# ความสัมพันธ์ของความผันแปรในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* กับการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย

นางสาวขนิษฐา ทวนไธสง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชวิทยา ภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2554
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย
The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

# ASSOCIATION OF VARIANTS IN *SCN1A* AND *EPHX1* GENES WITH CARBAMAZEPINE RESPONSIVENESS IN THAI EPILEPTIC PATIENTS

Miss Khanistha Tuanthaisong

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Pharmacology

Department of Pharmacology and Physiology

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

| | |
|---|---|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | ความสัมพันธ์ของความผันแปรในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* กับการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย |
| โดย | นางสาวขนิษฐา ทวนไธสง |
| สาขาวิชา | เภสัชวิทยา |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. พรพิมล กิจสนาโยธิน |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม | พันเอก นายแพทย์ ดร. โยธิน ชินวลัญช์<br>รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. มยุรี ตันติสิระ |

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

…….. คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. พิณทิพย์ พงษ์เพ็ชร

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

……ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง พันตำรวจโทหญิง ดร. สมทรง ลาวัณย์ประเสริฐ)

……... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. พรพิมล กิจสนาโยธิน)

……อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(พันเอก นายแพทย์ ดร. โยธิน ชินวลัญช์)

……... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. มยุรี ตันติสิระ)

……กรรมการ
(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. รัชนี รอดศิริ)

……กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร. เจริญ ตรีศักดิ์)

ขนิษฐา ทวนไธสง : ความสัมพันธ์ของความผันแปรในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* กับการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย. (ASSOCIATION OF VARIANTS IN *SCN1A* AND *EPHX1* GENES WITH CARBAMAZEPINE RESPONSIVENESS IN THAI EPILEPTIC PATIENTS) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ. ภญ. ดร.พรพิมล กิจสนาโยธิน, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : พ.อ. นพ. ดร.โยธิน ชินวลัญช์, รศ.ดร. มยุรี ตันติสิระ, 75 หน้า.

ยาคาร์บามาซีพีนเป็นยากันชักที่เป็นยาเลือกตัวแรกในการรักษาโรคลมชักหลายชนิด ซึ่งพบว่าการตอบสนองต่อยามีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยาคาร์บามาซีพีนอย่างเหมาะสมแล้ว ยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ ก่อให้เกิดผลเสียต่างๆ ซึ่งการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายนั้น เกิดจากหลายปัจจัย ทั้งปัจจัยทางคลินิกและปัจจัยทางพันธุกรรมของผู้ป่วย การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความผันแปรในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* และปัจจัยทางคลินิกต่างๆ กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย โดยผู้ป่วยโรคลมชักจำนวน 79 คนได้ถูกคัดเลือกเข้าสู่งานวิจัย เก็บข้อมูลทางคลินิกและตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจลักษณะจีโนไทป์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G และประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีน โดยแบ่งผู้ป่วย เป็น 2 กลุ่ม คือผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน และผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน จากนั้นวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน กับความผันแปรในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* และปัจจัยทางคลินิกต่างๆ ด้วย Multiple Logistic Regression ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดเป็น symptomatic epilepsy ความถี่อัลลีลของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย เท่ากับ 64, 47 และ 14% ตามลำดับ และผลการวิเคราะห์ด้วย Multiple Logistic Regression พบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน กับความผันแปรทางพันธุกรรม *EPHX1* c.337T>C และปัจจัยทางคลินิก คือ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก และประเภทของอาการชัก โดยผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนนั้น สัมพันธ์กับลักษณะจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C แบบ CC และ CT มากกว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน (OR 5.466 [95% CI: 1.109-26.942] และ adjusted OR = adjusted OR 4.113 [95% CI: 1.079-15.685] ตามลำดับ) โมเดลทางเภสัชพันธุศาสตร์นี้ สามารถอธิบายความแปรปรวนของการตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีนได้ร้อยละ 29.2 ($R^2$ = 0.292) ผลการศึกษาครั้งนี้ทำให้ทราบว่าความผันแปรทางพันธุกรรม *EPHX1* c.337T>C และปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก และ ประเภทของอาการชักนั้น มีความสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษานี้อาจสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการพิจารณาเลือกใช้ยาคาร์บามาซีพีนในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น

ภาควิชา เภสัชวิทยาและสรีรวิทยา ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชวิทยา ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก .....

ปีการศึกษา 2554 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม .....

## 5276557433 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEYWORDS : *SCN1A* POLYMORPHISM / *EPHX1* POLYMORPHISM / CARBAMAZEPINE / CARBAMAZEPINE RESPONSIVENESS / CARBAMAZEPINE RESISTANT EPILEPSY / CARBAMAZEPINE RESISTANT EPILEPSY

KHANISTHA TUANTHAISONG : ASSOCIATION OF VARIANTS IN *SCN1A* AND *EPHX1* GENES WITH CARBAMAZEPINE RESPONSIVENESS IN THAI EPILEPTIC PATIENTS. ADVISOR : ASST. PROF.PORNPIMOL KIJSANAYOTIN, Ph.D., CO-ADVISOR : COL. YOTIN CHINVARUN M.D., Ph.D., ASSOC. PROF.MAYUREE H. TANTISIRA, Ph.D., 75 pp.

Carbamazepine (CBZ) is a first-line drug for various types of epilepsy with widely variable treatment outcomes. Nearly one third of the patients on CBZ fail to achieve adequate seizure control which potentially leads to several deteriorating consequences. Treatment response in individual patients is influenced by multiple factors including a genetic one. Genetic variants in genes involved in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of CBZ, may influence the drug response in patients with epilepsy. Therefore, this study aimed to investigate the association between three SNPs in *SCN1A* and *EPHX1*, along with clinical factors and response to CBZ treatment in Thai epileptic patients and to assess the association by using multiple logistic regression analysis. 79 Thai patients diagnosed with epilepsy and being treated with CBZ were included in the analysis. Two phenotypic groups were classified as CBZ-responsive epilepsy and CBZ-resistant. In addition to clinical data, blood samples were collected and genotyped for 3 candidate SNPs including, *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C and *EPHX1* c.416A>G. The minor allele frequencies of the studied variants in Thai epileptic patients were as follows: *SCN1A* IVS5N+5 G>A = 64%, *EPHX1* c.337T>C = 47% and *EPHX1* c.416A>G = 14%. A multiple logistic regression revealed significant association of CBZ responsiveness with *EPHX1* c.337T>C, age at the onset of epilepsy and types of seizure. Patients with CBZ resistant epilepsy were significantly more likely to have CC and CT genotypes than patients with CBZ responsive epilepsy (adjusted OR 5.466 [95% CI: 1.109-26.942] and adjusted OR 4.113 [95% CI: 1.079-15.685] respectively). The *SCN1A* IVS5N+5 G>A and *EPHX1* c.416A>G genotypes revealed no significant influence on response to CBZ. The pharmacogenetic model explain 29.2% of the CBZ responsiveness ($R^2$=0.292).This study suggests that the *EPHX1* c.337T>C polymorphism along with age at the onset of epilepsy and types of seizure may influence the response to CBZ in Thai epileptic patients. This finding could be used for treatment optimization in individual patients, resulting in more efficacious treatment.

Department : Pharmacology and Physiology

Field of Study : Pharmacology

Academic Year : 2011

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

# กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความกรุณาของ ผศ. ภญ. ดร.พรพิมล กิจสนาโยธิน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งได้ให้คำปรึกษา ข้อชี้แนะและความช่วยเหลือในการค้นคว้าและดำเนินการวิจัยด้วยความเอาใจใส่ทุกขั้นตอน จนกระทั่งสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้

ขอขอบพระคุณ รศ. ภญ. ดร.มยุรี ตันติสิระ และ พ.อ. นพ. ดร.โยธิน ชินวลัญช์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้ให้คำปรึกษา คำแนะนำ และความช่วยเหลือต่างๆ จนกระทั่งการทำวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผศ. ภก. ดร.เจริญ ตรีศักดิ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำและแก้ไขบทความวิจัย จนได้รับการตีพิมพ์ในวารสารไทยเภสัชสาร

ขอขอบพระคุณแพทย์ เจ้าหน้าที่ของแผนกประสาทวิทยา และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าทุกๆ ท่าน ที่ได้อำนวยความสะดวกและให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดีมาโดยตลอดในการดำเนินการเก็บข้อมูลและเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยอาสาสมัครทุกๆ ท่านที่ได้สละเวลาและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีในการให้ข้อมูลและตัวอย่างเลือด จนกระทั่งดำเนินการวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณคณาจารย์และบุคลากรทุกท่านในภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยาที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้และให้คำแนะนำมาโดยตลอดในการศึกษาระดับมหาบัณฑิต

และขอบคุณเพื่อนๆ ร่วมห้องวิจัยทุกคน ที่ให้กำลังใจ สนับสนุนและให้ความช่วยเหลือในการดำเนินการทำวิทยานิพนธ์มาโดยตลอด

และท้ายที่สุด ขอกราบขอบพระคุณบิดามารดา และครอบครัวของผู้วิจัยที่ได้มอบสิ่งที่มีคุณค่าที่สุดคือ การศึกษา และเป็นกำลังใจ ให้การสนับสนุนในทุกๆ ด้านจนทำให้การเรียนระดับมหาบัณฑิตและการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

# สารบัญ


หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย…….. ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญ..... ช

สารบัญตาราง…….. ฌ

สารบัญภาพ..... ฎ

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ…….. ฏ

บทที่ 1 บทนำ…….. 1

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา…… 1

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย…… 3

1.3 สมมติฐาน…… 3

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ…… 3

1.5 คำสำคัญ…… 4

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง…… 5

2.1 โรคลมชัก (Epilepsy)…… 5

2.2 ยาคาร์บามาซีพีน (Carbamazepine)…… 8

2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน…… 12

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย……... 23

3.1 ลักษณะตัวอย่างหรือประชากรที่ทำการศึกษา…… 23

3.2 สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย…… 24

3.3 วิธีการดำเนินการวิจัย…….. 24

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล…….. 30

หน้า

บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล..... 32
4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย..... 32
4.2 ความถี่ของ SNPs ในยีน *SCN1A* และ *EPHX1*..... 37
4.3 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางคลินิกกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีน..... 41

บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ..... 50

รายการอ้างอิง..... 58
ภาคผนวก..... 66
ภาคผนวก ก เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์..... 67
ภาคผนวก ข สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย..... 69
ภาคผนวก ค ระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (Significance)..... 71
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... 75

# สารบัญตาราง


| ตารางที่ | | หน้า |
|---|---|---|
| 1 | แสดงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาคาร์บามาซีพีน…….…... | 9 |
| 2 | แสดงความถี่ของอัลลีล *SCN1A* IVS5N+5 G>A ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ..... | 15 |
| 3 | แสดงความถี่ของอัลลีล *EPHX1* c.337T>C ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ …….. | 18 |
| 4 | แสดงความถี่ของอัลลีล *EPHX1* c.416A>G ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ…….. | 18 |
| 5 | แสดงตัวอย่างยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาคาร์บามาซีพีน และระดับความมีนัยสำคัญทางคลินิก…… | 21 |
| 6 | แสดงส่วนประกอบในปฏิกิริยา PCR การตรวจลักษณะจีโนไทป์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A…….. | 28 |
| 7 | แสดงส่วนประกอบในปฏิกิริยา PCR การตรวจลักษณะจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G ……..……..... | 29 |
| 8 | แสดงการตั้งค่าอุณหภูมิและระยะเวลาของแต่ละขั้นตอนในการทำ PCR …… | 30 |
| 9 | แสดงข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย……..... | 33 |
| 10 | แสดงรายการโรคร่วมอื่นๆ ของผู้ป่วย..…… | 34 |
| 11 | แสดงรายการยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาคาร์บามาซีพีนและระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา……... | 35 |
| 12 | แสดงความถี่อัลลีลของ SNPs ในยีน *SCN1A* และ *EPHX1*……. | 37 |
| 13 | แสดงความถี่จีโนไทป์ ของ SNPs ในยีน *SCN1A* และ *EPHX1*……..... | 38 |
| 14 | แสดงการเปรียบเทียบความถี่ของอัลลีล *SCN1A* IVS5N+5 G>A ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ ……..... | 39 |
| 15 | แสดงการเปรียบเทียบความถี่ของอัลลีล *EPHX1* c.337T>C ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ …….. | 40 |
| 16 | แสดงการเปรียบเทียบความถี่ของอัลลีล *EPHX1* c.416A>G ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ…… | 40 |
| 17 | แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน และกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน…….…. | 41 |

ตารางที่ หน้า

18 แสดงการเปรียบเทียบการได้รับยากันชักร่วมที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A ..... 44

19 แสดงการเปรียบเทียบการได้รับยากันชักร่วมที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C..... 44

20 แสดงการเปรียบเทียบการได้รับยากันชักร่วมที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.416A>G..... 45

21 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มจีโนไทป์ของความผันแปรในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* และปัจจัยทางคลินิกกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ..... 46

22 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มอัลลีลของความผันแปรในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* และปัจจัยทางคลินิกกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน..... 47

23 แสดงโมเดล Non genetic และ Pharmacogenetics อธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและไม่ใช่พันธุกรรม กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน..... 48

24 แสดงระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา..... 72

# สารบัญภาพ


| ภาพที่ | | หน้า |
|---|---|---|
| 1 | สูตรโครงสร้างของคาร์บามาซีพีน…… | 8 |
| 2 | แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาคาร์บามาซีพีนและยากันชักอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์โดยการจับกับ sodium channel ……..… | 9 |
| 3 | แสดงกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาคาร์บามาซีพีน ……... | 10 |
| 4 | แสดงโครงสร้างของ voltage-gated sodium channel ……..…… | 14 |
| 5 | แสดงตำแหน่งของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A บน exon 5 ของ *SCN1A* …….. | 15 |
| 6 | แสดงตำแหน่งของ c.337T>C และ c.416A>G บน exon 3 และ 4 ของ *EPHX1*……..……. | 17 |
| 7 | แผนภาพแสดงขั้นตอนการดำเนินงานในการทำวิจัย…… | 25 |

# คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

| | |
|---|---|
| CYP1A2 | Cytochrome P450 1A2 |
| CYP2C8 | Cytochrome P450 2C8 |
| CYP3A4 | Cytochrome P450 3A4 |
| mean ± SD. | ค่าเฉลี่ยบวกลบส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน |
| OR | odds ratios |
| 95% CI | 95% confidence interval |
| mEH | Microsomal epoxide hydrolase |
| UGT | Uridine diphosphate-glucurosyltransferase |
| DDD | Defined Daily Dose |
| PDD | Prescribed Daily Dose |
| PCR | Polymerase Chain Reaction |
| SNPs | Single-nucleotide polymorphisms |
| กก. | กิโลกรัม |
| มก. | มิลลิกรัม |
| มก./วัน | มิลลิกรัมต่อวัน |
| มก./วัน/กก. | มิลลิกรัมต่อวันต่อกิโลกรัม |
| มคก./มล. | ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร |

# บทที่ 1
# บทนำ

## 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคลมชัก (Epilepsy) เป็นโรคความผิดปกติทางระบบประสาทที่รุนแรงและพบมากโรคหนึ่ง โดยทั่วโลกนั้นพบผู้ป่วยโรคลมชักประมาณ 50 ล้านคน (World Health Organization [WHO], 2009) สำหรับประเทศไทยพบความชุกของโรคลมชักในอัตรา 7.2 คนต่อประชากร 1,000 คน หรือประมาณ 3.8-4.7แสนคน (Mac และคณะ, 2007; สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย และ สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์, 2552) จึงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญปัญหาหนึ่งของประเทศ

เป้าหมายของการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักด้วยยากันชักคือ ผู้ป่วยไม่เกิดอาการชัก (seizure free) และไม่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา เพื่อลดผลเสียที่เกิดจากอาการชักและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (Lowenstein, 2008) แต่ปัญหาที่สำคัญคือ ผู้ป่วยแต่ละรายมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักที่แตกต่างกันไป (Brodie, 2005) โดยผู้ป่วยถึงร้อยละ 30 ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยากันชักอย่างเหมาะสมแล้วก็ตาม (Kwan และ Brodie, 2000; Kwan และ Sander, 2004) ทำให้เกิดผลเสียทั้งในด้านร่างกาย จิตใจ สังคม และเศรษฐกิจทั้งต่อตัวผู้ป่วยและประเทศ (Devinsky, 1999)

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชัก ที่มีความแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละรายนั้น อาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของกระบวนการเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ของยาในแต่ละบุคคล ซึ่งเป็นผลมาจากปัจจัยหลายอย่าง ทั้งปัจจัยทางคลินิก เช่น เพศ อายุ น้ำหนักตัว สภาวะของโรค การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา รวมทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมของผู้ป่วย (Depondt, 2006; Löscher และคณะ, 2009)

ยาคาร์บามาซีพีน (Carbamazepine; CBZ) เป็นยากันชักที่ใช้มากที่สุดตัวหนึ่ง และเป็นยาเลือกตัวแรกในการรักษาโรคลมชักแบบ simple partial, complex partial และ generalized tonic-clonic seizure (Brodie และ Dichter, 1996; Macdonald, 2002; Fertig และ Mattson, 2008) เช่นเดียวกับยากันชักส่วนใหญ่การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย โดยพบว่าประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วย

โรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนอย่างเหมาะสมแล้วนั้น ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ และผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา หรือสามารถควบคุมอาการชักได้ ก็ต้องการขนาดยาแตกต่างกันมาก ตั้งแต่ 200-1,600 มิลลิกรัม (Kwan และ Brodie, 2001; Meng และคณะ, 2011) ผู้ป่วยบางส่วนจึงต้องใช้เวลานานในการปรับขนาดหรือเปลี่ยนชนิดของยาจึงจะสามารถควบคุมอาการชักได้ ทำให้เสี่ยงต่อผลเสียต่างๆ ของอาการชักในระหว่างที่ผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้

สำหรับปัจจัยทางด้านพันธุกรรมของผู้ป่วย ที่พบความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนนั้น มีรายงานว่าความผันแปรทางพันธุกรรม (genetic variations) ในยีนที่ถ่ายทอดโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาคาร์บามาซีพีน เช่น ยีน *EPHX1* ซึ่งถ่ายทอด Microsomal epoxide hydrolase (mEH) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาคาร์บามาซีพีน และยีน *SCN1A* ซึ่งถ่ายทอด $\alpha$ subunit type I ของ voltage-gated sodium channel ในสมอง ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักในการออกฤทธิ์ของยาคาร์บามาซีพีนในการต้านอาการชัก ซึ่งการศึกษาพบว่า Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) ในยีน *EPHX1* และ *SCN1A* มีความสัมพันธ์กับขนาดของยาคาร์บามาซีพีน ในประชากรที่มีเชื้อสายคอเคเซียน (Tate และคณะ, 2005; Makmor-Bakry, 2009) นอกจากนี้ SNPs ในยีน *SCN1A* มีรายงานความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ในประชากรชาวเอเชียตะวันออก (Abe และคณะ, 2009) ซึ่งมีความขัดแย้งกับการศึกษาต่อมาที่ไม่พบความสัมพันธ์ของ SNPs นี้ กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในประชากรที่มีเชื้อสายคอเคเซียน (Manna และคณะ, 2011)

ส่วนปัจจัยทางคลินิกนั้น มีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกต่างๆ ของผู้ป่วย กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน (Seo และคณะ, 2006) ดังนั้นในการศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์ครั้งนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความผันแปรทางพันธุกรรมในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* และปัจจัยทางคลินิกต่างๆ กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย ซึ่งอาจช่วยในการอธิบายและทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทยได้ เพื่อให้การรักษาด้วยยามีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการชักได้อย่างรวดเร็วและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

## 1.2 วัตถุประสงค์

ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมคือ ความผันแปรในยีน *SCN1A* ที่ถ่ายทอด $\alpha$ subunit type I ของ voltage-gated sodium channel ในสมอง (*SCN1A* IVS5-91 G>A หรือ *SCN1A* IVS5N+5 G>A) และความผันแปรในยีน *EPHX1* ที่ถ่ายทอดเอนไซม์ microsomal epoxide hydrolase (*EPHX1* c.337T>C และ c.416 A>G หรือ Y113H และ H139R ตามลำดับ) และปัจจัยทางคลินิกต่างๆ กับการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย

## 1.3 ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้มีขอบเขตในการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรม คือ ความผันแปรในยีน *SCN1A* คือ IVS5-91 G>A หรือ IVS5N+5 G>A และความผันแปรในยีน *EPHX1* คือ c.337T>C และ c.416A>G ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกต่างๆ กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย

## 1.4 สมมติฐานของการวิจัย

ปัจจัยทางพันธุกรรม คือ ความผันแปรในยีน *SCN1A* คือ IVS5N+5 G>A และความผันแปรในยีน *EPHX1* คือ c.337T>C และ c.416A>G ร่วมกับปัจจัยทางคลินิก มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย

## 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการทำวิทยานิพนธ์

1.5.1 ได้ข้อมูลความสัมพันธ์ของความผันแปรของยีน *SCN1A* และ *EPHX1* คือ IVS5N+5 G>A ในยีน *SCN1A* และ c.337T>C และ c.416A>G ในยีน *EPHX1* และปัจจัยทางคลินิก กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย เพื่ออธิบายความแตกต่าง หรือทำนายการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย

