัดยา และ k_a คือ ค่าคงที่ของการดูดซึมยา

เมื่อให้ยาในระยะเวลาที่ยาวพอ คือ ประมาณ 4-5 ของเวลาครึ่งชีวิต (n มีค่ามากๆ) ระดับยาจะถึง Steady state ซึ่งเราสามารถจะหาความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดที่เวลาใด ๆ หลังจากบริหารยาได้โดยคำนวณจากสมการที่ 2

$$C_p^\infty = \frac{k_a F D_0}{V_D(k_a - k)} \left[\left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-k t} - \left(\frac{1}{1 - e^{-k_a\tau}} \right) e^{-k_a t} \right] \dots\dots\dots (2)$$

ในกรณีของยาน้ำเชื่อมเราสามารถให้สมการที่ 2 ได้แต่ในกรณีของ Enteric coated จะต้องมีการเพิ่มเวลาก่อนที่ยาจะเริ่มมีการดูดซึม (t_{lag}) โดยแทนค่า

$$t = t - t_{lag} \dots\dots\dots (3)$$

$$\Gamma = \Gamma - t_{lag} \dots\dots\dots (4)$$

ในการ Fitting ข้อมูลกับสมการนั้นเราจะดูว่าสมการนั้นอธิบายผลการทดลองได้ดีหรือไม่โดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์จะคำนวณหาพารามิเตอร์ที่ทำให้ Sum square (SS) และ Akaike Information Criteria (AIC) มีค่าน้อยที่สุด ซึ่งค่า SS และ AIC สามารถคำนวณได้จาก

$$SS(t, P_1, P_2, \dots, P_m) = \sum_{i=1}^{i=n} w_i * (C_{pi} - f_i(t, P_1, P_2, \dots, P_m))^2 \dots\dots\dots (5)$$

$$\text{และ } AIC = n * \ln SS + 2 * m \dots\dots\dots (6)$$

โดยที่ P คือ พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ t คือ เวลา w_i คือ การให้น้ำหนักแก่การวัดค่า C_{pi} คือ ค่าความเข้มข้นของยาในผู้ป่วยที่วัดได้ $f_i(t, P_1, P_2, \dots, P_m)$ คือ ค่าความเข้มข้นของยาในเลือดที่ได้จากการคำนวณด้วยโมเดล n คือ จำนวนของข้อมูล และ m คือ จำนวนของพารามิเตอร์

ในกรณีของยาน้ำเชื่อม ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการ Fitting ได้แก่ค่า k_s , k และ V_D และในกรณีของ Enteric coated ค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการ Fitting ได้แก่ค่า k_s , k , V_D และ t_{lag} ค่าพารามิเตอร์อื่น ๆ สามารถคำนวณได้จากสูตรดังต่อไปนี้

$$t_{1/2} = 0.693 / k \quad \dots\dots\dots (7)$$

$$CL_t = k \cdot V_D \quad \dots\dots\dots (8)$$

$$C_{min,ss} = C_{after\ peak} \cdot e^{-k \cdot t_{until\ next\ dose}} \quad \dots\dots\dots (9)$$

$$t_{max} = 2.3 / (k_s - k) \cdot \log(k_s / k) \quad \dots\dots\dots (10)$$

และ

$$C_{max}^{\infty} = \frac{FD_0}{V_D} \left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-k t_r} \quad \dots\dots\dots (11)$$

โดยที่ $t_{1/2}$ คือ เวลาครึ่งชีวิตของยา CL_t คือ ค่า Total clearance $C_{min,ss}$ คือ ค่าความเข้มข้นของยาค่ำสุดที่ Steady state $C_{after\ peak}$ คือ ค่าความเข้มข้นของยาลังจุด Peak $t_{until\ next\ dose}$ คือ ระยะเวลาจากถึงก่อนให้ยา Dose ถัดไป t_{max} คือ ระยะเวลาหลังจากให้ยาจนยาถึง Peak และ $C_{min,ss}$ คือ ความเข้มข้นของยาที่ Peak ที่ Steady state