1.5.2 เพื่อทราบความถี่ของการเกิดความผันแปรทางพันธุกรรมแบบ single nucleotide polymorphisms (SNPs) ในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย

## 1.6 คำสำคัญ

Carbamazepine

Carbamazepine responsiveness

Carbamazepine responsive epilepsy

Carbamazepine resistant epilepsy

*EPHX1* polymorphism

*SCN1A* polymorphism

# บทที่ 2
# เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

## 2.1 โรคลมชัก

โรคลมชัก (Epilepsy) เป็นภาวะความผิดปกติทางระบบประสาทที่ผู้ป่วยมีอาการชัก (seizure) ซ้ำโดยที่ไม่มีปัจจัยชักนำของการชักอย่างชัดเจน ซึ่งอาการชักนั้นเป็นอาการที่เกิดอย่างเฉียบพลันจากคลื่นไฟฟ้าที่ผิดปกติจำนวนมากที่เกิดขึ้นพร้อมกันในเซลล์ประสาทของระบบประสาทส่วนกลาง (Lowenstein, 2008) ทั่วโลกนั้นพบผู้ป่วยโรคลมชักประมาณ 50 ล้านคน (World Health Organization [WHO], 2009) สำหรับประเทศไทยพบความชุกของโรคลมชักในอัตรา 7.2 คนต่อประชากร 1,000 คน หรือประมาณ 3.8-4.7แสนคน โดยโรคลมชักอาจทำให้เกิดความพิการทางสมอง ซึ่งกระทบทั้งต่อตัวผู้ป่วยและเป็นภาระของครอบครัวและสังคม จึงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ (Mac และคณะ, 2007; สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย และสถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์, 2552)

### 2.1.1 ประเภทของโรคลมชักและอาการชัก

#### 2.1.1.1 ประเภทของโรคลมชัก

โรคลมชักนั้นมีหลายประเภทและเกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยการจำแนกประเภทโรคลมชักตาม International League Against Epilepsy (ILAE) (Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy, 1989) ซึ่งจำแนกโรคลมชักตามลักษณะของการชัก และความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมอง ร่วมกับลักษณะทางคลินิกอื่นๆ เช่น อายุที่เริ่มเกิดการชัก การตรวจร่างกายทางระบบประสาท และสาเหตุของโรคลมชักในผู้ป่วย ได้จำแนกโรคลมชักเป็น 4 ประเภท ได้แก่

**2.1.1.1.1 Localization related (focal) epilepsy** ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักที่มีอาการชักเริ่มต้นจากสมองเฉพาะส่วนมีคลื่นไฟฟ้าสมองที่ผิดปกติ

**2.1.1.1.2 Generalized epilepsy** ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักที่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองจากบริเวณทั้ง 2 ซีกของสมองพร้อมกันตั้งแต่เริ่มแรกขณะที่มีอาการชัก

**2.1.1.1.3 Undetermined epilepsy** ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักที่ยังไม่สามารถจำแนกได้ชัดเจนว่าอยู่ในกลุ่ม localization related epilepsy หรือ generalized epilepsy

2.1.1.1.4 **Special syndrome** ได้แก่ กลุ่มโรคลมชักอื่นๆ ที่มีลักษณะและการพยากรณ์โรคที่จำเพาะกับกลุ่มอาการนั้นๆ

2.1.1.2 **ประเภทของอาการชัก**

ประเภทของอาการชักนั้นจำแนกตาม International League Against Epilepsy (Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy, 1981) ได้เป็น 3 ประเภท ได้แก่

2.1.1.2.1 **Partial seizure** เป็นการชักซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าในสมองส่วนใดส่วนหนึ่ง โดยลักษณะอาการชักจะขึ้นอยู่กับบริเวณของสมองที่มีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมอง

2.1.1.2.1.1 **Simple partial seizure** หรือ อาการชักเฉพาะที่แบบมีสติ ซึ่งลักษณะอาการชักขึ้นอยู่กับตำแหน่งของสมองที่เกิดการชัก เช่น การชักจากสมองส่วน motor cortex อาจมีอาการกระตุกหรือเกร็งของส่วนของร่างกายด้านตรง

2.1.1.2.1.2 **Complex partial seizure** หรือ อาการชักเฉพาะที่แบบขาดสติ มีลักษณะสำคัญคือ ผู้ป่วยสูญเสียความรู้สึกตัว ไม่สามารถรับรู้ต่อสิ่งรอบตัวหรือตอบสนองต่อสิ่งต่างๆ ได้เป็นปกติ หลังเกิดอาการชักแล้วผู้ป่วยมักจะจำเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นไม่ได้

2.1.1.2.1.3 **Partial seizure evolving to secondary generalized tonic clonic seizure** หรือ อาการชักเฉพาะที่ตามด้วยชักเกร็งกระตุกทั้งตัว โดยลักษณะอาการเริ่มจากอาการชักเฉพาะที่และดำเนินต่อไปเป็นการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว

2.1.1.2.2 **Generalized seizure** เป็นอาการชักที่เกิดจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าสมองพร้อมกันทั้งสองข้าง ตั้งแต่เริ่มต้นชัก โดยอาการที่เกิดขึ้นมีหลายชนิด ได้แก่

2.1.1.2.2.1 **Absence seizure** หรือ ชักเหม่อ ส่วนใหญ่เริ่มเป็นในเด็ก จำแนกเป็น

**ก. Typical absence** การชักเป็นลักษณะเหม่อไม่รู้ตัว เป็นประมาณ 4-20 วินาที หลังชักผู้ป่วยจะรู้ตัวทันที แต่จำเหตุการณ์ระหว่างชักไม่ได้ มักพบในเด็กที่มีพัฒนาการปกติ

**ข. Atypical absence** การชักเป็นลักษณะเหม่อไม่รู้ตัว ระยะเวลาที่มีอาการนานกว่า typical absence มักเกิดร่วมกับอาการชักชนิดอื่น และมักพบในเด็กที่มีพัฒนาการช้า

2.1.1.2.2.2 Generalized tonic-clonic seizure หรือ ชักเกร็งกระตุกทั้งตัว ผู้ป่วยจะหมดสติร่วมกับมีอาการเกร็ง ตามด้วยกล้ามเนื้อกระตุกเป็นจังหวะ และอาจมีอาการอื่นร่วม เช่น กัดลิ้น ปัสสาวะราด เป็นต้น โดยทั่วไปการชักจะมีระยะเวลารวมไม่เกิน 5 นาที หลังหยุดชักผู้ป่วยมักมีอาการสับสนหรือหลับไป เมื่อรู้สึกตัวแล้วอาจมีอาการปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

2.1.1.2.2.3 Generalized clonic seizure หรือ ชักกระตุกทั้งตัว โดยผู้ป่วยจะหมดสติร่วมกับมีการชักที่มีกล้ามเนื้อทั้งตัวกระตุกเป็นจังหวะโดยไม่มีเกร็ง

2.1.1.2.2.4 Generalized tonic seizure หรือ ชักเกร็งทั้งตัว โดยผู้ป่วยหมดสติร่วมกับมีการชักที่มีกล้ามเนื้อเกร็งทั้งตัวโดยไม่มีการกระตุก

2.1.1.2.2.5 Atonic seizure หรือ ชักตัวอ่อน เป็นการชักที่มีกล้ามเนื้ออ่อนเปลี้ยทั้งตัวทันที ทำให้ผู้ป่วยล้มลงแล้วสามารถลุกขึ้นได้ทันที อาการชักมีระยะเวลาสั้นมาก ส่วนใหญ่มักจะพบในผู้ป่วยที่มีพัฒนาการช้า

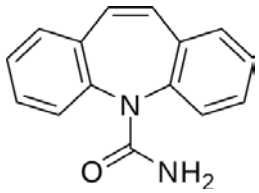
2.1.1.2.2.6 Myoclonic seizure หรือ ชักสะดุ้ง เป็นการชักที่มีกล้ามเนื้อกระตุกคล้ายสะดุ้ง มักกระตุกที่แขนสองข้าง อาจจะกระตุกครั้งเดียวหรือเป็นช่วงสั้นๆ

2.1.1.2.3 Unclassified seizure เป็นอาการชักที่ไม่สามารถจำแนกชนิดของการชักได้ว่าเป็นแบบ partial หรือ generalized seizure

การรักษาโรคลมชักด้วยยากันชัก เป็นวิธีหลักที่สำคัญที่สุดในการควบคุมอาการชักของผู้ป่วย นอกเหนือจาก การรักษาที่สาเหตุของการชัก การดูแลรักษาและฟื้นฟูด้านจิตใจและสังคม และการรักษาโดยการผ่าตัด (epilepsy surgery) ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชัก การรักษาผู้ป่วยโรคลมชักด้วยยากันชักมีเป้าหมายคือ ผู้ป่วยไม่เกิดอาการชัก และไม่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา เพื่อลดผลเสียที่เกิดจากอาการชักและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (Lowenstein, 2008) แต่ปัญหาที่สำคัญคือ ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักที่แตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย (Brodie, 2005) โดยผู้ป่วยถึงร้อยละ 30 ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยากันชักอย่างเหมาะสมแล้วก็ตาม (Kwan และ Brodie, 2000; Kwan และ Sander, 2004) ทำให้เกิดผลเสียทั้งในด้านร่างกาย จิตใจ สังคม และเศรษฐกิจทั้งต่อตัวผู้ป่วยและประเทศ (Devinsky, 1999)

**2.2 ยาคาร์บามาซีพีน** (Carbamazepine; CBZ)

ยาคาร์บามาซีพีนเป็นยากันชักรุ่นแรก (first generation) ถูกสังเคราะห์ขึ้นในปี คศ. 1957 มีสูตรทางโครงสร้างทางเคมีเป็น *5H*-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamide) ซึ่งคล้ายกับยากลุ่ม Tricyclic antidepressant คือ imipramine ดังแสดงในภาพที่ 1 (Fertig และ Mattson, 2008)



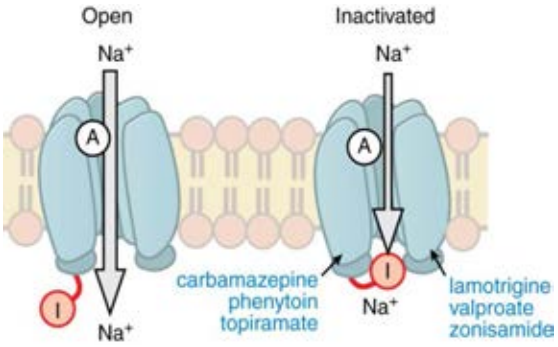

**ภาพที่ 1** สูตรโครงสร้างของคาร์บามาซีพีน

ยาคาร์บามาซีพีน เป็นยากันชักที่เป็นยาเลือกตัวแรก (drug of first choice) ตัวหนึ่งสำหรับการรักษาโรคลมชักที่มีอาการชักชนิด partial และ generalized tonic-clonic seizure และยังใช้ในการรักษา bipolar disorders และ trigeminal neuralgia (Mattson และคณะ, 1985; Brodie และ Dichter, 1996; Macdonald, 2002; Fertig และ Mattson, 2008) ถึงแม้ปัจจุบันจะมีการพัฒนายากันชักรุ่นใหม่ขึ้นมาอีกหลายชนิด แต่ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่ายากันชักรุ่นใหม่เหล่านี้ มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคลมชักที่เหนือกว่ายาคาร์บามาซีพีน อีกทั้งคาร์บามาซีพีนเป็นยาที่มีราคาไม่แพง จึงทำให้ยังคงมีการใช้ยาคาร์บามาซีพีนอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน (Fertig และ Mattson, 2008) โดยขนาดแนะนำของยาคาร์บามาซีพีนในการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักที่เป็นผู้ใหญ่ คือ 10-20 มก./กก. และมีช่วงยายังผลการรักษา (therapeutic range) ระหว่าง 4-12 มคก./มล. (Brodie และ Dichter, 1996; Bauer, 2008; Fertig และ Mattson, 2008)

### 2.2.1 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์ของยาคาร์บามาซีพีน

ยาคาร์บามาซีพีนออกฤทธิ์ต้านอาการชักผ่านกลไกหลัก คือการยับยั้งที่ $\alpha$ subunit ของ voltage-gated sodium channel โดยการจับกับตัวรับที่อยู่บนผิวด้านนอกของ sodium channel ที่อยู่ในภาวะ inactivated state มีผลให้การปิดของ sodium channel ในภาวะ inactivated state มีระยะเวลานานขึ้น ดังแสดงในภาพที่ 2 ทำให้ลดการเกิด action potential ของเซลล์ประสาทที่มีความถี่สูงและเกิดขึ้นแบบซ้ำๆ ซึ่งเป็นลักษณะของการชัก ส่งผลให้ลดการ

เกิดอาการชักได้ (McLean และ Macdonald, 1986; Kuo, 1998; Ragsdale และ Avoli, 1998) นอกจากนี้คาร์บามาซีพีนอาจออกฤทธิ์ต่อการส่งกระแสประสาทและสารสื่อประสาทต่างๆ เช่น γ-aminobutyric acid (GABA), adenosine, acetylcholine และ monoamine แต่ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจน (Fertig และ Mattson, 2008)




(I) = inactivation gate (A) = activation gate

**ภาพที่** 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาคาร์บามาซีพีนและยากันชักอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์โดยการจับกับ sodium channel (ที่มา; Mcnamara, 2011)

### 2.2.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาคาร์บามาซีพีน

ยาคาร์บามาซีพีนถูกดูดซึมในทางเดินอาหารค่อนข้างช้า อัตราการดูดซึมยามีลักษณะเป็น dose dependent (Spina, 2002) โดยที่คาร์บามาซีพีนละลายได้ดีในไขมัน ทำให้ยากระจายไปยังเนื่อเยื่อต่างๆ ทั่วร่างกายได้รวดเร็ว โดยมีปริมาตรการกระจายของยา (volume of distribution) ประมาณ 0.79-1.86 ลิตร/กิโลกรัม และมีการจับกับโปรตีนได้ประมาณร้อยละ 75-80 โดยส่วนใหญ่เป็นอัลบูมิน ทำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะของอัลบูมินในเลือดต่ำ เช่นโรคตับและไตอาจส่งผลต่อระดับยาในเลือดได้ (Fertig และ Mattson, 2008) ทั้งนี้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาคาร์บามาซีพีน สรุปได้ดังตารางที่ 1

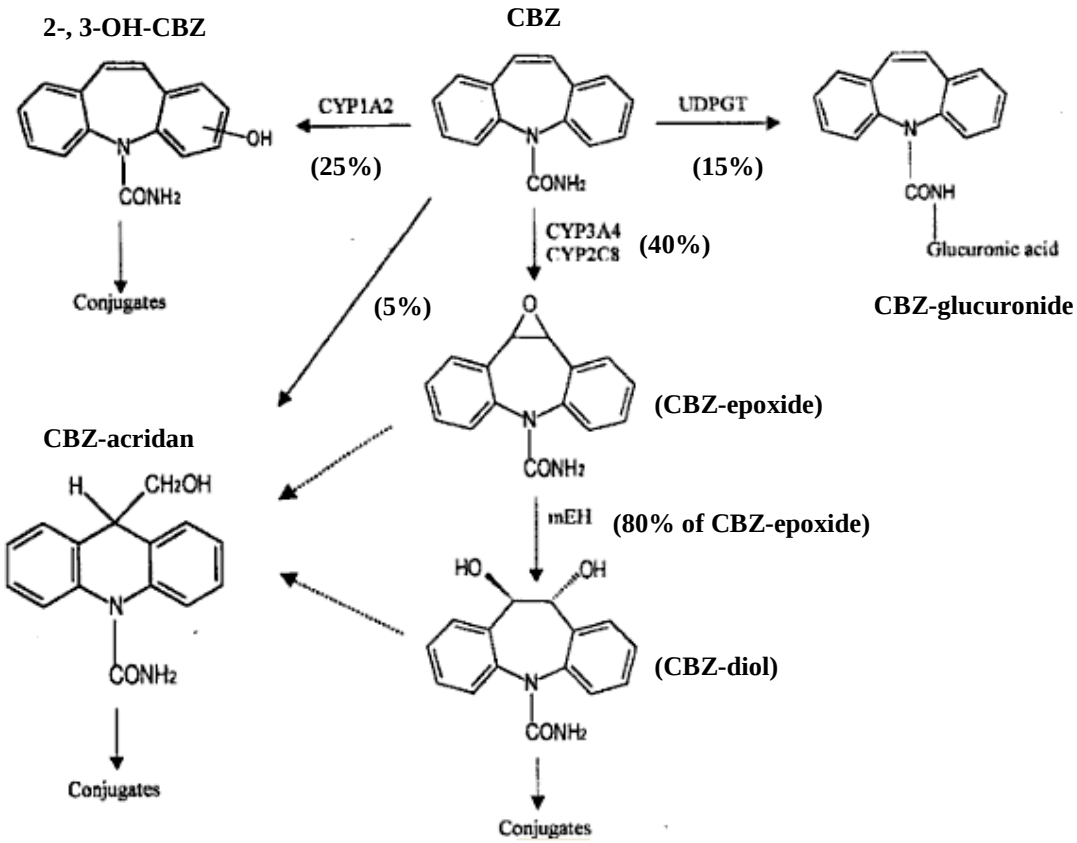
**ตารางที่** 1 แสดงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาคาร์บามาซีพีน

| พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ | ค่าพารามิเตอร์ของยาคาร์บามาซีพีน |
|---|---|
| ระยะเวลาที่ให้ระดับยาสูงสุด ($T_{max}$) | 2-24 ชั่วโมง |
| ค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) | 75-85% |
| ปริมาตรการกระจายของยา (Vd) | 0.79-1.86 ลิตร/กิโลกรัม |

| พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ | ค่าพารามิเตอร์ของยาคาร์บามาซีพีน |
|---|---|
| การจับกับโปรตีน (Protein binding) | 75-80% |
| ค่าครึ่งชีวิตของยา (Half-life) | 8-24 ชั่วโมง |
| อัตราการกำจัดยา (Clearance) | 1-1.6 ลิตร/ชั่วโมง |
| ระยะเวลาที่ยาถึงสถานะคงตัว (Steady-state) | 2-3 อาทิตย์ |
| สัดส่วนยาที่ถูกขับถ่ายออกทางไต (Urinary excretion) | 1% |

ที่มา; Brodie และ Dichter, 1996; Spina, 2002; Bauer 2008.

การเปลี่ยนแปลงของยาคาร์บามาซีพีนในร่างกายมีความซับซ้อน ซึ่งการเปลี่ยนแปลงยาส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ตับถึงร้อยละ 99% โดยไม่ผ่านกระบวนการ first-pass metabolism ซึ่งการเปลี่ยนแปลงยาเกิดได้ 3 กระบวนการหลัก ได้แก่ epoxide-diol pathway, aromatic hydroxylation และ conjugation reaction มีเอนไซม์มาเกี่ยวข้องหลายชนิด (Spina, 2002) ดังที่แสดงในภาพที่ 3




**ภาพที่ 3** แสดงกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาคาร์บามาซีพีน (ที่มา; Pelkonen และคณะ, 2001; Spina, 2002)

การเกิด epoxide-diol pathway เป็นกระบวนการที่สำคัญที่สุดของการเปลี่ยนแปลงยาคาร์บามาซีพีนส่วนใหญ่ (ประมาณ 40%) (Pelkonen et al.,2001; Spina, 2002) โดยเริ่มจากการเกิด oxidation ด้วยเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C8 โดย CYP3A4 เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญที่สุด (Kerr และคณะ,1994) ได้เมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สำคัญคือ carbamazepine-10,11-epoxide ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงทำให้หมดฤทธิ์โดยการ hydrolysis ด้วยเอนไซม์ Microsomal epoxide hydrolase (mEH) ได้เป็น carbamazepine-10,11-diol แล้วขับออกทางปัสสาวะในรูป unconjugated และ conjugated นอกจากนี้ epoxide-diol pathway ยังทำให้เกิดเมแทบอไลต์คือ 9-hydroxymethyl-10-carbamoyl acridan ซึ่งเกิดการ conjugation กับ glucuronic acid ได้เกือบสมบูรณ์ก่อนถูกขับออกทางปัสสาวะ (Tomson, Tybring และ Bertilsson, 1983; Pelkonen และคณะ, 2001; Spina, 2002)

เมแทบอไลต์ที่สำคัญคือ carbamazepine-10,11-epoxide นั้นมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการต้านอาการชัก ทำให้มีผลต่อการรักษาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ ทั้งนี้การวัดระดับ carbamazepine-10,11-epoxide ในเลือดนั้นทำได้จำกัดในศูนย์วิจัยเพียงบางแห่ง โดยมีช่วงของการรักษาเท่ากับ 0.4-4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (Bauer, 2008)

การเปลี่ยนแปลงยาคาร์บามาซีพีนที่สำคัญรองมา (ประมาณ 25%) คือการเกิด aromatic hydroxylation ด้วยเอนไซม์ CYP1A2 ได้เป็น phenolic products คือ 1-, 2-, 3- และ 4-hydroxycarmazepine ซึ่งส่วนใหญ่เกิด conjugation กับ glucuronic acid และ sulfuric acid แล้วถูกขับออกทางปัสสาวะ (Pelkonen และคณะ, 2001; Spina, 2002) การเปลี่ยนแปลงยาคาร์บามาซีพีนที่สำคัญลำดับสาม (ประมาณ 15%) คือ กระบวนการ conjugation โดยยาคาร์บามาซีพีนจะเกิด conjugated โดยตรงกับ glucuronic acid ด้วยเอนไซม์ Uridine diphosphate-glucurosyltransferase (UGT2B7) ได้เป็น *N*-glucuronide (Pelkonen และคณะ, 2001; Spina, 2002, Staines , Coughtrie และ Burchell , 2004)

ลักษณะเฉพาะของยาคาร์บามาซีพีนคือ สามารถเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงตัวเอง (autoinduction) ทำให้อัตรากำจัดยาเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยาคาร์บามาซีพีนเป็นยาเดี่ยวอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้ค่าครึ่งชีวิตของการได้รับยาคาร์บามาซีพีนป็นยาเดี่ยวอย่างต่อเนื่องจะน้อยกว่าการได้รับยาแบบครั้งเดียว และความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาคาร์บามาซีพีนและเมแทบอไลต์หลักคือ carbamazepine-10,11-epoxide ในเลือดกับขนาดยาคาร์บามาซีพีนไม่เป็นแบบเส้นตรง (Eichelbaum, 1975; Eichelbaum, 1982; Kudriakova และคณะ,1992; Spina, 2002; Fertig

และ Mattson, 2008) ซึ่งระยะเวลาของการเกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงตัวเองของยาคาร์บามาซีพีน อาจเริ่มภายใน 24 ชั่วโมงของการได้รับยาครั้งแรก และเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ระหว่างสัปดาห์ที่ 3 ถึง 5 ของการรักษา (Bernus, และคณะ 1994; Spina, 2002) ทั้งนี้การเกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงตัวเองของยาคาร์บามาซีพีน เกิดขึ้นแบบ dose-dependent ใน epoxide-diol pathway ทั้งการ oxidation ด้วย CYP3A4, CYP2C8 และ CYP1A2 และการ hydrolysis ด้วย mEH ในขณะที่การ conjugation นั้นไม่เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงตัวเองของยาคาร์บามาซีพีน (Bernus และคณะ, 1996)

## 2.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนนั้นมีความแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละรายเช่นเดียวกับยากันชักส่วนใหญ่ โดยพบว่าประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนอย่างเหมาะสมแล้วนั้น ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ และผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา หรือสามารถควบคุมอาการชักได้ ก็ต้องการขนาดยาแตกต่างกันมาก ตั้งแต่ 200-1,600 มิลลิกรัม (Kwan และ Brodie, 2001; Meng และคณะ, 2011) ส่งผลให้ผู้ป่วยบางส่วนจึงต้องใช้เวลานานในการปรับขนาดหรือเปลี่ยนชนิดของยาจึงจะสามารถควบคุมอาการชักได้ ทำให้เสี่ยงต่อผลเสียของอาการชักในระหว่างที่ผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้

ความแตกต่างกันของการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นอาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของยาระหว่างบุคคล ตั้งแต่กระบวนการดูดซึม (absorption) การกระจายยา (distribution) การเปลี่ยนแปลงยา (metabolism) การออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งเป้าหมายของยา (target) และการกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination) ซึ่งเป็นผลจากหลายปัจจัยทั้งปัจจัยทางคลินิก เช่น เพศ อายุ น้ำหนักตัว สภาวะของโรค การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากปัจจัยทางพันธุกรรมของผู้ป่วย (Depondt, 2006; Löscher และคณะ, 2009)

### 2.3.1 ปัจจัยด้านพันธุกรรม

มีผลการศึกษาที่ชี้ให้เห็นว่าความผันแปรทางพันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคลมชักและการตอบสนองต่อยากันชัก เช่น การผันแปรในยีน *SCN1A* ซึ่งควบคุมการแสดงออกของ $\alpha$ subunit ของ sodium channel ในสมอง ทำให้เกิดโรคลมชักแบบ generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) และ Dravet syndrome ซึ่งโรคลมชักแบบ

GEFS+ นั้นมักสามารถควบคุมอาการชักได้ด้วยยากันชัก ในขณะที่ Dravet syndrome เป็นโรคลมชักที่มักดื้อต่อการรักษาด้วยยา (Sisodiya และ Marini, 2009) นอกจากนี้ยังพบว่าความผันแปรในยีน *CHRNA4* ซึ่งถ่ายทอด $\alpha$4 subunit ของ nicotinic acetylcholine receptor มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคลมชักแบบ autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) ซึ่งมีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน (Steinlein และคณะ, 1995)

สำหรับเอนไซม์ CYP3A4 มีบทบาทที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงยาคาร์บามาซีพีนเป็น carbamazepine-10,11-epoxide ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ซึ่งมีผลต่อการรักษาหรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ ทั้งนี้ยีน *CYP3A4* พบความผันแปรทางพันธุกรรมได้มาก แต่ความผันแปรส่วนใหญ่ใน *CYP3A4* มีความถี่อัลลีลต่ำ และมักพบจีโนไทป์แบบ heterozygous กับ wild-type allele ซึ่งมีผลต่อการแสดงออกของโปรตีน CYP3A4 หรือการทำงานของเอนไซม์ใน *in vivo* น้อย (Lamba และคณะ, 2002a) ดังนั้นความผันแปรทางพันธุกรรมในยีน *CYP3A4* จึงไม่น่าเป็นปัจจัยหลักของความแตกต่างของอัตราการกำจัดยาระหว่างบุคคล (Lamba และคณะ, 2002b)

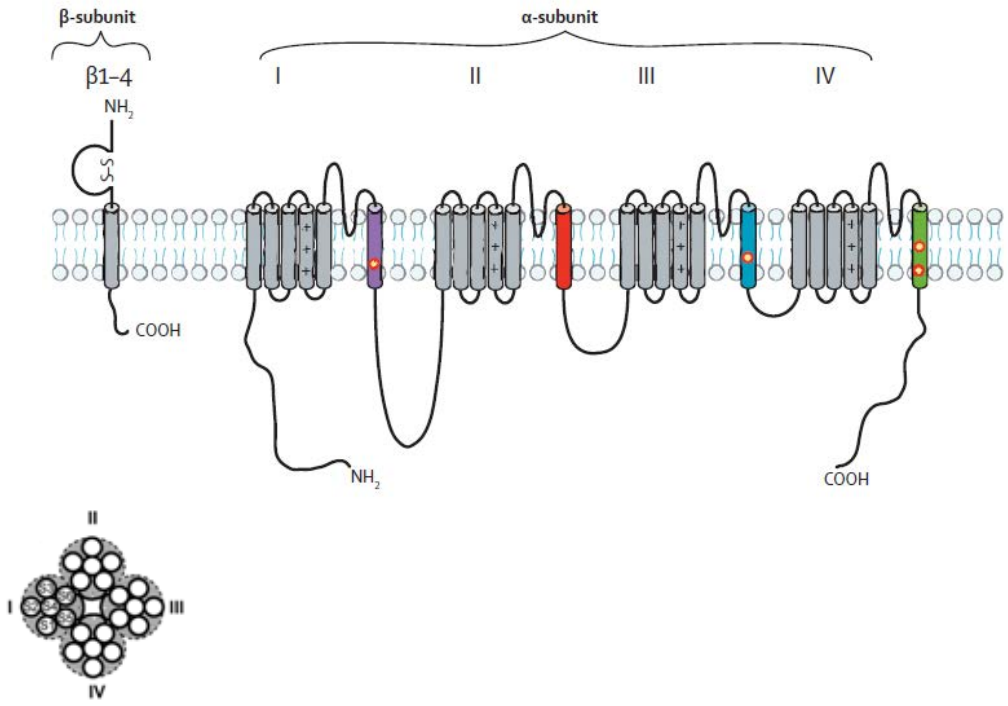
#### 2.3.1.1 การเกิด polymorphisms ของยีน *SCN1A*

จากการศึกษากลไกการดื้อต่อยาคาร์บามาซีพีน ในเซลล์ dentate granule ของสมองส่วน hippocampus ที่ได้จากการผ่าตัดผู้ป่วยโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีนและผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน พบว่าการเปลี่ยนแปลงความไว (sensitivity) ของ sodium channel ต่อการออกฤทธิ์ของยาคาร์บามาซีพีน มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วย โดยในผู้ป่วยกลุ่มที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน นั้นมีการสูญเสียความสามารถในการยับยั้ง sodium channel แบบ use-dependent ของคาร์บามาซีพีน ไปอย่างสมบูรณ์ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน ยังคงเกิดการยับยั้ง sodium channel แสดงให้เห็นว่าการสูญเสียความไวของ sodium channel ต่อการออกฤทธิ์ของยานั้นอาจเป็นกลไกหนึ่งในการนำไปสู่การเกิดโรคลมชักที่ดื้อต่อยาคาร์บามาซีพีนได้ (Remy และคณะ, 2003) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของโมเลกุลเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยากันชัก จึงอาจส่งผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของยา และเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดการดื้อยาได้ (Remy และ Beck, 2006)

ความผันแปรทางพันธุกรรมในยีนที่ถ่ายทอดเป้าหมายหลักในการออกฤทธิ์ของยาคาร์บามาซีพีน คือ voltage-gated sodium channel จึงอาจส่งผลต่อคุณสมบัติทางเภสัช

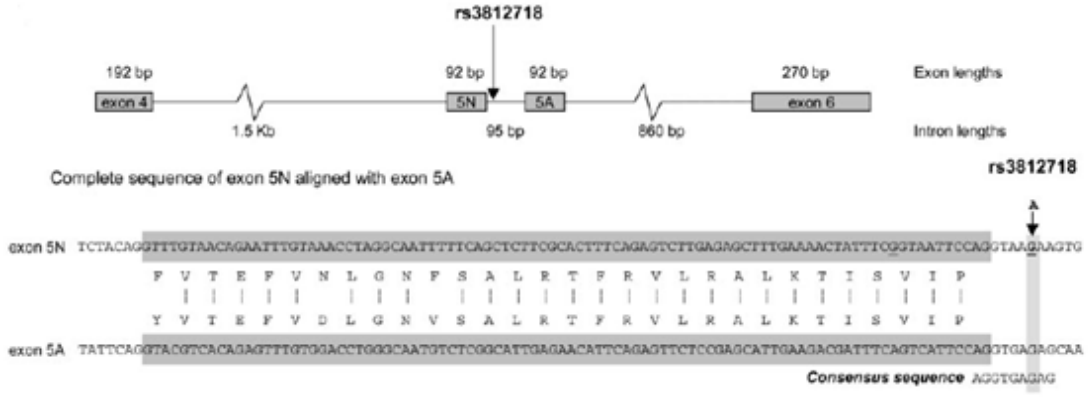
พลศาสตร์ของยา และเป็นสาเหตุหนึ่งที่อาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนของผู้ป่วยได้

โดย voltage-gated sodium channel นั้น ประกอบด้วย α และ β subunit ซึ่งคาร์บามาซีพีนออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel โดยการจับกับตัวรับที่อยู่บน α subunit ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักและควบคุมคุณสมบัติที่สำคัญของ channel โดย α subunit ประกอบด้วย 4 โดเมน (DI-DIV) ซึ่งแต่ละโดเมน มี 6 เซกเมนต์ (S1-S6) ประกอบกันเป็น ion-conducting pore และ channel gate สำหรับการเกิด activation และ inactivation ของ sodium channel โดยที่เซกเมนต์ที่ 4 ของทุกโดเมนประกอบด้วยกรดอะมิโนที่มีประจุบวก และทำหน้าที่เป็น voltage sensor ส่วนเซกเมนต์ที่ 6 ของ โดเมนที่ 1, 3 และ 4 เป็นตำแหน่งที่จับกับยากันชักต่างๆ ดังที่แสดงในภาพที่ 4 (Ragsdale และ Avoli, 1998; Denac, Mevissen และ Scholtysik, 2000; Catterall, Goldin และ Waxman, 2005; Mantegazza และคณะ, 2010) มีการศึกษาพบว่า α subunit มีอยู่ 9 subtype ($Na_V1.1$-$Na_V1.9$) โดยที่มีการแสดงออกในสมอง ที่สำคัญคือ $Na_V1.1$, $Na_V1.2$, $Na_V1.3$ และ $Na_V1.6$ ซึ่งถูกควบคุมด้วยยีน *SCN1A, SCN2A, SCN3A และ SCN6A* ตามลำดับ (Yu และ Catterall, 2003; Mantegazza และคณะ, 2010)




**ภาพที่ 4** แสดงโครงสร้างของ voltage-gated sodium channel (ที่มา Ragsdale และ Avoli, 1998; Mantegazza และคณะ, 2010)

*SCN1A* เป็นยีนที่ควบคุมการแสดงออกของ $Na_v1.1$ ซึ่งเป็น $\alpha$ subunit ที่สำคัญที่แสดงออกในสมอง ยีน *SCN1A* มีขนาด 81 กิโลไบต์ ประกอบด้วย 26 exon อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 2 ตำแหน่ง 2q24.3 และเป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มยีน voltage-gated sodium channel ซึ่งประกอบด้วยยีน *SCN2A, SCN3A, SCN7A และ SCN9A* (Lossin, 2009) การเกิด polymorphism ของ *SCN1A* คือ IVS5-91 G>A หรือ IVS5N+5 G>A (rs3812718) มีตำแหน่งอยู่บน intron 5 โดยการเกิด polymorphism นี้มีความสำคัญต่อกระบวนการ splicing ของ exon 5 ซึ่ง exon 5 จะควบคุมการแสดงออกของ voltage sensor ของ channel ซึ่งพบว่า exon 5 มีการแสดงออกทั้งในรูปแบบ neonatal exon (5N) และ adult exon (5A) ซึ่งมี 3 กรดอะมิโนที่แตกต่างกัน ดังแสดงในภาพที่ 5




**ภาพที่ 5** แสดงตำแหน่งของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A บน exon 5 ของ *SCN1A* (ที่มา; Tate และคณะ, 2005)

จากการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยโรคลมชัก พบความถี่ของอัลลีล *SCN1A* IVS5N+5 G>A มีความแตกต่างกันไปในประชากรเชื้อชาติต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** แสดงความถี่ของอัลลีล *SCN1A* IVS5N+5 G>A ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

| Ethnicity | G allele | A allele | **เอกสารอ้างอิง** |
|---|---|---|---|
| British, n = 850 | 406 (47.8) | 444 (52.2) | Tate และคณะ, 2005 |
| Japanese, n = 456 | 158 (34.6) | 298 (65.4) | Abe และคณะ, 2008 |
| Austrian, n = 738 | 304 (41.2) | 434 (58.8) | Zimprich และคณะ, 2008 |
| Han Chinese, n = 934 | 373 (39.9) | 561 (60.1) | Kwan และคณะ, 2008 |
| Indian, n = 724 | 336 (46.4) | 388 (53.6) | Grover และคณะ, 2010 |
| Italian, n = 1766 | 855 (48.4) | 911 (51.6) | Manna และคณะ, 2011 |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ) , n = จำนวนอัลลีล

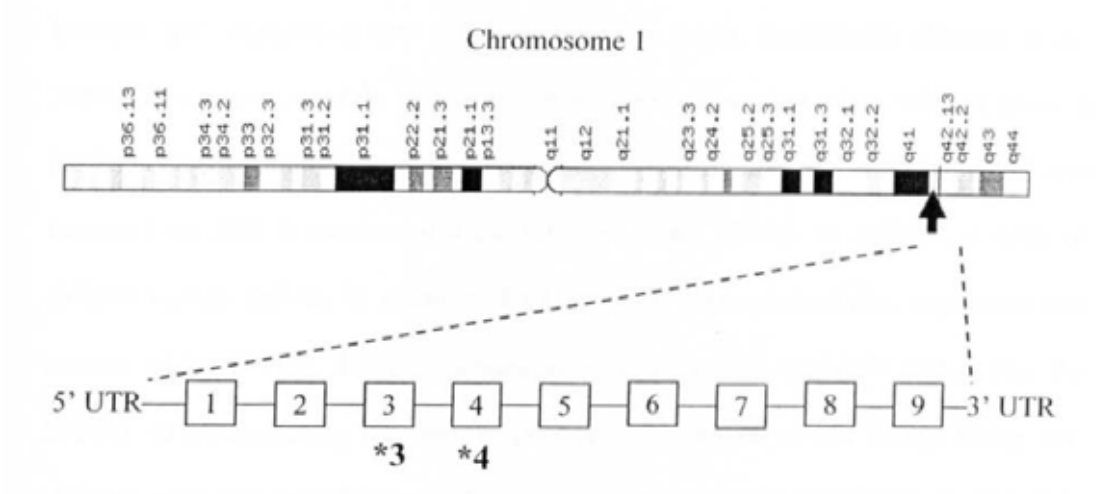
มีรายงานการศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่าง SNP ในยีน *SCN1A* กับขนาดยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชัก โดยพบว่า IVS5N+5 G>A ในยีน *SCN1A* มีความสัมพันธ์กับ maximum dose ของยาคาร์บามาซีพีน โดยผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ AA จะสัมพันธ์กับ maximum dose ของคาร์บามาซีพีน ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ AG และผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ AG จะสัมพันธ์กับ maximum dose ของคาร์บามาซีพีน ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์แบบ GG และในการศึกษาเดียวกันนี้ยังพบว่า IVS5N+5 G>A มีความสำคัญต่อการเกิด alternative splicing ของ exon 5 ในยีน *SCN1A* เนื่องจาก SNP นี้อยู่ใน intron ตำแหน่งที่เป็น conserved sequence ของ 5′ splice donor site จึงมีความสำคัญต่อกระบวนการ splicing ของ exon 5 โดยพบว่า G allele นั้นมีการแสดงออกของ exon 5 ทั้งในรูปแบบ 5N และ 5A ในขณะที่ A allele ซึ่งเปลี่ยนแปลง consensus sequence ของ exon 5 อาจส่งผลให้การแสดงออกของ 5N ลดลง (Tate และคณะ, 2005) ซึ่งมีการศึกษาต่อมายืนยันว่า IVS5N+5 G>A นี้มีผลต่อการ splicing ของ exon 5 ในยีน *SCN1A* และยังพบว่าการแสดงออกของ SCN1A transcripts ทั้ง 5N และ 5A นั้นถูกเปลี่ยนแปลงโดย splice-modifier protein ชนิดหนึ่งคือ neuro-oncological ventral antigen 2 (Nova-2) โดยการแสดงออกของ Nova-2 นั้นเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนของ 5N และผลของ Nova-2 จะสูงกว่าในจีโนไทป์แบบ AA (Heinzen และคณะ, 2007)

แต่ในการศึกษาต่อมากลับมีผลขัดแย้งกัน โดยไม่พบความสัมพันธ์ของ IVS5N+5 G>A ในยีน *SCN1A* กับ maintenance dose ของยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวออสเตรีย (Zimprich และคณะ, 2008) และผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักชาวจีนก็ไม่พบความสัมพันธ์ของ SNP นี้อย่างมีนัยสำคัญกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักทั่วไป และยากันชักในกลุ่ม sodium channel blocking (Kwan และคณะ, 2008) ผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักชาวอิตาเลียนก็ไม่พบความสัมพันธ์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A กับการตอบต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน (Manna และคณะ, 2011) ในทางตรงกันข้ามจากผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่น กลับพบความสัมพันธ์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A กับการดื้อต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ซึ่งชี้ให้เห็นว่า *SCN1A* IVS5N+5 G>A อาจจะมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชัก (Abe และคณะ, 2009) ด้วยเหตุที่ผลการศึกษายังมีความขัดแย้งกัน จึงทำให้ยังคงต้องมีการศึกษาเพื่อยืนยันถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว

### 2.3.1.2 การเกิด polymorphisms ของยีน *EPHX1*

เอนไซม์ Microsomal epoxide hydrolase (EH) เป็นเอนไซม์หนึ่งของกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาใน phase I ซึ่งทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลง xenobiotic epoxide หลายชนิด รวมถึง carbamazepine-epoxide ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาให้อยู่ในรูป dihydrodiol ที่ละลายน้ำได้ดีขึ้น และถูกขับออกจากร่างกาย (Fretland และ Omiecinski, 2000) เอนไซม์ mEH ในมนุษย์พบได้ในทุกเนื้อเยื่อ พบมากที่สุดในตับ ไต และ testes (Decker, Arand และ Cronin, 2009) ซึ่งการศึกษาพบว่าการทำงานของเอนไซม์ mEH ในการเปลี่ยนแปลง carbamazepine-epoxide ในมนุษย์นั้นมีความแตกต่างกันถึง 7 เท่า (Kitteringham และคณะ, 1996)

เอนไซม์ mEH ถูกถ่ายทอดโดยยีน *EPHX1* อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1 ตำแหน่ง q42.1 โดยประกอบด้วย 9 exon ซึ่งมีรายงานการเกิด SNPs ในยีน *EPHX1* หลายตำแหน่ง โดยพบว่า SNPs ที่พบบ่อยและมีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ mEH ใน *in vitro* คือ *EPHX1* คือ c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G ซึ่งเป็น non-synonymous variants โดย *EPHX1* c.337T>C หรือ Y113H มีตำแหน่งอยู่ใน exon 3 มีผลทำให้แทนที่ tyrosine ด้วย histidine ที่ codon 113 และ *EPHX1* c.416A>G หรือ H139R มีตำแหน่งอยู่ใน exon 4 มีผลทำให้แทนที่ histidine ด้วย arginine ที่ codon 139 (Hassett และคณะ, 1994a) (ภาพที่ 6)




*3 = c.337T>C, *4 = c.416A>G

**ภาพที่ 6** แสดงตำแหน่งของ c.337T>C และ c.416A>G บน exon 3 และ 4 ของ *EPHX1* (ที่มา; Hassett และคณะ, 1994a)

การศึกษาใน *in vitro* โดยใช้ benzo(a)pyrene-4,5-epoxide เป็น substrate พบว่าทั้ง Y113H และ H139R นั้นมีผลเปลี่ยนแปลงความคงตัวของโปรตีน ส่งผลให้เปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ mEH โดย Y113H สัมพันธ์กับการลดลงของทำงานของเอนไซม์ mEH แต่ H139R สัมพันธ์กับเพิ่มขึ้นของการทำงานของเอนไซม์ mEH (Hassett และคณะ, 1994b) แต่การศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่นที่ได้รับยาคาร์บามาซีพีน พบความสัมพันธ์ของ 2 SNPs นี้กับ diol/epoxide ratio ในพลาสมา ซึ่งบ่งชี้ถึง activity ของเอนไซม์ mEH โดย Y113H และ H139R มีความสัมพันธ์กับการเพิ่ม และลด activity ของเอนไซม์ mEH ตามลำดับ (Nakajima และคณะ, 2005) ซึ่งผลการศึกษาต่อมาในผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนแบบ monotherapy พบว่าปัจจัยทางพันธุกรรมคือ SNPs ของยีน *EPHX1* คือ c.337T>C และ c.416A>G และปัจจัยทางคลินิก คือ อายุ มีความสัมพันธ์กับ maintenance dose ของยาคาร์บามาซีพีน (Makmor-Bakry, 2009)

จากการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยโรคลมชัก พบความถี่ของอัลลี *EPHX1* c.337T>C มีความแตกต่างกันไปในประชากรเชื้อชาติต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** แสดงความถี่ของอัลลีล *EPHX1* c.337T>C ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

| Ethnicity | T allele | C allele | **เอกสารอ้างอิง** |
|---|---|---|---|
| Japanese, n = 192 | 105 (54.7) | 87 (45.3) | Nakajima และคณะ, 2005 |
| Caucasian, n = 800 | 551 (68.9) | 249 (31.1) | Makmor-Bakry และคณะ, 2009 |
| Indian, n = 736 | 473 (64.3) | 263 (35.7) | Grover และคณะ, 2010 |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ) , n = จำนวนอัลลีล

ส่วนความถี่ของอัลลีล *EPHX1* c.416A>G ในผู้ป่วยโรคลมชักเชื้อชาติต่างๆ พบรายงาน ดังแสดงในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** แสดงความถี่ของอัลลีล *EPHX1* c.416A>G ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

| Ethnicity | A allele | G allele | **เอกสารอ้างอิง** |
|---|---|---|---|
| Japanese, n = 192 | 166 (86.5) | 26 (13.5) | Nakajima และคณะ, 2005 |
| Caucasian, n = 800 | 645 (80.6) | 155 (19.4) ‡ | Makmor-Bakry และคณะ, 2009 |
| Indian, n = 744 | 582 (78.2) | 162 (21.8) ‡ | Grover และคณะ, 2010 |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ) , n = จำนวนอัลลีล

### 2.3.2 ปัจจัยทางคลินิก

ความแตกต่างของกระบวนการทางเภสัชจนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาคาร์บามาซีพีนระหว่างบุคคล ซึ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพของยานั้นขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ อายุ การทำงานของตับและไต การใช้ยาร่วมกับยาอื่นๆ และปัจจัยทางพันธุกรรมดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น (Depondt, 2006; Löscher และคณะ, 2009) สำหรับปัจจัยทางคลินิกนั้นมีหลักฐานจากการศึกษาต่างๆ ชี้ให้เห็นว่าการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักนั้น มีความสัมพันธ์กับหลายปัจจัย ได้แก่ สาเหตุของการชัก (etiology), อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก ประเภทของอาการชัก จำนวนของการชักก่อนเริ่มรักษา ประวัติโรคลมชักในครอบครัว ประวัติการเกิด febrile convulsions การได้รับบาดเจ็บทางสมองซึ่งเป็นสาเหตุของโรคลมชัก และ ปัจจัยทางพันธุกรรม (Regesta และ Tanganelli, 1999; Kwan และ Brodie, 2000; French, 2007; Hitiris และคณะ, 2007; Löscher และคณะ, 2009; Sisodiya และ Marini, 2009)

**อายุ**

อายุนั้นมีผลต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆ ของร่างกายที่อาจจะส่งผลกระทบต่อกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้ สำหรับยาคาร์บามาซีพีนนั้น อัตราการกำจัดยาในเด็กจะสูงกว่าในผู้ใหญ่ และมีความแตกต่างระหว่างบุคคลมากกว่า ทำให้เด็กต้องการขนาดของยาคาร์บามาซีพีนมากกว่าผู้ใหญ่ (Spina, 2002; Fertig และ Mattson, 2008) ส่วนในผู้สูงอายุการกำจัดยาจะลดลงประมาณ 30-40% นอกจากนี้อายุที่เพิ่มขึ้นยังมีผลต่อการทำงานของตับที่ลดลง ซึ่งคาร์บามาซีพีนถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นส่วนใหญ่ ทำให้ในผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีการทำงานของตับผิดปกติ ควรให้ยาคาร์บามาซีพีนในขนาดที่ลดลง (Bourdet และคณะ, 2001, Bauer, 2008) สอดคล้องกับการศึกษาของ Makmor-Bakry (2009) พบว่าอายุเป็นหนึ่งในปัจจัยที่สามารถทำนาย maintenance dose ของยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยชาวคอเคเซียน โดยมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกัน

**เพศ**

สำหรับปัจจัยด้านเพศนั้น มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของเพศกับการเมแทบอลิซึมของยา สืบเนื่องมาจากความแตกต่างของปัจจัยทางกายภาพและสรีรวิทยา โดยพบความแตกต่างระหว่างเพศชายและเพศหญิงของการทำงานของเอนไซม์ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา ซึ่งส่งผลต่อ clearance ของยา โดยเพศหญิงมีเอนไซม์ CYP3A4, CYP2A6 และ

CYP2B6 ที่มี activity สูงกว่าเพศชาย ในขณะที่ CYP1A2, CYP2E1 และ UGT มี activity ต่ำกว่าเพศชาย ส่วนเอนไซม์ CPY2C9 และ CYP2D6 ไม่พบความแตกต่างระหว่างเพศ (Tanaka, 1999; Anderson, 2008) อย่างไรก็ตามในการศึกษาความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักกับปัจจัยต่างๆ นั้น ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านเพศกับการตอบสนองต่อยากันชัก (Hitiris และคณะ, 2007; Sánchez และคณะ, 2010)

**อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก และประเภทของอาการชัก**

การศึกษาของ Seo และคณะ (2006) พบความสัมพันธ์ระหว่างการไม่ตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน กับการเริ่มเป็นโรคลมชักตั้งแต่อายุน้อย และในทำนองเดียวกันการศึกษาของ Cockerell และคณะ (1997) ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักและรับการรักษาด้วยยากันชัก พบว่าผู้ป่วยที่เริ่มเป็นโรคลมชักตั้งแต่อายุน้อยและมีอาการชักแบบ partial seizure มี seizure free น้อยกว่าผู้ป่วยที่เริ่มเป็นโรคลมชักตอนอายุมากกว่าและมีอาการชักแบบ generalized seizure สอดคล้องกับผลการศึกษาต่างๆ ก่อนหน้านี้ที่พบประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีอาการชักแบบ partial seizure และผู้ป่วยที่มีอาการชักหลายชนิดจะมีการทำนายอาการของโรคลมชักที่ไม่ดี (Perucca. 1998; Regesta และ Tanganelli, 1999; Mohanraj และ Brodie, 2006; French, 2007; Sánchez และคณะ, 2010)

**การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา**

โรคลมชักเป็นโรคเรื้อรังที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากันชักอย่างต่อเนื่อง และผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ด้วยยากันชักเพียงตัวเดียว ก็จำเป็นที่จะต้องได้รับยากันชักร่วมกันหลายตัว นอกจากนี้ผู้ป่วยบางส่วนยังมีโรคประจำตัวอื่นๆ ที่มีความจำเป็นต้องได้รับยาเพื่อรักษาโรคอื่นๆ ร่วมด้วย ดังนั้นจึงมีโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาคาร์บามาซีพีนกับยาอื่นๆ ได้ ซึ่งอาจส่งผลเพิ่มหรือลดประสิทธิภาพการรักษาของคาร์บามาซีพีน หรือทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ (Mattson, 2005)

ยาคาร์บามาซีพีนถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยเอนไซม์หลายระบบ โดยเฉพาะ CYP3A4 และคาร์บามาซีพีนยังเป็นตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่แรงของ CYP2C9 และ CYP3A4 จึงเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับอื่นได้หลายชนิด โดยการที่ให้ยาคาร์บามาซีพีนร่วมกับยาอื่นที่เปลี่ยนแปลงผ่าน CYP2C9 หรือ CYP3A4 จะทำให้ยาดังกล่าวมีระดับยาที่ต่ำกว่าปกติ ส่วนการได้รับยาคาร์บามาซีพีนร่วมกับยาอื่นที่เป็นตัวเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 จะทำให้ระดับ

ยาคาร์บามาซีพีนลดลงหรือเพิ่มขึ้นกว่าปกติได้ (Wurden และ Levy, 2002; Bauer, 2008) ดังตารางที่ 5 ซึ่งแสดงตัวอย่างยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาคาร์บามาซีพีนโดยการเพิ่มการเปลี่ยนแปลงยาคาร์บามาซีพีน ส่งผลให้ลดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และลดการเปลี่ยนแปลงยาคาร์บามาซีพีน ส่งผลให้เพิ่มฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

**ตารางที่** 5 แสดงตัวอย่างยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาคาร์บามาซีพีน และระดับความมีนัยสำคัญทางคลินิก*

| **ยาที่ส่งผลเพิ่มฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาคาร์บามาซีพีน** |
|---|
| Azole Antifungal Agents [2] |
| Cimetidine [2] |
| Danazol [2] |
| Fluoxetine [2] |
| Haloperidol [2] |
| Isoniazid [2] |
| Macrolide Antibiotics [1] |
| Metronidazole [4] |
| Lamotrigine [2] |
| Ritonavir [4] |
| Valproic acid [2] |
| **ยาที่ส่งผลลดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาคาร์บามาซีพีน** |
| Phenytoin [2] |
| Barbiturates [3] |
| Felbamate [2] |
| Verapamil [2] |

* ความหมายและการกำหนดระดับนัยสำคัญทางคลินิกได้แสดงไว้ในภาคผนวก

(ที่มา; Wurden และ Levy, 2002; Patsalos และคณะ, 2002; Tatro, 2010)

ด้วยหลักฐานดังกล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่า ความผันแปรทางพันธุกรรมของยีน *SCN1A* และ *EPHX1* ซึ่งถ่ายทอดโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของคาร์บามาซีพีน และปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วย อาจมีอิทธิพลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชัก ดังนั้นในการศึกษาเภสัชพันธุศาสตร์ครั้งนี้จึงมี

วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของความผันแปรทางพันธุกรรมในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* และปัจจัยทางคลินิกต่างๆ ของผู้ป่วย กับการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย ซึ่งอาจสามารถใช้อธิบายความแตกต่างและทำนายการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยชาวไทยได้ และมีประโยชน์ในการนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกต่อไปตามหลักการของเวชรักษาแบบเฉพาะบุคคล เพื่อให้บรรลุเป้าหมายของการรักษาโรคลมชักคือ สามารถควบคุมอาการชักได้อย่างรวดเร็วและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

# บทที่ 3

# วิธีดำเนินการวิจัย

## 3.1 ลักษณะตัวอย่างหรือประชากรที่ทำการศึกษา

3.1.1 ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทยที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ที่แผนกผู้ป่วยนอก คลินิกประสาทวิทยา ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร

3.1.2 การเลือกตัวอย่าง

คัดเลือกผู้ป่วยอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria) ดังนี้ คือ

- เป็นผู้ป่วยโรคลมชักแบบ partial และ generalized tonic-clonic seizure ที่มีสัญชาติไทย และมีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
- เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ทั้งที่ใช้รักษาเป็นยาเดี่ยวและใช้ร่วมกับยาอื่นๆ โดยระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในขนาดเดิมติดต่อกัน เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนก่อนนำเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการวิจัยหากมีลักษณะตามเกณฑ์การคัดเลือกออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria) ดังนี้ คือ

- ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากันชัก (poor compliance)
- ผู้ป่วยที่มีบันทึกข้อมูลการรักษาและความถี่ของของอาการชักไม่ชัดเจน
- ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมทางจิตเวชที่ยังควบคุมอาการไม่ได้
- ผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมติดแอลกอฮอล์หรือยาเสพติดต่างๆ
- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการทำหน้าที่ของตับและไต หรือมีระดับอัลบูมินในเลือดผิดปกติ

ประเมินความร่วมมือในการรับประทานยากันชัก (compliance) โดยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือญาติผู้ดูแล การจะพิจารณาว่าผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาเมื่อมีการลืมรับประทานยาตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป ภายในระยะเวลา 1 เดือน ก่อนการประเมินการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนของผู้ป่วยในการควบคุมอาการชัก

3.1.3 ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย Multiple logistic regression โดยใช้หลักเกณฑ์ minimum number of events per variable (EPV) (Peduzzi และคณะ, 1996) ดังนี้

$$N = 10\ k / p$$

โดย p คือ สัดส่วนของ case ในประชากร

k คือ จำนวนตัวแปรอิสระในการศึกษา

ในการศึกษาครั้งนี้มีตัวแปรอิสระที่จะศึกษา ได้แก่ SNPs ในยีน *SCN1A* คือ IVS5N+5 G>A และในยีน *EPHX1* คือ c.337T>C และ c.416A>G รวม 3 ตัวแปร และจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน มีประมาณ 0.25 (Kwan and Brodie, 2001)

ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ต้องใช้ในการศึกษานี้ เท่ากับ (10 x3)/ 0.25 = 120 คน

## 3.2 สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

**สารเคมี**

Erythrocyte lysis buffer, QIAamp DNA Blood Mini Kit, Phosphate Buffer Saline (PBS), Taqman Genotyping assay (rs3812718, rs1051740 และ rs2234922), Taqman Universal PCR Master Mix without UNG และ DNAse free water

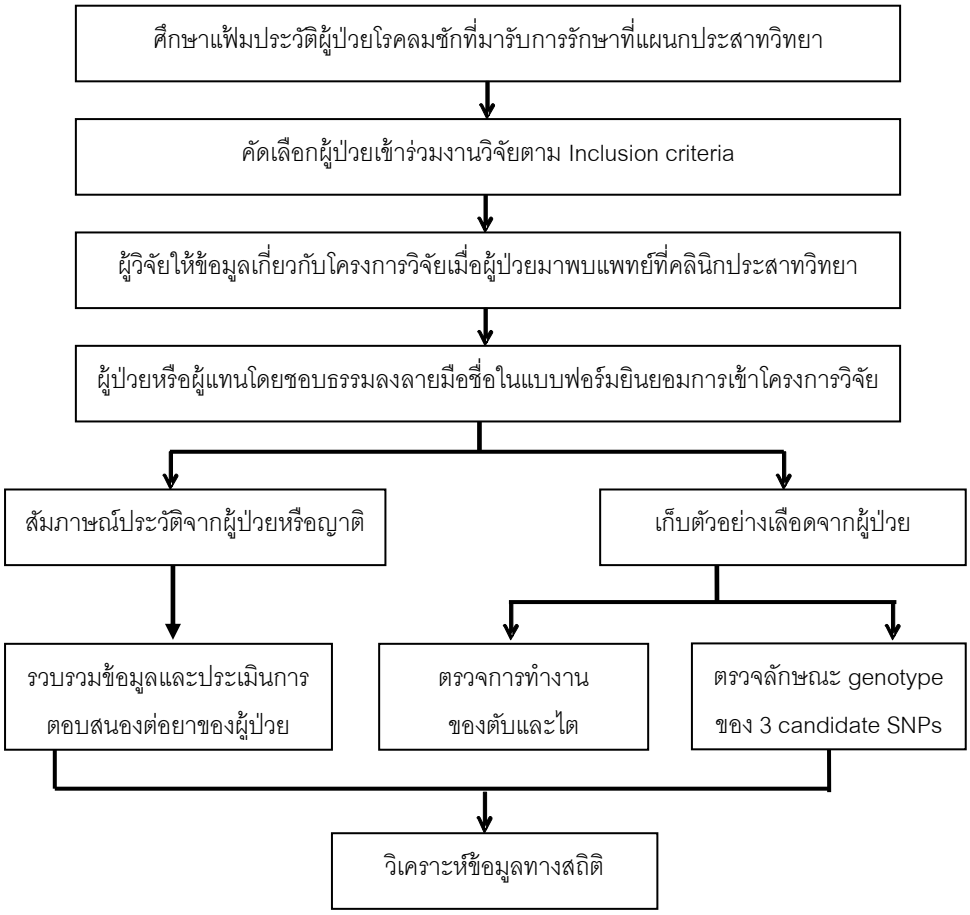
**อุปกรณ์และเครื่องมือ**

K3EDTA tube, Serum vacutainer tube, เครื่อง centrifuge Hermle Z383K, เครื่อง centrifuge Mikro 120, เครื่อง Vortex mixer, เครื่อง NanoDropTM 1000 Spectrophotometer, MicroAmp Optical 96-well reaction plate, MicroAmp Optical Adhesive Film kit และ StepOnePlus™ Real-Time PCR Systems

## 3.3 วิธีการดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นรูปแบบการวิจัยโดยการสังเกต (Observational research) แบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study)

3.3.1 แผนภูมิการดำเนินงาน




**ภาพที่** 7 แผนภาพแสดงขั้นตอนการดำเนินงานในการทำวิจัย

3.3.2 การดำเนินการวิจัย

1. การเก็บข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

รวบรวมข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ประวัติการรักษา ประวัติการชัก และประวัติครอบครัวที่เกี่ยวข้องของผู้ป่วย จากแฟ้มประวัติของผู้ป่วย ร่วมกับการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือญาติ หลังจากผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายมือชื่อในแบบฟอร์มยินยอมการเข้าร่วมโครงการวิจัย

2. การประเมินการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนของผู้ป่วย

ประเมินการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนของผู้ป่วยในการควบคุมอาการชักจากผลการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม คือผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน (carbamazepine-responsive epilepsy) และผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน (carbamazepine-resistant epilepsy) ตามนิยามของ International League Against Epilepsy ดังนี้ (Kwan และคณะ, 2010)

Carbamazepine-responsive epilepsy คือ การที่ผู้ป่วยไม่มีอาการชักใดๆ รวมถึงอาการเตือนก่อนชัก (aura) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เท่าของระยะห่างของอาการชัก (interseizure interval) หรือ 12 เดือน แล้วแต่ช่วงเวลาใดนานกว่าหลังจากได้รับยาคาร์บามาซีพีนในขนาดที่เหมาะสมแล้ว

Carbamazepine-resistant epilepsy คือ การที่ผู้ป่วยยังมีอาการชักอยู่หลังจากได้รับยาคาร์บามาซีพีนในขนาดที่เหมาะสมแล้ว

การพิจารณาความเหมาะสมของขนาดยาของยาคาร์บามาซีพีน คือผู้ป่วยได้รับขนาดยาคาร์บามาซีพีนอย่างน้อยร้อยละ 50 ของขนาดยาโดยเฉลี่ยสำหรับการรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ (Defined Daily Dose) ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโรค (World Health Organization [WHO], 2012) ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับการผ่าตัดสมองเพื่อรักษาโรคลมชักแล้วจัดเป็นผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา

3. การเก็บตัวอย่างเลือด

ทำการเก็บตัวอย่างเลือดจากเส้นเลือดดำบริเวณแขนของผู้ป่วยแต่ละราย โดยแบ่งเก็บเป็น 2 ส่วน ส่วนหนึ่งเก็บใน serum tube ประมาณ 10 มิลลิลิตรเพื่อใช้ในการส่งตรวจตรวจการทำงานของตับและไตของผู้ป่วย และอีกส่วนหนึ่งประมาณ 10 มิลลิลิตรเก็บใน EDTA tube เพื่อใช้ในการสกัด DNA

4. การเตรียมตัวอย่าง DNA

4.1 การแยก Buffy coat

นำตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยที่อยู่ใน EDTA tube มาปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง centrifuge ที่ควบคุมอุณหภูมิได้ ด้วยความเร็วรอบ 2500 rpm อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส เป็น

เวลา 15 นาที แล้วแยกเก็บชั้น Buffy coat ซึ่งมีลักษณะเป็นชั้นบางๆ สีขาวอยู่ตรงรอยต่อระหว่างพลาสม่าและเซลล์เม็ดเลือดแดง จากนั้นนำชั้น Buffy coat ที่ได้ไปปั่นเหวี่ยงอีกครั้งเพื่อแยกเอาพลาสม่าที่ยังเหลืออยู่ออกไป แล้วเก็บตัวอย่าง Buffy coat ที่ได้ไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำไปสกัด DNA

4.2 การแยกเอาเม็ดเลือดแดงออกจาก Buffy coat

นำชั้น Buffy coat ที่ได้นั้นมาล้างเอาเม็ดเลือดแดงออกก่อนที่จะนำไปสกัด DNA โดยมีขั้นตอนดังนี้คือ ผสม Erythrocyte lysis buffer (QIAGEN, German) เข้ากับ Buffy coat ที่แยกได้ทั้งหมด แล้วนำไปแช่ในน้ำแข็ง (4 องศาเซลเซียส) เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง centrifuge ด้วยความเร็วรอบ 400 g อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10 นาที แล้วเทของเหลวด้านบนทิ้ง เหลือส่วนตะกอนไว้ จากนั้นเติม Erythrocyte lysis buffer ลงไปผสมให้เข้ากันอีกครั้ง แล้วนำไปแช่น้ำแข็ง (4 องศาเซลเซียส) เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 400 g อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10 นาที แล้วเทส่วนน้ำออก ล้างตะกอน Buffy coat ที่เหลือด้วยสารละลาย PBS จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงอีกครั้ง ดูดเอาส่วนน้ำทิ้งไป แล้วจึงเก็บส่วน Buffy coat ที่ได้ไว้ในตู้แช่ -20 องศาเซลเซียสจนกว่าจะนำไปสกัด DNA

4.3 การสกัด DNA

ทำการสกัด DNA โดยใช้ชุดสกัด QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Germany) ซึ่งมีขั้นตอนดังต่อไปนี้คือ เติมตัวอย่าง buffy coat ที่ผสมกับ PBS 200 ไมโครลิตร ลงใน QIAGEN protease 20 ไมโครลิตร แล้วเติม Buffer AL (lysis buffer) 200 ไมโครลิตร ลงในตัวอย่างแล้วผสมให้เข้ากัน จากนั้นนำไป incubate ที่อุณหภูมิ 56 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10 นาที แล้วเติม absolute ethanol 200 ไมโครลิตร ลงในตัวอย่าง ผสมให้เข้ากันแล้วดูดตัวอย่างทั้งหมดใส่ลงใน spin column จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง centrifuge ที่ความเร็วรอบ 12,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที ทิ้ง filtrate ไป จากนั้นเติม Buffer AW1 500 ไมโครลิตรลงไปใน column แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 8,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที ทิ้ง filtrate ไป จากนั้นเติม Buffer AW2 500 ไมโครลิตร แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 13,000 rpm เป็นเวลา 3 นาที ทิ้ง filtrate ไป แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงอีกครั้งที่ความเร็วรอบ 13,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที จากนั้นเติม Buffer AE 100 ไมโครลิตร แล้วนำไป incubate ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 8,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที จะได้ filtrate คือ DNA จากนั้นนำ DNA ที่ได้ไปวัดความเข้มข้นด้วยเครื่อง Microvolume nucleic acid spectrophotometer

แล้วเก็บ DNA ที่สกัดได้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำไปตรวจลักษณะจีโนไทป์ของ SNPs ต่อไป

5. การตรวจลักษณะจีโนไทป์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G

ทำการตรวจลักษณะจีโนไทป์ของ 3 SNPs คือ *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G โดยใช้ชุดทดสอบ TaqMan Genotyping Assays (Applied Biosystems, USA) ตามวิธีการดังนี้คือ

5.1 การเตรียมตัวอย่าง DNA

นำตัวอย่าง DNA มาเจือจางด้วย DNAse free water ให้ได้ความเข้มข้นประมาณ 10 นาโนกรัม/ไมโครลิตร

5.2 การเตรียม reaction mixture

เตรียม reaction mixtures สำหรับปฏิกิริยา Polymerase Chain Reaction (PCR) การตรวจลักษณะจีโนไทป์ ของ 3 candidate SNPs ให้มีปริมาตรต่อหนึ่งปฏิกิริยาเท่ากับ 20 ไมโครลิตร โดยมีส่วนประกอบในปฏิกิริยา PCR เพื่อตรวจลักษณะ genotype ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A ดังแสดงในตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** แสดงส่วนประกอบในปฏิกิริยา PCR การตรวจลักษณะจีโนไทป์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A

| **ส่วนประกอบในปฏิกิริยา** | **ปริมาตรต่อหนึ่งปฏิกิริยา (มคล.)** |
|---|---|
| 2X TaqMan Genotyping Master Mix | 10 |
| 40X Taqman SNP Genotyping Assay | 0.5 |
| DNAse free Water | 7.5 |
| ตัวอย่าง DNA (10 นาโนกรัม/ไมโครลิตร) | 2 |
| ปริมาตรรวมต่อหนึ่งปฏิกิริยา | 20 |

สำหรับส่วนประกอบในปฏิกิริยา PCR เพื่อตรวจลักษณะจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G ดังแสดงในตารางที่ 7

**ตารางที่ 7** แสดงส่วนประกอบในปฏิกิริยา PCR การตรวจลักษณะจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G

| **ส่วนประกอบในปฏิกิริยา** | **ปริมาตรต่อหนึ่งปฏิกิริยา (มคล.)** |
|---|---|
| 2X TaqMan Genotyping Master Mix | 10 |
| 20X Taqman Drug Metabolism Genotyping Assay | 1 |
| DNAse free Water | 7 |
| ตัวอย่าง DNA (10 นาโนกรัม/ไมโครลิตร) | 2 |
| ปริมาตรรวมต่อหนึ่งปฏิกิริยา | 20 |

ทำการเตรียม reaction mixture ของแต่ละ SNPs โดยคำนวณปริมาตรรวมที่ต้องใช้ของ 2X TaqMan Genotyping Master Mix, 40X Taqman SNP Genotyping Assay หรือ 20X Taqman Drug Metabolism Genotyping Assay และ DNAse free Water ในแต่ละ reaction mixture ซึ่งเตรียมเผื่อไว้ 2 ปฏิกิริยา

ทำการเตรียม reaction mixture ของแต่ละ SNPs โดยการปิเปตส่วนประกอบต่างๆ ดังตารางที่ 6 และ 7 ตามปริมาตรที่ได้คำนวณไว้ ใส่ลงใน microcentrifuge tube แล้วผสมให้เข้ากัน โดยเตรียมทีละ SNPs จนครบทั้ง 3 SNPs ทั้งนี้ reaction mixture ที่เตรียมเสร็จแล้วต้องเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสตลอดเวลา

5.3 การเตรียม reaction plate

เติม reaction mixture ของแต่ละ SNPs ปริมาตร 18 ไมโครลิตรใส่ลงในแต่ละช่องของ PCR plate ให้ครบตามจำนวนตัวอย่าง DNA ที่ต้องการตรวจ และ อีก 1 ช่องสำหรับ negative control จากนั้นเติมตัวอย่าง DNA ของผู้ป่วยแต่ละราย จำนวน 2 ไมโครลิตร ใส่ลงในแต่ละช่องของ reaction plate ที่ได้เติม reaction mixture ไว้แล้วจนครบทุกตัวอย่าง และเติม DNAse free Water ในช่อง negative control ของแต่ละ SNPs โดยทำแบบเดียวกันทั้ง 3 SNPs จากนั้น

นำแผ่นฟิล์มมาปิดบน reaction plate ให้สนิท แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงเพื่อขจัดฟองอากาศ จากนั้นจึงนำ reaction plate ที่เตรียมเสร็จแล้วไปทำ PCR ต่อไป

5.4 การทำ Polymerase Chain Reaction (PCR)

ทำ PCR โดยใช้เครื่อง StepOnePlus™ Real-Time PCR Systems (Applied Biosystems, USA) โดยทำการตั้งค่าอุณหภูมิและระยะเวลาของแต่ละขั้นตอนในการทำ PCR ไว้ดังแสดงในตารางที่ 8

**ตารางที่** 8 แสดงการตั้งค่าอุณหภูมิและระยะเวลาของแต่ละขั้นตอนในการทำ PCR

| **ระยะเวลาและอุณหภูมิ** | | |
|---|---|---|
| Initial Steps | Denature | Anneal/Extension |
| HOLD | 50 Cycles | |
| 10 นาที 95 องศาเซลเซียส | 15 วินาที 92 องศาเซลเซียส | 90 วินาที 60 องศาเซลเซียส |

หลังจากทำ PCR เสร็จสมบูรณ์แล้ว ลักษณะ genotype ของทั้ง 3 SNPs จะถูกวิเคราะห์ต่อด้วยโปรแกรม StepOnePlus software เวอร์ชั่น 2.1

### 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.4.1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย แสดงผลในรูปความถี่และร้อยละ หรือในรูปค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean ± SD)

3.4.2 ความถี่ของ SNPs คือ *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G (allele frequencies และ genotype frequencies) แสดงในรูปร้อยละ และทดสอบ Hardy - Weinberg Equilibrium โดยใช้ Chi-square test

3.4.3 เปรียบเทียบความถี่อัลลีลของแต่ละ SNPs ที่ได้จากการศึกษานี้กับประชากรเชื้อชาติอื่นๆ โดยใช้ Z-test

3.4.4 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน กับผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย

ยาคาร์บามาซีพีน โดยใช้ Chi-square test, Student's t-test หรือ Mann-Whitney Test ตามความเหมาะสม

3.4.5 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของลักษณะจีโนไทป์ของ 3 candidate SNPs กับการได้รับยากันชักอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย โดยใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม

3.4.6 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรม ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกกับการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนโดยใช้ Multiple Logistic Regression analysis และแสดงผลในรูปของ odds ratios (OR) พร้อมกับ 95% confidence interval (95% CI)

ข้อมูลทั้งหมดจะทำการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS เวอร์ชั่น 16.0 ซึ่งจะพิจารณาค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ($P$- value<0.05)

# บทที่ 4

# ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

## 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยอาสาสมัครได้รับคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 91 คน แต่มีผู้ที่ถูกคัดออกจากการวิจัยเนื่องจากรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (poor adherance) จำนวน 1 คน จึงเหลือผู้ป่วยอาสาสมัครทั้งสิ้น 90 คน ที่เข้าสู่การวิจัยและนำมาวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้ป่วยอาสาสมัครทั้งหมดได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักชนิด focal epilepsy โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น symptomatic epilepsy (ร้อยละ 90) ที่เหลือเป็น possibly symptomatic epilepsy (ร้อยละ 10) ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยได้แสดงไว้ในตารางที่ 9 โดยผู้ป่วยอาสามัครมีอายุอยู่ในช่วง 16-72 ปี และอายุเฉลี่ยที่เริ่มเป็นโรคลมชักประมาณ 18 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่รักษาด้วยยากันชักประมาณ 19 ปี และระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนประมาณ 13 ปี (ตารางที่ 9)

รูปแบบการได้รับยากันชักในการศึกษานี้ผู้ป่วยร้อยละ 74 ได้รับยาคาร์บามาซีพีนร่วมกับยากันชักชนิดอื่น (polytherapy) โดยขนาดยาคาร์บามาซีพีนสูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับ (maximum dose) เฉลี่ยเท่ากับ 15.39 ± 7.59 มก./วัน/กก. และขนาดยาคาร์บามาซีพีนที่ใช้เพื่อคงฤทธิ์การรักษา (maintenance dose) เฉลี่ยเท่ากับ 13.44 ± 6.26 มก./วัน/กก. ในขณะที่สัดส่วนของขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน (Prescribed Daily Dose, PDD) ต่อขนาดยาโดยเฉลี่ยสำหรับการรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ (Defined Daily Dose, DDD) เท่ากับ 1.57 ± 0.73 สำหรับข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ผู้ป่วยร้อยละ 7.8 เคยมีประวัติอาการไม่พึงประสงค์จากยาคาร์บามาซีพีน ซึ่งอาการที่เกิดขึ้นได้แก่ เดินเซ เห็นภาพซ้อน และปวดหัว ทั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่พบดังกล่าวทั้งหมดนี้หายกลับเป็นปกติเมื่อผู้ป่วยได้รับยาคาร์บามาซีพีนในขนาดที่ลดลง

**ตารางที่** 9 แสดงข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

| ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก | ความถี่ (ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) | ร้อยละ, (พิสัย) |
|---|---|---|
| จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (คน) | 90 | |
| เพศ | | |
| ชาย | 29 | 32.2 |
| หญิง | 61 | 67.8 |
| อายุ (ปี) | (39.83 ± 12.67) | (16-72) |
| ช่วงอายุ (ปี) | | |
| <20 ปี | 4 | 4.4 |
| 20-29 ปี | 14 | 15.6 |
| 30-39 ปี | 32 | 35.6 |
| 40-49 ปี | 20 | 22.2 |
| 50-59 ปี | 13 | 14.4 |
| 60-69 ปี | 6 | 6.7 |
| ≥70 ปี | 1 | 1.1 |
| น้ำหนัก (กก.) | (59.31 ± 11.72) | (30 – 98) |
| ประวัติโรคลมชักในครอบครัว | | |
| มี | 14 | 15.6 |
| ไม่มี | 76 | 84.4 |
| ประวัติการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก | | |
| มี | 27 | 30.0 |
| ไม่มี | 63 | 70.0 |
| ประเภทของอาการชัก (Seizure types) | | |
| Partial | 54 | 60.0 |
| Mixed | 36 | 40.0 |
| อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก (ปี) | (18.15 ± 14.18) | (0.5 - 70) |
| อายุที่เริ่มรักษาโรคลมชัก (ปี) | (20.41 ± 14.27) | (0.5 - 70) |
| ระยะเวลาที่รักษาด้วยยากันชัก (ปี) | (19.06 ± 11.83) | (1.0 -52) |
| ระยะเวลาที่รักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน (ปี) | (12.96 ± 8.42) | (1.0 – 37) |

| ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก | ความถี่ (ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) | ร้อยละ, (พิสัย) |
|---|---|---|
| รูปแบบการได้รับยากันชัก | | |
| ใช้ยากันชักตัวเดียว (Monotherapy) | 23 | 25.6 |
| ใช้ยากันชักร่วมกันหลายตัว (Polytherapy) | 67 | 74.4 |
| ขนาดยาคาร์บามาซีพีนสูงสุดต่อน้ำหนักตัว (มก./วัน/กก.) | (15.39 ± 7.59) | (3.33 – 34.78) |
| ขนาดยาคาร์บามาซีพีนที่ได้รับต่อวันต่อน้ำหนักตัว (มก./วัน/กก.) | (13.44 ± 6.26) | (2.02 - 30.19) |
| สัดส่วน PDD/DDD | (1.57 ± 0.73) | (0.20 - 3.60) |
| ประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ | | |
| ไม่เคย | 83 | 92.2 |
| Ataxia | 5 | 5.6 |
| Diplopia | 1 | 1.1 |
| Headache | 1 | 1.1 |
| ประวัติการมีโรคร่วมอื่นๆ | | |
| ไม่มี | 70 | 77.78 |
| มี | 20 | 22.22 |

PDD, Prescribed Daily Dose; DDD, Defined Daily Dose

ในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยอาสาสมัครประมาณร้อยละ 22 มีโรคอื่นๆ ร่วมด้วย โดยโรคร่วมที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง (29.03%) รองลงมาคือ ภาวะไขมันในเลือดสูง (19.35%) นอกจากนี้ยังมีโรคอื่นๆ ที่พบร่วมอีก ดังที่ได้แสดงไว้ในตารางที่ 10

**ตารางที่ 10** แสดงรายการโรคร่วมอื่นๆ ของผู้ป่วย*

| โรคร่วม | จำนวน | ร้อยละ |
|---|---|---|
| Hypertension | 9 | 29.03 |
| Dyslipidemia | 6 | 19.35 |
| Mental retardation | 5 | 16.13 |
| Diabetes mellitus | 2 | 6.45 |

| โรคร่วม | จำนวน | ร้อยละ |
|---|---|---|
| Hyperthyroid | 2 | 6.45 |
| Migraine | 2 | 6.45 |
| Cardiovascular disease (CVD) | 1 | 3.23 |
| Psychosis (clinical improve) | 4 | 12.90 |
| **รวม** | **31** | **100** |

*ผู้ป่วยบางรายมีโรคร่วมมากกว่า 1 โรค

ตารางที่ 11 ได้แสดงรายการยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาคาร์บามาซีพีน โดยกลุ่มยาที่มีการใช้ร่วมกับยาคาร์บามาซีพีนมากที่สุดคือยาในกลุ่มยากันชัก รองลงมาคือยาในกลุ่มวิตามิน ส่วนชนิดยาที่มีการใช้ร่วมกับยาคาร์บามาซีพีนมากที่สุดคือ sodium valproate รองลงมาคือ phenobarbital, clonazepam และ clobazam

**ตารางที่ 11** แสดงรายการยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาคาร์บามาซีพีนและระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา*

| **รายการยาที่ใช้ร่วม** | **จำนวนผู้ป่วย (คน)** |
|---|---|
| **กลุ่มยากันชัก (antiepileptic drugs)** | |
| Phenytoin [sig.2] | 17 |
| Phenobarbital [sig.3] | 21 |
| Sodium valproate [sig.2] | 28 |
| Lamotrigine [sig.2] | 4 |
| Topiramate [sig.4] | 14 |
| Clonazepam [sig.2] | 21 |
| Levetiracetam [sig.4] | 8 |
| Gabapentin | 4 |
| Pregabalin | 4 |
| Clobazam | 21 |
| Acetazolamide | 1 |
| Zonisamide | 1 |

| รายการยาที่ใช้ร่วม | จำนวนผู้ป่วย (คน) |
|---|---|
| **กลุ่มวิตามิน** (Vitamins) | |
| Folic acid | 21 |
| Multivitamin | 1 |
| Vitamin B complex | 4 |
| **กลุ่มยาลดไขมันในเลือด** (Lipid lowering agent) | |
| Simvastatin | 6 |
| **กลุ่มยาลดความดันโลหิต** (Antihypertensive agent) | |
| Nifedipine | 1 |
| Amlodipine | 1 |
| Felodipine | 1 |
| Propranolol | 5 |
| Atenolol | 1 |
| Losartan | 3 |
| Telmisartan | 1 |
| Alfuzosin | 1 |
| **กลุ่มยารักษาโรคเบาหวาน** (Antidiabetic drug) | |
| Glibenclamide | 1 |
| Metformin | 2 |
| **กลุ่มยาคลายเครียด และยารักษาจิตเวช** | |
| Amitriptyline [sig.2] | 6 |
| Trihexyphenidyl | 2 |
| Chlorazepate dipotassium | 3 |
| Fluoxetine [sig.2] | 3 |
| Haloperidol [sig.2] | 2 |
| Risperidone [sig.4] | 1 |
| Alprazolam [sig.2] | 1 |
| Olanzapine [sig.3] | 1 |

| **รายการยาที่ใช้ร่วม** | **จำนวนผู้ป่วย (คน)** |
|---|---|
| **ยาอื่น ๆ** | |
| Aspirin | 2 |
| Methimazole | 1 |
| Thyroxine Sodium | 1 |
| Flunarizine | 1 |
| Cinnarizine | 3 |
| Dimenhydrinate | 1 |
| Prochlorperazine | 2 |
| Mefenamic acid | 1 |
| Glucosamine sulfate | 1 |
| Clopidogrel | 1 |

* ความหมายและการกำหนดระดับนัยสำคัญทางคลินิกได้แสดงไว้ในภาคผนวก ค

### 4.2 ความถี่ของ SNPs ในยีน *SCN1A* และ *EPHX1*

ผลการตรวจ candidate SNPs ในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* จากผู้ป่วยอาสาสมัครจำนวนทั้งสิ้น 91 ราย ได้แสดงไว้ในตารางที่ 12 โดยพบว่าความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย เท่ากับ 0.64, 0.47 และ 0.14 ตามลำดับ

**ตารางที่ 12** แสดงความถี่อัลลีลของ SNPs ในยีน *SCN1A* และ *EPHX1*

| **SNPs** | **จำนวนอัลลีล** | **ความถี่อัลลีล** (allele frequencies) |
|---|---|---|
| *SCN1A* IVS5N+5 G>A | | |
| G allele | 65 | 0.36 |
| A allele | 117 | 0.64 |
| รวม | 182 | |

| SNPs | จำนวนอัลลีล | ความถี่อัลลีล (allele frequencies) |
|---|---|---|
| *EPHX1* c.337T>C | | |
| T allele | 97 | 0.53 |
| C allele | 85 | 0.47 |
| รวม | 182 | |
| *EPHX1* c.416A>G | | |
| A allele | 157 | 0.86 |
| G allele | 25 | 0.14 |
| รวม | 182 | |

ผลการตรวจลักษณะจีโนไทป์และความถี่จีโนไทป (genotype frequencies) ของแต่ละ SNPs ในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* พบว่าทุกจีโนไทป์นั้นอยู่ในสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก (Hardy-Weinberg equilibrium) (Chi-square test, *P*- value >0.05) ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 13

**ตารางที่ 13** แสดงความถี่จีโนไทป์ ของ SNPs ในยีน *SCN1A* และ *EPHX1*

| SNPs | จีโนไทป์ | จำนวน | ความถี่จีโนไทป์ | *P*-value* |
|---|---|---|---|---|
| *SCN1A* IVS5N+5 G>A | GG | 14 | 0.154 | 0.275 |
| | AG | 37 | 0.407 | |
| | AA | 40 | 0.440 | |
| | รวม | 91 | | |
| *EPHX1* c.337T>C | TT | 27 | 0.297 | 0.628 |
| | CT | 43 | 0.473 | |
| | CC | 21 | 0.231 | |
| | รวม | 91 | | |
| *EPHX1* c.416A>G | AA | 68 | 0.747 | 0.802 |
| | AG | 21 | 0.231 | |
| | GG | 2 | 0.022 | |
| | รวม | 91 | | |

* ทดสอบด้วย Chi-square test

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบความถี่อัลลีลของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A ที่ได้จากกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักครั้งนี้กับประชากรเชื้อชาติต่างๆ ในการศึกษาอื่นๆ ก่อนหน้านี้นั้น พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่น (Abe และคณะ, 2008) ชาวจีนฮั่น (Kwan และคณะ, 2008) และชาวออสเตรีย (Zimprich และคณะ, 2008) แต่มีความแตกต่างกับชาวอังกฤษ (Tate และคณะ, 2005) ชาวอินเดีย (Grover และคณะ, 2010) และชาวอิตาลี (Manna และคณะ, 2011) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 14

**ตารางที่ 14** แสดงการเปรียบเทียบความถี่ของอัลลีล *SCN1A* IVS5N+5 G>A ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

| Ethnicity | G allele | A allele | **เอกสารอ้างอิง** |
|---|---|---|---|
| **Thai, n = 182** | **65** (35.7) | **117** (64.3) | **การศึกษานี้** |
| British, n = 850 | 406 (47.8) | 444 (52.2) ‡ | Tate และคณะ, 2005 |
| Japanese, n = 456 | 158 (34.6) | 298 (65.4) | Abe และคณะ, 2008 |
| Austrian, n = 738 | 304 (41.2) | 434 (58.8) | Zimprich และคณะ, 2008 |
| Han Chinese, n = 934 | 373 (39.9) | 561 (60.1) | Kwan และคณะ, 2008 |
| Indian, n = 724 | 336 (46.4) | 388 (53.6) ‡ | Grover และคณะ, 2010 |
| Italian, n = 1766 | 855 (48.4) | 911 (51.6) ‡ | Manna และคณะ, 2011 |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ) , n = จำนวนอัลลีล

‡ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากประชากรไทยในการศึกษานี้ (P- value <0.05, Z-test)

เมื่อมีการเปรียบเทียบความถี่อัลลีลของ *EPHX1* c.337T>C ที่ได้จากกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักในการศึกษาครั้งนี้กับประชากรเชื้อชาติอื่นๆ พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่น (Nakajima และคณะ, 2005) แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับชาวคอเคเซียน (Makmor-Bakry และคณะ, 2009) และชาวอินเดีย (Grover และคณะ, 2010) ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 15

**ตารางที่ 15** แสดงการเปรียบเทียบความถี่ของอัลลีล *EPHX1* c.337T>C ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

| Ethnicity | T allele | C allele | **เอกสารอ้างอิง** |
|---|---|---|---|
| **Thai, n = 182** | **97 (53.3)** | **85 (46.7)** | **การศึกษานี้** |
| Japanese, n = 192 | 105 (54.7) | 87 (45.3) | Nakajima และคณะ, 2005 |
| Caucasian, n = 800 | 551 (68.9) | 249 (31.1) ‡ | Makmor-Bakry และคณะ, 2009 |
| Indian, n = 736 | 473 (64.3) | 263 (35.7) ‡ | Grover และคณะ, 2010 |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ) , n = จำนวนอัลลีล

‡ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากประชากรไทยในการศึกษานี้ (P- value <0.05, Z-test)

สำหรับการเปรียบเทียบความถี่อัลลีลของ *EPHX1* c.416A>G ที่ได้จากกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักในการศึกษาครั้งนี้กับประชากรเชื้อชาติอื่น พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่น (Nakajima และคณะ, 2005) แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับชาวคอเคเซียน (Makmor-Bakry และคณะ, 2009) และชาวอินเดีย (Grover และคณะ, 2010) ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 16

**ตารางที่ 16** แสดงการเปรียบเทียบความถี่ของอัลลีล *EPHX1* c.416A>G ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

| Ethnicity | A allele | G allele | **เอกสารอ้างอิง** |
|---|---|---|---|
| **Thai, n = 182** | **157 (86.3)** | **25 (13.7)** | **การศึกษานี้** |
| Japanese, n = 192 | 166 (86.5) | 26 (13.5) | Nakajima และคณะ, 2005 |
| Caucasian, n = 800 | 645 (80.6) | 155 (19.4) ‡ | Makmor-Bakry และคณะ, 2009 |
| Indian, n = 744 | 582 (78.2) | 162 (21.8) ‡ | Grover และคณะ, 2010 |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ) , n = จำนวนอัลลีล

‡ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากประชากรไทยในการศึกษานี้ (P- value <0.05, Z-test)

## 4.3 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางคลินิกกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีน

จากผู้ป่วยอาสาสมัครที่ได้รับคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัยจำนวน 90 คน เมื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ในการควบคุมอาการชักของผู้ป่วยแต่ละรายตามนิยามของ International League Against Epilepsy หรือ ILAE (Kwan และคณะ, 2010) โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน (carbamazepine - responsive epilepsy) และผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน (carbamazepine - resistant epilepsy) ทั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวน 11 คนที่ได้รับยาคาร์บามาซีพีนในขนาดที่น้อยกว่าร้อยละ 50 ของขนาดยาโดยเฉลี่ยสำหรับการรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโรค (Defined Daily Dose, DDD) และยังคงมีอาการชักอยู่ ซึ่งยังไม่สามารถประเมินการตอบสนองต่อยาได้ จึงเหลือผู้ป่วยอาสาสมัครเข้าสู่การวิเคราะห์ข้อมูลจำนวนทั้งสิ้น 79 คน

### 4.3.1 ความสัมพันธ์ของปัจจัยทางคลินิกกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน

การเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน และผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ได้แสดงไว้ดังตารางที่ 17

**ตารางที่ 17** แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน และกลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน

| ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก | CBZ-resistant epilepsy (n = 57) | CBZ-responsive epilepsy (n = 22) | *P*-value |
|---|---|---|---|
| เพศ | | | |
| ชาย | 19 (33.3) | 5 (22.7) | 0.358* |
| หญิง | 38 (66.7) | 17 (77.3) | |
| อายุ (ปี) | 39.19 ± 11.38 | 41.77 ± 17.38 | 0.673‡ |
| น้ำหนักตัว (กก.) | 59.73 ± 10.89 | 54.86 ± 9.58 | 0.070† |
| อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก (ปี) | 15.82 ± 11.67 | 25.02 ± 19.07 | 0.039‡ |

| ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก | CBZ-resistant epilepsy (n = 57) | CBZ-responsive epilepsy (n = 22) | *P*-value |
|---|---|---|---|
| อายุที่เริ่มรักษาโรคลมชัก (ปี) | 18.43 ± 12.01 | 26.21 ± 18.79 | 0.069‡ |
| ระยะเวลาที่รักษาด้วยยากันชัก (ปี) | 20.33 ±10.25 | 15.09 ± 13.99 | 0.017‡ |
| ระยะเวลาที่รักษาด้วยคาร์บามาซีพีน(ปี) | 13.74 ± 8.16 | 10.36 ± 7.39 | 0.094‡ |
| ประวัติโรคลมชักในครอบครัว | | | |
| มี | 48 (84.2) | 18 (81.8) | 1.000* |
| ไม่มี | 9 (15.8) | 4 (18.2) | |
| ประวัติการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก | | | |
| มี | 26 (45.6) | 0 | <0.001* |
| ไม่มี | 31 (54.4) | 22 (100) | |
| ประเภทของอาการชัก | | | |
| Partial | 30 (52.6) | 19 (86.4) | 0.006* |
| Mixed | 27 (47.4) | 3 (13.6) | |
| รูปแบบการได้รับยากันชัก | | | |
| ใช้ยากันชักตัวเดียว (Monotherapy) | 7 (12.3) | 16 (72.7) | <0.001* |
| ใช้ยากันชักร่วมกันหลายตัว (Polytherapy) | 50 (87.7) | 6 (27.3) | |
| ยากันชักที่ได้รับร่วม | | | |
| Phenytoin | 11 (19.3) | 0 | 0.029* |
| Phenobarbital | 9 (15.8) | 3 (13.6) | 1.000* |
| Lamotrigine | 4 (7.0) | 0 | 0.572* |
| Valproic acid | 19 (33.3) | 3 (13.6) | 0.080* |
| ขนาดยาคาร์บามาซีพีนสูงสุดต่อน้ำหนักตัว (มก./วัน/กก.) | 18.85 ± 6.86 | 9.99 ± 5.20 | <0.001‡ |
| ขนาดยาคาร์บามาซีพีนที่ได้รับต่อวันต่อน้ำหนักตัว(มก./วัน/กก.) | 16.20 ± 5.63 | 9.25 ± 4.71 | <0.001‡ |
| สัดส่วน PDD/DDD | 1.90 ± 0.65 | 0.98 ± 0.43 | <0.001‡ |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

* วิเคราะห์ด้วย Chi-square test, † วิเคราะห์ด้วย Student t-test, ‡ วิเคราะห์ด้วย Mann Whitney test

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนกับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ และน้ำหนักตัวนั้น พบว่าผู้ป่วยโรคลมชักทั้งสองกลุ่มมีปัจจัยเรื่องอายุ เพศ และน้ำหนักตัวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*-value =0.358, 0.673 และ 0.070 ตามลำดับ)

สำหรับความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน กับข้อมูลทางคลินิกต่างๆ นั้นพบว่า ผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนมีอายุที่เริ่มเป็นโรคลมชักน้อยกว่า และมีระยะเวลาที่รักษาด้วยยากันชักมากกว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*-value = 0.039 และ 0.017 ตามลำดับ) นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มยังแตกต่างกันในเรื่องของประวัติการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก (*P*-value <0.001) ประเภทของอาการชัก (*P*-value = 0.006) และรูปแบบการได้รับยากันชัก (*P*-value <0.001) สำหรับการได้รับยากันชักร่วม ที่มีข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกนั้น พบว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา phenytoin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*-value = 0.029)

เมื่อพิจารณาขนาดยาคาร์บามาซีพีนที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีน ได้รับขนาดยาคาร์บามาซีพีนสูงสุด ขนาดยาคาร์บามาซีพีนที่ได้รับต่อวัน และสัดส่วน PDD/DDD ที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*-value <0.001)

เมื่อคำนึงถึงปัจจัยการเกิดอันตรกิริยาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างยาคาร์บามาซีพีนกับยากันชักอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย โดยพิจารณายากันชักที่อาจส่งผลเพิ่มหรือลดประสิทธิภาพการรักษาของยาคาร์บามาซีพีนนั้น พบว่ายา phenytoin, lamotrigine และ valproic acid มีข้อมูลว่ามีระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยากับยาคาร์บามาซีพีน ในระดับ 2 และยา phenobarbital มีระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยากับยาคาร์บามาซีพีนในระดับ 3 (Tatro, 2010)

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของลักษณะจีโนไทป์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A ของผู้ป่วย กับการได้รับยากันชัก phenytoin, phenobarbital, lamotrigine และ valproic acid พบว่าการได้รับยากันชักทั้ง 4 ชนิด ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A ดังที่แสดงในตารางที่ 18

**ตารางที่ 18** แสดงการเปรียบเทียบการได้รับยากันชักร่วมที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A

| ยากันชักที่ได้รับร่วม | กลุ่มจีโนไทป์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A | | | *P*-value* |
|---|---|---|---|---|
| | GG | AG | AA | |
| Phenytoin | 1 (8.3) | 6 (19.4) | 4 (11.1) | 0.610 |
| Phenobarbital | 1 (8.3) | 6 (50.0) | 5 (41.7) | 0.761 |
| Lamotrigine | 1 (25.0) | 1 (25.0) | 2 (50.0) | 1.000 |
| Valproic acid | 5 (22.7) | 9 (40.9) | 8 (36.4) | 0.421 |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ)

* ทดสอบด้วย Chi-square test หรือ Fisher's exact test

สำหรับความสัมพันธ์ของลักษณะจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C กับการได้รับยากันชัก phenytoin, phenobarbital, lamotrigine และ valproic acid ก็พบว่าการได้รับยากันชักทั้ง 4 ชนิดนี้ ไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังที่แสดงในตารางที่ 19

**ตารางที่ 19** แสดงการเปรียบเทียบการได้รับยากันชักร่วมที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C

| ยากันชักที่ได้รับร่วม | กลุ่มจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C | | | *P*-value* |
|---|---|---|---|---|
| | TT | CT | CC | |
| Phenytoin | 1 (9.1) | 8 (72.7) | 2 (18.2) | 0.172 |
| Phenobarbital | 2 (16.7) | 6 (50.0) | 4 (33.3) | 0.606 |
| Lamotrigine | 1 (25.0) | 2 (50.0) | 1 (25.0) | 1.000 |
| Valproic acid | 9 (40.9) | 6 (27.3) | 7 (31.8) | 0.060 |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ)

* ทดสอบด้วย Chi-square test หรือ Fisher's exact test

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของลักษณะจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.416A>G ของผู้ป่วย กับการได้รับยากันชัก phenytoin, phenobarbital, lamotrigine และ valproic acid ของผู้ป่วย พบว่าการได้รับยากันชัก phenytoin, phenobarbital และ valproic acid ไม่มีความ

แตกต่างในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.416A>G แต่การได้รับยา lamotrigine นั้นมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.416A>G อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังที่แสดงในตารางที่ 20

**ตารางที่ 20** แสดงการเปรียบเทียบการได้รับยากันชักร่วมที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.416A>G

| ยากันชักที่ได้รับร่วม | กลุ่มจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.416A>G | | | *P*-value* |
|---|---|---|---|---|
| | AA | AG | GG | |
| Phenytoin | 9 (81.8) | 2 (18.2) | 0 | 0.791 |
| Phenobarbital | 9 (75.0) | 3 (25.0) | 0 | 1.000 |
| Lamotrigine | 2 (50.0) | 0 | 2 (50.0) | 0.001 |
| Valproic acid | 16 (72.7) | 5 (22.7) | 1 (4.5) | 0.910 |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ)

* ทดสอบด้วย Fisher's exact test

### 4.3.2 ความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางคลินิกกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีน

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมคือ ลักษณะจีโนไทป์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G และปัจจัยทางคลินิกต่างๆ กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนด้วย multiple logistic regression พบว่าปัจจัยทางพันธุกรรมคือ *EPHX1* c.337T>C ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกคือ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชักและประเภทของอาการชักของผู้ป่วย มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนนั้นสัมพันธ์กับการมีลักษณะจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C เป็นแบบ CC และ CT มากกว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน (adjusted OR = 5.466 [95% CI: 1.109-26.942], *P*-value = 0.037 และ adjusted OR = 4.113 [95% CI: 1.079-15.685], *P*-value = 0.038 ตามลำดับ) และมีอายุที่เริ่มเป็นโรคลมชักน้อยกว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน (adjusted OR = 0.960 [95% CI: 0.925-0.997], *P*-value = 0.035) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีประเภทของอาการชักแบบ partial สัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อ

การรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบ mixed (adjusted OR = 0.169 [95% CI: 0.040-0.720], *P*-value = 0.016 ดังที่แสดงในตารางที่ 21

**ตารางที่** 21 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มจีโนไทป์ของความผันแปรในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* และปัจจัยทางคลินิกกับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน

| SNPs / **ข้อมูลทางคลินิก** | CBZ-resistant Epilepsy (n = 57) | CBZ-responsive epilepsy (n = 22) | Adjusted OR* (95% CI) | *P*-value |
|---|---|---|---|---|
| *SCN1A* IVS5N+5 G>A | | | | |
| GG | 8 (14.0) | 4 (18.2) | Reference | |
| AG | 23 (40.4) | 8 (36.4) | 1.738 (0.315-9.575) | 0.526 |
| AA | 26 (45.6) | 10 (45.4) | 1.721 (0.338-8.756) | 0.513 |
| *EPHX1* c.337T>C | | | | |
| TT | 12 (21.1) | 9 (40.9) | Reference | |
| CT | 29 (50.9) | 9 (40.9) | 4.113 (1.079-15.685) | 0.038 |
| CC | 16 (28.1) | 4 (18.2) | 5.466 (1.109-26.942) | 0.037 |
| *EPHX1* c.416A>G | | | | |
| AA | 43 (75.4) | 13 (59.1) | Reference | |
| AG | 12 (21.1) | 9 (40.9) | 0.756 (0.195-2.929) | 0.685 |
| GG | 2 (3.5) | 0 | - | 0.999 |
| **อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก (ปี)** | 15.82 ± 11.67 | 25.02 ± 19.07 | 0.960 (0.925-0.997) | 0.035 |
| **ประเภทของอาการชัก** | | | | |
| Partial | 30 (52.6) | 19 (86.4) | 0.169 (0.040-0.720) | 0.016 |
| Mixed | 27 (47.4) | 3 (13.6) | Reference | |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

*OR วิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression หลังจากปรับอิทธิพลของอายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก ประเภทของอาการชัก และ SNPs

OR = Odds ratio, CI = Confidence interval

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของลักษณะอัลลีลใน *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G และปัจจัยทางคลินิกต่างๆ กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนนั้น พบว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีล C ใน *EPHX1* c.337T>C ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกคือ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก และประเภทของอาการชักของผู้ป่วย มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน โดยผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนนั้นสัมพันธ์กับการมีอัลลีล C ใน *EPHX1* c.337T>C มากกว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน (adjusted OR = 2.476 [95% CI: 1.117-5.485], *P*-value = 0.026) และมีอายุที่เริ่มเป็นโรคลมชักน้อยกว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน (adjusted OR = 0.966 [95% CI: 0.941-0.991], *P*-value = 0.008) อีกทั้งผู้ป่วยที่มีประเภทของอาการชักแบบ partial สัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบ mixed (adjusted OR = 0.194 [95% CI: 0.073-0.518], *P*-value = 0.001 ดังที่แสดงในตารางที่ 22

**ตารางที่** 22 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มอัลลีลของความผันแปรในยีน *SCN1A* และ *EPHX1* และปัจจัยทางคลินิกกับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน

| SNPs / **ข้อมูลทางคลินิก** | CBZ-resistant epilepsy (n = 114) | CBZ-responsive epilepsy (n = 44) | Adjusted OR* (95% CI) | *P*-value |
|---|---|---|---|---|
| *SCN1A* IVS5N+5 G>A | | | | |
| G | 39 (34.2) | 16 (36.4) | Reference | |
| A | 75 (65.8) | 28 (63.6) | 0.941 (0.411 - 2.156) | 0.886 |
| *EPHX1* c.337T>C | | | | |
| T | 53 (46.5) | 27 (61.4) | Reference | |
| C | 61 (53.5) | 17 (38.6) | 2.476 (1.117 – 5.485) | 0.026 |
| *EPHX1* c.416A>G | | | | |
| A | 98 (86.0) | 35 (79.5) | Reference | |
| G | 16 (14.0) | 9 (20.5) | 0.933 (0.319 - 2.730) | 0.899 |
| **อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก (ปี)** | 15.82 ± 11.67 | 25.02 ± 19.07 | 0.966 (0.941 - 0.991) | 0.008 |

| SNPs / **ข้อมูลทางคลินิก** | CBZ-resistant epilepsy (n = 114) | CBZ-responsive epilepsy (n = 44) | Adjusted OR* (95% CI) | *P*-value |
|---|---|---|---|---|
| **ประเภทของอาการชัก** | | | | |
| Partial | 30 (52.6) | 19 (86.4) | 0.194 (0.073 - 0.518) | 0.001 |
| Mixed | 27 (47.4) | 3 (13.6) | Reference | |

แสดงข้อมูลในรูปของความถี่ (ร้อยละ) หรือ ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

*OR วิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression หลังจากปรับอิทธิพลของอายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก ประเภทของอาการชัก และความผันแปรทั้ง 3 SNPs

OR = Odds ratio, CI = Confidence interval

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยทั้งทางพันธุกรรมและไม่ใช่พันธุกรรมกับการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีนด้วยวิธี Multiple logistic regression ได้โมเดลที่อธิบายความสัมพันธ์ของตัวแปรทางพันธุกรรมและไม่ใช่พันธุกรรม กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน เป็นแบบ non genetic และ Pharmacogenetics โดยค่าสัมประสิทธิ์ความถดถอย ($\beta$) ค่า odds ratio และนัยสำคัญของตัวแปรต่างๆ แสดงไว้ในตารางที่ 23

**ตารางที่ 23** แสดงโมเดล Non genetic และ Pharmacogenetics อธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและไม่ใช่พันธุกรรมกับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน

| ตัวแปร | Non genetic model | | | Pharmacogenetic model | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\beta$ | Adjusted OR* (95% CI) | *P*-value | $\beta$ | Adjusted OR* (95% CI) | *P*-value |
| อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก | -0.032 | 0.968 (0.934-1.004) | 0.080 | -0.040 | 0.960 (0.925-0.997) | 0.035 |
| ประเภทของอาการชัก | | | | | | |
| Partial | -1.511 | 0.221 (0.057-0.855) | 0.029 | -1.779 | 0.169 (0.040-0.720) | 0.016 |
| *EPHX1* c.337T>C | | | | | | |
| CC genotype | - | - | - | 1.698 | 5.466 (1.109-26.942) | 0.037 |
| CT genotype | - | - | - | 1.414 | 4.113 (1.079-15.685) | 0.038 |

ในการศึกษานี้พบว่าโมเดล non genetic ที่ประกอบด้วยตัวแปรคือ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก ประเภทของอาการชักแบบ partial สามารถอธิบายการที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีนได้ร้อยละ 20 ($r^2$ = 0.200) ในขณะที่โมเดล pharmacogenetics ซึ่งประกอบด้วยตัวแปรคือ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก ประเภทของอาการชักแบบ partial และการมีลักษณะจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C เป็น CC หรือ CT จะสามารถอธิบายการที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีนได้ร้อยละ 29.2 ($r^2$ = 0.292)

# บทที่ 5

# สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

## อภิปรายผลการวิจัย

การรักษาผู้ป่วยโรคลมชักนั้นมีเป้าหมายเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอาการชักและไม่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา เพื่อลดผลเสียจากอาการชักทั้งในด้านร่างกาย จิตใจ และสังคมต่อตัวผู้ป่วย (Lowenstein, 2008) แต่ปัญหาที่สำคัญคือผู้ป่วยถึงร้อยละ 30 ยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยากันชักอย่างเหมาะสมแล้วก็ตาม (Kwan และ Brodie, 2000; Kwan และ Sander, 2004) โดยการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักที่มีความแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละรายนั้น อาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาระหว่างบุคคล ซึ่งเป็นผลจากหลายปัจจัย ทั้งปัจจัยทางคลินิกต่างๆ และปัจจัยด้านพันธุกรรมของผู้ป่วย

ยาคาร์บามาซีพีนนั้นเป็นยากันชักที่เป็นยาเลือกตัวแรกที่มีการใช้มากตัวหนึ่งในการรักษาโรคลมชักหลายชนิด และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนมีการตอบสนองต่อยาในการควบคุมอาการชักที่แตกต่างกันไปเช่นกัน โดยผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนประมาณหนึ่งในสามนั้นไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ (Kwan และ Brodie, 2001; Meng และคณะ, 2011) ในการศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์ครั้งนี้ ผู้วิจัยจึงสนใจความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย กับปัจจัยด้านพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา และปัจจัยทางคลินิกต่างๆ เพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาเลือกใช้ยากันชักที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการชักได้รวดเร็วและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ในการศึกษาครั้งนี้ทำในแผนกประสาทวิทยาของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ผู้ป่วยอาสาสมัครส่วนใหญ่จึงมีสภาวะของโรคที่ซับซ้อน อีกทั้งผู้ป่วยทั้งหมดเป็นโรคลมชักชนิด focal epilepsy และส่วนใหญ่เป็นแบบ symptomatic ซึ่งมีหลักฐานว่าสัมพันธ์กับโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยา (Kwan และ Brodie, 2000) จึงพบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชักร่วมกันหลายตัว (polytherapy) สูง โดยขนาดยาคาร์บามาซีพีนเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันต่อน้ำหนักตัว พบว่าอยู่ในช่วงของขนาดแนะนำของยาในการรักษาโรคลมชัก และเมื่อพิจารณาความเหมาะสมของขนาดยาคาร์บามาซีพีนที่ผู้ป่วยทั้งหมด

ได้รับต่อวัน พบว่าเป็น 1.57 เท่าของขนาดยาโดยเฉลี่ยสำหรับการรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันต่อขนาดยาโดยเฉลี่ยสำหรับการรักษาโรคลมชักในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก (PDD/DDD) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนั้น พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน มีสัดส่วน PDD/DDD เท่ากับ 0.98 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีน มีสัดส่วน PDD/DDD เท่ากับ 1.9 ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของขนาดยาคาร์บามาซีพีนที่ผู้ป่วยต้องการ

ผลจากการศึกษานี้พบว่าความถี่อัลลีลของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A นั้นไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักชาวเอเชียอื่นๆ อย่างชาวญี่ปุ่นและจีนฮั่น แต่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับผู้ป่วยโรคลมชักชาวอินเดีย ซึ่งอาจเนื่องมาจากการศึกษาในผู้ป่วยชาวอินเดียนั้น ประชากรที่ศึกษาเป็นชาว Indo-Europeans ที่อยู่ทางตอนเหนือของอินเดีย ซึ่งมีลักษณะที่คล้ายคลึงกับชาวคอเคเซียนมากกว่าชาวเอเชียทั่วไป (Majumder, 1998) ส่วนความถี่อัลลีลของ *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทยของการศึกษานี้นั้นเป็นไปในทิศทางเดียวกันคือ ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่น แต่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับผู้ป่วยโรคลมชักชาวคอเคเซียนกับชาวอินเดีย ซึ่งเป็นประชากรกลุ่มเดียวกับการศึกษาใน *SCN1A* IVS5N+5 G>A

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิกกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีน ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีน กับปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ อายุ เพศ และน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Seo และคณะ (2006) ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีน กับ อายุ เพศ และ น้ำหนักตัวของผู้ป่วย เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Hitiris และคณะ (2007) ที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านเพศ กับการไม่ตอบสนองต่อยากันชักของผู้ป่วย และผลการศึกษาของ Sánchez และคณะ (2010) ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชัก กับ อายุ เพศ และ น้ำหนักตัวของผู้ป่วย

สำหรับปัจจัยทางคลินิกที่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในการศึกษานี้ ได้แก่ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก ระยะเวลาที่รักษาด้วยยากันชัก ประวัติการผ่าตัดรักษาโรคลมชัก และประเภทของอาการชัก ซึ่ง

สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Seo และคณะ (2006) ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการไม่ตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน กับการเริ่มเป็นโรคลมชักตั้งแต่อายุน้อย และในทำนองเดียวกัน การศึกษาของ Cockerell และคณะ (1997) ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมชักและรับการรักษาด้วยยากันชัก พบว่าผู้ป่วยที่เริ่มเป็นโรคลมชักตั้งแต่อายุน้อยและมีอาการชักแบบ Partial seizure มี seizure free น้อยกว่าผู้ป่วยที่เริ่มเป็นโรคลมชักตอนอายุมากกว่าและมีอาการชักแบบ Generalized seizure สอดคล้องกับผลการศึกษาต่างๆ ก่อนหน้านี้ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชัก กับอายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก และประเภทของอาการชักเช่นกัน (Perucca. 1998; Regesta และ Tanganelli, 1999; Mohanraj และ Brodie, 2006; French, 2007; Sánchez และคณะ, 2010) สำหรับระยะเวลาที่รักษาด้วยยากันชัก ในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนสัมพันธ์กับระยะเวลาที่รักษาด้วยยากันชัก มากกว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับผลการศึกษานี้ ที่พบความสัมพันธ์กับอายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก ส่วนประวัติการผ่าตัดรักษาโรคลมชักของผู้ป่วยนั้น เป็นหนึ่งในเกณฑ์ที่ประเมินว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน จึงเป็นปัจจัยที่แตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

สำหรับรูปแบบการได้รับยากันชักแบบใช้ยากันชักตัวเดียว หรือใช้ยากันชักร่วมกันหลายตัว และขนาดยาคาร์บามาซีพีนที่ผู้ป่วยได้รับ แตกต่างกันอย่างชัดเจนระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มและเป็นสิ่งที่คาดหมายได้ เนื่องจากในแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคลมชักนั้น เริ่มต้นจากการใช้ยากันชักเพียงชนิดเดียวที่เหมาะสมกับอาการชักด้วยขนาดการรักษาขั้นต่ำ แล้วเพิ่มขนาดยากันชักจนกระทั่งควบคุมอาการชักได้ในขนาดยาที่ผู้ป่วยทนอาการข้างเคียงได้ และประเมินผลการควบคุมอาการชักของยาเพื่อเปลี่ยนหรือเพิ่มชนิดยากันชัก เมื่อผู้ป่วยได้รับยากันชักชนิดนั้นในขนาดที่เหมาะสม เป็นระยะเวลาที่นานเพียงพอ (สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย และสถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์, 2552) ดังนั้น ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีนจึงมีแนวโน้มที่จะได้รับการรักษาด้วยยากันชักหลายตัว และยาคาร์บามาซีพีนขนาดที่สูง รูปแบบการได้รับยากันชักและขนาดยาคาร์บามาซีพีนที่ผู้ป่วยได้รับ จึงอาจเป็นตัวแปรตามที่ได้รับอิทธิพลจากปัจจัยต่างๆ เช่นเดียวกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ซึ่งเป็น outcome ที่สนใจในการศึกษานี้

การใช้ยากันชักร่วมกันหลายชนิดนั้นมีโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา เป็นปัจจัยสำคัญที่ควรคำนึงถึง เมื่อพิจารณาปัจจัยเรื่องการเกิดอันตรกิริยาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

ระหว่างยาคาร์บามาซีพีน กับยากันชักอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย โดยคำนึงถึงยากันชักที่อาจส่งผลเพิ่มหรือลดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ได้แก่ phenytoin, lamotrigine, valproic acid และ phenobarbital พบว่าผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G ได้รับยากันชักทั้ง 4 ชนิด ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.416A>G ที่ได้รับยา lamotrigine แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีข้อมูลว่ายา lamotrigine อาจเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์กับยาคาร์บามาซีพีน โดยการยับยั้งเอนไซม์ microsomal epoxide hydrolase ทำให้ระดับ carbamazepine-10,11 epoxide เพิ่มขึ้น และเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์กับยาคาร์บามาซีพีนโดยออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel เหมือนกัน ส่งผลให้เพิ่มฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและผลข้างเคียงของยาคาร์บามาซีพีน (Wurden และ Levy, 2002; Tatro, 2010) แต่ทั้งนี้นั้นการประเมินผลการควบคุมอาการชักของยาคาร์บามาซีพีนในการศึกษานี้ ทำเมื่อผู้ป่วยได้รับยาคาร์บามาซีพีนในขนาดที่เหมาะสม คงที่ติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ซึ่งเกิน steady state และระยะเวลาที่เกิด autoinduction ของยาแล้ว ซึ่งอาจลดอิทธิพลจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ อีกทั้งผู้ป่วยที่ได้รับยา lamotrigine มีจำนวนเพียง 4 คน อาจไม่เพียงพอที่จะวิเคราะห์โดยการแบ่งกลุ่มย่อยเป็น 3 กลุ่มจีโนไทป์

จากหลักฐานการศึกษาต่างๆ ที่ผ่านมาชี้ให้เห็นว่าการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากันชักนั้น มีความสัมพันธ์กับหลายปัจจัย ได้แก่ สาเหตุของการชัก (etiology), อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก ประเภทของอาการชัก จำนวนของการชักก่อนเริ่มรักษา ประวัติโรคลมชักในครอบครัว ประวัติการเกิด febrile convulsions การได้รับบาดเจ็บทางสมองซึ่งเป็นสาเหตุของโรคลมชัก และ ปัจจัยทางพันธุกรรม (Regesta และ Tanganelli, 1999; Kwan และ Brodie, 2000; French, 2007; Hitiris และคณะ, 2007; Löscher และคณะ, 2009; Sisodiya และ Marini, 2009) การศึกษาทางเภสัชพันธุศาสตร์นี้จึงศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางคลินิกกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วย multiple logistic regression พบว่าปัจจัยทางพันธุกรรมคือ *EPHX1* c.337T>C ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกคือ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก และประเภทของอาการชักของผู้ป่วย มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนนั้นสัมพันธ์กับการมีลักษณะจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C เป็นแบบ CC และ CT มากกว่าผู้ป่วย

โรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิก คือ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก และประเภทของอาการชัก กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน มีความสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์แบบ bivariate ของการศึกษานี้และสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ผ่านมาแล้ว (Perucca. 1998; Regesta และ Tanganelli, 1999; Mohanraj และ Brodie, 2006; Seo และคณะ, 2006; French, 2007; Sánchez และคณะ, 2010) กล่าวคือ ผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนนั้นสัมพันธ์กับอายุที่เริ่มเป็นโรคลมชักน้อยกว่า และผู้ป่วยที่มีประเภทของอาการชักแบบ partial สัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบ mixed

สำหรับปัจจัยด้านพันธุกรรม ความผันแปรในยีน *EPHX1* คือ *EPHX1* c.337T>C ซึ่งสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้น มีความสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Nakajima และคณะ (2005) ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่นที่ได้รับคาร์บามาซีพีน โดยพบว่า c.337T>C มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของสัดส่วน diol/epoxide ในพลาสม่า ซึ่งเป็นค่าที่สะท้อน activity ของเอนไซม์ Microsomal epoxide hydrolase ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง carbamazepine-10,11-epoxide ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการต้านอาการชัก ให้อยู่ในรูป diol ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และยังสนับสนุนผลการศึกษาของ Makmor-Bakry และคณะ (2009) ที่พบว่า *EPHX1* c.337T>C เป็นหนึ่งใน predictor สำหรับ maintenance dose ของยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวคอเคเชียน ดังนั้นจึงสันนิษฐานได้ว่า การที่มี c.337T>C อาจมีผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงและขจัด active metabolite ของยาคาร์บามาซีพีนให้เกิดเร็วขึ้น ทำให้ระดับของ carbamazepine-10,11-epoxide ต่ำลง จึงส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาของยาคาร์บามาซีพีนในการควบคุมอาการชักได้

อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของ *EPHX1* c.416A>G กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ซึ่งขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Nakajima และคณะ (2005) ที่พบว่า c.416A>G มีความสัมพันธ์กับการลดลงของสัดส่วน diol/epoxide ในพลาสม่า และตรงข้ามกับการศึกษาของ Makmor-Bakry และคณะ (2009) ที่พบว่า *EPHX1* c.416A>G เป็นอีกหนึ่ง predictor สำหรับ maintenance dose ของยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวคอเคเชียน ซึ่งความแตกต่างดังกล่าว อาจสืบเนื่องมาจากการพบความถี่จีโนไทป์ของ homozygous variant นี้ต่ำเพียงร้อยละ 2.2 ในผู้ป่วยชาวไทย ทำให้ผู้ป่วยอาสาสมัครส่วน

ใหญ่มีลักษณะจีโนไทป์เป็น wild-type กับ heterozygous จึงไม่เห็นผลกระทบต่อการทำงานของเอนไซม์ Microsomal epoxide hydrolase ในการศึกษานี้

ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย ซึ่งสนับสนุนผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักชาวจีนและผู้ป่วยโรคลมชักชาวอิตาเลียน (Kwan และคณะ, 2008; Manna และคณะ, 2011) แต่ตรงข้ามกับการศึกษาในผู้ป่วยโรคลมชักชาวญี่ปุ่นของ Abe และคณะ (2008) และไม่สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Tate และคณะ (2005) ซึ่งพบว่า *SCN1A* IVS5N+5 G>A มีผลต่อขนาดยาสูงสุดของคาร์บามาซีพีนที่ผู้ป่วยได้รับ (maximum dose) และยังมีผลต่อการเกิด alternative splicing ของ *SCN1A* ในสมอง โดยพบว่าอัลลีล G นั้นมีการแสดงออกของ exon 5 ทั้งในรูปแบบ neonatal exon (5N) และ adult exon (5A) ในขณะที่อัลลีล A มีการแสดงออกของ 5N ที่ลดลง แต่ทั้งนี้การศึกษาของ Zimprich และคณะ กลับไม่พบความสัมพันธ์ของความผันแปรนี้ กับขนาดยาของคาร์บามาซีพีนที่ได้รับเพื่อคงฤทธิ์การรักษา (maintenance dose) ในผู้ป่วยโรคลมชักแบบ focal epilepsy ชาวออสเตรีย ซึ่งความขัดแย้งระหว่างผลการศึกษาต่างๆ เหล่านี้ อาจเป็นผลสืบเนื่องจากความแตกต่างของเชื้อชาติ สาเหตุของการชัก (etiology) และ นิยามของการตอบสนองต่อยากันชักในแต่ละการศึกษา นอกจากนี้มีหลักฐานจากการศึกษาด้วย patch clamp พบว่าแต่ละ exon 5 splice variant ของ *SCN1A* นั้นมีความไวต่อยาคาร์บามาซีพีนที่ไม่แตกต่างกัน (Thompson และคณะ, 2011) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุส่วนหนึ่งของการไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง *SCN1A* IVS5N+5 G>A กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทยของการศึกษานี้ นอกจากนี้ผลของความผันแปรทางพันธุกรรมในยีนเดี่ยว อาจถูกบดบังโดยอิทธิพลของยีนอื่นๆ หรือปัจจัยแวดล้อม จนทำให้ไม่เห็นผลของความผันแปรทางพันธุกรรมนี้ได้ (Depondt และ Shorvon, 2006; Löscher และคณะ, 2009).

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของลักษณะอัลลีลใน *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G และปัจจัยทางคลินิกต่างๆ กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนนั้น พบว่าสนับสนุนผลการวิเคราะห์ของลักษณะจีโนไทป์ โดยปัจจัยทางพันธุกรรมคือ อัลลีล C ซึ่งเป็น variant allele ใน *EPHX1* c.337T>C ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกคือ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก และประเภทของอาการชักของผู้ป่วย มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน กล่าวคือผู้ป่วยโรคลมชักที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนนั้น สัมพันธ์กับการมีอัลลีล C ใน *EPHX1*

c.337T>C มากกว่าผู้ป่วยโรคลมชักที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน และมีอายุที่เริ่มเป็นโรคลมชักน้อยกว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน อีกทั้งผู้ป่วยที่มีประเภทของอาการชักแบบ partial สัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอาการชักแบบ mixed

เมื่อพิจารณาโมเดล non genetic และ โมเดล pharmacogenetics อธิบายถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและไม่ใช่พันธุกรรม กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน พบว่าโมเดล pharmacogenetics ซึ่งประกอบด้วย ตัวแปรคือ ปัจจัยทางพันธุกรรม ได้แก่ การมีลักษณะจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C เป็น CC หรือ CT และปัจจัยที่ไม่ใช่พันธุกรรม ได้แก่ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก ประเภทของอาการชักแบบ partial สามารถอธิบายการที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีนได้ร้อยละ 29.2 มากกว่าโมเดล non genetic ที่สามารถอธิบายการที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคาร์บามาซีพีนได้ร้อยละ 20

**สรุปผลการวิจัย**

จากผลการวิจัยครั้งนี้ พบความถี่ของอัลลีลของ *SCN1A* IVS5N+5 G>A, *EPHX1* c.337T>C และ *EPHX1* c.416A>G ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย เท่ากับ 0.64, 0.47 และ 0.14 ตามลำดับ และจากผลการวิเคราะห์พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์การไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ได้แก่ ความผันแปรทางพันธุกรรม *EPHX1* c.337T>C ร่วมกับปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก ประเภทของอาการชัก ซึ่งตัวแปรดังกล่าวทั้งหมดนี้สามารถอธิบายการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนได้ ร้อยละ 29.2

ผลการศึกษาครั้งนี้ทำให้ทราบเบื้องต้นว่าการมีลักษณะจีโนไทป์เป็น CC และ CT ของ *EPHX1* c.337T>C นั้น และปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุที่เริ่มเป็นโรคลมชัก และประเภทของอาการชักนั้นมีความสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย การทราบถึงลักษณะจีโนไทป์ของ *EPHX1* c.337T>C ร่วมกับปัจจัยทางคลินิกดังกล่าวของผู้ป่วย อาจจะมีประโยชน์ในการพิจารณาเลือกใช้ยาคาร์บามาซีพีนในการรักษาผู้ป่วยได้มีอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น และเป็นแนวทางในการตัดสินใจเลือกใช้ยากันชักชนิดอื่นแทนในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน เพื่อให้บรรลุเป้าหมายของการรักษาโรคลมชักคือ ไร้อาการชักในเวลาที่น้อยลง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาเบื้องต้น จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

**ข้อจำกัดของการศึกษาและข้อเสนอแนะ**

เนื่องจากผู้ป่วยอาสาสมัครในการศึกษานี้ สุ่มมาจากโรงพยาบาลเพียง 1 แห่ง จึงเป็นข้อมูลเบื้องต้น อาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมแบบ multicenter เพื่อที่จะเป็นตัวแทนของประชากรชาวไทยทั้งหมด อีกทั้งผลจากการวิเคราะห์ในครั้งนี้ พบว่าปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางคลินิกต่างๆ สามารถอธิบายการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนได้เพียงร้อยละ 29.2 อาจจะมีตัวแปรอื่นๆ อีกที่มีความสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective) ในประชากรกลุ่มใหญ่กว่านี้ เพื่อยืนยันผลการศึกษานี้และพัฒนาโมเดล pharmacogenetics ที่สามารถอธิบายการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคาร์บามาซีพีนได้มากขึ้นต่อไป

# รายการอ้างอิง

## ภาษาไทย

สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย และ กรมการแพทย์. สถาบันประสาทวิทยา. (2552). แนวทางการรักษาโรคลมชัก Epilepsy : Clinical Practice Guidelines (CD-ROM).

## ภาษาอังกฤษ

Abe, T., Seo, T., Ishitsu T., Nakagawa, T., Hori, M., and Nakagawa, K. (2008). Association between *SCN1A* polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy. Br J Clin Pharmacol 66: 304-307.

Anderson, G.D. (2008). Gender differences in pharmacological response. Int Rev Neurobiol 83:1-10.

Bauer L.A. (2008). Applied Clinical Pharmacokinetics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill.

Bernus, I., Dickinson, R.G., Hooper, W.D., and Eadie, M.J. (1994). Early stage autoinduction of carbamazepine metabolism in humans. Eur J Clin Pharmacol 47(4): 355-360.

Bernus, I., Dickinson, R.G., Hooper, W.D., and Eadie, M.J. (1996). Dose-dependent metabolism of carbamazepine in humans. Epilepsy Res 24: 163-172.

Bourdet, S.V, Gidal, B.E., and Alldredge, B.K. (2001). Pharmacologic management of epilepsy in the elderly. J Am Pharm Assoc 41: 421-436.

Brodie, M.J. (2005). Response to antiepileptic drug therapy: winners and losers. Epilepsia 46: 31-32.

Brodie, M.J., and Dichter, M.A. (1996). Antiepileptic drugs. N Engl J Med 334: 168-175.

Catterall, W.A., Goldin, A.L., and Waxman, S.G. (2005). International Union of Pharmacology XLVII Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol Rev 57: 397–409.

Cockerell, O.C., et al. (1997). Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population based study. Epilepsia 38: 31–46.

Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 30: 389-399.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981). Proposal for revised clinical classification and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22: 489-501.

Decker, M., Arand, M., and Cronin, A. (2009). Mammalian epoxide hydrolases in xenobiotic metabolism and signalling. Arch Toxicol 83: 297–318.

Denac, H., Mevissen, M., and Scholtysik, G. (2000). Structure, function and pharmacology of voltage-gated sodium channels. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 362: 453–479.

Depondt, C. (2006). The potential of pharmacogenetics in the treatment of epilepsy. Eur J Paediatr Neurol 10: 57-65.

Depondt, C., and Shorvon, S.D. (2006). Genetic association studies in epilepsy pharmacogenomics: lessons learnt and potential applications. Pharmacogenomics 7(5): 731-745.

Devinsky, O. (1999). Patients with refractory seizure. N Engl J Med 340: 1565-1570.

Eichelbaum, M., Ekbom, K., Bertilsson, L., Ringberger, V.A., and Rane, A. (1975). Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses. Europ J clin Pharmacol 8: 337-341.

Eichelbaum, M., Köthe, K.W., Hoffmann, F., and Unruh, G.E. (1982). Use of stable labelled carbamazepine to study its kinetics during chronic carbamazepine treatment. Eur J Clin Pharmacol 23: 241-244.

Fertig, E.J., and Mattson, R.H. (2008). Carbamazepine. In J. Engel, and T.A. Pedley TA (eds.) Epilepsy: A comprehensive textbook. Vol. 2. 2nd ed.

pp. 1543-1555. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

French, J.A. (2007). Refractory epilepsy: clinical overview. Epilepsia 48 ; Suppl 1: 3-7.

Fretland, A.J., and Omiecinski, C.J. (2000). Epoxide hydrolases: biochemistry and molecular biology. Chemico-Biological Interactions 129: 41–59.

George Jr., A.L. (2005). Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. J Clin Invest 115(8): 1990–1999.

Grover, S., et al. (2010). Genetic profile of patients with epilepsy on first-line antiepileptic drugs and potential directions for personalized treatment. Pharmacogenomics 11(7), 927–941.

Hassett, C., Aicher, L., Sidhu, J.S., and Omiecinski, C.J. (1994). Human microsomal epoxide hydrolase: genetic polymorphism and functional expression in vitro of amino acid variants. Hum Mol Genet 3: 421–428

Hassett, C., Robinson, K.B., Beck, N.B., and Omiecinski, C.J. (1994a). The Human Microsomal Epoxide Hydrolase Gene (EPHX1): Complete Nucleotide Sequence and Structural Characterization. Genomics 23(2): 433-442.

Heinzen, E.L., et al. (2007). Nova2 interacts with a cis-acting polymorphism to influence the proportions of drug-responsive splice variants of *SCN1A*. Am J Hum Genet 80(5): 876-83.

Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G.J., and Brodie, M.J. (2007). Predictors of pharmacoresistant epilepsy. Epilepsy Res 75: 192-196.

Kerr, B.M., et al. (1994). Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10, 11-epoxide formation. Biochem Pharmacol 47: 1969-1979.

Kitteringham, N.R., Davis, C., Howard, N., Pirmohamed, M., and Park, B.K. (1996). Interindividual and interspecies variation in hepatic microsomal epoxide hydrolase activity: studies with cis-stilbene oxide, carbamazepine 10, 11-epoxide and naphthalene. J Pharmacol Exp Ther 278(3): 1018-1027.

Kudriakova, T.B., Sirota, L.A., Rozova, G.I., and Gorkov, V.A. (1992). Autoinduction and steady-state pharmacokinetics of carbamazepine and its major metabolites. Br J Clin Pharmacol 33(6): 611–615.

Kuo, C.C. (1998). A common anticonvulsant binding site for phenytoin, carbamazepine, and lamotrigine in neuronal Na channels. Mol Pharmacol 54: 712–721.

Kwan, P., and Brodie, M.J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 342: 314–319.

Kwan, P., and Brodie, M.J. (2001). Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia 42: 1255–1260.

Kwan, P., and Sander, J.W. (2004). The natural history of epilepsy: an epidemiological view. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 1376-1381.

Kwan, P., et al. (2008). Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes *SCN1A, SCN2A*, and *SCN3A*: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. Pharmacogenet Genomics 18: 989-998.

Kwan, P., et al. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. Epilepsia 51: 1069-1077.

Lamba, J.K., et al. (2002a). Common allelic variants of cytochrome P450 3A4 and their prevalence in different populations. Pharmacogenetic 12: 121-132.

Lamba, J.K., Lin, Y.S., Schuetz, E.G., and Thummel, K.E. (2002b). Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. Adv Drug Deliv Rev 54: 1271–1294.

Löscher, W., Klotz, U., Zimprich, F. and Schmidt, D. (2009). The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. Epilepsia 50: 1-23.

Lossin, C.A. (2009). Catalog of *SCN1A* variants. Brain Dev 31(2): 114-30.

Lowenstein, D.H. (2008). Seizures and Epilepsy. In D. L. Kasper, E. Braunwald, A. S. Fauci, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, and J. Loscalzo (eds.), Harrison's principles of internal medicine. 17th ed., pp. 2498-2512. New York: The McGraw-Hill.

Mac, T.L., Tran, D. S., Quet, F., Odermatt, P., Preux, P. M., and Tan, C. T. (2007). Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. Lancet Neurol 6: 533-543.

Macdonald, R.L. (2002). Carbamazepine: mechanisms of action. In R.H. Levy, R.H. Mattson, B.S. Meldrum, and E. Perucca (eds.) Antiepileptic drugs. 5th ed. pp. 227-235. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Majumder, P.P. (1998). People of India: biological diversity and affinities. Evol Anthrop 6: 100–110.

Makmor-Bakry, M., Sills, G.J., Hitiris, N., Butler, E., Wilson, E.A., and Brodie, M.J. (2009). Genetic variants in Microsomal epoxide hydrolase influence carbamazepine dosing. Clin Neuropharmacol 32: 205-212.

Manna, I., et al. (2011). A functional polymorphism in the *SCN1A* gene does not influence antiepileptic drug responsiveness in Italian patients with focal epilepsy. Epilepsia 52: 40-44.

Mantegazza, M., Curia, G., Biagini, G., Ragsdale, D.S., and Avoli, M. (2010). Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. Lancet Neurol 9: 413-424.

Mattson, R.H., et al. (1985). Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. N Engl J Med 313: 145–151.

Mattson, M.H. (2005). Combination therapy with antiepileptic drugs: potential advantages and problems. In J. Majkowski, et al. (eds.), Antiepileptic drugs. pp. 16-25. Cambridge: Cambridge University Press.

McLean, M.J., and Macdonald, R.L. (1986). Carbamazepine and 10,11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation

of rapid firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. J Pharmacol Exp Ther 238: 727-738.

McNamara, J.O. (2011). Pharmacotherapy of epilepsy. In L. L. Brunton (ed), Goodman and Gillman's The pharmacological basis of therapeutics. 12th ed, pp.583-607. USA: The McGraw-Hill.

Meng, H., et al. (2011). Effects of *ABCB1* polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy. Epilepsy Behav 21(1): 27-30.

Mohanraj, R., and Brodie, M.J. (2006). Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. European Journal of Neurology 13: 277–282.

Nakajima, Y., et al. (2005). Haplotype structures of *EPHX1* and their effects on the metabolism of carbamazepine-10,11-epoxide in Japanese epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 61: 25-34.

Patsalos, P.N., Fröscher, W., Pisani, F., and van Rijn, C.M. (2002). The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia 43(4): 365-385.

Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T.R., and Feinstein, A.R. (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol 49: 1373-1379.

Pelkonen, O., et al. (2001). Carbamazepine: a blind assessment of CYP-associated metabolism and interactions in human liver-derived in vitro systems. Xenobiotica 31: 321-343.

Perucca, E. (1998). Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined? CNS Drugs 10: 171-179.

Ragsdale, D.S., and Avoli, M. (1998). Sodium channels as molecular targets for antiepileptic drugs. Brain Res Rev 26: 16-28.

Regesta, G., and Tanganelli, P. (1999). Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. Epilepsy Res 34,109–122.

Remy, S., and Beck, H. (2006). Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. Brain 129: 18–35.

Remy, S., et al. (2003). A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. Ann Neurol 53: 469–479.

Sánchez, M.B., et al. (2010). Genetic factors associated with drug-resistance of epilepsy: relevance of stratification by patient age and aetiology of epilepsy. Seizure 19: 93-101.

Seo, T., et al. (2006). *ABCB1* polymorphisms influence the response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients. Pharmacogenomics 7(4), 551–561.

Sisodiya, S.M., and Marini, C. (2009). Genetics of antiepileptic drug resistance. Curr Opin Neurol 22: 150-156.

Spina, E. (2002). Carbamazepine: chemistry, biotransformation, and pharmacokinetics. In R. H. Levy, R. H. Mattson, B. S. Meldrum, and E. Perucca (eds.) Antiepileptic drugs. 5th ed. pp. 236-246. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Staines, A.G., Coughtrie, M. W., and Burchell, B. (2004). N-glucuronidation of carbamazepine in human tissues is mediated by UGT2B7. J Pharmacol Exp Ther 311: 1131–1137.

Steinlein, O.K., et al. (1995). A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Nat Genet 11: 201-203.

Tanaka, E. (1999). Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. J Clin Pharm Ther 24: 339-346.

Tate, S.K., et al. (2005). Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. Proc Natl Acad Sci USA 102: 5507–5512.

Tatro, S.D. (2010). Drug interaction fact. USA: Wolters Kluwer Health.

Thompson, C.H., Kahlig, K.M., and George Jr., A.L. (2011). *SCN1A* splice variants exhibit divergent sensitivity to commonly used antiepileptic drugs. Epilepsia 52: 1000-1009.

Tomson, T., Tybring, G., and Bertilsson, L. (1983). Single-dose kinetics and metabolism of carbamazepine-10,11-epoxide. Clin Pharmacol Ther 33: 58–65.

World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2012). About the ATC/DDD system. [Online]. Available from: http:// www.whocc.no/atcddd/ [2012, April 5 ]

World Health Organization. (2009). Epilepsy [Factsheet] number 999. [Online]. Available from : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ en/index. html [2011, December 1 ]

Wurden, C.J., and Levy, R.H. (2002). Carbamazepine: Interactions with other drugs. In R. H. Levy, R. H. Mattson, B. S. Meldrum, and E. Perucca (eds.), Antiepileptic drugs. 5th ed., pp. 246-261. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Yu, F.H., and Catterall, W.A. (2003). Overview of the voltage-gated sodium channel family. Genome Biol 4:207.

Zimprich, F., et al. (2008). A functional polymorphism in the *SCN1A* gene is not associated with carbamazepine dosages in Austrian patients with epilepsy. Epilepsia 49: 1108–1109.

# ภาคผนวก

# ภาคผนวก ก
# เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

**คณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก**

317 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

รหัสโครงการ : Q001h/54

ชื่อโครงการวิจัย : ความสัมพันธ์ของความผันแปรในยีน SCN1AและEPHX1กับการตอบสนองต่อยาคาร์บามาซีพีน ในผู้ป่วยโรคลมชักชาวไทย

เลขที่โครงการวิจัย : -

ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัย : น.ส.ชนิษฐา ทวนไหลง

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารรับรอง : 1. แบบรายงานการส่งโครงร่างการวิจัยครั้งแรก
2. โครงร่างการวิจัยฉบับภาษาไทย
3. เอกสารชี้แจงข้อมูลและหนังสือแสดงความยินยอม
4. ประวัติผู้วิจัย

วันที่อนุมัติให้ทำการวิจัย : 27 มกราคม 2554
วันสิ้นสุดการรับรอง : 26 มกราคม 2555

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบโดยสอดคล้องกับแนวปฏิบัญญา เฮลซิงกิ และ แนวปฏิบัติ ICH GCP จากคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก

✓

พันเอกหญิง เยาวนา ธนะทัสน์
ประธานคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

พ.อ. ศิรพงษ์
พันเอกสมพล อนันต์น้ำเจริญ
เลขานุการคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

# ภาคผนวก ข
# สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

**รายการสารเคมีและบริษัทผู้ผลิต**

| สารเคมี | บริษัทผู้ผลิต |
|---|---|
| Erythrocyte lysis buffer | QIAGEN, Germany |
| QIAamp DNA Blood Mini Kit | QIAGEN, German |
| Phosphate Buffer Saline (PBS) | เตรียมขึ้นเอง |
| Taqman Genotyping assay (rs3812718, rs1051740 , rs2234922) | Applied Biosystem, USA |
| Taqman Universal PCR Master Mix without UNG | Applied Biosystem, USA |
| DNAse free water | AppliChem, Germany |

**รายการอุปกรณ์และเครื่องมือและบริษัทผู้ผลิต**

| อุปกรณ์และเครื่องมือ | บริษัทผู้ผลิต |
|---|---|
| $K_3$EDTA tube | BD vacutainer, USA |
| Serum vacutainer tube | BD vacutainer, USA |
| เครื่อง centrifuge Hermle Z383K | Hermle Labortechnik Gmbh, Germany |
| เครื่อง centrifuge Mikro 120 | Hettich Zentrifugen, USA |
| เครื่อง Vortex mixer | Labnet International Inc., USA |
| เครื่อง NanoDropTM 1000 Spectrophotometer | Thermo Scientific, USA |
| MicroAmp Optical 96-well reaction plate | Applied Biosystems, USA |
| MicroAmp Optical Adhesive Film kit | Applied Biosystems, USA |
| StepOnePlus™ Real-Time PCR Systems | Applied Biosystems, USA |

# ภาคผนวก ค
# ระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

## ระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

ในการประเมินการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยานั้นสิ่งที่ต้องคำนึงคือ ระดับนัยสำคัญทางคลินิกของอันตรกิริยาระหว่างยา (significance) ระดับความรุนแรงของอันตรกิริยา (severity) และหลักฐานหรือเอกสารยืนยัน (documentation) การกำหนดระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจะกำหนดเป็นตัวเลขเรียงลำดับตั้งแต่ 1-5 ตามระดับของความรุนแรงของอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้น และหลักฐานหรือเอกสารยืนยันประกอบ (Tatro, 2010) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 24

**ตารางที่ 24** แสดงระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

| ระดับนัยสำคัญ | ระดับความรุนแรง | ระดับของหลักฐานยืนยัน |
|---|---|---|
| 1 | Major | Suspected or > |
| 2 | Moderate | Suspected or > |
| 3 | Minor | Suspected or > |
| 4 | Major/ Moderate | Possible |
| 5 | Minor | Possible |
| | Any | Unlikely |

**หมายเหตุ** Suspected or > หมายถึง มีเอกสารยืนยันแบบ suspected หรือ probable หรือ established

การกำหนดระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา แบ่งเป็น 5 ระดับ ดังนี้

- ระดับนัยสำคัญระดับที่ 1 (sig.1) คือ มีความรุนแรงในระดับมาก (major) และมีเอกสารยืนยันแบบ suspected หรือ probable หรือ established
- ระดับนัยสำคัญระดับที่ 2 (sig.2) คือ มีความรุนแรงในระดับปานกลาง (moderate) และมีเอกสารยืนยันแบบ suspected หรือ probable หรือ established
- ระดับนัยสำคัญระดับที่ 3 (sig.3) คือ มีความรุนแรงในระดับน้อย (minor) และมีเอกสารยืนยันแบบ suspected หรือ probable หรือ established

- ระดับนัยสำคัญระดับที่ 4 (sig.4) คือ มีความรุนแรงในระดับ major หรือ moderate และมีเอกสารยืนยันแบบ possible
- ระดับนัยสำคัญระดับที่ 5 (sig.5) คือ มีความรุนแรงในระดับ minor และมีเอกสารยืนยันแบบ possible หรือ มีความรุนแรงในระดับใดก็ได้ (any) และมีเอกสารยืนยันแบบ unlikely

**Severity**: การประเมินความรุนแรงของอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้น โดยแบ่งความรุนแรงได้เป็น 3 ระดับ ดังนี้

- Major: ผลของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจะก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต หรือเป็นสาเหตุของความเสียหายอย่างถาวร
- Moderate: ผลของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลวลง ทำให้ต้องการการรักษาเพิ่มขึ้น ต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล หรืออยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น
- Minor: ผลของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นน้อย เพียงก่อให้เกิดความรำคาญ ทั้งนี้ต้องไม่รบกวนผลการรักษาที่ต้องการ ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาเพิ่มเติม

**Documentation**: หมายถึง หลักฐานหรือเอกสารยืนยันประกอบ ให้มีความมั่นใจยิ่งขึ้นว่ามีอันตรกิริยาระหว่างยาเกิดขึ้นจริง แนวทางการกำหนดระดับ documentation มีดังนี้

- Established หมายถึง พิสูจน์ได้ว่าเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจริง โดยมีการศึกษาควบคุมแน่นอน หรือมีผลทำให้พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เปลี่ยนไป ซึ่งยืนยันโดยผลการศึกษาในคน ผลจากอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเปลี่ยนแปลงไป มีลักษณะทางคลินิกสนับสนุนการเกิดอันตรกิริยา
- Probable หมายถึง น่าจะใช่อันตรกิริยาระหว่างยา แต่ยังไม่ได้มีการพิสูจน์ทางคลินิก เป็นอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งพิสูจน์ได้และมีผลมากพอ ทำให้ระดับยาในพลาสมาเปลี่ยนแปลง และอาจทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาเปลี่ยนแปลงไป หรือมีการทดลองยืนยันได้ในสัตว์ทดลอง ในกรณีที่ไม่อาจทำการศึกษาแบบควบคุมในมนุษย์ได้

- Suspected หมายถึง อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ มีข้อมูลบ้างแต่ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีก เป็นอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกิดขึ้นจากการศึกษาแบบควบคุม แม้คาดว่าจะทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเปลี่ยนแปลง แต่ไม่มีการสรุปแน่ชัด เนื่องจากไม่มีผลของการเปลี่ยนแปลงระดับยาในพลาสมา หรือมีรายงานการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาจากหลายๆ การศึกษา
- Possible หมายถึง อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ แต่มีข้อมูลจำกัด แม้มีอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์แต่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่อาจทำนายได้ว่าจะเป็นผลจากการตอบสนองของยา หรือข้อมูลที่แสดงฤทธิ์การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชวิทยามีจำกัด
- Unlikely หมายถึง ยังสงสัย อาการทางคลินิกเปลี่ยนไปไม่ชัดเจน มีอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ แต่ผลทางเภสัชวิทยาที่เปลี่ยนแปลงไม่น่าจะใช่ หรือเอกสารที่ยืนยันได้ไม่มีคุณภาพหรือไม่อาจใช้พิสูจน์ได้ หรือแม้จะมีรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา แต่ผลของการศึกษาแบบควบคุมขัดแย้งกับอาการทางคลินิก

# ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวขนิษฐา ทวนไธสง เกิดวันที่ 28 กุมภาพันธ์ 2523 ที่กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับสอง จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร เมื่อปีการศึกษา 2544 จากนั้นเข้ารับราชการตำแหน่งเภสัชกร ที่โรงพยาบาลบ้านเขว้า จังหวัดชัยภูมิ เป็นเวลา 1 ปี โรงพยาบาลเนินมะปราง จังหวัดพิษณุโลก เป็นเวลา 1 ปี และโรงพยาบาลบางระกำ จังหวัดพิษณุโลก เป็นเวลา 5 ปี และได้เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยา ที่คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2552 ผลงานที่ได้นำเสนอ ได้แก่ “Association of *EPHX1* Polymorphism and Clinical Factors with Carbamazepine Responsiveness in Thai Patients with Epilepsy” นำเสนอในรูปแบบโปสเตอร์ และได้รับรางวัลรองชนะเลิศอันดับสาม ในงานประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 34 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ณ คณะทันตแพทย์ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ระหว่างวันที่ 22-24 มีนาคม 2555